

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АМЕРГУЛОВА СВЕТЛАНА БОРИСОВНА

**ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У
ДЕТЕЙ С ПЕРОРАЛЬНЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ХИМИЧЕСКОЙ
ЭТИОЛОГИИ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чугунова Ольга Леонидовна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Современные представления о развитии токсической нефропатии и острого повреждения почек у детей с отравлениями различными химическими веществами. Обзор литературы.....	12
1.1. Формирование токсической нефропатии и нарушений функций почек у детей с отравлениями химической этиологии.....	12
1.2. Современные представления об остром повреждении почек.....	17
1.3. Связь острого повреждения почек и хронической болезни почек.....	27
1.4. Маркеры острого повреждения почек: липокалин - 2, молекула повреждения почек-1, цистатин С.....	29
ГЛАВА 2. Общая характеристика больных и методы исследования.....	37
2.1. Дизайн исследования, характеристика групп пациентов.....	37
2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика.....	39
2.3. Статистическая обработка данных.....	41
ГЛАВА 3. Результаты собственных наблюдений.....	43
3.1. Оценка результатов исследования предварительного этапа	43
3.1.1. Отравления уксусной эссенцией.....	44
3.1.2. Отравления гипотензивными средствами.....	45
3.1.3. Отравления НПВС.....	45
3.1.4. Отравления барбитуратами и психотропными средствами.....	46
3.1.5. Отравления алкоголем.....	47
3.1.6. Отравления детергентами.....	47
3.1.7. Отравления деконгестантами.....	48
3.1.8. Отравления продуктами горения.....	48
3.2. Результаты собственных наблюдений за детьми с пероральными отравлениями химической этиологии.....	49
3.2.1. Пероральные отравления уксусной эссенцией.....	49
3.2.2. Пероральные отравления нестероидными противовоспалительными средствами	53

3.2.3. Отравления нейролептиками.....	57
3.2.4. Отравления алкоголем.....	60
3.2.5. Отравления продуктами горения.....	62
3.2.6. Отравления феназепамом.....	63
3.2.7. Отравления веществами прижигающего действия (детергентами).....	65
3.2.8. Отравления сосудосуживающими (назальными) средствами.....	68
3.2.9. Отравления гипотензивными средствами.....	70
ГЛАВА 4. Прогностическое значение маркеров острого повреждения почек в зависимости от вида вещества, вызвавшего токсическое поражение.....	72
ГЛАВА 5. Значение уровня в моче NGAL, KIM-1 и цистатина С для ранней диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии.....	90
ГЛАВА 6. Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших пероральные отравления химической этиологии.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

В последние десятилетия в России и странах Западной Европы ежегодно регистрируются 2-3 случая отравления на 1000 человек детского возраста, а число летальных исходов от химических отравлений у детей занимает 4-е место, уступая по численности травмам, ожогам, утоплениям и превышает общее число погибших от детских инфекций (Баранов А.А., 2007; Лужников Е.А., 2012). Около 3% всех случаев госпитализаций детей приходится на отравления различными химическими веществами и лекарственными препаратами (Чемоданова М.А., 2012).

Широкое использование химических веществ и лекарственных препаратов, обладающих нефротоксичностью, способных вызывать гемодинамические нарушения и оказывать прямое негативное воздействие на органы мочевой системы, может приводить к нарушению функционального состояния почек различной степени тяжести (Bronstein A.C. et al., 2010).

Высокая частота поражения почек, обусловленная действием нефротоксичных средств, привела к включению в МКБ-10 шифра N 14 тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарственными средствами и тяжелыми металлами различных нозологических групп, которые в международной терминологии обозначаются как тубулоинтерстициальный нефрит (Батюшин М.М. и др., 2009; Чемоданова М.А., 2012; Menon S. et al., 2014; Schaffzin J., 2014).

Нередко токсическое поражение почек, как у детей, так и у взрослых пациентов сопровождается развитием острого повреждения почек (ОПП). ОПП, в том числе, индуцированное нефротоксическими воздействиями, играет ведущую роль в прогрессировании стойких нарушений функций почек у детей различного возраста и, зачастую, определяет прогноз (Joyse E.L. et al., 2017).

Степень разработанности темы

При изучении токсической нефропатии у детей с отравлениями химическими веществами, мочевого синдром выявлялся в 39,5% случаев, характер и степень его выраженности отражали тяжесть токсической нефропатии (В.Г. Пищулина, 1987).

В исследовании М.А. Чемодановой (2012) ОПП развилось в 50,7% случаев отравлений химическими веществами. Диагностика ОПП при этом основывалась на оценке клинических симптомов: интоксикации, лихорадки, абдоминального болевого синдрома, артериальной гипертензии, отечного синдрома и оценке диуреза.

В течение последних 10 лет широко исследуются ранние маркеры ОПП в сыворотке крови и в моче (Coca S.G., 2008; Смирнов А.В., 2015; Tomotaki S., 2017). Установлено, что мочевого КИМ-1 (молекула почечного повреждения) значительно повышался при остром канальцевом некрозе (Han WK, 2002), ОПП, индуцированном действием нефротоксических веществ (Ichimura T., 2004), являлся предиктором риска летальности и необходимости проведения диализа (Liangos O., 2009, Koyner SL., 2010, Liang XL., 2010). Однако, пороговое значение экскреции КИМ-1 на сегодняшний день не установлено (Пролетов Я. Ю. и соавт., 2017).

Концентрация цистатина С в моче повышалась при остром тубулярном некрозе (Conti M., 2006), в то же время при развитии ОПП легкой и среднетяжелой степени, не требующих диализа, уровень цистатина С в моче являлся менее чувствительным маркером по сравнению с его значениями в сыворотке крови (Liangos O. 2009; Koyner JL., 2010; Nejat M. 2010; Soto K., 2010).

Среди ранних маркеров ОПП наиболее изученным является NGAL (липокалин-2). Доказано, что у детей с гемолитико – уремическим синдромом повышается концентрация NGAL в моче (Trachtman H., 2006). Выявлена корреляционная связь между экскрецией липокалина и цистатина С в моче и выраженностью атрофии канальцев почек при хроническом гломерулонефрите (Пролетов Я. Ю. и соавт., 2017). Контроль NGAL в моче в динамике может являться

маркером функций почек у пациентов, получающих лечение нефротоксичными препаратами (Wasilewska A., 2010).

Уровень NGAL и KIM-1 в моче и крови может быть более специфичным и чувствительным по сравнению с альбуминурией, и является маркером прогрессирования ХБП (Volignano D., 2008; Еремеева А.В., Длин В.В., 2018).

Исследований, посвященных изучению диагностической значимости ранних маркеров ОПП у детей с отравлениями химической этиологии ранее не проводилось.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии на основании изучения нарушений функций почек.

Задачи исследования

1. Установить частоту развития острого повреждения почек у детей с отравлениями химическими веществами: уксусной эссенцией, нейролептиками, нестероидными противовоспалительными средствами, детергентами, алкоголем, деконгестантами, феназепамом, гипотензивными препаратами и продуктами горения.

2. Определить диагностическое значение липокалина - 2 (NGAL) в моче для раннего выявления острого повреждения почек у детей с отравлениями различными химическими веществами.

3. Выявить диагностическое значение молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) в моче для раннего выявления острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии.

4. Оценить диагностическое значение цистатина С в моче для раннего выявления острого повреждения почек у детей с отравлениями различными химическими веществами.

5. Разработать алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших пероральные отравления химической этиологии.

Научная новизна результатов исследования

Впервые у детей с пероральными отравлениями химической этиологии для ранней диагностики острого повреждения почек было проанализировано количественное значение биомаркеров: липокалина-2 (NGAL), молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), цистатина С в моче.

Впервые, благодаря применению в диагностике маркеров ОПП было установлено, что у 26,6% больных (у 32 детей из 120), перенесших химическое отравление, с первых часов заболевания развивается острое повреждение почек еще до появления азотемии (уровень мочевины и креатинина сыворотки крови в первые двое суток от начала заболевания не превышал норму в 99,2% случаев).

Впервые установлена диагностическая значимость уровня NGAL и KIM-1 в моче для раннего выявления острого повреждения почек у детей с различными отравлениями химической этиологии тяжелой и среднетяжелой степени.

Установлено, что наиболее значимым маркером для ранней диагностики ОПП является NGAL, особенно при отравлениях НПВС и нейролептиками. При отравлениях детергентами и уксусной эссенцией выявлялось повышение в моче KIM-1.

Разработан алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших пероральные отравления химическими веществами.

Теоретическая и практическая значимость работы

В 100% случаев у детей с повышением в моче NGAL и/или KIM-1 в 1-е сутки отравления, на 3-и сутки выявлялась азотемия. Следовательно, определение биомаркеров – NGAL и KIM-1 в моче позволяет своевременно верифицировать острое повреждение почек, развившееся вследствие воздействия токсического агента у детей с отравлениями химической этиологии.

Обнаружение у детей с различными химическими отравлениями высокого уровня маркеров ОПП в моче еще до выявления азотемии, свидетельствует о высоком риске развития нарушений функций почек и требует исключения применения нефротоксичных препаратов, а также назначения терапии, направленной на предотвращение ухудшений функции почек и снижение риска развития хронической болезни почек (ХБП).

Разработан алгоритм ранней диагностики ОПП и динамического наблюдения детей в катамнезе с целью оценки функций почек после перенесенных пероральных отравлений химической этиологии.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе отделения токсикологии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы. Выполнены ретроспективное и проспективное исследования лабораторных маркеров нарушения функций почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии средней и тяжелой степени тяжести различными химическими веществами, которые включали в себя анализ 500 архивных историй болезни детей за период с 1990 по 2015 гг. и результаты обследования 120 пациентов за период 2015-2016 гг. Для оптимизации диагностики ОПП применялся комплекс клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных исследований, включавших определение в моче ранних биомаркеров ОПП и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота острого повреждения почек на фоне перорального отравления химической этиологии достигает 26,6%. Среди пациентов, развивших ОПП, преобладали дети с отравлениями НПВС (55,5% пациентов данной группы сформировали ОПП), нейролептиками (30%), уксусной эссенцией (27,7%), веществами прижигающего действия (33,3%).

2. Современные ранние лабораторные маркеры острого повреждения почек – липокалин-2 (NGAL) и молекула повреждения почек-1 (KIM-1), исследуемые в

моче, являются более информативными, чем креатинин сыворотки крови и позволяют диагностировать острое повреждение почек уже в 1-е сутки у детей с пероральными отравлениями химической этиологии, что на двое суток раньше, чем выявляется азотемия, изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и ультразвуковой картины почек с признаками нарушений почечной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерометрии. При отравлениях нейролептиками и НПВС наиболее информативным оказался уровень NGAL в моче, а прижигающими ядами (детергентами) и уксусной эссенцией – KIM-1 в моче. Цистатин С, исследуемый в моче, не является достоверно информативным маркером для диагностики острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химическими веществами.

3. Дети с ОПП, развившимся вследствие перорального отравления химической этиологии средней и тяжелой степени, на момент выписки из стационара сохраняют признаки нарушения функций почек и нуждаются в дальнейшем наблюдении в динамике не менее 1 года с оценкой мочевого синдрома, биохимических показателей крови и мочи, расчетом СКФ по формуле Шварца и проведении ультразвукового исследования (УЗИ) почек с доплерографией сосудов почек.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Группы пациентов, представленные в диссертации, репрезентативны, объемы выборок достаточны. В исследовании использованы комплексные методы диагностики, статистическая обработка данных производилась с применением компьютерного обеспечения и актуальных статистических методов. Полученные данные, сделанные выводы и рекомендации достоверны.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2016), Российской конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается» (Санкт-Петербург, 2016), XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии

в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2017), XIV Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2017), нефрологической секции Московского общества детских врачей (Москва, 2017), XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018), XV Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2018).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу токсикологического и нефрологического отделений ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москвы (гл. врач – Чубарова А.И.); Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ Св. Владимира (гл. врач – Заворохин С.И.), используются во время подготовки ординаторов и аспирантов на кафедре госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Шумилов П.В.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 - физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; 6 - внутренние болезни у детей; 7 - интенсивная терапия и реанимация паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личное участие автора

Автором лично выполнен анализ литературы по теме работы, проведен сбор анамнеза, осмотр, курация больных, забор мочи и подготовка образцов к исследованию, заполнение карты первичной документации. Полученные данные были статистически обработаны с использованием современных компьютерных

программ. Также автором лично были подготовлены все публикации по теме исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 3 работы, из них 3 статьи – в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы и приложения.

Список использованной литературы включает 154 источника, в том числе, 23 отечественных и 131 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 75 таблицами, 6 рисунками, содержит 9 приложений.

ГЛАВА 1. Современные представления о развитии токсической нефропатии и острого повреждения почек у детей с отравлениями различными химическими веществами (обзор литературы)

1.1. Формирование токсической нефропатии и нарушений функций почек у детей с отравлениями химической этиологии

В большинстве стран мира отмечается постоянное увеличение бытовых (случайных и преднамеренных) отравлений химическими веществами. По данным ВОЗ миллионы человек в странах мирового сообщества подвергаются острым отравлениям различными химическими веществами и составляют 15-20% от всего числа пациентов, поступающих в стационар по экстренным показаниям [1,16]. При этом, острые отравления у детей занимают одно из первых мест среди несчастных случаев и характеризуются высоким процентом летальности [8,9]. Кроме того, острые химические отравления представляют серьезную угрозу для всех стран, население которых имеет возможность применения множества фармакологических препаратов и химических соединений. В специальном докладе Всемирного Банка (2005), который был посвящен проблеме демографической ситуации в РФ, сказано, что одними из основных причин заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности являются неинфекционные заболевания и травмы (в том числе, химические) [9,153].

Пероральные отравления различными химическими веществами, как случайные, так и преднамеренные, являются одной из причин гибели детей в возрасте до 17 лет. К смерти в подобных случаях приводит выраженная экзогенная интоксикация и развивающееся на этом фоне тяжелое нарушение функционального состояния органов и систем. В исследовании, проведенном Е. А. Лужниковым и др. (2011), основанном на изучении 16095 клинических случаев отравлений детей, госпитализированных в отделение токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы, показано, что 5,6% всех случаев отравлений приходится

на детей до года, 47,8% – на возраст 1-3 года, 11,1% – на детей в возрасте 4-7 лет, 35,5% – на возраст 8-15 лет. В свою очередь, по данным американской ассоциации центров отравлений в США среди детей и подростков до 19 лет происходит около 1,5 млн. случаев отравлений в год, из которых 53% отмечается у детей до 6 лет. Среди всех отравлений 47% – лекарственные [13]. Острые отравления у детей могут быть вызваны фармацевтическими препаратами, алкоголем (напитками, содержащими этиловый спирт), веществами бытовой химии, нередко сопровождаются интоксикацией различной степени выраженности и при неадекватной или запоздалой медицинской помощи могут привести к летальному исходу.

Первый пик отравлений приходится на младший возраст – 1-3 года, что обусловлено большой любознательностью детей раннего возраста. В дошкольном возрасте (4-7 лет) частота случаев отравлений уменьшается, что объясняется появлением чувства опасности и внимательности. Второй пик наблюдается в возрасте 8-15 лет, среди которых большая часть случаев отравлений развивается у школьников старших классов. В данной группе отравления носят как случайный, так и преднамеренный характер [7]. Распространенность и частота отравлений обусловлены широким применением химических веществ различного характера, что, в свою очередь, определяет актуальность изучения последствий отравлений, вызванную многообразием этиологической структуры, быстрым развитием клинических проявлений и критических состояний, требующих неотложного оказания квалифицированной медицинской помощи в отделениях токсикологии и/или интенсивной терапии и реанимации [14,22].

Среди факторов, определяющих рост острых отравлений, наиболее частыми оказывается влияние напряженности условий жизни, потребность в приеме успокаивающих средств, а также плохо контролируемая продажа многих лекарств на фоне резкого увеличения их производства и рекламы. Одной из причин острых отравлений является самоотравление, как вследствие случайного приема, так и преднамеренного в связи с суицидальной попыткой или с целью самолечения. У

детей младшего возраста отравления обычно непреднамеренные и связаны с неправильным хранением лекарственных препаратов и химических веществ [12].

Также необходимо учитывать и возрастные особенности детей (у детей 1-3 лет рН желудка более щелочная и составляет 2,5-1,5 только к 3 годам, тонкая слизистая желудка с обильным кровоснабжением, время эвакуации из желудка, незрелость ферментативных систем и др.), что в свою очередь может усиливать степень и время интоксикации [13]. С точки зрения патогенеза, острое отравление следует рассматривать как химическую травму, в ответ на которую в организме человека развивается отклонение гомеостаза, в том числе, нарушение функций почек и формирование токсической нефропатии [20]. Анатомо – физиологические особенности детей (повышенная чувствительность, несовершенство адаптивных процессов и защиты, а также процессов биотрансформации) обуславливают особую уязвимость этой группы пациентов к острому химическому воздействию и течению заболевания [3,23].

По данным Е.А. Лужникова и др. (2013) частота развития нефропатии при отравлениях достигает 30%, а ввиду того, что многие токсичные вещества обладают прямым нефротоксическим действием, даже небольшая концентрация для ребенка может стать достаточной для развития токсической нефропатии.

Отравление, т.е. прием лекарственных средств в заведомо высоких дозах, также может сопровождаться развитием острого повреждения почек (ОПП).

Патогенез поражения почек токсичными веществами, в том числе, и лекарственными, довольно сложен. В основе его лежат прямое нефротоксическое действие, нарушение почечного кровообращения, гипоксия почечной ткани, иммунологические нарушения [22].

Токсическая нефропатия – заболевание невоспалительного характера, являющееся следствием острой экзогенной интоксикации, характеризующееся повреждением всей системы нефрона и нарушением функций фильтрации, секреции и реабсорбции. Токсическое поражение почек может проявляться в виде как острого, так и хронического интерстициального нефрита, гломерулонекроза,

канальцевого некроза, а также в виде острого повреждения почек (ОПП), в том числе, в крайней степени – острой почечной недостаточности [13,20].

Токсическую нефропатию можно диагностировать, выявив снижение почасового диуреза, стойкие изменения относительной плотности мочи, нарастание креатинина и мочевины в крови, а также изменение осадка мочи. Протеинурия в острой фазе редко бывает выраженной [20]. Частота развития токсической нефропатии зависит от вида токсичного агента, вызвавшего отравление, степени тяжести отравления, возраста ребенка, времени оказания специализированной помощи [13]. Токсические поражения почек можно условно поделить на два основных типа: специфические (непосредственное поражение почек нефротропными химическими веществами) и неспецифические (возникающие вследствие общей патологической ответной реакции почек на химическую травму) [9].

Токсическая нефропатия легкой степени может проявляться абактериальной лейкоцитурией (до 40 в п/зр), эритроцитурией (от единичной до 12-15 в п/зр), незначительной протеинурией (до 0,25 г/л), а также увеличением активности ферментов мочи (щелочной фосфатазы - ЩФ, гаммаглутамилтрансферазы - ГГТ). Токсическая нефропатия среднетяжелой степени проявляется более выраженным мочевым синдромом (лейкоцитурия до 60-80 в п/зр, эритроцитурия до 50-60 в п/зр, протеинурия до 0,3 г/л), а также значительной ферментурией. Тяжелая степень токсической нефропатии может характеризоваться выраженной протеинурией, лейкоцитурией и эритроцитурией, покрывающей все поля зрения, в биохимическом анализе мочи отмечается снижение экскреции аммиака, кальция, фосфора, калия, что является признаком тубулярного поражения [13]. Сегодня проявления токсической нефропатии можно отнести к варианту острого повреждения почек, развившегося вследствие отравления химическим веществом. Классификация лекарственного ОПП основана на механизмах повреждения почек (таблица 1) [112,119]. Прямая нефротоксичность – это повреждение канальцевого эпителия, интерстициальный нефрит, повреждение клубочка или обструктивная уропатия

(блокада канальцев кристаллами), а опосредованная (непрямая) нефротоксичность обусловлена снижением перфузии почки.

Таблица 1 – Нефротоксическое воздействие лекарств (по: Perazella M.A., 2010; Nolin T.D.et al., 2010)

Тип нефротоксического воздействия	Препараты, вызывающие ОПП по этому типу
Гемодинамическое ОПП	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы кальцинейрина, вазопрессоры
Повреждение канальцевого эпителия и острый тубулярный некроз	Антибактериальные препараты, рентгеноконтрастные вещества, аминогликозиды, препараты платины, амфотерицин, ингибиторы кальцинейрина, адефовир/цидофовир/тенофовир, пентамидин, фоскарнет, золедронат
Осмотическая нефропатия	Рентгеноконтрастные вещества, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)
Кристаллическая нефропатия	Антиретровирусная терапия высокой активности, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, индинавир, фоскарнет, метотрексат
Нефрокальциноз	Растворы фосфата натрия
Некроз почечного сосочка	НПВС
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики (пенициллины, ципрофлоксацин), НПВС, ингибиторы протонной помпы, H ₂ -блокаторы, антиконвульсанты, петлевые диуретики
Хронический интерстициальный нефрит	Циклоспорин, препараты лития
Гломерулярные болезни	иАПФ (гломерулонефрит), гидралазин (васкулит); препараты лития, НПВС, памидронат, препараты золота
Васкулиты и тромбозы почечных сосудов	Гидралазин, аллопуринол, пеницилламин, гемцитабин, митомицин С, метамфетамины, ингибиторы кальцинейрина

Опыты на животных показывают, что ОПП вызывает провоспалительный ответ с повышением уровня провоспалительных цитокинов, в том числе, фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ)1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 [79].

1.2. Современные представления об остром повреждении почек

С конца прошлого столетия в клинической медицине чаще преобладал термин «острая почечная недостаточность», обозначающий синдром, основной характеристикой которого являлась аккумуляция продуктов метаболизма – в первую очередь, креатинина и мочевины (азотемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и др.), сопровождающийся, обычно, олиго/анурией с задержкой натрия и воды, а также развитием сердечно - сосудистых, легочных, желудочно-кишечных, неврологических, гематологических и других осложнений [28].

Термин «острое повреждение почек» в настоящее время заменил ранее используемый термин «острая почечная недостаточность (ОПН)», оставив ОПН только для обозначения самых тяжелых случаев ОПП [72]. ОПП определяется как внезапное снижение функции почек, приводящее к нарушению экскреции конечных продуктов метаболизма, регуляции водно-электролитного баланса и кислотно – щелочного состояния [38]. Острое повреждение почек нередко является осложнением различной соматической патологии у детей в стационарах. В развитых странах его частота особенно возрастает. Это обусловлено нарастанием частоты системных аутоиммунных заболеваний и/или современными методами лечения, которое включает, в том числе, назначение нефротоксических препаратов [27,81,85]. По последним данным, ОПП отмечается у 27% детей в отделениях интенсивной терапии и, по крайней мере, у 5% детей, находящихся в менее критическом состоянии [32,74]. Замечено, что наличие у больного ОПП ухудшает ближайший прогноз, а у детей, развивших ОПП во время госпитализации, выше смертность, увеличивается срок пребывания в стационаре, длительность необходимой поддержки дыхания (ИВЛ) [34,38,74,138]. Эпидемиологические

данные свидетельствуют о том, что даже незначительное, обратимое ОПП, может приводить к серьезным клиническим последствиям, в том числе, к повышенному риску летального исхода [99,102,133,147].

Острое повреждение почек – понятие, вошедшее в медицинскую терминологию относительно недавно, но успевшее повсеместно заменить термин «острая почечная недостаточность» и его следует рассматривать как совокупность механизмов, ведущую к повреждению различных структур почки и, как следствие, дисфункции органа в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции [11]. Развитие ОПП характеризуется быстрым (часы, дни), потенциально обратимым повреждением почечной паренхимы различной этиологии. Классификации ОПП отражают процесс последовательного нарастания острого поражения почек от минимальных изменений и снижения почечной функции вплоть до ее полной потери [82]. Развитие ОПП можно понимать как совокупность механизмов, обусловленных повреждением различных структур почки и приводящих к нарушению функций органа, в первую очередь, в результате снижения процессов клубочковой фильтрации с последующими нарушениями системного гомеостаза.

Структурные изменения, возникающие на клеточно-молекулярном уровне, представляют собой своего рода ответ на патологическое воздействие (ишемию, воспаление, токсины и др.) [47,55]. Основные клинические проявления острого повреждения почек связаны с развитием функциональных нарушений. Дисфункция органа при ОПП вызвана преимущественно снижением процессов экскреции ионов и низкомолекулярных продуктов. В основе этого лежит снижение клубочковой фильтрации – основного механизма реализации экскреторных процессов, осуществляемых почками и касающихся выведения воды, ионов, низкомолекулярных продуктов экзогенного и эндогенного происхождения.

Нарушения клубочковой фильтрации, формирующиеся в результате прямого повреждения почечной ткани и дисрегуляции в ней, занимают центральное место в патогенезе ОПП [43]. По результатам исследований последних лет можно сделать вывод, что ОПП является широкомасштабной, общемировой медико-социальной

проблемой. В общей популяции развитие ОПП достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [125].

В 2002 г. были предложены критерии RIFLE для определения ОПП и его стадий. Аббревиатура RIFLE обозначает три градации ОПП по увеличению тяжести острой дисфункции почек (*Risk* – риск; *Injury* – повреждение; *Failure* – недостаточность; соответственно R, I и F). Классифицировались стадии на основании оценки динамических изменений уровней креатинина сыворотки.

Также выделялись еще две градации ОПП на основании оценки продолжительности потери почечной функции – стадии L и E соответственно (*Loss* – утрата и *End-stage renal disease* – терминальная стадия почечной недостаточности (тПН)). Термин *Loss* (утрата) характеризует наличие персистирующей почечной недостаточности более 4 недель, а термин *End-stage renal disease* – персистирующую почечную недостаточность более 3 месяцев (таблица 2) [90,103,115,131].

Таблица 2 – Критерии стратификации тяжести острого повреждения почек в соответствии с RIFLE-критериями (2002)

Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	↑SCr* в 1,5 раза или ↓ СКФ на 25%	<0,5 мл/кг/час ≥ 6 часов
Повреждение	↑SCr в 2 раза или ↓ СКФ на 50%	<0,5 мл/кг/час ≥ 12 часов
Недостаточность	↑SCr в 3 раза или ↓ СКФ на 75% или Scf ≥ 354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12 часов
Потеря функции почек	Стойкая острая почечная недостаточность (ОПН); полная потеря почечной функции > 4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	Терминальная почечная недостаточность (тПН) > 3мес	

Примечание: SCr* - креатинин сыворотки крови

Таким образом, ОПП в терапевтической практике определяется как повышение уровня креатинина в сыворотке крови (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов; повышение SCr более, чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем; объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов [90].

В 2004 г. участниками группы ADQI, являющимися представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN, NKF) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine), была предложена концепция острого повреждения почек (acute kidney injury – AKI). При этом, ОПП рассматривалось, как более широкое понятие, чем ОПН. Там же была создана группа экспертов различных специальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), которая впоследствии проводила дальнейшую разработку проблем ОПП.

Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г. и в них говорилось о диагностических критериях и стратификации тяжести ОПП (таблица 3) [35,90]. В представленной классификации имеет место 3 стадии тяжести ОПП, а исходы (L и E по шкале RIFLE) выделены за рамками классификации по AKIN. Динамика показателей учитывается за 48 часов, что делает данную классификацию удобной для реаниматологов (тогда как шкала RIFLE оценивает динамику за 7 суток).

Таблица 3 – Стадии острого почечного повреждения по AKIN (2007)

Стадии	Критерии, основанные на SCr	Критерии, основанные на объеме мочи
1	\uparrow Scr на ≥ 26 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базового	$< 0,5$ мл/кг/час в течение более чем 6 часов
2	\uparrow Scr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	$< 0,5$ мл/кг/час в течение более чем 12 часов
3	\uparrow Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или Sc ≥ 350 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	$< 0,3$ мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 часов

С 2007 г. принята модифицированная детская шкала – pRIFLE, необходимая для определения сроков начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) (таблица 4) [15,91,94,118].

Таблица 4 – Критерии стратификации тяжести острого повреждения почек в соответствии с pRIFLE (2007)

Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	Снижение СКФ* на 25%	<0,5 мл/кг/час x 8 часов
Повреждение	Снижение СКФ на 50%	<0,5 мл/кг/час x 16 часов
Недостаточность	Снижение СКФ на 75% или ↓СКФ <30 мл/мин/1,73м ²	<0,3 мл/кг/час x 24 ч или анурия в течение 12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции > 4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	тПН > 3 месяцев	

*Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, которая рассчитывается по формуле Шварца

Для выделения стадий ОПН в детском возрасте данная шкала учитывает степень снижения скорости клубочковой фильтрации и диуреза.

Формула Шварца для определения СКФ у детей:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \mathbf{K} \cdot \text{Рост (см)} \cdot \mathbf{88,4} / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}$$

где **K** = 0,45 для детей от 4 мес. возраста до 2 лет;

K = 0,55 для мальчиков 2–13 лет, девочек 2–16 лет;

K = 0,7 для мальчиков-подростков 13–16 лет;

88,4 – коэффициент пересчета мг/дл в мкмоль/л [93,94].

В 2012 г. инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)) была предложена новая классификация ОПН. Это унифицированное определение, основанное на шкале RIFLE и шкале AKIN. Данные критерии использовались

ранее и были выверены, так же как шкала RIFLE, адаптированная для детей (pRIFLE). Среди принципов стратификации тяжести ОПП следует обратить внимание на исходный (базальный) уровень функции почек (таблица 5) [61,90].

Критерии в этом определении использовались и ранее, но к ним добавлены 2 новых – СКФ менее 35 мл/мин – для пациентов моложе 18 лет и начало заместительной терапии (ЗПТ) – в момент максимально выраженного ОПП [54].

Таблица 5 – Стадии ОПП (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012)

Стадия	Сывороточный креатинин (SCr)	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5 – 1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час за 6-12 ч
2	В 2,0 - 2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥ 12 ч
3	В 3 раза выше исходного, или повышение до ≥ 40 мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ < 35 мл/мин/1,73	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 ч или анурия в течение 12 ч

Создание универсальной схемы стадий ОПП заключается в точности определения, стандартизации для сравнения при клинических и эпидемиологических исследованиях, установлении корреляций между ОПП и исходом болезни (летальный исход, необходимость диализа) [93].

Вариантами исхода острого повреждения почек различной этиологии могут стать выздоровление, выздоровление с дефектом (развитие хронической болезни почек) и безвозвратная потеря органа с развитием терминальной почечной недостаточности [116,120].

Независимо от характера исходного заболевания и причины, вызвавшей повреждение почки, общим механизмом прогрессирования почечной дисфункции является фиброз тубулоинтерстициального пространства [76,105].

Эксперименты на животных показали, что ОПП в действительности ассоциирована с атрофией канальцев, снижением плотности перитубулярных капилляров, интерстициальным фиброзом, воспалением, ишемией и гипоксией паренхимы, повреждением эндотелия, разрежением капиллярной сети и реперфузионным повреждением – все это вносит свой вклад в профибротические изменения при ОПП [30,36,76,84,105,129,130].

Важно отметить, что фиброз является процессом самоограничивающимся, т.е. призван ограничить распространение повреждения в паренхиме и сам по себе не прогрессирует [76].

Принимая во внимание тот факт, что ОПП создает предрасположенность к фиброзу, для прогрессирования повреждения и снижения функции почек необходимо воздействие дополнительных факторов. Несмотря на то, что эти механизмы еще не совсем понятны, эксперименты на животных уже прояснили некоторые моменты. Одним из основополагающих факторов является исходно сниженная масса паренхимы почек [36,76].

Экспериментальные модели показали, что при ОПП имеющееся снижение массы паренхимы почек усиливает повреждение и ассоциировано с прогрессирующим снижением их функции [76,136].

Снижение почечной массы оказывает такое воздействие независимо от того, явилось ли оно следствием предшествующей ХБП, повторных эпизодов повреждения или единственного эпизода тяжелого ОПП. В условиях уменьшенного количества действующих нефронов восстановление канальцев и регенерация паренхимы становятся дезадаптивными [30,76,136].

При этом, канальцы слабо дифференцируются, не восстанавливают нормальную функцию и продолжают продуцировать медиаторы воспаления и фиброза [76]. Кроме того, некоторые эксперименты позволяют предположить, что в прогрессировании дисфункции почек важную роль играет медуллярное повреждение. Мозговой слой почки, который на своей глубине испытывает гипоксию, особенно чувствителен к ишемическому повреждению [51,76].

Изменения ишемического и воспалительного характера при ОПП способны

ухудшать оксигенацию мозгового слоя почек и нарушать регенерацию канальцев. Эта гипоксическая среда может сохраняться и после устранения исходного повреждения и, возможно, усугубляется поражением коры посредством гемодинамических и обструктивных нарушений [51,76,129]. Вследствие перенесенного ОПП восстановление канальцев и эпителия может идти дезадаптивным путем, они имеют склонность к атрофии, в свою очередь, оставшаяся функционирующая паренхима подвергается добавочному, дополнительному стрессу. Канальцы гипертрофируются и нарушается ауторегуляция кровообращения. Системная и внутрпочечная гипертензия передается на клубочки, вызывая их прогрессирующее повреждение и, как следствие, гиперфильтрацию [76].

Учитывая вышеизложенное, ОПП – это синдром стадийного нарастающего острого поражения почечной ткани от минимальных изменений почечной функции до ее полной утраты. Зачастую, данная патология является следствием тяжелой травмы, заболевания или хирургического вмешательства, иногда причиной выступает быстро прогрессирующее генетически обусловленное заболевание почек [82].

Помимо вышеуказанных состояний, одной из ведущих причин ОПП на сегодняшний день являются пероральные отравления химической этиологии. Вследствие недостаточной специфической диагностики, наличие и степень выраженности ОПП остаются недооцененными, а в дальнейшем данная группа пациентов подвергается высокому риску формирования хронической болезни почек (ХБП). Возможность ранней диагностики и лечения ОПП остается одной из актуальных и важнейших проблем современной педиатрии. Одним из патологических синдромов при экзогенных отравлениях у детей является токсическая нефропатия, которая, в свою очередь, сопровождается развитием острого повреждения почек [8,22].

Прямое воздействие нефротоксинов на клетки канальцев сочетается с нарушением интратубулярной гемодинамики. Эпителиоциты проксимальных канальцев почки изначально обладают повышенной чувствительностью к

нефротоксинам. Среди факторов, располагающих к этому, в первую очередь, следует считать высокий кровоток в почке, который, в свою очередь, облегчает контакт клеток канальцев почек с нефротоксинами, как из просвета канальцев, так и из перитубулярных капилляров. Нефротоксины поступают внутрь клетки либо путем апикального пиноцитоза, либо, будучи водорастворимыми, с реабсорбируемой водой [21]. Канальцевая дисфункция проявляется как почечный ацидоз, синдром Фанкони, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) (SIADH), при котором нарушение транспорта воды является следствием не прямого повреждения канальцев, а нарушения секреции АДГ, индуцированного лекарственным средством; синдром несахарного диабета и нарушение транспорта фосфатов [86,121]. В детских стационарах назначение нефротоксичных препаратов является одной из важнейших причин развития ОПП [85,88]. S. Menon et al. (2014) обследовали 100 детей, развивших нефротоксическое ОПП и обнаружили, что у них с пугающе высокой частотой встречалась протеинурия (68,5%), артериальная гипертензия (37,6%) и снижение СКФ <90 мл/мин/1,73 м² (23,4%). По сравнению с контрольной группой детей без ОПП, у пациентов, перенесших нефротоксическое ОПП, отмечались признаки нарушений функций почек: рассчитанная СКФ была достоверно ниже, отмечалась более выраженная протеинурия и нарастала частота артериальной гипертензии [31].

К сожалению, эффективных методов лечения ОПП на настоящий момент не существует, а отказ от назначения нефротоксичных препаратов является главным модифицируемым фактором риска развития ОПП. Ранняя диагностика ОПП не всегда возможна, поскольку педиатры и нефрологи полагаются на уровень креатинина в сыворотке и СКФ, рассчитанную по креатинину, которая практически не претерпевает изменений на начальных стадиях заболевания [69]. Острое нарушение функции почек (в основном, снижение или прекращение клубочковой фильтрации) можно фиксировать, производя постоянный мониторинг объема выделяющейся мочи, однако, диурез может служить лишь «интегральным» показателем дисфункции почек, требующим дополнительного уточнения механизмов и локализации повреждения почечной ткани [152]. Следует помнить,

что существуют варианты неолигурического ОПП, характерные именно при лекарственных воздействиях (острый тубулоинтерстициальный нефрит). Различают преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП, которые представлены в таблице 6 [126].

Таблица 6 – Причины острого повреждения почек (по: Rahman M. et al., 2012)

Тип ОПП	Механизм	Клинические примеры
Преренальное	Дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК)	Обезвоживание на фоне рвоты, ожогов. Массивные кровопотери. Использование диуретиков
	Нарушение гемодинамики	Шок, сепсис, сердечная недостаточность
	Инtrarенальная вазоконстрикция	Стеноз почечной артерии, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), циклоспорина
	Кардиоренальный и гепаторенальный синдром	
Ренальное	Гломерулярный	Гломерулонефрит
	Внутриканевой	Инфекции (бактерии, грибы, вирусы). Системные заболевания. Лекарственные препараты (НПВС, сульфаниламиды, антибиотики)
	Тубулярный	Длительная ишемия различного генеза. Гемолиз. Синдром лизиса опухоли. Лекарственные препараты (аминогликозиды, метотрексат, контрастные вещества)
	Сосудистый	Тромбоз почечных вен и артерий. Инфаркт почки
Постре-нальное	Инtrarенальная обструкция	Мочекаменная болезнь (МКБ), гифы грибов, опухоли
	Экстраренальная обструкция	Врожденные аномалии развития мочевой системы (ВАРМС)

Преренальное и постренальное повреждение почек относят к функциональным нарушениям, ренальное – к органическим. Поражение почек у детей и подростков с пероральными отравлениями имеет различное течение и исход в зависимости от стадии ОПП [116,120].

Основным диагностическим критерием ОПП до настоящего времени является повышение уровня креатинина сыворотки, но этого явно недостаточно, так как при ориентировании только на уровень креатинина частота ОПП может сильно недооцениваться [37,113]. На современном этапе для детей, перенесших отравления химическими веществами, становится крайне актуальной задача ранней диагностики ОПП с целью профилактики хронической болезни почек и предотвращения развития ХПН.

1.3. Связь острого повреждения почек и хронической болезни почек

С недавнего времени исследователи установили, что существует связь между ОПП и отдаленными его последствиями [30]. У детей, перенесших острое повреждение почек самого различного генеза, могут развиваться стойкие изменения почек, приводящие много лет спустя к ХБП [62,75,80,151].

Ранее ОПП рассматривалось, как самоограничивающееся острое состояние, но последние исследования говорят о связи ОПП с развитием хронического поражения почек: протеинурией, артериальной гипертензией и ХБП [24,31,53,73, 100,141].

Возможные последствия такой связи довольно серьезны, в первую очередь, для детей, поскольку ХБП ассоциирована с задержкой физического и психического развития, костной патологией, задержкой роста и возрастающими рисками развития сердечно-сосудистой патологии [89,137].

Несмотря на то, что некоторое противоречие во мнениях остается, изучение связи между ОПП и ХБП в последнее десятилетие рассматривается практически во всех терапевтических статьях [30].

Основные дебаты ведутся о причинных аспектах этой связи. Мало у кого возникают сомнения по поводу того, что ОПП и ХБП взаимосвязаны, но не все уверены, действительно ли ОПП может стать причиной ХБП [30,84,132].

Ассоциативная связь между ОПП и ХБП была показана в нескольких исследованиях по долговременному наблюдению. Например, в одном когортном исследовании, включавшем 233803 пожилых больных, риск терминальной ХПН повышался в 13 раз после перенесенного эпизода ОПП [33].

Многочисленные исследования доказали, что ОПП является независимым фактором риска ХБП [33,53,67,141].

В отношении детей было показано, что изменения в почках хронического характера часто встречаются после перенесенного ОПП и оно предрасполагает к развитию у пациента ХБП в дальнейшем [134]. Кроме того, большинство исследований в детской популяции обнаружили ассоциативную связь между тяжестью ОПП и вероятностью развития ХБП, подобно тому, как это указывается в обследованиях среди взрослых. Доступные сегодня данные позволяют предположить, что признаки хронического поражения почек (гипертензия, протеинурия) не редкость для пациентов, имеющих в анамнезе ОПП.

Сегодня нет руководств, где были бы рекомендации относительно того, какие категории больных нуждаются в наблюдении, как долго их следует наблюдать, как часто проводить обследование и за какими параметрами следить.

Однако, руководство KDIGO рекомендует обследовать больного, перенесшего ОПП, через 3 месяца после события, чтобы оценить, как идет процесс восстановления, нет ли признаков вновь развившейся ХБП или (при ее наличии) прогрессирования ранее существовавшей ХБП [95].

Больные, у которых диагностирована ХБП, в последующем нуждаются в наблюдении в соответствии с принятыми в клинической практике принципами; пациенты, перенесшие ОПП и не развившие ХБП, могут расцениваться как имеющие повышенный риск развития ХБП. Эта стратегия влечет за собой увеличение осведомленности о нефротоксичных препаратах, избегание

дополнительных факторов риска и периодические повторные обследования нуждающихся в этом пациентов [89].

Следует отметить, что результатов исследований связи между перенесенной ОПП вследствие отравления химическим веществом и развитием ХБП у детей в отечественной и международной литературе в настоящее время не представлено.

1.4. Маркеры острого повреждения почек: липокалин - 2, молекула повреждения почек-1, цистатин С

Диагностика ОПП/ОПН традиционно основывается на оценке уровня креатинина сыворотки крови, как основного маркера СКФ. Все предложенные модификации классификаций: pRIFLE, KDIGO, nRIFLE, шкала AKIN для новорожденных основаны на оценке степени прироста сывороточного креатинина от исходного уровня, а также на процентном снижении СКФ и снижении почасового диуреза. На основании этих данных определяется стадия ОПП и начало необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ). Однако, давно известен тот факт, что креатинин крови является поздним маркером ОПП, поскольку его уровень начинает превышать нормативные значения при выключении более 50% нефронов и не ранее 24–48 часов после повреждения [19].

Поздняя диагностика ОПП, в свою очередь, существенно снижает эффективность лечебных мероприятий, направленных на восстановление функций почек [150]. Кроме того, его уровень не является достоверным у больных с недостаточной мышечной массой [86]. Дисфункция клубочков выявляется на основании повышения уровня креатинина в сыворотке, наличия альбуминурии, а дисфункция канальцев – по оценке аминокацидурии, низкомолекулярной протеинурии, по потере электролитов и глюкозурии.

Токсическая нефропатия проявляется симптомами поражения клубочка (протеинурия, гематурия, артериальная гипертензия), канальцев (протеинурия, глюкозурия, нарушение концентрационной способности, дизэлектролитемия,

ацидоз) и проявлениями ОПП (азотемия, гипергидратация). Эти симптомы можно отслеживать индивидуально или в комбинации с использованием клинических классификаций – шкалы AKIN, pRIFLE, KDIGO [35,92,103].

Необходимость своевременной диагностики ОПП привела к поиску ранних биомаркеров ОПП, которые должны продуцироваться поврежденными клетками почек, а их уровень должен повышаться непосредственно сразу после повреждения почечной ткани, когда оно еще является потенциально обратимым [123,138].

Сегодня в литературе обсуждается возможность использования таких субстанций, как маркеры структурного повреждения (биомаркеры) для прогнозирования развития и исходов ОПП. Перспективные новые маркеры могут обнаружить ОПП еще до повышения цифр сывороточного креатинина [69], что, в свою очередь, способствует более раннему диагностированию ОПП [44].

Чтобы обладать диагностической значимостью в клинической практике, биомаркеры ОПП должны быть определяемыми в легко доступных образцах биоматериала (кровь, моча), получаемых предпочтительно с помощью неинвазивных или малоинвазивных процедур; быстро анализируемыми с использованием стандартизованных аналитических платформ; чувствительными для раннего выявления ОПП; специфичными, позволяющими дифференцировать ренальное ОПП от преренальной азотемии и хронических заболеваний почек; значимыми для прогнозирования клинических исходов – длительность и тяжесть ОПП, потребность в заместительной почечной терапии, продолжительность пребывания в стационаре, смертность и др.; легко доступными для мониторинга ответа на лечение; определяющими топический уровень повреждения почечной ткани – проксимальные канальцы, дистальные канальцы, интерстиций, сосуды; отражающими этиологию ОПП – ишемия, токсины, сепсис или их комбинация [63].

Благодаря успехам в области молекулярной биологии, медицинской науке предоставлена возможность обнаружения и применения различных молекул, содержащихся в биологических средах человека для диагностики и оценки ранних этапов повреждения почечной ткани [10].

К таким молекулам относятся биомаркеры острого повреждения почек – липокалин-2 (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM 1), которые всегда присутствуют при развитии патологического процесса в почечной ткани [71].

Врачами отделения онкологии детской клиники Alder Hey (Barrton Ch.R., Pizer B., Jones C., Oni L., Pirmohamed M., Hawcutt D.B., 2015) (Ливерпуль, Великобритания) было проведено исследование по развитию нефропатии у детей, получающих лечение цисплатином по поводу онкологических заболеваний. В ходе исследования было установлено, что новые биомаркеры – NGAL и KIM-1 доказали свою полезность в отношении диагностики цисплатин – нефропатии. Было отмечено 2 - 4-х кратное повышение уровня KIM-1 в моче на 3 и 10 день от начала терапии, а также достоверное повышение NGAL в моче уже через 12 часов от начала лечения [56,68,114,142,145,148].

Рабочая группа ADQI и эксперты, подготовившие Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ОПП (2016), включила NGAL, KIM-1 (а также L-FABP и IL-18) в перечень биомаркеров, рекомендованных для ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП [11, 66].

Липокалин-2 (NGAL – neutrophil gelatinase – associated lipocalin – нейтрофильный желатиназа - ассоциированный липокалин) – белок с небольшой молекулярной массой 25 кДа, состоящий из 178 аминокислот и принадлежащий к семейству липокалинов. Его экспрессия повышается при остром повреждении почек [44].

NGAL показал себя особенно перспективным маркером ОПП у новорожденных и в детском возрасте, а также у взрослых с исходно нормальной функцией почек [45]. NGAL играет биологическую роль в транспорте железа и оказывает бактериостатическое действие на грамотрицательные бактерии, которые нуждаются в железе для роста и выживания [70]. Обычно уровень его экспрессии низкий, но сильно повышается при наличии повреждения эпителия и воспалении [144]. Биологическая значимость NGAL заключается в связывании ионов железа и подавлении размножения микроорганизмов в очаге повреждения, а также

угнетении процессов апоптоза и стимуляции пролиферативного и репаративного ответа клеток.

Данный маркер образуется во всех клетках организма, а его синтез возрастает при попадании клеток в «стрессовые» условия. Из плазмы крови NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, а далее в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза и расщепляется. В связи с этим, экскреция с мочой плазменного NGAL может иметь место только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущем к снижению реабсорбции липокалина и, что важнее, увеличению синтеза NGAL в клетках самих канальцев. Ген NGAL в клетках почек – один из наиболее активируемых вскоре после острой травмы, ишемического или токсического повреждения органа. Уровень NGAL в моче и сыворотке крови коррелирует с уровнем креатинина крови и данными гистологического анализа изменений почечных структур у пациентов с ОПП [64,65,78].

У некоторых пациентов при нормальном плазменном уровне креатинина рост концентрации NGAL способен указывать на субклиническое ОПП и быть индикатором высокого риска неблагоприятного исхода. Примерно у 20% больных с ранним повышением концентрации NGAL вообще не отмечается рост уровня креатинина [109]. Важно отметить, что в этой подгруппе «NGAL-позитивных креатинин-негативных» пациентов существенно увеличен риск неблагоприятных клинических исходов, включая смертность от всех причин, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации в целом. Кроме того, при ОПП обнаружена экспрессия мРНК NGAL в дистальных отделах нефрона – в восходящем отделе петли Генле и собирательных трубочках, а также в отдаленных органах. Так, концентрация NGAL в моче у пациентов с преренальной ОПН оказывается существенно выше, чем у пациентов без ОПН, несмотря на отсутствие гистологических признаков структурных повреждений канальцев. Тяжелая форма ОПН ассоциирована с диффузным повреждением почечных канальцев (некроз) и маркеры повреждения дистальных почечных

канальцев (NGAL и глутатион-S-трансфераза) могут быть информативными для обнаружения и этого вида патологии [44,110,140,149].

Диагностическое применение липокалина-2 находит свою значимость и при диагностике инфекционных заболеваний органов мочевой системы. Так, при исследовании детей с инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей специалистами детского отделения медицинского центра Цинциннати, Огайо, США, было выявлено, что концентрации липокалина-2 в моче повышаются при инфекции мочевых путей (ИМП) [122].

Установлено, что при ИМП стандартизация NGAL по креатинину – лучший метод диагностики. Креатинин в мочу попадает из клубочка путем фильтрации, тогда как липокалин-2 секретируется в собирательных трубочках и на него не влияет величина СКФ.

По аналогии с ОПП было показано, что при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей уровень NGAL в моче повышен независимо от того, был ли он нормализован по креатинину или нет. Ненормализованный NGAL был чувствительнее нормализованного, однако, нормализованный – специфичнее. Но нужно отметить, что NGAL экспрессируется также эпителием ЖКТ и это может влиять на уровень NGAL в моче [87]. Уровень NGAL в моче повышается при остро развившейся обструкции [146], однако, данная ситуация, вероятнее всего, означает наличие ОПП [134]. Искажающим фактором диагностики ОПП может быть наличие хронической болезни почек. Особенно выраженное повышение NGAL имеет место при быстро прогрессирующей ХБП, однако, при медленном прогрессировании повышения обычно не наблюдается [111].

Молекула повреждения почек-1 (KIM-1 – Kidney Injury Molecule-1) мочи с молекулярной массой 90 кДа является формой внешнего иммуноглобулинового домена трансмембранного гликопротеина 1 типа, локализованного преимущественно в люменальных мембранах клеток проксимального канальца. Предполагается, что KIM-1 выполняет функцию фосфатидилсеринового рецептора, распознающего клетки, подвергшиеся некрозу или апоптозу и

направляющего их в лизосомы, поддерживая, тем самым, фагоцитарный фенотип клеток канальцевого эпителия. Молекулы KIM-1 не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения; при этом, увеличение сывороточной концентрации KIM-1 опережает рост уровня мочевины и креатинина [96].

В клетках проксимальных канальцев молекула повреждения почек является рецептором, участвующим в окислении липопротеидов и включающимся в процессы обезвреживания веществ, обладающих токсическими и иммуномодулирующими свойствами [46].

Физиологическая роль этого маркера – участие в процессах регенерации поврежденных эпителиальных клеток [101,139].

Острое повреждение почек любого генеза (ишемического, токсического и др.) вызывает в клетках проксимальных канальцев быструю экспрессию гена KIM-1, избыточное накопление белка с последующим отщеплением его внешнего домена, который секретируется в каналец и специфически отражает тяжесть тубулоинтерстициального поражения ткани почек [5].

Концентрация KIM-1 в моче начинает возрастать спустя 6 часов после ОПП и быстро нарастает в течение суток [97,154].

До последнего времени золотым стандартом оценки СКФ являлся расчет клиренса креатинина. Однако, клиренс при снижении СКФ завышается, поскольку креатинин начинает активнее секретироваться в канальцах. В педиатрии на современном этапе наиболее распространенным является метод определения СКФ по формуле Шварца с учетом уровня креатинина в сыворотке, роста больного и коэффициента, зависящего от пола и возраста [4,135]. Но данная методика имеет ряд недостатков, так как она информативна только при манифестной почечной недостаточности, в то время как на ранних стадиях развития почечной недостаточности СКФ, рассчитанная по креатинину, в большинстве случаев остается в пределах нормы [2,48].

В связи с этим интерес представляет определение СКФ по Цистатину С. Цистатин С – белок массой 13 кДа, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них [58].

В отличие от метода Шварца, методика определения СКФ по Цистатину С дает возможность более ранней диагностики ренального повреждения [2,59].

Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у взрослых пациентов. Преимущество исследования цистатина С, как более раннего по сравнению с креатинином маркера повреждения почек (даже незначительного), обусловлено малой зависимостью его плазменного уровня от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции [58]. Скорость выведения Цистатина С определяется, в первую очередь, скоростью клубочковой фильтрации. Таким образом, чем сильнее она снижена, тем хуже почечная фильтрация и тем выше уровень данного маркера в сыворотке крови [18].

Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86%, специфичность – 82%. Концентрация цистатина С в плазме крови наряду с креатинином служит основой для расчетного определения СКФ, в частности, по считающейся наиболее точной и современной формуле СКD-EPI 2009 [25,60,152].

Врачами детского медицинского центра в Канагава (Tomotaki S., Toyoshima K., Shimokaze T., Shibasaki J., Йокагама, Япония) проводилось исследование детей, погибших вскоре после рождения в связи с САКУТ – синдромом, характеризующимся тяжелой врожденной анатомической аномалией одновременно почек и мочевого тракта. Исследовался уровень Цистатина С в пуповинной крови погибших вскоре после рождения и выживших детей. Установлено, что уровень цистатина С в пуповинной крови был достоверно выше

у погибших детей с САКУТ по сравнению с выжившими. Результат позволяет предположить, что уровень цистатина С в пуповинной крови является хорошим маркером тяжести повреждения почек при рождении [42].

До настоящего времени изучение цистатина С, как маркера почечной функции, основывалось на его определении в сыворотке крови. Нам встретилось несколько работ [26,57], в которых описывается повышение уровня цистатина С в моче при ОПП, все они касались новорожденных. В исследовании, проведенном О.Л. Чугуновой и др. (2015), посвященном развитию ОПП у глубоко недоношенных детей, показано, что уровень цистатина С в моче у них уже на 1-е сутки жизни был достоверно выше, чем у недоношенных детей группы контроля, не развивших ОПП. Дети с выявленным повышением цистатина С в моче в первые сутки жизни впоследствии разворачивали картину ОПП (гипоксического, ишемического генеза) на первом месяце жизни. Тем не менее, результатов исследований определения уровня данного маркера и диагностической значимости его обнаружения в моче в литературе представлено недостаточно.

В настоящее время для детей, перенесших пероральные отравления химическими веществами, становится крайне актуальной задача ранней диагностики ОПП для своевременной коррекции терапии, профилактики хронической болезни почек и предотвращения прогрессирования нарушений функции почек. Однако, в литературе имеются лишь единичные публикации об оценке функционального состояния почек и развитии ОПП вследствие пероральных отравлений химическими веществами [22].

Ранняя диагностика и своевременная коррекция симптомов ОПП актуальна не только для педиатрии, но и для медицины в целом. Своевременное выявление нарушений функций почек может как осуществить профилактику, так и существенно замедлить развитие ХБП/ХПН, что, в свою очередь, предупредит снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов и значительно снизит экономические затраты на лечение данной группы больных.

ГЛАВА 2. Общая характеристика больных и методы исследования

2.1. Дизайн исследования, характеристика групп пациентов

Исследование проводилось на базе отделения токсикологии (зав. – к.м.н. Страхов С.И.) ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы (гл. врач – д.м.н., профессор Чубарова А.И.) и состояло из двух этапов.

На первом этапе был проведен анализ 500 архивных историй болезни детей от 1 года до 18 лет, находившихся на лечении в отделении токсикологии ДГКБ № 13 им Н.Ф. Филатова за период с 1990 по 2015 гг. и перенесших отравления средней и тяжелой степени тяжести различными химическими веществами.

Изучались частота отравлений, характерные клинические симптомы, изменения лабораторных показателей, развивающиеся на фоне перорального отравления тем или иным химическим веществом.

На втором этапе было проведено обследование 120 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных в отделение токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова за период с сентября 2015 по октябрь 2016 гг. с различными отравлениями химической этиологии, которые составили основную группу (таблица 7).

Группу контроля (20 человек) составили дети, не имеющие патологии почек (ни в настоящее время, ни в анамнезе), проходившие обследование в стационаре дневного пребывания ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова (зав. отд. – д.м.н., профессор Коварский С. Л.) в связи с неврологической патологией (синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства вегетативной нервной системы и др.).

Таблица 7 – Структура отравлений химической этиологии у обследованных детей (N=120)

Химические вещества	1-3 года		3-7 лет		7 - 14 лет		старше 14 лет		Всего
	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	
Уксусная эссенция (70%)	7	4	4	2				1	18
НПВС						2	5	20	27
Нейролептики	2	1			6	2	15	4	30
Гипотензивные средства		1	2	2	1	2	2	2	12
Феназепам	2	2	1	1	2		1		9
Алкоголь					1		4	1	6
Детергенты	3	3	2		1				9
Продукты горения					2	1			3
Деконгестанты	2	2	1	1					6
Всего	16	13	10	6	13	7	27	28	120

Критериями включения пациентов во все подгруппы основной группы исследования являлись:

- 1) возраст от 1 года до 18 лет,
- 2) тяжелое и среднетяжелое состояние, обусловленное отравлением химическим веществом (в том числе, лекарственными препаратами) при поступлении,
- 3) отсутствие хронического заболевания органов мочевой системы (включая врожденные аномалии развития мочевыводящей системы – ВАРМВС, ХБП и ХПН),
- 4) время пребывания в стационаре не менее 3 дней,
- 5) согласие родителей пациентов на дополнительное обследование по диагностике ОПП.

Критериями исключения пациентов из основной группы исследования являлись: возраст менее 1 года, наличие предшествующего хронического заболевания органов мочевой системы (включая ВАРМВС, ХБП и ХПН), отказ родителей пациентов от стационарного лечения более 2 дней (уход под расписку

родителей), отказ родителей пациентов от дополнительного обследования по диагностике ОПП.

Критериями включения пациентов в группу контроля являлись: возраст пациентов от 1 года до 18 лет, отсутствие заболеваний мочевой системы в настоящее время и в анамнезе, согласие родителей пациентов на проведение исследований по диагностике ОПП с научной целью.

Критериями исключения пациентов из группы контроля являлись: возраст менее 1 года, наличие острого и/или хронического заболевания органов мочевой системы, включая ВАРМВС, ХБП и ХПН.

2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика

Клинические и биохимические лабораторные исследования проводились в лабораториях ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова: Клинико - биохимической лаборатории (зав. – Павлушкина Л.В.), Детском центре лабораторной диагностики (зав.– Потапова Т.В.)

Пациентам всех групп проводился стандартный комплекс лабораторного обследования, который включал в себя:

1. Клинический анализ крови – забор проводился из вены при поступлении в отделение (выполнялся на аппаратах Bayer Health Care ADVIA 2120 Hematology system / HORIBA Medical ABX Micros ES 60).

2. Общий анализ мочи – забор проводился при поступлении в отделение из разовой порции свежесобранной мочи (выполнялся на аппаратах SYSMEX UF-1000 i / URYSYS 2400).

3. Биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), электролитного состава (калия, натрия, хлора), кальция, фосфора, железа (выполнялся на аппарате OLYMPUS AU 680). Забор крови проводился из вены сразу при поступлении в отделение токсикологии.

4. Кислотно – основное состояние крови (выполнялось на аппарате SIEMENS RAPIDLAB 1265 / Auto Chek ABL 800 FLEX). Забор крови проводился из вены сразу при поступлении в отделение токсикологии.

Всем обследованным детям проводились специальные исследования:

1. Химико – токсикологическое исследование разовой порции мочи методом тонкослойной хроматографии на наличие в организме веществ и их метаболитов, определяющих характер отравления (для определения метаболитов спиртов применялся метод газовой хроматографии) – при поступлении в отделение.

2. Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца. СКФ = $k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times 88,4$, где k для детей старше года = 0,55, для мальчиков подростков $k = 0,7$; 88,4 – коэффициент перевода креатинина из мг/дл в мкмоль/л. Для определения СКФ у детей, проходивших катamnестическое обследование, для оценки функционального состояния почек применялась обновленная формула Шварца ($k=36,5$) – Revised Bedside Schwartz Formula (for ages 1-17), представленная National Kidney Foundation (с 2017 года биохимическая лаборатория ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова определяет креатинин методом IDMS (код стандартизации 967)).

3. УЗИ почек с доплерографией сосудов почек (аппарат ESAOTE MYLAB™ SIX, Италия). Осмотр проводился со стороны передней брюшной стенки и со стороны спины в положении больного лежа на спине и на животе соответственно. Оценивались линейные размеры почек, толщина паренхимы, размеры чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), а также проводилось ЦДК (цветовое доплеровское картирование) и импульсно – волновая доплерометрия. Исследование проводилось в течение первых трех дней пребывания в отделении токсикологии.

4. Всем больным при поступлении в отделение токсикологии производился забор мочи из разовой порции в стандартный контейнер для мочи в объеме около 10 мл для исследования уровня маркеров повреждения почек –

молекулы повреждения почек-1 (KIM 1), липокалина-2 (NGAL) и цистатина С в моче.

4.1. С использованием наборов для количественного определения человеческого цистатина С в образцах сыворотки, плазмы, мочи и спинномозговой жидкости методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения – 0,25-10000 нг/мл. Чувствительность – 0,25 нг/мл;

4.2. С использованием наборов для количественного определения человеческого липокалина 2 (NGAL) в образцах плазмы, мочи, культуральной среды методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения – 0,4-100 нг/мл. Чувствительность – 0,4 нг/мл;

4.3. С использованием наборов Human TIM-1/KIM-1/HAVERCR Quantikine ELISA Kit, предназначенного для количественного определения человеческой молекулы повреждения почек-1 в образцах мочи методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения – 0,046-10 нг/мл. Аналитическая чувствительность – 0,046 нг/мл.

Исследования по определению ранних маркеров ОПП в моче проводились в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лаборатории онкопротеомики – к.б.н. А.М. Щербаков).

2.3. Статическая обработка данных

Для проведения статического анализа применялась операционная система Windows 10. Использовались современные пакеты статистического анализа: STATGRAPHICS plus, STATISTICA for Windows версии 8. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы «Microsoft Office».

Для решения поставленных в исследовании целей и задач использовались принятые в доказательной медицине методы анализа данных. Полученные в процессе исследования данные были упорядочены и систематизированы в относительно однородные группы по определенным признакам. Учитывались

следующие статистические характеристики: средняя арифметическая (\bar{X}), стандартная ошибка от средней арифметической (m), медиана (Me). В зависимости от получаемой формы распределения совокупностей применялись различные виды статистических критериев: параметрические и непараметрические. Рассчитаны средние значения каждого потенциального прогностического параметра, среднее квадратическое отклонение. Сравнение между основной и контрольной группами проводили с использованием параметрического аналога коэффициента Стьюдента. Минимальная степень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы – 95%. Анализ прогностической ценности проводили с использованием четырехпольной матрицы. Рассчитывались такие показатели связи как чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также коэффициент ассоциации, относительный риск, диагностический коэффициент. Достоверность различий определяли по значению показателя χ^2 .

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1. Результаты ретроспективного исследования

С целью изучения характера и частоты отравлений, клинической и лабораторной картины, развивающейся на фоне перорального отравления химическими веществами, нами был проведен выборочный анализ 500 архивных историй болезни детей от 1 года до 18 лет, находившихся на лечении в отделении токсикологии ДГКБ № 13 им Н.Ф. Филатова за период с 1990-2015 гг., перенесших отравления средней и тяжелой степени тяжести различными химическими веществами (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение по возрасту детей с отравлениями различными химическими веществами

Химические вещества	1-3 года	3-7 лет	7 - 14 лет	старше 14 лет	Всего
Психофармпрепараты	9	19	12	38	78
Детергенты	48	12	12	-	72
Деконгестанты	44	24	-	-	68
НПВС	20	10	8	26	64
Алкоголь	-	-	18	45	63
Уксусная эссенция	22	19	12	-	53
Феназепам	-	14	15	20	49
Гипотензивные препараты	9	16	6	4	35
Продукты горения	4	9	5	-	18
Всего	156	123	88	133	500

В ходе анализа данных историй была проведена оценка уровней мочевины, креатинина, наличие протеинурии, результатов УЗИ почек. Показанием к УЗИ почек являлось наличие азотемии. По данным УЗИ почек при всех видах отравлений УЗ-картина была сходной – определялась отечность и недифференцированность паренхимы, снижение кортико-медуллярной дифференцировки, по данным доплерографии сосудов почек – повышение индексов резистентности (IR) на сегментарных, междольевых и дуговых артериях почек.

По результатам исследования данных историй было установлено, что для детей младшего возраста (от 1 до 3 лет) в 44,8% случаев характерны случайные отравления веществами прижигающего действия (уксусная эссенция, жидкости для розжига, моющие средства), в 28,2 % – назальными деконгестантами и реже – другими веществами (12,8% – НПВС, 5,7% – гипотензивные средства, психотропные и др.). Среди детей в возрасте от 3 до 7 лет отравления психофармпрепаратами (включая феназепам) встречаются в 26,8% случаев, веществами прижигающего действия – в 25,2%, назальными деконгестантами - в 19,5%, гипотензивными средствами – в 13%, НПВС - в 8,1%. Среди детей в возрасте 7-14 лет 30,6% приходится на отравления психофармпрепаратами, 27,2% – на отравления прижигающими ядами, 20,4% - на отравления алкоголем, 15,9% – на отравления гипотензивными средствами и НПВС. Для детей старшего возраста преимущественно свойственны отравления психотропными препаратами – 43,6%, алкоголем – 33,8%, НПВС – 19,5%, а также комбинированные отравления (часто преднамеренные).

3.1.1. Отравления уксусной эссенцией

Для отравлений уксусной эссенцией характерен ожог слизистых желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, выраженные изменения свойств крови, нарушение глотания, выраженное слюнотечение, интенсивный болевой синдром. Поражение почек обусловлено развитием острого гемоглобинурийного нефроза с отложением гемоглобина в почечных канальцах и последующей их обструкцией. В

1-е сутки отравления уксусной эссенцией у 92,4% детей (49 человек из 53) уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови составляли в среднем 5,3 ммоль/л и 65,2 мкмоль/л соответственно. При сохранном диурезе и отсутствии азотемии у 18,1% детей отмечалась протеинурия в разовой порции мочи максимально до 0,3 г/л, микрогематурия до 10-15 в п/зр. У 61,1% больных протеинурия в разовой порции мочи достигала 0,3-0,7 г/л, наблюдалась гемоглобинурия (вследствие гемоглобинурийного нефроза).

Острая почечная недостаточность в 1-е сутки отравления отмечалась у 4 (7,5%) из 53 детей. В биохимии крови этих детей фиксировалось повышение уровней мочевины и креатинина в среднем 9,7 ммоль/л и 123,2 мкмоль/л соответственно, в клиническом анализе крови – анемия (в среднем - 97,5 г/л), в анализе мочи – протеинурия до 1 г/л в разовой порции, макрогематурия, снижение диуреза вплоть до анурии, по данным КОС – выраженный метаболический ацидоз ($BE = -15,6 \pm 0,9$).

3.1.2. Отравления гипотензивными средствами

Для отравлений гипотензивными средствами характерно снижение АД, брадикардия, бледность кожных покровов, угнетение ЦНС, сонливость, снижение температуры тела, потливость. Практически у всех детей в первые сутки отравления показатели мочевины, креатинина оставались в пределах нормы, в среднем 4,9 ммоль/л и 65,9 мкмоль/л соответственно. У 4 (11,4%) из 35 детей в анализе мочи выявлялась протеинурия до 0,2 г/л. Острая почечная недостаточность не диагностирована ни в одном из случаев.

3.1.3. Отравления НПВС

Для пероральных отравлений нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) характерны боли в животе, тошнота, рвота (с кровью и без), тремор в конечностях, гиперэхогенность паренхимы почек по данным УЗИ. По данным лабораторного обследования детей этой группы было установлено, что в

90,6% случаев (58 человек) в 1-е сутки уровень мочевины и креатинина сыворотки крови оставался в пределах нормативных значений (в среднем уровни мочевины, креатинина составляли 5,4 ммоль/л и 79 мкмоль/л соответственно). У 31,2% больных (20 человек) в анализе мочи выявлялась умеренная протеинурия до 0,3 г/л, микрогематурия до 10 в п/зр.

Острая почечная недостаточность диагностирована у 6 (9,4%) человек из 64 в 1-е сутки отравления. У них отмечалось повышение уровней мочевины, креатинина в сыворотке крови в среднем до 10,8 ммоль/л и 126,8 мкмоль/л соответственно, в разовом анализе мочи – протеинурия до 2,0 г/л.

Чаще всего при стабилизации общего состояния на фоне массивной инфузионной терапии дети покидали условия отделения токсикологии, уходя под расписку родителей. В тех случаях, когда пациент пребывал в стационаре более 3 дней (14 (21,8%) человек из 64) – на 3-й день при контрольном анализе биохимии крови выявлялось повышение мочевины и креатинина более, чем на 1/3 от исходного уровня при сохраняющихся изменениях в анализе мочи (протеинурия до 0,3 г/л, микроэритроцитурия до 10 в п/зр.). Средние цифры мочевины и креатинина у этих 14 пациентов на третьи сутки отравления составили 11,7 ммоль/л и 130,4 мкмоль/л соответственно. Таким образом, частота ОПН возросла с 9,4% до 21,8% на третьи сутки отравления НПВС.

3.1.4. Отравления барбитуратами и психотропными средствами

Характерные особенности при отравлении барбитуратами и психотропными средствами (включая феназепам): угнетение ЦНС, снижение АД, брадикардия, нарушение функций центра терморегуляции, по данным УЗИ почек утолщение, повышение эхогенности паренхимы. В 81,1% случаев (103 человека из 127) в биохимии крови у данной группы пациентов значимых изменений мочевины и креатинина выявлено не было (средние цифры мочевины, креатинина сыворотки крови в 1-е сутки отравления составляли 6,2 ммоль/л, 75,9 мкмоль/л соответственно). В анализах мочи у 30,7% (39 человек из 127) выявлялась

протеинурия до 0,2 г/л, микроэритроцитурия до 3 в п/зр. У 24 (18,8%) человек из 127 в 1-е сутки отмечалось умеренное повышение мочевины и креатинина сыворотки крови в среднем до 8,7 ммоль/л и 110,4 мкмоль/л соответственно. Острая почечная недостаточность не диагностирована ни в одном из случаев.

3.1.5. Отравления алкоголем

Для отравления алкоголем характерно нарушение деятельности ЦНС вплоть до комы, снижение мышечного тонуса, снижение температуры тела, умеренное падение АД. Степень выраженности данных проявлений напрямую зависела от количественного содержания этанола в крови. Практически у всех детей данной группы в биохимии крови на 1-е сутки отравления уровни мочевины, креатинина оставались в пределах нормы и составляли 5,3 ммоль/л и 87,1 мкмоль/л соответственно). В анализах мочи у 79,3% (50 человек из 63) выявлялась следовая протеинурия до 0,1 г/л. Острая почечная недостаточность не диагностирована ни в одном из случаев.

3.1.6. Отравления детергентами

Клинические проявления отравлений детергентами (веществами прижигающего действия) сходны с таковыми при отравлении уксусной эссенцией, при котором отмечается ожог слизистых ЖКТ, выраженный болевой синдром, слюнотечение, нарушение дыхания. Но, при отравлении уксусной эссенцией происходит гемолиз эритроцитов и развитие гемоглобинурийного нефроза, вследствие чего отравление уксусной эссенцией выделено в отдельную группу. В 1-е сутки отравления ядом прижигающего действия у 70,8% детей (51 человек из 72) уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови составляли в среднем 6,4 ммоль/л и 43,7 мкмоль/л соответственно. При сохранном диурезе и отсутствии азотемии у 50% детей отмечалась протеинурия в разовой порции мочи максимально до 1,0 г/л, микрогематурия до 5-7 в п/зр. У 21 (29,1 %) ребенка из 72 в первые сутки отравления в биохимии крови уровни мочевины и креатинина в среднем были несколько выше, но также оставались в пределах референсных

значений – 7,2 ммоль/л и 65,5 мкмоль/л соответственно, в анализе мочи – протеинурия до 1,0 г/л в разовой порции, по данным КОС – метаболический ацидоз. Острая почечная недостаточность не диагностирована ни в одном из случаев.

3.1.7. Отравления деконгестантами

При отравлении деконгестантами (назальными сосудосуживающими средствами) у детей отмечалась сонливость, умеренное снижение температуры тела, брадикардия, потливость. Практически у всех детей значимых изменений уровней мочевины, креатинина, а также изменений в анализе мочи не фиксировалось. В среднем цифры мочевины, креатинина в 1-е сутки отравления составили 3,7 ммоль/л и 46,1 мкмоль/л соответственно. Острая почечная недостаточность не диагностирована ни в одном из случаев.

3.1.8. Отравления продуктами горения

Для клинической картины отравления угарным газом у детей характерно психомоторное возбуждение, головная боль, тошнота, иногда рвота, тахипноэ (инспираторная одышка). В 100% случаев отмечался респираторный (газовый) ацидоз. У всех детей отравление носило среднетяжелый характер. Средние цифры мочевины, креатинина в 1-е сутки отравления составили 4,3 ммоль/л и 51,9 мкмоль/л. У 16 (88,8%) из 18 детей в анализе мочи отмечалась протеинурия от 0,1 до 1,0 г/л. Острая почечная недостаточность не диагностирована ни в одном из случаев.

Таким образом, по данным проведенного исследования азотемия в 1-е сутки отравления наблюдалась у 55 человек из 500, то есть, в 11% случаев. Среди них 7,5% в группе отравлений уксусной эссенцией; 9,4% – среди отравлений НПВС, 18,8% – в группе отравлений психофармпрепаратами и 21% – в группе отравлений детергентами. Наличие мочевого синдрома отмечалось более чем в 70% случаев среди всех отравлений.

3.2. Результаты собственных наблюдений за детьми с пероральными отравлениями химической этиологии

Для выполнения поставленных в работе задач одним из условий являлось определение нормативных значений маркеров ОПП в моче у 20 пациентов контрольной группы (таблица 9).

Таблица 9 – Уровень маркеров острого повреждения почек в моче у детей контрольной группы (n=20)

Маркер	$M \pm m$	Min-Max
KIM1 пг/мл	178,6±65,75	84-326
NGAL нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09
Цистатин С нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1

На современном этапе в литературе отсутствуют общепринятые данные о нормативах содержания этих веществ в моче, в связи с этим их уровень у детей с пероральными отравлениями химической этиологии сравнивался с уровнем данных маркеров в моче у условно здоровых детей.

3.2.1. Пероральные отравления уксусной эссенцией

Среди 18 обследованных детей, поступивших в отделение токсикологии с отравлением уксусной эссенцией, 11 человек – дети младшего возраста от 1 года до 3 лет (7 мальчиков и 4 девочки, средний возраст – 2 года 2 мес.); 6 детей – от 3 до 7 лет (4 мальчика и 2 девочки, средний возраст – 3 года 7 мес.). Причиной отравления детей до 7 лет послужило невнимательное отношение родителей и доступность расположения бутылок с уксусной эссенцией 70%. Причиной отравления 1 девочки – подростка 17 лет явилась суицидальная попытка. При клиническом осмотре у всех детей раннего возраста (от 1 года до 3 лет) наблюдалось беспокойство. Кожа бледная, мраморная, холодная на ощупь. При осмотре ротовой полости – ожог и отек слизистых оболочек полости рта, глотки,

слюнотечение, осиплость голоса вплоть до афонии. У одного ребенка 3-х лет наблюдался отек надгортанника, в связи с этим потребовалась интубация трахеи и ИВЛ. Выраженная боль в ротовой части глотки, в области пищевода, усиливающаяся при глотании, обуславливала отказ детей от еды. При оценке статуса органов дыхания отмечался кашель, стридор, тахипноэ, боль в грудной клетке. Аускультативно – дыхание жесткое. У всех 18 детей отмечалась тошнота, рвота, при пальпации живота болезненность в околопупочной области у детей младшего возраста и в эпигастральной области у более взрослых. По данным УЗИ почек на 2-е сутки стационарного лечения у всех (100%) детей отмечалось повышение эхогенности, отечность паренхимы, увеличение индексов резистентности до 0,72-0,76 на всех уровнях, кровотоков до капсулы. Всем детям с отравлением уксусной эссенцией на догоспитальном этапе проводилось промывание желудка. При поступлении в отделение токсикологии все дети получали обезболивающую терапию, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы), антацидные средства (фосфалюгель), антигистаминные средства, антибактериальные препараты, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами. С целью оценки нарушения функции почек всем 18 детям в 1-е сутки отравления были исследованы уровни мочевины, креатинина в сыворотке крови, белка, эритроцитов в общем анализе мочи (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты лабораторных исследований детей (n=18) с отравлениями уксусной эссенцией в первые сутки

Параметры	M±m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	4,97±0,45	2,2-9,4
Креатинин, мкмоль/л	52,27±4,93	28,5-116,9
Белок в моче, г/л	0,2±0,08	0-1,0
Эритроциты в моче в п/зр.	3,78±1,38	0-24

Как видно из представленных данных, средние значения мочевины, креатинина у детей с отравлениями уксусной эссенцией в 1-е сутки не превышали нормы. По данным анализа мочи из разовой порции в 9 случаях из 18 отмечалась протеинурия от 0,1 до 1,0 и эритроцитурия от единичной до 24 в п/зр. (приложение 1). Также, в 1-е сутки отравления у всех 18 детей были исследованы ранние маркеры ОПП в моче (таблица 11).

Таблица 11 – Уровень маркеров ОПП в моче у детей (n=18) с отравлением уксусной эссенцией в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M±m в группе	Min-Max в группе
	M±m	Min-Max		
КИМ-1 пг/мл	178,6±65,75	84-326	218±54	41-711
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	3,28±0,8	0,83-9,24
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	20,1±5,9	4,2-70

У 5 из 18 детей отмечалось повышение уровня КИМ-1 в моче, у троих из них также установлено увеличение NGAL относительно группы контроля. По шкале RIFLE у этих 5 (27,7%) детей, имевших повышенный уровень ранних маркеров ОПП, выявлено острое повреждение почек в стадии риска (таблицы 12, 13).

Таблица 12 – Уровень маркеров ОПП в моче и стадия острого повреждения почек по шкале RIFLE у детей в первые сутки отравления уксусной эссенцией (n=5).

№	Возраст, пол	КИМ 1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/мл	RIFLE
1	1 г. 9 м. Д	711	5,91	70	R
2	2 г. 2 м. М	402	9,24	31,5	R
3	2 г. 4 м. М	713	5,96	70,7	R
4	2 г. 6 м. Д	405	9,25	31,4	R
5	17 лет Д	410	9,24	31,5	R

Таблица 13 – Средние значения маркеров ОПП в моче в первые сутки отравления уксусной эссенцией у детей (n=5), развивших ОПП в стадии риска по шкале RIFLE

Маркеры	Группа контроля		M ± m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
КИМ-1, пг/мл	178,6±65,75	84-326	528,2±75,05	402-711
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	8,09±0,89	5,91-9,25
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	47,02±9,53	31,4 – 70

С целью контроля уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, экскреции белка, эритроцитов в моче на 3-и сутки отравления уксусной эссенцией всем 18 детям повторно были проведены лабораторные исследования. Средние показатели оставались в пределах референсных значений. У пяти (27,7%) детей, у которых в 1-е сутки отравления было выявлено повышение маркеров ОПП, отмечено нарастание уровня мочевины, креатинина в биохимии крови, увеличение протеинурии/эритроцитурии, снижение СКФ более, чем на 25% от исходного уровня (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением уксусной эссенцией на третьи сутки (n=5)

№	Возраст, пол	Мочевина		Креатинин		Протеинурия		Эритроцитурия		СКФ	
		ммоль/л		мкмоль/л		г/л		в п/зр			
		1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.
1	1 г.9 м. Д	2,2	4,1	48,2	61	0,33	0,3	24	31	85	67
2	2 г.2 м. М	3,0	4,8	35,4	46	0	0,1	0	2	127	98
3	2 г.4 м. М	4,4	4,7	51,1	65,4	0,2	0,4	0	15	83	65
4	2 г.6 м. Д	3,9	4,3	66,3	86,8	1,0	0,7	7	13	63	48
5	17 лет Д	9,4	11	116	154	0,42	0,4	11	29	70	53

Необходимо отметить, что классификация больных, развивших ОПП по шкале RIFLE, осуществлялась по оценке нарастания уровня креатинина.

Классифицировать этих больных по снижению диуреза было крайне сложно, т.к. все пациенты, поступающие в отделение токсикологии с отравлением тем или иным веществом средней и тяжелой степени тяжести с первых часов получают массивную инфузионную терапию.

3.2.2. Пероральные отравления нестероидными противовоспалительными средствами

Группу составили 27 обследованных детей, поступивших в отделение токсикологии с отравлением НПВС. Среди них 22 девочки и 5 мальчиков, все дети в возрасте от 13 до 17 лет, средний возраст - 15 лет 3 мес.

В 23 случаях (20 девочек и 3 мальчика) отравления подростков носили преднамеренный/суицидальный характер. В 4 случаях (2 девочки и 2 мальчика) причиной отравления НПВС явилась передозировка НПВС в связи с обезболиванием головной и/или зубной боли. У всех пациентов наблюдалась вялость, шум в ушах, головокружение, нарушение цветового восприятия. У 70% детей в анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз, тромбоцитопения.

В биохимии крови у 24 из 27 детей определялось повышение АЛТ, АСТ до 2 норм (приложение 2).

По данным ХТИ мочи у всех подростков выявлен аспирин и его метаболиты. При УЗИ почек у 20 (74%) из 27 детей отмечались нарушения почечной гемодинамики в виде обеднения кровотока и повышения IR до 0,74-0,76.

С момента поступления в отделение токсикологии все дети получали сорбенты, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

В таблице 15 представлены средние значения биохимических параметров сыворотки крови и мочевого синдрома у обследованных детей в 1-е сутки отравления.

Таблица 15 – Результаты лабораторных исследований детей (n=27) с отравлениями НПВС в первые сутки

Параметры	M±m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	5,2±0,29	2,9-7,2
Креатинин, мкмоль/л	73,0±2,63	48,1-100,3
Белок в моче, г/л	0,2±0,07	0-1,0
Эритроциты в моче в п/зр.	6,28±3,34	0-54

Средние значения уровня мочевины, креатинина сыворотки крови не превышали нормативных значений. У 11 детей в общем анализе мочи наблюдалась протеинурия от 0,1 до 1,0 г/л, у 8 человек – эритроцитурия от единичной до 76 в п/зр. У всех 27 детей в 1-е сутки отравления были исследованы маркеры ОПП в моче (таблица 16).

Таблица 16 – Уровень маркеров ОПП в моче у детей (n=27) с отравлением НПВС в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M±m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
KIM 1, пг/мл	178,6±65,75	84-326	383±87	38-1170
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	27,7±5,3	1,04-84,98
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	27±4,9	4,1-71,8

У 15 (55,5%) детей из 27 с пероральным отравлением НПВС (все дети – от 13 до 17 лет, средний возраст – 15 лет 2 мес., среди них – 12 девочек и 3 мальчика) отмечалось повышение маркеров ОПП в моче относительно группы контроля. В 6 случаях из 15 обращало на себя внимание выраженное увеличение в моче KIM 1 и NGAL (максимально до 1200 пг/мл и 84,98 нг/мл соответственно), что в 3,7 и 10,5 раза соответственно превышало верхнюю границу данных показателей в группе

контроля. У 9 из 15 отмечалось повышение NGAL максимально до 59,46 нг/мл. В свою очередь уровень цистатина С в моче не превышал значений группы контроля.

С целью контроля уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, экскреции белка, эритроцитов в моче на 3 сутки отравления НПВС всем 15 детям повторно были проведены лабораторные исследования (таблица 17). Как видно из таблицы 17, у всех 15 детей на 3-и сутки отмечалось нарастание уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови и снижение СКФ более, чем на 25%.

Таблица 17 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением НПВС на 3 сутки (n=15)

№	Возраст, пол	Мочевина ммоль/л		Креатинин мкмоль/л		Протеинурия г/л		Эритроцитурия в п/зр		СКФ мл/мин	
		1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.
1	13 лет Д	4,8	5,9	77,5	99,2	0,88	0,5	1-2	15	88	69
2	14 лет Д	3,1	4,2	52,3	79,4	0	0,4	75	60	159	105
3	14 лет Д	4,8	5,5	86,1	166	0,34	0,8	13	11	87	45
4	15 лет Д	6,1	7,7	98,4	135	1,0	1,0	0	9	85	62
5	15 лет М	3,2	7,4	65,5	132,4	0,1	1,0	3-4	10	164	81
6	15 лет Д	6,7	8,0	88,1	128,1	0	1,0	4-5	4-5	89	61
7	15 лет Д	5,0	8,0	71,4	148,7	0,3	1,0	0	25	106	51
8	16 лет Д	6,5	7,4	76,9	100,9	1,0	1,0	0	5-7	96	74
9	16 лет Д	7,1	10,4	81,9	130,8	0	0,9	0	25	95	59
10	16 лет Д	7,1	7,9	100	127	0	0,8	0	5	80	63,5
11	16 лет Д	4,4	5,4	57,9	106	0	0,1	0	4-5	137	75
12	16 лет Д	7,2	6,0	71,9	150	1,0	1,0	54	41	104	50
13	16 лет М	5,7	6,0	71,3	91,8	0,21	0,5	0	3	156	121
14	17 лет М	4,9	5,6	77,5	161	0,2	0,7	6-7	6-7	143	69
15	17 лет Д	6,9	12	92,8	137,8	0	1,0	0	10	84	56

Как показали результаты нашего исследования, повышение маркеров ОПП в моче выявлялось у всех этих детей в 1-е сутки (таблица 18).

Таблица 18 – Средние значения маркеров ОПП в моче в первые сутки отравления НПВС у детей (n=15), развивших в дальнейшем ОПП в стадии риска и повреждения по шкале RIFLE

Маркеры	Группа контроля		M ± m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6±65,75	84-326	556,47±128,45	61-1170
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	46,03±6,2	18,75-84,98
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	43,39±5,96	5,1-71,8

Проведена оценка прироста мочевины и креатинина и снижения СКФ в соответствии с критериями шкалы RIFLE и уровня маркеров ОПП (таблица 19).

Таблица 19 – Ранние маркеры ОПП и стадия ОПП по шкале RIFLE у детей в первые сутки отравления НПВС (n=15)

№	Возраст, пол	КИМ 1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/мл	RIFLE
1	13 лет Д	1166	18,75	71,8	R
2	14 лет Д	61	58,42	5,1	R
3	14 лет Д	1064	84,45	35,8	I
4	15 лет Д	1170	19,75	71,8	R
5	15 лет М	249	33,82	54,1	I
6	15 лет Д	183	33,67	49,8	R
7	15 лет Д	251	33,85	54,1	I
8	16 лет Д	182	33,65	49,8	R
9	16 лет Д	256	33,81	54,1	R
10	16 лет Д	64	59,46	5,1	R
11	16 лет Д	1070	84,96	35,8	I
12	16 лет Д	1164	18,75	72,1	I
13	16 лет М	67	58,42	5,5	R
14	17 лет М	1170	84,98	35,8	I
15	17 лет Д	200	33,67	50,1	R

Таким образом, у 15 детей из 27 (55,5%) с пероральным отравлением НПВС диагностировано ОПП: у 9 – в стадии Risk, у 6 – в стадии Injury.

3.2.3. Отравления нейролептиками

Группу исследуемых с отравлениями нейролептиками составили 30 человек. Среди них – 3 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет (2 мальчика и 1 девочка, средний возраст – 2 года), 6 детей в возрасте от 9 до 13 лет (4 мальчика и 2 девочки, средний возраст – 10 лет 2 мес.) и 21 человек в возрасте от 13 до 17 лет (17 мальчиков и 4 девочки, средний возраст – 15 лет 7 мес.).

У всех поступивших в отделение пациентов отмечалось нарушение сознания (7 человек старшей возрастной группы находились в коме), экстрапирамидные расстройства (тризм жевательных мышц, парез взора вверх), отмечались фазы угнетения/возбуждения. Все дети с отравлением нейролептиками с момента поступления в отделение токсикологии получали сорбенты, инфузионную терапию глюкозо – солевыми растворами.

Так же, как и детям предыдущих групп, для оценки функций почек всем 30 детям с отравлениями нейролептиками в первые сутки проводился биохимический анализ крови и общий анализ мочи (приложение 3). Азотемии в 1-е сутки отравления не выявлено ни в одном из случаев. В анализе мочи у 9 человек из 30 отмечалась протеинурия от 0,1 до 2,0, у 8 – эритроцитурия от единичной до 15 в п/зр.

Следует также отметить, что в биохимическом анализе крови у 23 (76,6%) человек из 30 наблюдалось транзиторное повышение печеночных трансаминаз до 2 норм. Лабораторные показатели детей данной группы в 1-е сутки отравления представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты лабораторных исследований детей (n=30) с отравлениями нейролептиками в первые сутки

Параметры	M±m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	4,52±0,24	2,1-7,2
Креатинин, мкмоль/л	56,68±2,04	34,2-78,0
Белок в моче, г/л	0,18±0,08	0-2,0
Эритроциты в моче в п/зр	1,32±0,53	0-15

У всех 30 детей в 1-е сутки отравления были исследованы маркеры ОПП в моче (таблица 21).

Таблица 21 – Уровень маркеров ОПП в моче у детей (n=30) с отравлениями нейролептиками в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M±m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
KIM 1, пг/мл	178,6±65,75	218±54	99±9,6	40-144
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	3,28±0,8	11,64±2,7	0,8-39,78
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	20,1±5,9	13,4±2,35	4,1-36,8

У 9 (30%) человек в данной группе (1 девочка 9 лет 8 мес., 3 мальчика и 5 девочек в возрасте от 13 до 17 лет), на первые сутки отравления отмечалось увеличение уровня NGAL в моче от 26,86 до 40,76 нг/мл по сравнению с уровнем данного маркера в группе контроля. Результаты исследования маркеров ОПП в моче этих 9 детей в 1-е сутки отравления представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Средние значения маркеров ОПП в моче в первые сутки отравления нейролептиками у детей (n=9), развивших в дальнейшем ОПП в стадии риска и повреждения по шкале RIFLE

Маркеры	Группа контроля		M±m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6±65,75	218±54	106,56±16,3	40-158
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	3,28±0,8	32,5±1,98	26,86-40,7
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	20,1±5,9	20,17±4,43	6,6-36,8

С целью контроля уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, экскреции белка, эритроцитов в моче на 3-и сутки отравления нейролептиками всем 30 детям повторно были проведены лабораторные исследования.

У 9 человек из 27, у которых в 1-е сутки отмечалось увеличение уровня NGAL в моче, на 3-и сутки после отравления в динамике наблюдалось нарастание уровня мочевины, креатинина в биохимии крови, а также изменения в анализе мочи в виде протеинурии и/или эритроцитурии. Все 9 человек были классифицированы по шкале RIFLE (таблицы 23, 24).

Таблица 23 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением нейролептиками на 3 сутки (n=9)

№	Возраст, Пол	Мочевина		Креатинин		Протеинурия		Эритроцитурия		СКФ	
		ммоль/л	ммоль/л	мкмоль/л	мкмоль/л	г/л	г/л	в п/зр	в п/зр	мл/мин	мл/мин
		1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.
1	9 л.8 м. Д	5,1	6,5	64,4	78,1	0,28	0,1	15	18	107	88
2	13 л. М	3,8	4,4	58,6	86	0,02	1,0	3-4	3-4	170	115
3	14 л. М	3,9	5,7	52,3	97,4	0,3	0,5	1-2	0	174	94
4	16 л. Д	5,6	7,9	56,3	107	0,22	1,0	1	24	142	74
5	17 л. Д	5,8	8,0	77,4	112	1,0	1,0	3	5	102	71
6	17 л. Д	4,1	9,6	56,4	115	2,0	1,5	0	10	146	71
7	17 л. М	3,9	6,6	76,1	127,1	0	1,0	5-6	6	138	82
8	17 л. Д	3,9	6,1	61,8	137	0,33	1,2	0	18	186	65
9	17 л. Д	4,8	6,7	73,9	102	1,0	1,0	0	8	102	74

Таблица 24 – Оценка ранних маркеров ОПП в моче и стадия острого повреждения почек по шкале RIFLE у детей в первые сутки отравления нейролептиками (n=9)

№	Возраст, пол	KIM 1 нг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/мл	RIFLE
1	9 л. 8 м. Д	153	26,86	36,8	R
2	13 л. М	40	30,5	6,8	R
3	14 л. М	117	39,78	16,7	R
4	16 л. Д	158	26,88	36,8	I
5	17 л. Д	42	30,6	6,8	R
6	17 л. Д	118	39,78	16,7	I
7	17 л. М	157	26,86	37,1	R
8	17 л. Д	54	30,5	6,6	I
9	17 л. Д	120	40,76	17,2	R

Таким образом, у 9 (30%) детей из 30 в группе пероральных отравлений нейролептическими препаратами диагностировано ОПП; из них у 6 – в стадии риска, у 3 – в стадии повреждения.

3.2.4. Отравление алкоголем

Группу исследуемых детей с отравлением алкоголем составили 6 человек (5 мальчиков и 1 девочка) в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст – 14,5 лет). У всех детей отравление было в тяжелой степени. В 100% случаев отмечалось нарушение сознания (угнетение, оглушение), дезориентация, изменение моторных функций, нарушения координации и речи, гипотермия. Специфических лабораторных изменений в клиническом анализе крови и мочи выявлено не было (приложение 4). В биохимии крови у 4 из 6 подростков отмечалось повышение печеночных трансаминаз до двух норм. По данным КЩС в 100% случаев – метаболический ацидоз ($BE = -3,5 - -5$). Согласно результатам химико-токсикологического исследования мочи у всех пациентов обнаружен этанол. Все дети получали сорбенты, инфузионную терапию. С целью оценки функций почек всем детям в данной группе исследовался уровень мочевины, креатинина в

сыворотке крови и экскреция белка, эритроцитов в моче. Средние значения изучаемых показателей не превышали нормы (таблица 25).

Таблица 25 – Результаты лабораторных исследований детей (n=6) с отравлением алкоголем в первые сутки

Параметры	M \pm m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	4,58 \pm 0,22	3,2-5,8
Креатинин, мкмоль/л	68,7 \pm 1,49	57,4-75,5
Белок в моче, г/л	0,02 \pm 0,01	0-0,1
Эритроциты в моче в п/зр.	0,08 \pm 0,05	0-0,1

Всем 6 детям с отравлением алкоголем в 1-е сутки отравления исследовался уровень маркеров ОПП в моче (таблица 26).

Таблица 26 – Уровень маркеров ОПП у детей (n=6) с отравлением алкоголем в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M \pm m	Min-Max
	M \pm m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6 \pm 65,75	218 \pm 54	54 \pm 2,25	49-59
NGAL, нг/мл	3,28 \pm 1,59	3,28 \pm 0,8	1,52 \pm 0,33	0,79-2,5
Цистатин С, нг/мл	11,7 \pm 3,04	20,1 \pm 5,9	17,6 \pm 4,16	8,4-26,9

При исследовании маркеров ОПП на первые сутки отравления все значения не превышали таковые в контрольной группе. По данным динамического контроля биохимии крови и анализа мочи на 3-и сутки ни в одном из представленных 6 случаев отравлений алкоголем изменений не наблюдалось.

Таким образом, среди 6 детей с отравлением алкоголем ОПП не диагностировано ни в одном из случаев.

3.2.5. Отравления продуктами горения

Группу с отравлениями продуктами горения составили 3 детей (мальчик 8 лет 2 мес., мальчик 9 лет и девочка 11 лет), пострадавшие на пожаре.

У всех детей наблюдалась вялость, сонливость. Кожа гиперемирована (сосудистое полнокровие). Дыхание учащенное (тахипноэ), аускультативно – ослаблено. По данным КОС – респираторный алкалоз (рН крови >7,45), гипокапния.

При УЗИ почек изменений не выявлено ни у кого из 3 детей. ХТИ не проводилось в связи с очевидностью характера отравления. Всем детям проводилось биохимическое исследование крови, анализ мочи (приложение 5). Средние значения мочевины, креатинина не превышали норму. У двоих из трех детей в анализе мочи отмечалась эритроцитурия от 15 до 25 в п/зр, протеинурии не зафиксировано ни в одном из случаев. Данные лабораторных исследований представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Результаты лабораторных исследований детей (n=3) с отравлением продуктами горения в первые сутки

Параметры	M±m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	4,2±0,98	2,5-5,9
Креатинин, мкмоль/л	54,47±3,76	49,8- 61,9
Белок в моче, г/л	0	0
Эритроциты в моче, в п/зр.	13,33±7,26	0-25

Всем детям проводилось исследование маркеров ОПП в моче в 1-е сутки отравления (таблица 28).

Таблица 28 – Уровень маркеров ОПП у детей (n=3) с отравлением продуктами горения в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M \pm m	Min-Max
	M \pm m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6 \pm 65,75	218 \pm 54	449 \pm 150	443-457
NGAL, нг/мл	3,28 \pm 1,59	3,28 \pm 0,8	1,29 \pm 0,1	1,28-1,29
Цистатин С, нг/мл	11,7 \pm 3,04	20,1 \pm 5,9	60,8 \pm 0,16	60,6-61,6

У всех трех пострадавших отмечалось повышение КИМ-1 в моче максимально на 131 пг/мл выше верхнего значения данного показателя в группе контроля. Уровни липокалина-2 и цистатина С в моче у данной группы пациентов соответствовали значениям таковых в группе контроля. При повторном лабораторном контроле изучаемых показателей ни в одном из 3 случаев нарастания мочевины, креатинина, значимого снижения СКФ не выявлено. Микроэритроцитурия, выявленная в 2 из 3 случаев, на 3-и сутки не обнаружена.

3.2.6. Отравления феназепамом

Группу составили 9 детей: 4 ребенка (2 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 1 года 11 мес. до 3 лет, средний возраст – 2 г. 5 мес.; 4 детей (1 девочка и 3 мальчика) в возрасте от 4 до 8 лет 11 мес., средний возраст – 6 лет 1 мес.; 1 мальчик 16 лет. У всех детей в различной степени выраженности наблюдалось психомоторное возбуждение, галлюциноз, атаксия, эйфория, дурашливое поведение, горизонтальный установочный нистагм. Нарушения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем не выявлены. С целью контроля функций почек всем детям данной группы исследовался уровень мочевины, креатинина сыворотки крови, оценивалось наличие протеинурии, эритроцитурии. Средние значения уровня мочевины, креатинина крови в данной группе не превышали норму, у двоих в анализе мочи отмечалась следовая протеинурия от 0,1 до 0,2, у троих

эритроцитурия от единичной до 17 в п/зр. Лабораторные данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Результаты лабораторных исследований детей (n=9) с отравлением феназепамом в первые сутки

Параметры	M \pm m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	4,09 \pm 0,61	2,1-7,1
Креатинин, мкмоль/л	56,62 \pm 6,71	32,7-96,3
Белок в моче, г/л	0,03 \pm 0,02	0-0,2
Эритроциты в моче, в п/зр.	2,56 \pm 1,86	0-17

Всем детям проводилось исследование маркеров ОПП в моче в 1-е сутки отравления (таблица 30).

Таблица 30 – Уровень маркеров ОПП у детей (n=9) с отравлением феназепамом в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M \pm m	Min-Max
	M \pm m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6 \pm 65,75	218 \pm 54	71 \pm 10,9	45-110
NGAL, нг/мл	3,28 \pm 1,59	3,28 \pm 0,8	1,03 \pm 0,06	0,8-1,22
Цистатин С, нг/мл	11,7 \pm 3,04	20,1 \pm 5,9	4,3 \pm 0,03	4,2-4,3

При исследовании маркеров ОПП на первые сутки отравления все значения не превышали таковые в контрольной группе. По данным динамического контроля исследуемых показателей в биохимическом анализе крови и общем анализе мочи на 3-и сутки ни в одном из представленных 9 случаев отравлений феназепамом нарастания мочевины, креатинина, снижения СКФ, а также мочевого синдрома выявлено не было (приложение 6).

3.2.7. Отравления веществами прижигающего действия (детергентами)

Группу отравлений детергентами составили 9 человек со случайными отравлениями жидкими растворами щелочей: 8 детей (5 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 1 года 5 мес. до 3 лет 5 мес. (средний возраст – 2,5 года) и 1 мальчик в возрасте 7 лет 5 мес.

У всех детей отмечалось выраженное беспокойство, ожог и отек слизистых оболочек ротовой полости, боль при глотании, отказ от еды, тошнота, рвота. Кожа бледная, мраморная. Аускультативно в легких дыхание жесткое или ослаблено. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот при пальпации мягкий, болезненный преимущественно в области эпигастрия. Стул, диурез не изменен.

Следует отметить, что у 6 (66,6%) человек из 9 в клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз максимально до 16×10^9 , повышение СОЭ максимально до 35 мм/час.

Всем детям данной группы на догоспитальном этапе проводилось промывание желудка. При поступлении в отделение токсикологии все дети получали обезболивающую терапию, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы), антацидные средства (фосфалюгель), антигистаминные средства, антибактериальные препараты, инфузионную терапию глюкозо- солевыми растворами.

С целью оценки функций почек в 1-е сутки всем детям проводился биохимический анализ крови, общий анализ мочи (приложение 7). У 5 детей из 9 (все дети от 1 года до 3,5 лет) в первые сутки отравления имела место протеинурия от 0,1 до 2,0 г/л. У 1 ребенка 2 лет 8 мес. при протеинурии 0,2 г/л, уже в 1-е сутки отмечалось снижение СКФ, рассчитанной по формуле Шварца (k 48,6, рост 93 см) до 58 мл/мин при креатинине сыворотки 77,4 мкмоль/л.

Данные исследуемых лабораторных показателей в 1-е сутки отравления прижигающими ядами представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Результаты лабораторных исследований детей (n=9) с отравлениями детергентами в первые сутки

Параметры	M \pm m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	3,86 \pm 0,44	2,2-5,8
Креатинин, мкмоль/л	48,32 \pm 4,28	34,4-77,4
Белок в моче, г/л	0,38 \pm 0,23	0-2,0
Эритроциты в моче в п/зр.	0,72 \pm 0,34	0-3

Всем детям проводилось исследование маркеров ОПП в моче в первые сутки отравления (таблица 32).

Таблица 32 – Уровень маркеров ОПП у детей (n=9) с отравлением детергентами в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M \pm m	Min-Max
	M \pm m	Min-Max		
KIM 1, пг/мл	178,6 \pm 65,75	218 \pm 54	363 \pm 104	47-989
NGAL, нг/мл	3,28 \pm 1,59	3,28 \pm 0,8	1,58 \pm 0,19	0,83-1,75
Цистатин С, нг/мл	11,7 \pm 3,04	20,1 \pm 5,9	4,3 \pm 0,05	4,2-4,5

У 3 из 9 детей, включая ребенка, у которого уже в 1-е сутки отравления было отмечено снижение СКФ, при исследовании маркеров ОПП выявлено повышение KIM-1 в моче до 981-989 пг/мл, то есть, в 3 раза выше нормы.

Результаты исследования мочи в 1-е сутки на маркеры ОПП трех детей с отравлением ядом прижигающего действия представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Средние значения маркеров ОПП в моче в первые сутки отравления детергентами у детей (n=3), развивших в дальнейшем ОПП в стадии риска и повреждения по шкале RIFLE

Маркеры	Группа контроля		M±m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6±65,75	218±54	985,67±2,4	981-989
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	3,28±0,8	0,84±0,01	0,83-0,85
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	20,1±5,9	4,53±0,03	4,5-4,6

На 3-и сутки отравления у двоих из 3 детей, у которых отмечалось повышение КИМ-1, наблюдалось повышение мочевины, креатинина, снижение СКФ. Представленные пациенты были классифицированы по шкале RIFLE (таблицы 34, 35).

Таблица 34 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением детергентами на третьи сутки (n=3)

№	Возраст, пол	Мочевина		Креатинин		Протеинурия		Эритроцитурия		СКФ	
		ммоль/л	ммоль/л	мкмоль/л	мкмоль/л	г/л	г/л	в п/зр	в п/зр	мл/мин	мл/мин
		1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.	1 с.	3 с.
1	1 г.5 м. М	4,0	5,5	36,2	50,6	2,0	1,0	3	5	107	76
2	2 г. 8 м. Д	5,8	6,1	77,4	80,4	0,2	1,3	0	8	58	56
3	3 г.5 м. М	4,9	7,3	53,4	108	0,1	2,0	0	6	91	45

Таблица 35 – Оценка ранних маркеров ОПП в моче и стадия острого повреждения почек по шкале RIFLE у детей в первые сутки отравления детергентами (n=3)

№	Возраст, пол	КИМ 1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/мл	RIFLE
1	1 г. 5 м. М	981	0,83	4,5	R
2	2 г. 8 м. Д	989	0,85	4,5	R
3	3 г. 5 м. М	987	0,84	4,6	I

Таким образом, у двоих детей из трех с отравлением детергентом диагностировано ОПП в стадии риска, у одного – в стадии повреждения.

3.2.8. Отравления сосудосуживающими (назальными) средствами

Группу отравлений деконгестантами составили 3 ребенка в возрасте 1 года (2 мальчика и 1 девочка) и 3 ребенка в возрасте от 2 до 6 лет (1 мальчик и 2 девочки, средний возраст – 4 года 3 мес.) с передозировкой назальными сосудосуживающими препаратами при лечении ОРВИ.

У всех детей отмечалась сонливость, бледность кожных покровов, повышенная потливость. Дыхание не изменено. Тоны сердца приглушены, брадикардия (средняя ЧСС 50-55 уд. в мин.) При лабораторном исследовании биохимии крови изменений не было выявлено ни в одном из случаев. У двоих детей из 6 (мальчик 1 года и девочка 4 лет) в анализе мочи однократно регистрировалась протеинурия до 0,2 и 0,1 соответственно (приложение 8).

По данным УЗИ у 4 детей отмечалось обеднение кровотока на всех уровнях, прослеживающегося до капсулы почки, повышение IR до 0,72-0,76.

Поскольку отравление назальными сосудосуживающими средствами развивается при проглатывании препарата, терапия в стационаре аналогична таковой при любых отравлениях таблетированными формами препаратов. Дети получали сорбенты, очистительные клизмы/слабительные средства, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

Так же, как всем детям предыдущих групп, детям с отравлениями деконгестантами были исследованы уровни мочевины, креатинина в сыворотке крови и экскреция белка и эритроцитов в анализе мочи. Данные исследуемых лабораторных параметров в 1-е сутки отравления представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Результаты лабораторных исследований детей (n=6) с отравлениями деконгестантами в первые сутки

Параметры	M±m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	2,67±0,17	2,1-3,1
Креатинин, мкмоль/л	38,75±1,76	33,8-44,5
Белок в моче, г/л	0,05±0,03	0-0,2
Эритроциты в моче, в п/зр.	0,83±0,65	0-4

Всем детям данной группы в 1-е сутки проводился анализ мочи на маркеры ОПП (таблица 37).

Таблица 37 – Уровень маркеров ОПП в моче у детей (n=6) с отравлением деконгестантами в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M±m	Min-Max
	M±m	Min-Max		
KIM 1, пг/мл	178,6±65,75	218±54	80,3±14,3	51-111
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	3,28±0,8	2,62±0,8	0,88-5,0
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	20,1±5,9	4,3±0,03	4,3-5,0

При динамическом контроле биохимического анализа крови и общего анализа мочи изменений не выявлено ни в одном из представленных случаев. В свою очередь уровень маркеров ОПП в моче не превышал таковые в группе контроля у всех 6 детей.

3.2.9. Отравления гипотензивными препаратами

Группу отравлений гипотензивными препаратами составили 5 детей в возрасте от 2 лет 8 мес. до 5 лет (3 девочки и 2 мальчика, средний возраст – 4 года) и 7 человек в возрасте от 13 до 17 лет (4 девочки и 3 мальчика, средний возраст – 14 лет 7 мес.). У всех детей наблюдалась бледность кожных покровов, вялость, учащение дыхания, тахикардия. У детей старшего возраста определялось чувство страха, головокружение. У всех пациентов при поступлении регистрировалось снижение АД: у 5 детей младшей возрастной группы минимальные значения составили 70/40 мм.рт.ст., у детей старшей возрастной группы – 80/40 мм.рт.ст. У 5 (41,6%) детей из данной группы в первые сутки отравления в анализе мочи отмечалась протеинурия от 0,1 до 2,0 г/л (приложение 9). Всем детям с отравлениями гипотензивными препаратами на догоспитальном этапе проводилось промывание желудка. В стационаре все дети данной группы получали сорбенты, очищение кишечника (клизмы, препараты лактулозы), инфузионную терапию глюкозо – солевыми растворами. Для оценки функций почек всем детям данной группы в первые сутки отравления проводилось исследование уровней мочевины, креатинина в сыворотке крови, а также общий анализ мочи (таблица 38).

Таблица 38 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлениями гипотензивными препаратами в первые сутки (n=12)

Параметры	M±m	Min-Max
Мочевина, ммоль/л	4,76±0,51	2,8-7,3
Креатинин, мкмоль/л	63,05±4,87	40,5-88,3
Белок в моче, г/л	0,35±0,19	0-2,0
Эритроциты в моче, кол-во в п/зр.	1,21±0,52	0-6

Так же, как всем детям исследуемых групп, детям с пероральными отравлениями гипотензивными препаратами в 1-е сутки отравления проводился анализ мочи на маркеры ОПП (таблица 39).

Таблица 39 – Уровень маркеров ОПП в моче у детей (n=12) с отравлением гипотензивными средствами в первые сутки

Маркеры	Группа контроля		M \pm m	Min-Max
	M \pm m	Min-Max		
КИМ 1, пг/мл	178,6 \pm 65,75	218 \pm 54	62 \pm 6,9	43-69
NGAL, нг/мл	3,28 \pm 1,59	3,28 \pm 0,8	1,44 \pm 0,19	0,8-2,4
Цистатин С, нг/мл	11,7 \pm 3,04	20,1 \pm 5,9	4,6 \pm 0,16	4,2-5,5

По результатам исследования маркеры ОПП в 1-е сутки отравления в данной группе не превышали значения таковых в группе контроля. При динамическом исследовании интересующих нас показателей крови нарастания цифр мочевины, креатинина, снижения СКФ у данной группы больных с отравлениями гипотензивными препаратами ни в одном из случаев не зафиксировано. В анализах мочи на 3 сутки значимых изменений не выявлено ни в одном из 12 случаев.

ГЛАВА 4. Прогностическое значение маркеров острого повреждения почек в зависимости от вида вещества, вызвавшего токсическое поражение

Статистическому анализу были подвергнуты данные исследований 120 пациентов, у 32 из которых (26,6%) в дальнейшем было диагностировано острое повреждение почек. На момент первого определения маркеров ОПП клинических признаков ОПП не определялось. Следовательно, доказательство связи между изменением уровня маркера и повышением вероятности последующего развития острого повреждения почек позволило бы считать исследуемые маркеры прогностическими для данного вида патологии.

Так как прогностическое значение каждого из маркеров может зависеть от вида вещества, вызвавшего токсическое поражение, анализ прогностической ценности был проведен отдельно для каждого токсического вещества. Всего было изучено девять субстанций: алкоголь, феназепам, продукты горения, нейролептики, вещества прижигающего действия (детергенты), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), сосудосуживающие средства, уксусная эссенция и гипотензивные препараты.

Для решения данной задачи были использованы параметрические и непараметрические статистические методы. Рассчитаны средние значения каждого потенциального прогностического параметра, среднее квадратическое отклонение. Сравнение между основной и контрольной группой проводили с использованием параметрического аналога коэффициента Стьюдента. Минимальная степень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы 95%.

Анализ прогностической ценности проводили с использованием четырехпольной матрицы. Рассчитывались такие показатели связи, как чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также коэффициент ассоциации, относительный риск, диагностический коэффициент. Достоверность различий определяли по значению показателя χ^2 .

На первом этапе были определены характеристики связи между изучаемыми параметрами. Показано, что показатели NGAL и KIM-1 связаны прямой, достоверной корреляционной зависимостью средней силы ($r = 0,41$; отличия от нуля достоверны, $p < 0,01$).

Показатели KIM1 и цистатина С также связаны между собой прямой, достоверной корреляционной зависимостью средней силы ($r = 0,6$; отличия от нуля достоверны, $p < 0,01$).

В свою очередь, показатели липокалина и цистатина С также связаны между собой прямой, достоверной корреляционной зависимостью средней силы ($r = 0,34$; отличия от нуля достоверны, $p < 0,05$).

Таким образом, все показатели связаны между собой, однако, сила связи не позволяет их рассматривать как дублирующие друг друга показатели, а целесообразно их учитывать как взаимодополняющие признаки в общем симптомокомплексе (таблицы 40-49).

Таблица 40 – Средние значения изучаемых показателей при отравлении различными агентами ($M \pm m$)

Токсический агент	Мочевина, ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	Белок в моче, г/л	Эритроц. в моче, в п/зр.
Уксусная эссенция	4,97±0,45	52,27±4,93	0,2±0,08	3,78±1,38
Нейролептики	4,52±0,24	56,68±2,04	0,18±0,08	1,32±0,53
НПВС	5,2±0,29	73,0±2,63	0,2±0,07	6,28±3,34
Гипотензивные средства	4,76±0,51	63,05±4,87	0,35±0,19	1,21±0,52
Алкоголь	4,58±0,22	68,7±1,49	0,02±0,01	0,08±0,05
Феназепам	4,09±0,61	56,62±6,71	0,03±0,02	2,56±1,86
Детергенты	3,86±0,44	48,32±4,28	0,38±0,23	0,72±0,34
Продукты горения	4,2±0,98	54,47±3,76	0	13,33±7,26
Деконгестанты	2,67±0,17	38,75±1,76	0,05±0,03	0,83±0,65
Группа контроля	4,24±0,34	56,23±2,4	0	0

Таблица 41 – Вариации изучаемых показателей при отравлении различными агентами (в %)

Токсический агент	Мочевина, ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	Белок в моче, г/л	Эритроц. в моче, в п/зр.
Уксусная эссенция	38	40	162	155
Нейролептики	29	20	240	222
НПВС	29	19	173	276
Гипотензивные средства	37	27	184	148
Алкоголь	20	9	245	245
Феназепам	45	36	212	218
Детергенты	35	27	182	143
Продукты горения	41	12	0	94
Деконгестанты	16	11	167	192
Группа контроля	36	19	0	0

Таблица 42 – Достоверность различий в уровне мочевины при отравлении различными агентами

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1									<0,05	
2									<0,05	
3							<0,05		<0,05	<0,05
4									<0,05	
5									<0,05	
6									<0,05	
7			<0,05						<0,05	
8										
9	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05			<0,05
10			<0,05						<0,05	

Примечание: 1 – Уксусная эссенция; 2 – Нейролептики; 3 – НПВС; 4 – Гипотензивные средства; 5 – Алкоголь; 6 – Феназепам; 7 – Детергенты; 8 – Продукты горения; 9 – Деконгестанты; 10 – Группа контроля

Таблица 43 – Достоверность различий в уровне креатинина при отравлении различными агентами

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1			<0,05		<0,05				<0,05	
2			<0,05		<0,05				<0,05	
3	<0,05	<0,05				<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
4							<0,05		<0,05	<0,05
5	<0,05	<0,05					<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
6			<0,05						<0,05	
7			<0,05	<0,05	<0,05					<0,05
8			<0,05		<0,05				<0,05	
9	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05		<0,05
10			<0,05	<0,05	<0,05		<0,05		<0,05	

Таблица 44 – Достоверность различий в уровне белка в моче при отравлении различными агентами

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1					<0,05	<0,05		<0,05		<0,05
2					<0,05			<0,05		
3					<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05
4					<0,05					
5	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05						
6	<0,05		<0,05							
7										
8	<0,05	<0,05	<0,05							<0,05
9			<0,05							
10	<0,05		<0,05					<0,05		

Таблица 45 – Достоверность различий в уровне эритроцитов в моче при отравлении различными агентами

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1					<0,05		<0,05		<0,05	<0,05
2					<0,05					
3										
4										
5	<0,05	<0,05								
6										
7	<0,05									<0,05
8										
9	<0,05									
10	<0,05						<0,05			

Таблица 46 – Уровень маркеров острого повреждения почек в моче у детей с пероральными отравлениями химической этиологии

Группа отравлений и количество детей в группе (всего 120 человек)	Цистатин С нг/мл (диапазон значений в группе)	NGAL нг/мл (диапазон значений в группе)	KIM1 пг/мл (диапазон значений в группе)
Алкоголь (6 чел.)	8,4-26,9	0,79-2,5	49-59
Детергенты (9 чел.)	4,2-4,5	0,83-1,75	47-989
Нейролептики (30 чел.)	4,1-36,8	0,8-40,76	40-158
Продукты горения (3 чел.)	60,6-61,6	1,28-1,29	443-457
Феназепам (9 чел.)	4,2-4,3	0,8-1,22	45-110
НПВС (27 чел.)	4,1-71,8	1,04-84,98	38-1170
Деконгестанты (6 чел.)	4,3-5,0	0,88-5,0	51-111
Уксусная эссенция (18 чел.)	4,2-70	0,83-9,24	41-711
Гипотензивные средства (12 чел.)	4,2-5,5	0,8-2,4	43-69
Группа контроля (20 чел.)	11,5-85,1	0,84-8,09	84-326

Концентрация маркеров ОПП в моче варьировала в зависимости от степени тяжести отравления и характера отравляющего агента.

Уровень цистатина С в моче у детей с отравлениями в большинстве случаев (79 человек) был ниже минимальных значений в контрольной группе и ни в одном случае не превышал максимальный уровень в контроле.

Как указывалось выше, в работе исследовались три параметра: липокалин, КИМ1 и Цистатин С, которые рассматривались в качестве прогностических маркеров острого повреждения почек (таблицы 47-49).

Таблица 47 – Значения показателя КИМ1 в моче при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей в сравнении с данными контрольной группы

№	Токсическое вещество	Среднее значение и ошибка среднего значения (пг/мл)	Коэффициент вариации (%)	Достоверность различий с контрольной группой (p)
1	Алкоголь	54±2,25	10,0	<0,05
2	Феназепам	71±10,9	46,0	>0,05
3	Продукты горения	449±150	1,5	>0,05
4	Нейролептики	99±9,6	52,0	>0,05
5	Детергенты	363±104	128,0	>0,05
6	НПВС	383±87	116,0	<0,05
7	Деконгестанты	80±14	44,0	>0,05
8	Уксусная эссенция	218±54	105,0	>0,05
9	Гипотензивные средства	62±6,9	39,0	>0,05

Проведенный подсчет по классической методике статистического анализа основной и контрольной групп пациентов показал, что среднее значение концентрации КИМ-1 в основной группе составило 198±26,4 пг/мл, тогда как в контрольной группе 179±65,7 пг/мл (различия не достоверны, p>0,05).

Таблица 48 – Значения показателя липокалина-2 в моче при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей в сравнении с данными контрольной группы

№	Токсическое вещество	Среднее значение и ошибка среднего значения	Коэффициент вариации	Достоверность различий с контрольной группой (p)
1	Алкоголь	1,52±0,33	52,0	>0,05
2	Феназепам	1,03±0,06	17,9	>0,05
3	Продукты горения	1,29±0,1	1,5	>0,05
4	Нейролептики	11,64±2,7	128,0	<0,05
5	Детергенты	1,58±0,19	36,5	>0,05
6	НПВС	27,7±5,3	99,4	<0,05
7	Деконгестанты	2,62±0,8	72,6	>0,05
8	Уксусная эссенция	3,28±0,8	104,0	>0,05
9	Гипотензивные средства	1,44±0,19	46,5	>0,05

Таблица 49 – Значения показателя цистатина С в моче при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей в сравнении с данными контрольной группы

№	Токсическое вещество	Среднее значение и ошибка среднего значения	Коэффициент вариации	Достоверность различий с контрольной группой (p)
1	Алкоголь	17,6±4,16	57,6	>0,05
2	Феназепам	4,3±0,03	1,7	<0,05
3	Продукты горения	60,8±0,16	0,45	<0,05
4	Нейролептики	13,4±2,35	96,0	>0,05
5	Детергенты	4,3±0,05	3,7	<0,05
6	НПВС	27±4,9	93,7	<0,05
7	Деконгестанты	4,3±0,03	4,5	<0,05
8	Уксусная эссенция	20,1±5,9	126,0	>0,05
9	Гипотензивные средства	4,6±0,16	12,0	<0,05

При отравлении разными токсическими веществами отмечались достоверно различные концентрации КИМ-1. На рисунке 1 концентрации КИМ-1 выстроены по возрастающим рангам.

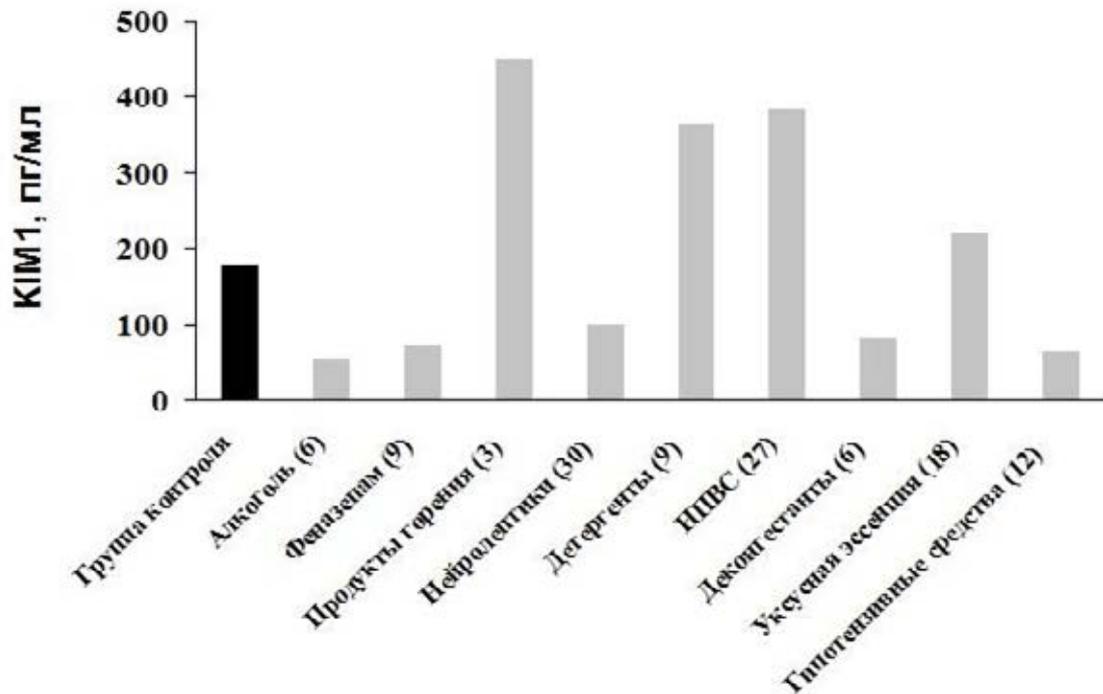


Рисунок 1 – Средние значения концентраций КИМ-1 в моче у детей основной и контрольной групп

Минимальные концентрации наблюдались при отравлении алкоголем ($54 \pm 2,24$ пг/мл). Также, при отравлении гипотензивными средствами, феназепамом, сосудосуживающими средствами и нейролептиками концентрация КИМ-1 была ниже, чем в контрольной группе. Приблизительно одинаковые уровни КИМ-1 сравнительно с контрольной группой устанавливались при отравлении уксусной эссенцией, тогда как при отравлении детергентами, нестероидными противовоспалительными средствами и продуктами горения концентрации КИМ-1 были существенно выше, чем в контрольной группе. Исследование вариабельности признака показало, что наименее вариабельные значения исследуемого показателя регистрировались при отравлении продуктами горения и алкоголем. В группу средне вариабельных признаков следует включить такие отравляющие вещества,

как феназепам, нейролептики, сосудосуживающие средства, а детергенты, нестероидные противовоспалительные средства и уксусную эссенцию следует рассматривать, как вещества, вызывающие высокий уровень вариации концентрации КИМ-1. Следовательно, классические методы статистического анализа не позволяют выявить однозначные закономерности влияния отравляющего вещества на концентрацию КИМ-1, а, соответственно, вероятность развития острого повреждения почек. В данном случае было бы целесообразно использовать другие методы статистического анализа, основанного на модифицированной теореме Байеса для условных вероятностей. Наиболее подходящим методом для данной задачи является метод расчета и анализа показателей четырехпольной матрицы, который и был использован нами в данной работе. Анализ концентрации липокалина, проведенный по классической методике статистического анализа основной и контрольной групп пациентов, показал, что среднее значение концентрации липокалина в основной группе составило $10,1 \pm 1,64$ нг/мл, тогда как в контрольной группе – $1,84 \pm 0,46$ нг/мл (различия статистически значимы, $p < 0,05$). На рисунке 2 представлены средние концентрации липокалина для каждой группы отравлений и группы контроля.

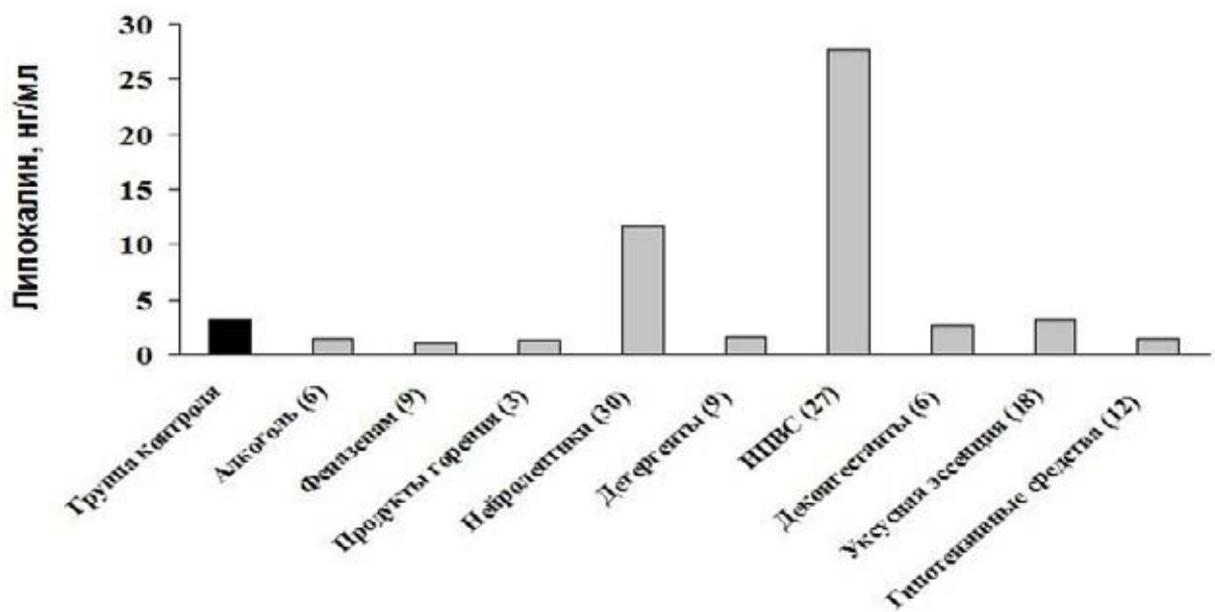


Рисунок 2 – Средние значения концентраций липокалина в моче у детей основной и контрольной групп

При отравлении разными токсическими веществами концентрации липокалина статистически значимо различались. Минимальные концентрации наблюдались при отравлении феназепамом ($1,03 \pm 0,06$ нг/мл). Также, при отравлении продуктами горения, гипотензивными средствами, алкоголем и детергентами концентрация липокалина была ниже, чем в контрольной группе. Несколько выше концентрация липокалина отмечалась при отравлении сосудосуживающими средствами и уксусной эссенцией, однако, различия не были выше достоверного уровня ($p > 0,05$). Наиболее высокие уровни липокалина наблюдались при отравлении нейролептиками и НПВС (различия достоверны, $p < 0,05$).

Исследование вариабельности признака (концентрация липокалина при отравлении различными субстанциями) показало, что наиболее вариабельные значения исследуемого показателя регистрировались при отравлении нейролептиками, уксусной эссенцией и НПВС. В группу средне вариабельных признаков следует включить такие отравляющие вещества, как алкоголь, детергенты, сосудосуживающие средства и гипотензивные средства, тогда как наименьшая вариация концентрации липокалина регистрировалась при отравлении продуктами горения.

Предварительный вывод, сделанный после классического анализа влияния отравляющего вещества на концентрацию КИМ-1, также справедлив и в отношении липокалина.

При исследовании прогностических характеристик маркеров ОПП в отношении развития ОПП в качестве критического значения использовали среднее значение показателя в контрольной группе, так как при его использовании достигалась наибольшая разница накопленных вероятностей признака. Использование медианного значения показателя основной и контрольных групп, а также других значений, показало меньшую степень различий и меньшую величину прогностических характеристик. Полученные прогностические характеристики представлены в таблицах 50 – 55.

Таблица 50 – Прогностические характеристики КИМ-1 в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей (в %)

№	Токсическое вещество	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
1	Алкоголь	92,3	55,0	40,0	95,7
2	Феназепам	66,7	55,0	40,0	78,6
3	Продукты горения	96,8	45,0	21,4	98,9
4	Нейролептики	44,8	55,0	59,1	40,7
5	Детергенты	33,3	45,0	21,4	60,0
6	НПВС	61,5	45,0	59,3	47,4
7	Деконгестанты	50,0	55,0	25,0	78,6
8	Уксусная эссенция	50,0	45,0	35,3	60,0
9	Гипотензивные средства	83,3	55,0	52,6	84,6

Таблица 51 – Прогностические характеристики КИМ-1 в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей

№	Токсическое вещество	Коэффициент ассоциации	Относительный риск	Диагностический Коэффициент	χ^2	Информативность
1	Алкоголь	0,87	9,2	9,64	4,47	1,72
2	Феназепам	0,42	1,87	2,71	1,17	0,25
3	Продукты горения	0,92	19,5	12,9	1,96	1,31
4	Нейролептики	0	1	0	0	0
5	Детергенты	-0,42	0,54	-2,71	1,17	0,25
6	НПВС	0,13	1,13	0,52	0,2	0,02
7	Деконгестанты	0,1	1,17	0,67	0,05	0,01
8	Уксусная эссенция	-0,1	0,88	-0,54	0,08	0,01
9	Гипотензивные средства	0,72	3,42	5,34	4,57	0,99

Таблица 52 – Прогностические характеристики липокалина в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей (в %)

№	Токсическое вещество	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
1	Алкоголь	50,0	80,0	42,9	84,2
2	Феназепам	75,0	20,0	36,0	57,1
3	Продукты горения	96,8	80,0	42,9	99,4
4	Нейролептики	43,3	80,0	76,5	48,5
5	Детергенты	33,3	80,0	42,9	72,7
6	НПВС	77,8	80,0	84,0	72,7
7	Деконгестанты	50,0	80,0	42,9	84,2
8	Уксусная эссенция	33,3	80,0	60,0	57,1
9	Гипотензивные средства	75,0	20,0	36,0	57,1

Таблица 53 – Прогностические характеристики липокалина в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей

№	Токсическое вещество	Коэфф. Ассоциации	Относ. Риск	Диagn. Коэфф	χ^2	Информативность
1	Алкоголь	0,6	2,71	4,34	2,11	0,59
2	Феназепам	-0,14	0,84	-0,76	0,11	0,03
3	Продукты горения	0,98	69	18,4	7,5	3,88
4	Нейролептики	0,51	1,48	1,72	2,91	0,21
5	Детергенты	0,33	1,57	1,96	0,6	0,15
6	НПВС	0,87	3,08	4,89	15,4	1,39
7	Деконгестанты	0,6	2,71	4,34	2,11	0,59
8	Уксусная эссенция	0,33	1,4	1,46	0,87	0,13
9	Гипотензивные средства	-0,14	0,84	-0,76	0,11	0,03

Таблица 54 – Прогностические характеристики цистатина С в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей (в %)

№	Токсическое вещество	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
1	Алкоголь	50,0	70,0	33,3	82,4
2	Феназепам	94,1	30,0	36,4	92,3
3	Продукты горения	85,7	70,0	33,3	96,6
4	Нейролептики	40,0	70,0	66,7	43,8
5	Детергенты	94,7	30,0	39,1	92,3
6	НПВС	55,6	70,0	71,4	53,9
7	Деконгестанты	92,3	30,0	30,0	92,3
8	Уксусная эссенция	33,3	70,0	50,0	53,9
9	Гипотензивные средства .	96,0	30,0	46,2	92,3

Таблица 55 – Прогностические характеристики цистатина С в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей

№	Токсическое вещество	Коэфф. Ассоциации	Относ. риск	Диagn. Коэфф	χ^2	Информативность
1	Алкоголь	0,4	1,89	2,76	0,82	0,22
2	Феназепам	0,75	4,73	6,75	1,97	0,97
3	Продукты горения	0,87	9,67	9,85	3,91	1,47
4	Нейролептики	0,22	1,19	0,74	0,52	0,04
5	Детергенты	0,77	5,09	7,06	2,29	1,11
6	НПВС	0,49	1,55	1,9	3,04	0,24
7	Деконгестанты	0,67	3,9	5,91	1,32	0,66
8	Уксусная эссенция	0,08	1,08	0,35	0,05	0,01
9	Гипотензивные средства	0,82	6,0	7,78	3,25	1,5

Для определения чувствительности определяемых параметров были рассчитаны вероятности появления ОПП при значимом изменении анализируемых показателей. Вероятность развития ОПП определялась в процентах. Максимально возможная вероятность составляла 100%, когда событие было предопределено. Приближение значения вероятности к нулю определяло практическую невозможность данного события, что означало нецелесообразность использования анализируемого параметра в качестве прогностического.

Направление изменения определялось на основании ранее проведенных сравнительных исследований основной и контрольных групп и рассчитанных средних величин и их ошибок. То есть, термин «повышение или снижение показателя» означал его значимое изменение по отношению к рассчитанному среднему значению. Под термином «значимое изменение» подразумевали изменение среднего значения, выходящее за пределы 2σ .

Результаты расчета прогностических характеристик маркеров ОПП представлены в таблицах 56-58.

Таблица 56 – Прогностические характеристики цистатина С в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей

№	Токсическое вещество	Направление изменения показателя	Вероятность развития ОПП (%)
1	Алкоголь	Повышение показателя	33,3
2	Феназепам	Снижение показателя	36,4
3	Продукты горения	Повышение показателя	33,3
4	Нейролептики	Повышение показателя	66,7
5	Детергенты	Снижение показателя	39,1
6	НПВС	Повышение показателя	71,4
7	Сосудосуживающие средства	Снижение показателя	30,0
8	Уксусная эссенция	Повышение показателя	50,0
9	Гипотензивные средства	Снижение показателя	46,2

Таблица 57 – Прогностические характеристики липокалина в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей

№	Токсическое вещество	Направление изменения показателя	Вероятность развития ОПП (%)
1	Алкоголь	Снижение показателя	42,9
2	Феназепам	Снижение показателя	36,0
3	Продукты горения	Повышение показателя	42,9
4	Нейролептики	Повышение показателя	76,5
5	Детергенты	Повышение показателя	42,9
6	НПВС	Повышение показателя	84,0
7	Сосудосуживающие средства	Повышение показателя	42,9
8	Уксусная эссенция	Повышение показателя	60,0
9	Гипотензивные средства	Снижение показателя	36,0

Таблица 58 – Прогностические характеристики КИМ-1 в отношении развития ОПП при воздействии различных токсических веществ в основной группе детей

№	Токсическое вещество	Направление изменения показателя	Вероятность развития ОПП (%)
1	Алкоголь	Снижение показателя	40,0
2	Феназепам	Снижение показателя	40,0
3	Продукты горения	Повышение показателя	21,4
4	Нейролептики	Снижение показателя	59,1
5	Детергенты	Повышение показателя	21,4
6	НПВС	Повышение показателя	59,3
7	Сосудосуживающие средства	Снижение показателя	25,0
8	Уксусная эссенция	Повышение показателя	35,6
9	Гипотензивные средства	Повышение показателя	35,3

Наиболее высокие прогностические характеристики цистатина С были зафиксированы при отравлениях НПВС и нейролептиками (более 50% вероятности), а также уксусной эссенцией (вероятность 50%). Наиболее высокие прогностические характеристики липокалина были зафиксированы в отношении

отравления НПВС, нейролептиками и уксусной эссенцией (более 50% вероятности). Наиболее высокие прогностические характеристики КИМ-1 отмечались в отношении отравления НПВС и нейролептиками (более 50% вероятности).

Таким образом, использование вероятностного подхода для расчета прогностических параметров позволяет дополнить ранее полученные данные о характеристиках показателей силы связи вероятности развития острого повреждения почек и изменения концентрации изученных веществ.

По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее информативными маркерами для оценки наличия ОПП у больных с пероральным отравлениями химической этиологии являются КИМ-1 и липокалин (NGAL) в моче. Значительное увеличение титра КИМ-1 наблюдается у детей с отравлениями НПВС, детергентами и уксусной эссенцией (рисунок 3), т.е., в тех группах, что при ретроспективном анализе показывали высокую частоту поражения почек.

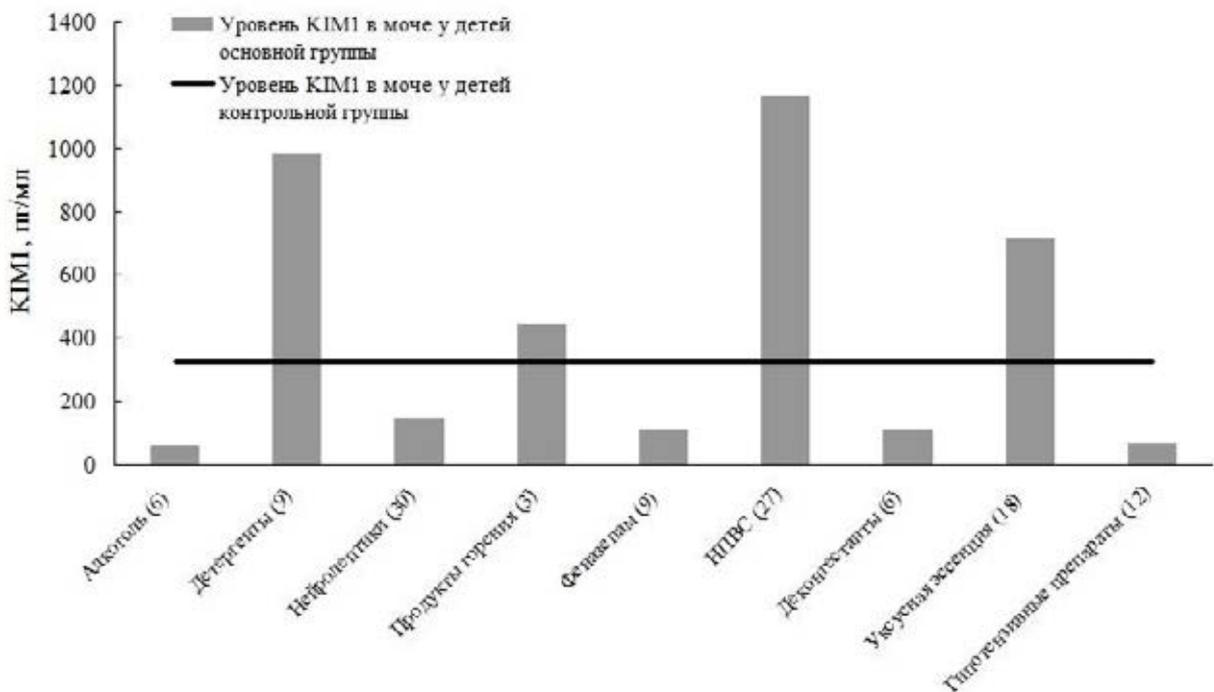


Рисунок 3 – Уровни концентраций КИМ-1 в моче у детей основной группы в сравнении с уровнем данного маркера в моче у детей контрольной группы

В свою очередь значительное увеличение титра липокалина наблюдается у детей с отравлениями НПВС, нейролептиками (рисунок 4), т.е., в тех группах, что при ретроспективном анализе также показывали высокую частоту поражения почек.

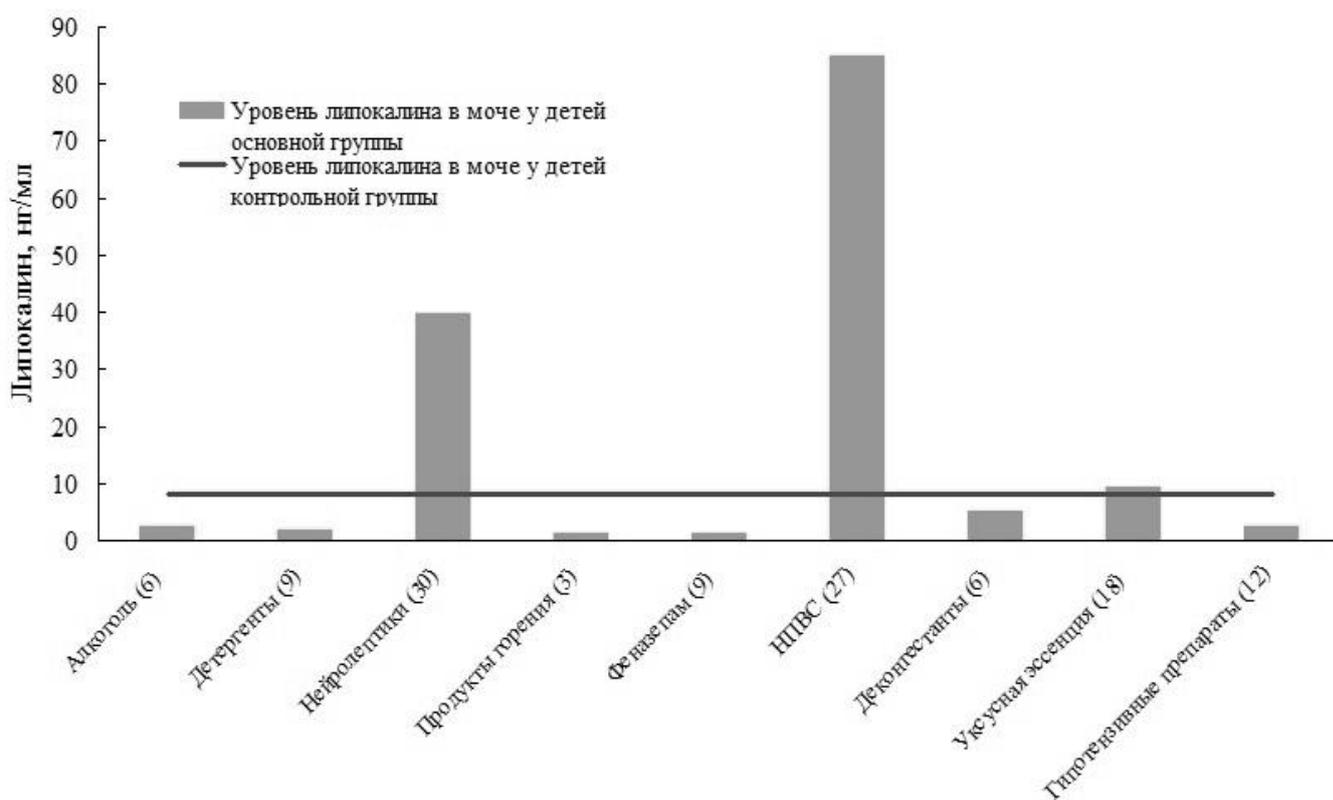


Рисунок 4 – Уровни концентраций липокалина в моче у детей основной группы в сравнении с уровнем данного маркера в моче у детей контрольной группы

Как говорилось ранее, уровень цистатина С в моче у детей с отравлениями был ниже минимальных значений таковых в контрольной группе и ни в одном случае не превышал максимальный уровень в контрольной группе (рисунок 5).

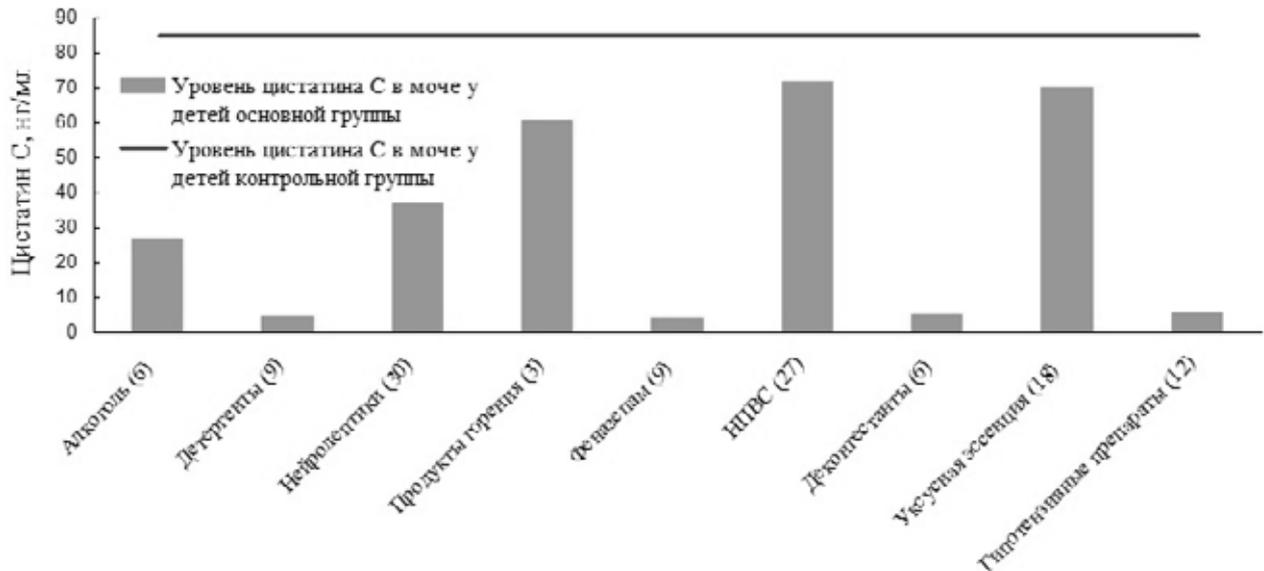


Рисунок 5 – Уровни концентраций цистатина С в моче у детей основной группы в сравнении с уровнем данного маркера в моче у детей контрольной группы

Таким образом, диагноз острого повреждения почек на фоне перорального отравления химической этиологии был выставлен 32 (26,6%) пациентам из 120, поступивших в отделение токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова в период с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г. Среди них 4 детей (2 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 1 года 9 мес. до 2,5 лет (средний возраст – 2 года 2 мес.) и 1 девочка в возрасте 17 лет с отравлением уксусной эссенцией; 15 детей с пероральным отравлением НПВС (7 девочек и 2 мальчика) в возрасте от 13 до 17 лет (средний возраст – 15 лет 2 мес.); 9 человек (6 девочек и 3 мальчика) с пероральным отравлением нейролептическими препаратами в возрасте от 9 лет 8 мес. до 17 лет (средний возраст – 15 лет 1 мес.); и 3 ребенка (2 мальчика и 1 девочка) в возрасте от 1 года 5 мес. до 3 лет 5 мес. (средний возраст – 2,5 года) с отравлением веществом прижигающего действия – детергентом.

Всем 32 детям, которым был поставлен диагноз острого повреждения почек на фоне перорального отравления химической этиологии, в качестве возможной энерготропной и мембраностабилизирующей терапии был рекомендован курс лечения: L-карнитин в возрастной дозировке в течение месяца, затем убидекаренон (коэнзим Q₁₀) в возрастной дозировке в течение месяца.

ГЛАВА 5. Значение уровня в моче NGAL, KIM-1 и цистатина С для ранней диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии

Ранее было показано, что анализ трех изученных маркеров острого повреждения почек, таких, как липокалин-2 (NGAL), молекула почечного повреждения (KIM-1) и цистатин С позволяет выявить пациентов в начальной стадии развития ОПП на этапе отсутствия каких-либо клинических признаков поражения почек при пероральных отравлениях у детей. В соответствии с полученными данными можно предположить, что диагностическое и прогностическое значение указанных выше маркеров может быть дифференцировано относительно токсического агента. Следовательно, данная гипотеза предполагает различную степень диагностической и прогностической значимости каждого маркера при отравлении разными токсическими субстанциями.

Для проверки высказанной гипотезы были сформированы по две подгруппы в каждой из групп детей с отравлениями определенным токсическим агентом. В первой из двух подгрупп по прошествии определенного с момента исследования уровня изучаемых маркеров развились лабораторные признаки острого повреждения почек, во второй – признаки острого повреждения почек не регистрировались. Были изучены следующие токсические субстанции: алкоголь, феназепам, продукты горения, нейролептики, прижигающие яды, нестероидные противовоспалительные средства (далее – НПВС), сосудосуживающие средства, уксусная эссенция и гипотензивные препараты.

Рассчитывались следующие показатели: средняя концентрация каждого маркера, ошибка средней величины, медиана, значение показателя на уровне 25 и 75 перцентиля. Кроме того, определялась достоверность различий с группой контроля и частота отклонения уровня данных маркеров в подгруппе относительно средней величины \pm одно сигмальное отклонение. Определено пороговое значение

для прогноза, равное $M + 1\delta$ уровней маркеров у детей контрольной группы (таблица 59).

Таблица 59 – Уровень маркеров ОПП в моче у детей контрольной группы (n=20)

Маркер	$M \pm m$	Min-Max	$M + 1\delta$
KIM1 пг/мл	178,6±65,75	84-326	472,5
NGAL нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	10,4
Цистатин С нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	25,3

В подгруппе детей с отравлениями нейролептиками, развившими ОПП, показатели маркеров в моче представлены в таблице 60.

Таблица 60 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями нейролептиками, развивших ОПП (n=9)

Маркер	$M \pm m$	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	106,56±16,3	40-158	118	>0,05
NGAL нг/мл	32,5±1,98	26,86-40,76	30,5	<0,05
Цистатин С нг/мл	20,17±4,43	6,6-36,8	16,7	>0,05

Из данных, представленных в таблице 60, следует, что средние показатели KIM-1 в представленной подгруппе ниже показателей, наблюдавшихся в контрольной группе. Средние значения остальных исследованных показателей, напротив, выше, чем в контрольной группе. Однако, достоверные различия выявлены лишь в отношении липокалина-2.

Данные в подгруппе детей, отравившихся нейролептиками, но без развития ОПП, представлены в таблице 61.

Таблица 61 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями нейролептиками без ОПП (n=21)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	88,3±9,3	51-116	72	>0,05
NGAL нг/мл	2,06±0,67	0,8-0,87	0,84	>0,05
Цистатин С нг/мл	9,7±1,95	4,2-16,5	4,7	>0,05

У детей, не развивших ОПП после отравления нейролептиками, уровень KIM-1, NGAL и цистатина С в моче был существенно ниже, чем у детей, развивших ОПП, причем, наиболее значимо отличался уровень NGAL – более, чем в 15 раз. Показатели маркеров в моче у детей с отравлением нейролептиками в зависимости от развития ОПП представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Частота повышения уровня маркеров в моче у детей с отравлением нейролептиками в зависимости от развития ОПП (n=30)

Маркер	Контрольная группа n=20 (M + 1δ)	Дети с ОПП n=9	Дети не развившие ОПП n=21	Чувстви- тельность	Специфичность
KIM1 пг/мл	472,5	0	0	0%	100%
NGAL нг/мл	10,4	9 (1,0)	0	100%	100%
Цистатин С нг/мл	25,3	3 (0,33)	3 (0,14)	33%	86%

На основании исследования уровня в моче KIM-1, NGAL и цистатина С у детей контрольной группы было определено пороговое значение для прогноза (M + 1δ), равное 472,5 пг/мл для KIM1; 10,4 нг/мл для NGAL и 25,3 нг/мл – для цистатина С. Оказалось, что у всех детей, отравившихся нейролептиками и развивших ОПП, уровень NGAL был значимо повышен в противоположность

другим маркерам (KIM-1 – 0%, цистатин С – 33,0%). В отличие от этого, у всех детей с отравлениями нейролептиками, не развивших ОПП, уровень KIM-1 и NGAL был в пределах нормальных величин и, в единичных случаях, был повышен цистатин С. Чувствительность и специфичность NGAL составляли 100% в отличие от остальных маркеров.

Данные маркеров ОПП в подгруппе детей, отравившихся уксусной эссенцией, с выявленными лабораторными признаками острого повреждения почек, представлены в таблице 63.

Таблица 63 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями уксусной эссенцией, развивших ОПП (n=5)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	528,2±75,05	402-711	410	<0,05
NGAL нг/мл	8,09±0,89	5,91-9,25	9,24	<0,05
Цистатин С нг/мл	47,02±9,53	31,4-70	31,5	<0,05

Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, наблюдались в отношении всех изученных показателей. Наблюдаемые уровни липокалина-2 (NGAL), KIM-1 и цистатина С на доказательном уровне превышали показатели, регистрируемые у детей, включенных в контрольную группу.

Данные маркеров ОПП в подгруппе детей, отравившихся уксусной эссенцией, без лабораторных признаков ОПП, представлены в таблице 64.

Таблица 64 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями уксусной эссенцией без ОПП (n=13)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	99,0±27,47	41-110	43	>0,05
NGAL нг/мл	1,43±0,38	0,84-1,54	0,96	>0,05
Цистатин С нг/мл	9,68±5,05	4,2-5,8	4,3	>0,05

У детей с отравлением уксусной эссенцией без развития ОПП уровень маркеров был статистически значимо ниже и не отличался от данных контрольной группы. Нами были изучены показатели маркеров в моче у детей с отравлением уксусной эссенции в зависимости от развития ОПП (таблица 65).

Таблица 65 – Частота повышения уровня маркеров в моче у детей с отравлением уксусной эссенции в зависимости от развития ОПП (n=18)

Маркер	Контрольная группа n=20 (M + 1δ)	Дети с ОПП n=5	Дети не развившие ОПП n=13	Чувстви- тельность	Специфичность
KIM1 пг/мл	472,5	2 (0,4)	0	40%	100%
NGAL нг/мл	10,4	0	0	0%	100%
Цистатин С нг/мл	25,3	5 (1,0)	1 (0,08)	100%	12%

У детей с отравлением уксусной эссенцией и развитием ОПП во всех случаях был повышен уровень цистатина С и в 40% случаев – KIM-1. В отличие от этого у пациентов с отравлением уксусной эссенцией, которые не развили ОПП, не определялось повышение в моче уровня изучаемых маркеров. Для KIM-1 чувствительность была низкой (40%) при высокой специфичности, для NGAL – также низкая чувствительность при высокой специфичности. В

противоположность этому, цистатин С имел высокую чувствительность при низкой специфичности. Данные в подгруппе детей, отравившихся нестероидными противовоспалительными средствами, с последующим развитием общепринятых лабораторных признаков ОПП на 3-и сутки, представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями НПВС, развивших ОПП (n = 15)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	556,47±128,45	182-1170	251	<0,05
NGAL нг/мл	46,03±6,2	33,6-84,98	33,82	<0,05
Цистатин С нг/мл	43,39±5,96	35,8-54,1	49,8	<0,05

У пациентов, отравившихся НПВС и развивших ОПП, все показатели были достоверно выше, чем у детей, включенных в контрольную группу. Показательно, что значение 75 перцентиля в подгруппе детей, у которых не развились клинические признаки острого повреждения почек, ниже, чем значение 25 перцентиля в подгруппе детей, у которых зарегистрированы признаки острого повреждения почек (таблица 67).

Таблица 67 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями НПВС без ОПП (n=12)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	94,25±18,48	39-115	77	>0,05
NGAL нг/мл	4,73±1,13	1,07-7,3	4,19	>0,05
Цистатин С нг/мл	6,59±1,27	4,1-4,2	4,2	>0,05

Выявлены значительные различия в уровне изучаемых маркеров в моче у детей с отравлением НПВС, развивших ОПП, по сравнению с детьми без ОПП (таблица 68).

Таблица 68 – Частота повышения уровня маркеров в моче у детей с отравлением НПВС в зависимости от развития ОПП (n=27)

Маркер	Контрольная группа n=20 (M + 1δ)	Дети с ОПП n=15	Дети не развившие ОПП n=12	Чувствительность	Специфичность
KIM1 пг/мл	472,5	6 (0,4)	0	40%	100%
NGAL нг/мл	10,4	15 (1,0)	0	100%	100%
Цистатин С нг/мл	25,3	12 (0,8)	0	80%	100%

У детей, развивших ОПП, во всех случаях был высокий уровень NGAL и в 80% случаев – цистатин С, а уровень KIM-1 был повышен только у 40% детей. В отличие от этого, ни в одном случае не было зарегистрировано повышения уровня изучаемых маркеров в группе детей, не развивших ОПП. Следовательно, наиболее значимым маркером для выявления ОПП у детей с отравлением НПВС является NGAL. Наблюдаемые уровни исследуемых показателей у детей с отравлением прижигающими ядами (детергентами) представлены в таблицах 69 и 70.

Таблица 69 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями детергентами, развивших ОПП (n=3)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
KIM1 пг/мл	985,67±2,4	981-989	987	<0,05
NGAL нг/мл	0,84±0,01	0,83-0,85	0,84	>0,05
Цистатин С нг/мл	4,53±0,03	4,5-4,6	4,5	<0,05

Таблица 70 – Средние показатели и центильные отклонения уровней КИМ-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлениями детергентами без ОПП (n=6)

Маркер	M ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем
КИМ1 пг/мл	52,0±2,31	47-56	54,5	>0,05
NGAL нг/мл	1,95±0,08	1,75-2,14	1,95	>0,05
Цистатин С нг/мл	4,23±0,03	4,2-4,3	4,25	<0,05

Следует отметить крайне высокие показатели КИМ-1 (различия достоверны, $p < 0,05$) и умеренные показатели других исследуемых параметров.

Достоверные различия с контрольной группой наблюдались и в отношении цистатина С, однако, малый объем наблюдений не позволяет сделать однозначные выводы. Также малый объем наблюдений не позволяет принять во внимание наличие различий в уровнях липокалина-2 (NGAL) (таблица 71).

Таблица 71 – Частота повышения уровня маркеров в моче у детей с отравлением детергентами в зависимости от развития ОПП (n=9)

Маркер	Контрольная группа n=20 (M + 1δ)	Дети с ОПП n=3	Дети не развившие ОПП n=6	Чувстви- тельность	Специфич- ность
КИМ1 пг/мл	472,5	3 (1,0)	0	100%	100%
NGAL нг/мл	10,4	0 (0)	0	0%	100%
Цистатин С нг/мл	25,3	0 (0)	0	0%	100%

У детей, развивших ОПП после воздействия прижигающих средств, был повышен в моче только уровень КИМ-1, остальные маркеры у детей с ОПП были ниже верхней границы нормы. У детей, не развивших ОПП, уровень всех маркеров был ниже верхней границы нормы. Однако, учитывая малочисленность подгруппы сделать однозначный вывод в данном случае сложно.

При отравлении алкоголем получены следующие данные исследуемых показателей (таблица 72).

Таблица 72 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлением алкоголем без ОПП (n=6)

Маркер	М ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем	Частота превышения (М+1 сигмальное отклонение ¹)
KIM1 пг/мл	54,0±2,25	49-59	53,5	>0,05	0%
NGAL нг/мл	1,52±0,32	0,79-2,5	1,52	>0,05	100%
Цистатин С нг/мл	17,63±4,15	8,4-26,9	17,4	>0,05	50%

¹Частота превышения рассчитывается относительно данных контрольной группы

Данные, представленные в таблице 72, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий исследуемых показателей у детей с отравлением алкоголем и детей, включенных в контрольную группу. Частота превышения выявлена у половины детей по цистатину С.

Такие же результаты получены и в отношении исследуемых показателей у детей с отравлениями феназепамом и деконгестантами. У всех детей данной подгруппы общепринятые лабораторные признаки острого повреждения почек не развились. Данные показателей KIM-1, липокалина-2 (NGAL) и цистатина С представлены в таблицах 73 и 74. Частота превышения по сравнению с контрольной группой равна 0.

Таблица 73 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлением феназепамом без ОПП (n=9)

Маркер	М ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем	Частота превышения (М + 1 сигмальное отклонение ¹)
KIM1 пг/мл	71,0±13,44	45-110	55	>0,05	0%
NGAL нг/мл	1,03±0,08	0,8-1,22	1,06	>0,05	0%
Цистатин С нг/мл	4,26±0,03	4,2-4,3	4,2	<0,05	0%

¹Частота превышения рассчитывается относительно данных контрольной группы

Таблица 74 – Средние показатели и центильные отклонения уровней KIM-1, NGAL и цистатина С в моче в подгруппе детей с отравлением деконгестантами без ОПП (n=9)

Маркер	М ± m	25-75 перцентиль	Медиана	Достоверность с контролем	Частота превышения (М + 1 сигмальное отклонение ¹)
KIM1 пг/мл	80,33±14,38	51-111	81,5	>0,05	0%
NGAL нг/мл	2,62±0,78	0,88-5,0	2,62	>0,05	0%
Цистатин С нг/мл	4,35±0,03	4,3-5,0	4,4	<0,05	0%

Из-за малого числа случаев и отсутствия развития ОПП еще 2 группы не рассматривались.

Результат анализа уровней изучаемых маркеров в моче у 120 детей с отравлениями химическими веществами представлен в таблице 75.

Таблица 75 – Частота повышения уровня маркеров в моче у детей с отравлениями веществами химической этиологии в зависимости от развития ОПП (n=120)

Маркер	Контрольная группа n=20 (M + 1σ)	Дети с ОПП n=32	Дети не развившие ОПП n=88	Чувствительность	Специфичность
KIM1 пг/мл	472,5	11 (0,344)	0	34,4%	100%
NGAL нг/мл	10,4	24 (0,75)	0	75,0%	100%
Цистатин С нг/мл	25,3	19 (0,594)	10 (0,114)	59,4%	11,4%

Проведен анализ уровня изучаемых маркеров в моче у 120 детей с отравляющими веществами химической этиологии, из них у 32 (26,6%) детей развилось ОПП. Установлено, что NGAL оказался наиболее значимым маркером ранней диагностики острого повреждения почек (чувствительность 75%, специфичность – 100%). В то же время, в зависимости от типа химического вещества и его воздействия на почки значимость маркеров отличалась: NGAL был наиболее значим для ранней диагностики ОПП при отравлении нейрорептиками и НПВС. Цистатин С менее чувствителен в плане ранней диагностики ОПП при отравлении НПВС, но может быть применен. В группе детей, сформировавших ОПП после отравления детергентами и уксусной эссенцией, наиболее значимым маркером оказался KIM-1. Однако, возможно, из-за малого количества детей, развивших ОПП в группе отравлений уксусной эссенцией, ни один из изученных маркеров не имел достаточной чувствительности и специфичности.

Клинический пример 1

В отделение токсикологии ДГКБ № 13 им Н.Ф. Филатова была госпитализирована девочка Дарья В., 16 лет, с отравлением НПВС тяжелой степени.

Из анамнеза известно, что девочка за 3 часа до поступления в стационар выпила 10 таблеток анальгина и 10 таблеток парацетамола с целью суицидальной попытки. Со слов мамы, ребенок находится на учете в психоневрологическом диспансере (ПНД) с 6 лет.

При поступлении: состояние тяжелое за счет симптомов интоксикации. Жалобы на боли в животе, тошноту, многократную рвоту. Выраженная слабость. Кожа бледная, холодная на ощупь, покрытая липким потом, чистая от инфекционной сыпи. Зев умеренно гиперемирован, чист. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 80 уд. в мин. АД 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный в области эпигастрия. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания сомнительный с обеих сторон. Стул без особенностей. Дизурии нет, моча оранжевая.

С первых минут поступления начата инфузионная – детоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, ощелачивающая терапия (бикарбонат натрия в/в), энтеросорбция, антациды, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, очистительная клизма.

Результаты исследований в 1-е сутки отравления.

- В клиническом ан. крови: Нв - 109 г/л, эр $4,24 \times 10^{12}$, лейкоц. 7×10^9 , тр. 248×10^9 , формула не изменена, СОЭ 9 мм/час.
- КОС – метаболический ацидоз (BE= - 3,5)
- В общем анализе мочи: пл. 1015, рН 6,5, белок **0,9** г/л. лейкоц 2-3 в п/зр, эритроциты **10** в п/зр., эп. 3-4 в п/зр.
- В биохимическом анализе крови: креатинин – 57,9 мкмоль/л, мочевины – 4,4 ммоль/л, электролиты не изменены. По формуле Шварца СКФ=**137** мл/мин (норма 126 ± 22 мл/мин). Рост – 164 см.

- По данным ХТИ мочи – парацетамол, анальгин.
- КИМ 1 в моче – **1070** пг/мл (средние референсные значения в группе контроля 84-326 пг/мл)
- NGAL в моче – **84,96** нг/мл (средние референсные значения в группе контроля – 0,94-8,09 нг/мл)
- Цистатин С – 60,6 нг/мл (средние референсные значения – 11,5-85,1 нг/мл)
- На 3 сутки проведено УЗИ почек: правая почка (ПП) – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 102 x 46 мм, паренхима 14 мм повышенной эхогенности. Левая почка (ЛП) – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 100 x 43 мм, паренхима 13 мм, повышенной эхогенности. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) обеих почек не расширена. **Кортико-медуллярная дифференцировка (КМД) паренхимы снижена с обеих сторон.** При цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровотоков ослаблен, прослеживается до капсулы, **IR 0,72-0,76** (норма 0,61-0,69) на всех уровнях. Показатели гемодинамики симметричны с обеих сторон.
- Контрольный биохимический анализ крови на 3 сутки: мочевина 5,4 ммоль/л, **креатинин 106 мкмоль/л. СКФ=75 мл/мин.**
- Контрольный анализ мочи на 3 сутки отравления: плотность 1010, pH=6,0, **белок 1,0 г/л, эр. 15-20 в п/зр.**

Как видно из представленного примера, на первые сутки при отсутствии азотемии и снижения СКФ, маркеры ОПП (КИМ -1 и NGAL) уже были значительно повышены относительно здорового контроля, что позволило предположить у ребенка развитие острого повреждения почек на фоне перорального отравления НПВС. Учитывая повышение креатинина сыворотки и снижение СКФ в 1,8 раза на 3 сутки, стадия ОПП соответствует Injury по классификации RIFLE.

На фоне проведенной терапии состояние ребенка улучшилось, девочка настаивала на уходе из стационара и была выписана под расписку родителей. В рекомендациях при выписке была назначена энерготропная терапия – L-карнитин в возрастной дозировке в течение месяца, затем – убидекаренон в возрастной дозировке в течение месяца.

Через 3 месяца после выписки по телефону, указанному на титульном листе истории болезни, удалось договориться с матерью девочки о целесообразности повторного исследования биохимического анализа крови, анализов мочи, в том числе, повторное исследование маркеров ОПП для оценки течения и прогрессирования заболевания.

- В биохимическом анализе крови: мочевины 5,0 ммоль/л, **креатинин 95,3 мкмоль/л, СКФ = 83 мл/мин.**
- В анализе мочи: пл. 1022, рН 6,5, **белок 0,2 г/л**, осадок не изменен.
- УЗИ почек: ПП – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 102 x 46 мм, **паренхима 14 мм повышенной эхогенности**. ЛП – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 100 x 43 мм, паренхима 13 мм, **повышенной эхогенности**. ЧЛС обеих почек не расширены. КМД сохранена. При ДЦК кровотоков не изменен, прослеживается до капсулы, IR 0,68 на всех уровнях. Показатели гемодинамики симметричны с обеих сторон.
- КИМ 1 – **524** пг/мл (средние референтные значения – 84-326 пг/мл)
- NGAL- Липокалин 2 – **35,7** нг/мл (средние референтные значения – 0,94-8,09 нг/мл)

Со слов мамы, девочка получила рекомендованную терапию в полном объеме. Таким образом, у ребенка имеет место постепенное восстановление биохимических параметров крови. В анализе мочи сохраняется умеренная протеинурия до 0,2 г/л. Уровни маркеров ОПП в моче через 3 мес. также имеют тенденцию к снижению, но все еще превышают таковые в сравнении со здоровым контролем, что может свидетельствовать о неполном восстановлении функций почек.

Клинический пример 2

В отделение токсикологии ДГКБ № 13 им Н.Ф. Филатова госпитализирован мальчик Дамир Т., 3 лет 5 мес., с отравлением веществом прижигающего действия тяжелой степени.

Из анамнеза известно, что за 1 час до поступления в стационар мальчик выпил средство для очистки плит. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. На догоспитальном этапе проводилось зондовое промывание желудка.

При поступлении: состояние тяжелое. Выраженное беспокойство. Кожные покровы бледные. Гиперемия, отек губ и слизистых оболочек ротовой полости. Гиперсаливация. Глотание нарушено. Голос осиплый. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводные хрипы. ЧДД 40 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 130 уд. в мин. Живот мягкий, болезненный в околопупочной области. Печень, селезенка не увеличены. Стул без особенностей. Дизурии нет, моча желтая.

С первых минут поступления начата инфузионная - детоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, ощелачивание (бикарбонат натрия в/в), обезболивающая терапия (трамадол), антибактериальная терапия, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы), антацидные средства (фосфалюгель), антигистаминные средства.

Результаты исследований в 1-е сутки отравления.

- В клиническом ан. крови: Нб - 130 г/л, эр $4,75 \times 10^{12}$, лейкоц. 11×10^9 , тр. 316×10^9 , нейтрофильный сдвиг влево, **СОЭ 25 мм/час**.
- КОС- смешанный ацидоз (BE= -3,0)
- В общем анализе мочи: пл. 1008, рН 5,5, белок 0,1 г/л, осадок не изменен.
- В биохимическом анализе крови: креатинин – 53,4 мкмоль/л, мочевины – 4,9 ммоль/л, электролиты не изменены. СКФ = 91 мл/мин. Рост 100 см.
- КИМ 1 в моче – **987** пг/мл (средние референсные значения в группе контроля 84-326 пг/мл)
- NGAL в моче – 2,11 нг/мл (средние референсные значения в группе контроля – 0,94-8,09 нг/мл)

- Цистатин С – 4,1 нг/мл (средние референсные значения – 11,5-85,1 нг/мл)
- На 3 сутки проведено УЗИ почек: ПП – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 70 x 26 мм, паренхима 9 мм **повышенной эхогенности**. ЛП – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 69 x 27 мм, паренхима 10 мм, **повышенной эхогенности**. ЧЛС обеих почек не расширены. **КМД паренхимы снижена с обеих сторон. При ДЦК кровоток ослаблен, прослеживается до капсулы, IR 0,73-0,77 на всех уровнях.** Показатели гемодинамики симметричны с обеих сторон.
- Контрольный биохимический анализ крови на 3 сутки: мочевины 7,3 ммоль/л, **креатинин 108 мкмоль/л. СКФ=45 мл/мин.**
- Контрольный анализ мочи на 3 сутки отравления: плотность 1010, рН 6,0, **белок 2,0 г/л, лейкоц. 0-1 в п/зр, эр. 6 в п/зр.**

Как видно из представленного примера, на первые сутки при отсутствии азотемии и снижения СКФ, маркер ОПП (КИМ 1) уже был повышен относительно здорового контроля, что позволило предположить у ребенка развитие острого повреждения почек на фоне перорального отравления прижигающим веществом. Учитывая повышение креатинина сыворотки и снижение СКФ в 2 раза на 3 сутки, стадия ОПП соответствует Injury по классификации RIFLE.

На фоне проведенной терапии состояние ребенка постепенно стабилизировано. При выписке было рекомендовано провести энерготропную терапию: L-карнитин в возрастной дозировке в течение месяца, затем убидекаренон в возрастной дозировке в течение месяца.

Через месяц после выписки по нашей рекомендации ребенок прибыл на контрольное обследование для проведения лабораторного и УЗ – исследования.

- В биохимическом анализе крови: мочевины 4,3 ммоль/л, креатинин 81 мкмоль/л, **СКФ= 60 мл/мин.**
- В анализе мочи: пл. 1015, рН 7,0, белок 0,1 г/л, осадок не изменен.
- УЗИ почек: ПП – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 102 x 46 мм, паренхима 14 мм **повышенной эхогенности**. ЛП – топография не изменена, контуры почки ровные, четкие. Размеры 100 x 43 мм,

паренхима 13 мм, **повышенной эхогенности**. ЧЛС обеих почек не расширены. КМД сохранена. При ДЦК кровотоков не изменен, прослеживается до капсулы, IR 0,68 на всех уровнях. Показатели гемодинамики симметричны с обеих сторон.

- КИМ 1 – **715** пг/мл (средние референтные значения – 84-326 пг/мл)
- NGAL- Липокалин 2 – **3,18** нг/мл (средние референтные значения – 0,94-8,09 нг/мл)

Со слов мамы рекомендованную терапию получил в полном объеме.

Таким образом, у ребенка имеет место постепенное восстановление биохимических параметров крови. В анализе мочи сохраняется умеренная протеинурия до 0,1 г/л. Уровень КИМ 1 в моче через месяц имеет тенденцию к снижению, но все еще превышает нормативные значения в сравнении со здоровым контролем, что также, как и в первом клиническом примере, может свидетельствовать о неполном восстановлении функций почек.

ГЛАВА 6. Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших пероральные отравления химической этиологии.

По результатам проведенного исследования детей с пероральными отравлениями химической этиологии был разработан алгоритм динамического наблюдения данной группы больных с целью оценки функций почек и своевременной диагностики их нарушения.

Всем детям в 1-е сутки отравления при поступлении в отделение токсикологии для своевременного выявления острого повреждения почек, помимо клинического анализа крови, общего анализа мочи, химико – токсикологического исследования мочи (не во всех случаях необходимо), биохимического анализа крови, целесообразно проводить исследование мочи на маркеры острого повреждения почек – KIM- 1 и NGAL.

В настоящее время в лабораториях детских больниц данное исследование не проводится.

В представленной работе показано, что изменения биохимических параметров крови (мочевина, креатинин), а также снижение СКФ появляются только на 3-и сутки после отравления, что является убедительным доказательством необходимости повторного исследования биохимического анализа крови для оценки функций почек. Также, на 3-и сутки отравления целесообразно проведение повторного анализа мочи, так как спустя 48-72 часа после отравления изменения в моче становятся более выраженными.

Из функциональных методов исследования рекомендовано проведение УЗИ почек с УЗДГ сосудов почек также на 3-и сутки, когда нарастает и визуализируется картина повреждения почечной ткани в виде изменения эхогенности паренхимы, кортико–медуллярной дифференцировки, а также нарушений почечной гемодинамики.

По результатам контрольного обследования на 3-и сутки отравления врач отделения токсикологии может иметь представление о наличии у ребенка, перенесшего отравление химическим веществом, острого повреждения почек.

Это наиболее важно в случае отравления веществами и препаратами, заведомо имеющими нефротоксическое действие.

При выявлении ОПП показана консультация нефролога с целью назначения консервативной терапии, динамического катamnестического наблюдения для контроля восстановления функций почек. Рекомендовано повторное лабораторное обследование через 1 месяц, 3 месяца, при необходимости через 6 месяцев и более, включающее биохимический анализ крови, подсчет СКФ, клинический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ почек с УЗДГ сосудов почек, измерение АД (рисунок 6).

В данной работе не исследовался биохимический анализ мочи, но его проведение в катamnезе показано, в особенности при сохраняющейся/появляющейся протеинурии любой степени выраженности. Также, при динамическом наблюдении детям, перенесшим ОПП, рекомендуется осуществление анализа мочи по Зимницкому для оценки концентрационной функции почек. При сохраняющихся изменениях в лабораторных и УЗ – исследованиях, целесообразно проведение динамической и статической нефросцинтиграфии для оценки функций почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия проблема острых химических отравлений значительно повысила свою актуальность как важный фактор, определяющий заболеваемость, и, главное, преждевременную смертность. При этом, острые отравления у детей занимают одно из первых мест среди несчастных случаев и характеризуются высоким процентом летальности. Токсическое поражение почек, как у детей, так и у взрослых пациентов, сопровождается развитием острого повреждения почек. ОПП, в том числе, индуцированное нефротоксическими воздействиями, играет ведущую роль в прогрессировании нарушений функции почек у детей различного возраста и, зачастую, определяет прогноз. Следовательно, актуальность проблемы острого повреждения почек не вызывает сомнений. Однако, нередко развитие ОПП просматривается и своевременно не диагностируется, что приводит к недостаточной диагностике, запоздалой терапии и усугублению нарушений функций почек вплоть до развития ХБП.

Целью исследования настоящей работы явилась оптимизация диагностики острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии на основании изучения характера нарушения функций почек.

На ретроспективном этапе, включающем анализ 500 архивных историй болезней детей с пероральными отравлениями различными химическими веществами в период с 1990 по 2015 гг. было установлено, что повышение мочевины, креатинина в сыворотке крови в 1-е сутки отравления наблюдалась у 55 человек из 500, то есть, в 11% случаев. Среди них 7,5% в группе отравлений уксусной эссенцией; 9,4% – среди отравлений НПВС, 18,8% – в группе отравлений психофармпрепаратами и 21% – в группе отравлений детергентами. В свою очередь, наличие мочевого синдрома отмечалось более чем в 70% случаев среди всех отравлений. Оценить диурез у данной группы больных крайне сложно, так как все дети с отравлениями с первых минут поступления в отделение токсикологии с целью детоксикации получают массивную инфузионную терапию. Следует отметить, что особенностью большинства пациентов отделения токсикологии

является отказ от дальнейшей госпитализации при стабилизации состояния ребенка на фоне активной детоксикационной и симптоматической терапии. Однако, в тех случаях, когда при отравлении НПВС дети находились в отделении более 3 дней, отмечалось повышение мочевины, креатинина в крови на 3 сутки. Таким образом, нарушение функций почек у детей с отравлениями НПВС отмечалось уже в 21,8% случаев.

На проспективном этапе исследования с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г. на базе отделения токсикологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова проводилось обследование 120 детей с пероральными отравлениями химической этиологии, составивших основную группу. Все пациенты основной группы были распределены в 9 подгрупп по характеру отравляющего вещества: 1-ю подгруппу составили дети с отравлениями уксусной эссенцией (18 человек), 2-ю подгруппу – дети с отравлениями НПВС (27 человек), 3-ю подгруппу составили дети с пероральными отравлениями нейролептиками (30 человек), 4-ю подгруппу – пациенты с отравлениями гипотензивными препаратами (12 человек), 5-ю подгруппу – дети с отравлениями феназепамом (9 человек), 6-ю подгруппу – с отравлениями алкоголем (6 человек), 7-ю подгруппу – с отравлениями детергентами (9 человек), 8-ю подгруппу – дети с отравлением продуктами горения (3 человека) и 9-ю подгруппу – дети с отравлениями сосудосуживающими средствами (6 человек). В группу контроля (20 человек) были включены дети, не имеющие заболеваний органов мочевой системы ни в текущее время, ни в анамнезе.

Всем детям основной группы (всего 120 человек) проводились общепринятые исследования, включающие клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, а также подсчет СКФ по формуле Шварца, УЗИ почек с УЗДГ сосудов почек. В некоторых случаях выполнялось химико-токсикологическое исследование мочи. Также, всем 120 пациентам основной группы и 20 детям из группы контроля осуществлялось исследование мочи на маркеры острого повреждения почек – Цистатин С, KIM-1 и NGAL.

В настоящее время исследование цистатина С в сыворотке крови широко применяется в качестве маркера для более точной оценки скорости клубочковой фильтрации (как в виде абсолютного значения, так и при расчете СКФ по формуле CKD-EPI Cystatin and Creatinine).

В исследовании, проведенном В. Nakhjavan-Shahraki et al. (2017), в котором оценивался уровень цистатина С в сыворотке крови и в моче, говорится о том, что цистатин С является приемлемым диагностическим маркером ОПП. При этом, диагностическое значение его концентрации в сыворотке крови выше, чем в моче. Установлено, что при ОПП уровень цистатина С поднимается раньше, чем уровень сывороточного креатинина. Также было доказано, что с момента развития ОПП сывороточный уровень цистатина С повышается раньше, чем его уровень в моче [26].

В 1996 г. на крысах было проведено исследование, авторы которого предположили, что для повышения концентрации Цистатина С в моче, по – видимому, должно произойти более глубокое повреждение канальцев [128]. У значительного числа пациентов на первых стадиях ОПП выраженного повреждения канальцев не происходит. Кроме того, значительная часть цистатина С фильтруется в клубочке и метаболизируется самой почкой [57].

Предполагается, что концентрация цистатина С в моче повышается позже, чем его сывороточный уровень в ответ на ОПП [26].

В данной работе впервые была апробирована попытка диагностики цистатина С в моче у детей с пероральными отравлениями химической этиологии. Уровень цистатина С в моче у детей с отравлениями в большинстве случаев (65,8%) был ниже минимальных значений в контрольной группе и ни в одном из случаев не превышал максимальный уровень в контроле. По-видимому, недостаточная информативность цистатина С объясняется тем, что он исследовался в моче, а более показательны его изменения при исследовании в сыворотке крови, но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

По результатам представленной работы наиболее информативными маркерами наличия ОПП являются NGAL и KIM-1, исследуемые в моче.

В 5 случаев из 18 отравлений уксусной эссенцией уровень KIM 1 составил от 402 до 711 пг/мл (в группе контроля – 84-326), уровень NGAL составил 5,91-9,25 нг/мл (в группе контроля – 0,83-8,09). Среднее значение KIM 1 в данной группе – 218 ± 54 пг/мл, $p > 0,05$. Среднее значение NGAL – $3,28 \pm 0,8$ нг/мл, $p > 0,05$.

В 9 случаев из 30 отравлений нейролептиками уровень NGAL был от 30,5 до 40,76 пг/мл (при значениях KIM 1, не превышающих уровень цифр в группе контроля). Среднее значение KIM-1 в данной группе – $99 \pm 9,6$, $p > 0,05$. Среднее значение NGAL – $11,64 \pm 2,7$, $p < 0,05$.

В 6 случаев из 27 отравлений НПВС уровень KIM-1 составил 1164-1170 пг/мл, а уровень NGAL – 18,75-84,98 нг/мл. Еще в 9 случаях отравлений НПВС из 27 при нормальных значениях KIM-1 (относительно контроля) отмечалось повышение NGAL от 33,65 до 58,46 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – $38,3 \pm 87$ $p < 0,05$. Среднее значение NGAL – $27,7 \pm 5,3$, $p < 0,05$.

В 3 случаях из 9 отравлений веществами прижигающего действия при нормальных значениях NGAL (относительно контроля) отмечалось повышение KIM-1 от 981-987 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – 363 ± 104 $p > 0,05$. Среднее значение NGAL – $1,58 \pm 0,19$, $p > 0,05$.

В 6 случаях отравлений алкоголем уровень KIM-1 составил 49-60 пг/мл, а уровень NGAL – 0,79-2,26 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – $54 \pm 2,25$ $p < 0,05$. Среднее значение NGAL в данной группе – $1,52 \pm 0,33$, $p > 0,05$.

В 9 случаях отравлений феназепамом уровень KIM-1 составил 41-118 пг/мл, а уровень NGAL – 0,8-1,23 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – $71 \pm 10,9$ $p > 0,05$. Среднее значение NGAL – $1,03 \pm 0,06$, $p > 0,05$.

В 6 случаях отравлений назальными сосудосуживающими средствами (деконгестантами) уровень KIM-1 составил 51-113 пг/мл, а уровень NGAL – 0,88-4,38 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – 80 ± 14 $p > 0,05$. Среднее значение NGAL – $2,62 \pm 0,8$, $p > 0,05$.

В 12 случаях отравлений гипотензивными препаратами уровень KIM-1 составил 39-118 пг/мл, а уровень NGAL – 0,8-1,64 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – $62 \pm 6,9$ $p < 0,05$. Среднее значение NGAL – $1,44 \pm 0,19$, $p > 0,05$.

В 3 случаях отравлений продуктами горения уровень KIM-1 составил 118-443-457 пг/мл, а уровень NGAL – 1,28-1,29 нг/мл. Среднее значение KIM-1 в данной группе – 449 ± 150 $p > 0,05$. Среднее значение NGAL – $1,29 \pm 0,1$, $p > 0,05$.

В тех случаях, когда определялось повышение концентрации в моче KIM-1 и/или NGAL, на 3-и сутки отравления отмечалось нарастание азотемии, появление/усугубление мочевого синдрома, снижение СКФ по Шварцу, визуализация изменений УЗ – картины почек, то есть разворачивалась лабораторная картина ОПП. На основании представленной информации можно смело полагать, что KIM-1 и NGAL являются информативными ранними маркерами ОПП у детей с пероральными отравлениями химической этиологии.

Преимущество данных методов диагностики заключается в четкой зависимости выявления вышеназванных маркеров с наличием и, возможно, со степенью выраженности нарушений функций почек. К сожалению, сегодня в лабораториях больниц подобная диагностика не проводится, но исследование NGAL коммерчески доступно. Уровень NGAL в моче определяется методом ELISA или турбидиметрическим методом в течение часа [147].

В результате проведенного исследования, диагноз острого повреждения почек на фоне перорального отравления химической этиологии был выставлен 32 (26,6%) пациентам из 120, поступивших в отделение токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова в период с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г. Среди них 4 детей (2 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 1 года 9 мес. до 2,5 лет (средний возраст – 2 года 2 мес.) и 1 девочка в возрасте 17 лет с отравлением уксусной эссенцией; 15 детей с пероральным отравлением НПВС (12 девочек и 3 мальчика) в возрасте от 13 до 17 лет (средний возраст – 15 лет 2 мес.); 9 человек (6 девочек и 3 мальчика) с пероральным отравлением нейролептическими препаратами в возрасте от 9 лет 8 мес. до 17 лет (средний возраст – 15 лет 1 мес.); и 3 ребенка (2 мальчика и 1 девочка) в возрасте от 1 года 5 мес. до 3 лет 5 мес. (средний возраст – 2,5 года) с отравлением веществом прижигающего действия.

В случае отравлений уксусной эссенцией причиной развития острого повреждения почек является гемоглинурийный нефроз (отложение гемоглобина

в почечных канальцах на фоне сосудистого гемолиза, обусловленного прижигающим действием уксусной эссенции). При отравлениях НПВС преобладает гемодинамическое повреждение почек, некроз почечного сосочка, а также гломерулярные поражения и, собственно, тубулоинтерстициальный нефрит. Для отравлений нейролептическими и психотропными препаратами характерно токсическое повреждение канальцевого эпителия и интерстиция. Для отравлений детергентами и алкоголем свойственен токсический тубулоинтерстициальный нефрит. При отравлениях деконгестантами и гипотензивными средствами повреждение почек обусловлено гемодинамическими нарушениями. При отравлениях феназепамом возможно как гемодинамическое, так и токсическое повреждение почек.

Всем 32 детям, которым по данным проведенного исследования был поставлен диагноз острого повреждения почек на фоне перорального отравления химической этиологии, в качестве возможной энерготропной и мембраностабилизирующей терапии был рекомендован курс лечения L-карнитином в возрастной дозировке в течение месяца, затем убидекареноном (Козэнзим Q₁₀) в возрастной дозировке в течение месяца.

Ранее считалось, что у пациентов, которые выздоравливают после острого повреждения почек, не остается никаких последствий в отношении их функции, однако последние популяционные исследования показывают, что это не совсем верно. Установлено, что у пациентов, перенесших ОПП, оказывается более высоким риск развития хронической болезни почек (ХБП). Выделение таких пациентов является важной медицинской задачей, так как для них в настоящее время имеются возможности для оказания реальной помощи и снижения частоты неблагоприятных медицинских последствий [78]. Подобная точка зрения подтверждается и в проведенном нами контрольном обследовании двоих детей, которым было диагностировано ОПП на фоне перорального отравления химической этиологии. В динамике через 3 мес. у одного ребенка с отравлением НПВС тяжелой степени (клинический пример 1) снизился, но сохранялся повышенным уровень KIM-1 (с 1070 - до 524 пг/мл) и NGAL (с 84,96 до 35,7 нг/мл),

что может свидетельствовать о неполном восстановлении функций почек через 3 месяца после перенесенного отравления. У другого ребенка с отравлением прижигающим веществом (клинический пример 2) через 1 мес. после отравления снизился, но сохранялся повышенным уровень КИМ-1 (с 987 до 715 пг/мл), что также может свидетельствовать о неполном восстановлении почечных функций и, как следствие, возможном риске развития ХБП.

Учитывая вышеизложенное и, в первую очередь, высокую частоту возникновения патологии почек при пероральных отравлениях химическими веществами, становится крайне актуальной проблема ранней диагностики ОПП с использованием современных маркеров острого повреждения почек, наиболее показательными из которых являются КИМ-1, липокалин-2 (NGAL).

В то время как повышение креатинина сыворотки является основным критерием диагностики ОПП, нередко в первые двое суток после развития отравления уровень креатинина крови остается нормальным, что приводит к выраженной недооценке частоты ОПП.

По результатам проведенной работы можно полагать, что липокалин – 2 (NGAL) в моче является информативным биомаркером для раннего выявления острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями различными химическими веществами. Значимое повышение данного маркера наблюдалось у 15 человек с выявленным ОПП на фоне перорального отравления НПВС и у 9 человек с установленным ОПП на фоне перорального отравления нейролептиками. Следует отметить, что в 6 случаях отравлений НПВС повышение липокалина – 2 сочеталось с повышением молекулы повреждения почек, а во всех 9 случаях отравлений нейролептиками наблюдалось изолированное повышение липокалина – 2. Таким образом, у детей, перенесших острое повреждение почек на фоне перорального отравления химической этиологии, повышение липокалина–2 регистрировалось в 84,3% случаев диагностированного ОПП.

Молекула повреждения почек (КИМ 1) является информативным ранним биомаркером острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии. Значимое повышение данного маркера отмечалось у 5

детей с отравлением уксусной эссенцией, у 6 детей – с пероральными отравлениями НПВС, у трех детей – с отравлениями детергентами. Следует отметить, что в 6 случаях отравлений НПВС, повышение уровня КИМ-1 сочеталось с повышением уровня NGAL. В остальных 8 случаях отмечалось изолированное повышение молекулы повреждения почек в моче. Таким образом, у детей, перенесших острое повреждение почек на фоне перорального отравления химической этиологии, повышение КИМ-1 регистрировалось в 43,7% случаев диагностированного ОПП.

У всех детей основной группы, развивших ОПП вследствие отравления химическими веществами, в 1-е сутки после отравления отмечалось повышение в моче или NGAL, или КИМ-1, а в группе НПВС в 66,6% случаев регистрировалось увеличение в моче обоих ранних маркеров ОПП.

Несмотря на то, что однозначных доказательств связи ОПП и ХБП нет, появляющиеся свидетельства её наличия являются убедительными. Тем не менее, данному обстоятельству врачами различных специальностей уделяется недостаточно внимания, а перенесшие ОПП редко получают должное катамнестическое наблюдение и регулярную оценку почечной функции [29, 39,98].

Чтобы установить связь между ОПП и последующим развитием ХБП, врачу необходимо выявить и охарактеризовать, какие структурные нарушения и изменения паренхимы имеются в почке после перенесенного ОПП, регулярно проводить мониторинг почечных функций, т.е. вести катамнестическое наблюдение пациента, а также не забывать о появлении новой информации о подобных исследованиях в педиатрии [50,77,104,107].

В мировых источниках последних лет приведены результаты обследования группы больных, развивших ОПП в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [127]. Из всех выживших детей с ОПП только у 66% контролировался уровень креатинина сыворотки в динамике в период между переводом из ОРИТ и выпиской из клиники. Похожим образом, J.H. Greenberg et al. (2014) в своем исследовании показали, что только 5% детей, развивших ОПП вследствие операции на сердце, после выписки были консультированы нефрологом [98].

Настороженность, а также более глубокое и внимательное изучение взаимоотношений между ОПП и ХБП и выяснение их причинно-следственных связей, должно быть приоритетом для врачей интенсивной терапии и нефрологов, поскольку при своевременной и точной диагностике ХБП возможно эффективное лечение и замедление ее прогрессирования [29,52,89].

Несомненно, дети, перенесшие ОПП с предположительно высоким риском развития ХБП и других отдаленных последствий, должны наблюдаться в катамнезе не менее 1 года с регулярной оценкой функции почек по данным лабораторных и инструментальных исследований.

Следует отметить, что существуют исследования, свидетельствующие о том, что тяжелое ОПП с большей вероятностью ассоциировано с отдаленными последствиями, чем ОПП легкой степени. Также, более рискованны повторные эпизоды ОПП, независимо от их тяжести. Однако, самый большой риск развития ХБП после ОПП – это уже имеющаяся, предсуществующая ХБП. Когда влияние факторов, вызвавших ОПП, прекращается, функция почек начинает восстанавливаться, отсутствие полного восстановления ассоциировано с очень высоким риском ХБП. Хронические нарушения со стороны почек тоже имеют градацию по тяжести. Наиболее явные проявления хронического повреждения почек - протеинурия и гипертензия.

Менее серьезное повреждение проявляется небольшим снижением СКФ, а наиболее серьезное – среднетяжелой (3 стадия) или тяжелой (4-5 стадии) прогрессирующей ХБП [117].

Учитывая серьезные последствия не распознанной и не леченной ХБП, необходимо более эффективно изучать эту связь. Резонно использовать разработанные в последнее десятилетие консенсусные определения ОПП и его классификации, основанные на критериях RIFLE, AKIN, KDIGO [34,95,103]. Рекомендации KDIGO могут использоваться как у взрослых, так и у детей, и позволяют гармонизировать все доступные прежде критерии ОПП [95].

Пациенты, перенесшие ОПП, – это важная категория больных, которую надо выделять и наблюдать, поскольку доказано, что развитие даже легкой и средне-

тяжелой ХБП ассоциирована со снижением качества жизни, ухудшением нейрокогнитивных функций, повышением сердечно – сосудистой заболеваемости, в том числе, с гипертрофией левого желудочка и утолщением интимы сонной артерии [49,83,108,124].

Вероятно, не стоит считать гиперфльтрацию симптомом ХБП, поскольку ее включение в анализ может исказить связь между ОПП и ХБП, в основном, из-за неточности при расчетах СКФ и вследствие отсутствия консенсусного определения гиперфльтрации. Несмотря на то, что необходимы добавочные, более унифицированные исследования, достаточно много данных доказывают связь между ОПП и ХБП и что многим больным, перенесшим ОПП, должно быть гарантировано наблюдение в катамнезе [117].

Принимая во внимание частоту случаев ОПП у детей в клиниках, которую мы наблюдаем сегодня, задача медицинского сообщества заключается в оперативном обеспечении и наблюдении за всеми больными, перенесшими ОПП.

Для реализации данной цели необходимо стратифицировать ОПП по степени риска и выделить группы с наиболее высоким риском ХБП, которым нужно самое внимательное наблюдение.

Сегодня неизвестно, насколько значимым фактором риска является причина ОПП, однако, мы можем выделить приоритетные для наблюдения категории больных, перенесших ОПП, основываясь на ряде факторов, в том числе, на тяжести ОПП, неполном восстановлении функции почек до исходного уровня, условия, при которых развилось ОПП, уровень биомаркеров в моче или рецидивирование ОПП.

Ассоциация между ОПП и ХБП – факт установленный. Для того, чтобы уточнить причинно-следственные связи, важно применять четкие стандартные критерии диагностики ОПП и ХБП. Это представляется еще более важным для больших исследований с привлечением самых разных популяций, куда входят и контрольные группы без ОПП.

Мы считаем, что дети, перенесшие ОПП на фоне перорального отравления химической этиологии, обязательно должны проходить контрольное обследование через 1-3-6 месяцев после отравления, включающее биохимический анализ крови с

оценкой уровня мочевины и креатинина, подсчетом СКФ по формуле Шварца, общий анализ мочи, биохимический анализ мочи с оценкой микроальбуминурии и протеинурии по отношению к креатинину мочи, оценкой АД, а также УЗИ почек с УЗДГ сосудов почек.

Важно определять и фиксировать индивидуальные почечные исходы (то есть, протеинурию, гипертензию, снижение СКФ) по отдельности, когда это уместно. Протеинурия или гипертензия могут быть проявлениями ХБП (в том числе, при нормальной СКФ), которые имеют значение и их надо фиксировать. Кроме того, рекомендуется использовать разработанное консенсусное определение ХБП [106].

По мнению V.K. Sigurjonsdottir et al. (2018), многие дети, перенесшие ОПП, должны наблюдаться в катамнезе и проходить обследование для выявления дисфункции почек в отдаленные сроки [117]. В данной работе также продемонстрирована целесообразность катамнестического наблюдения детей, перенесших острое повреждение почек на фоне отравлений. Для предупреждения нежелательных последствий, связанных с развитием ОПП, в том числе, риска развития ХБП, врачи – токсикологи, педиатры должны иметь настороженность в отношении подобных пациентов всех возрастных групп.

Таким образом, на основании результатов проведенной работы можно свидетельствовать, что каждый пятый ребенок с отравлением химическим веществом развивает ОПП в той или иной степени, в особенности, если речь идет об отравляющих веществах, обладающих прямым нефротоксичным действием.

Неблагоприятные факторы, развивающиеся в ответ на токсическое воздействие при отравлении, а именно, нарушение гомеостаза в организме, ухудшение регионарного кровообращения в почках и печени, нарушение водно-электролитного баланса и т.п. усугубляют и повышают риск развития ОПП.

Важно иметь настороженность по развитию ОПП у больных, перенесших отравления химическими веществами и «не успокаиваться» нормальными исходными показателями лабораторных исследований, а отслеживать появление отсроченного ОПП. Поскольку снижение скорости клубочковой фильтрации чаще всего бывает «нерезким», достаточно быстро восстанавливается, а креатинин

сыворотки практически никогда не исследуется на 3-и сутки отравления, то, возможно, частота ОПП значительно выше, чем предполагалось ранее.

Следовательно, ранняя диагностика с использованием современных маркеров повреждения почек и вовремя начатая терапия способствуют профилактике развития ХБП, более полному и быстрому восстановлению функций почек.

ВЫВОДЫ

1. У детей в возрасте от 1 года до 18 лет при пероральном отравлении химическими веществами, в особенности, обладающими прямым нефротоксическим действием, частота развития острого повреждения почек составляет 26,6% (у 32 из 120 детей). Наиболее высокий риск развития ОПП при отравлениях НПВС (55,5%), нейролептиками (30%), уксусной эссенцией (27,7%), веществами прижигающего действия – детергентами (33,3%).

2. Традиционные маркёры нарушений функции почек (повышение концентрации сывороточного креатинина и мочевины) у детей с пероральными отравлениями химической этиологии в 1-е сутки неинформативны и позволяют выявить ОПП лишь в 0,8% случаев (у 1 ребенка из 120), в то время, как на 3-и сутки развернутая картина ОПП с азотемией и изменением кровотока по данным доплерографии сосудов почек выявляется у 26,6% детей. Определение маркеров ОПП в моче – липокалина-2 (NGAL) и молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) позволяет выявить ОПП уже в 1-е сутки отравления.

3. Концентрации NGAL и KIM-1 в моче являются наиболее информативными ранними маркерами острого повреждения почек. При повышении одного или обоих биомаркеров в моче в 1-е сутки отравления в 100% случаев выявлена азотемия на 3-и сутки. У детей с диагностированным острым повреждением почек на фоне перорального отравления химической этиологии отмечалось повышение NGAL в моче в 84,3% случаев, а увеличение KIM-1 в моче – в 43,7% случаев по сравнению с данными показателями в контрольной группе. Цистатин С, определяемый в моче у детей с пероральными отравлениями химической этиологии, достоверно не отличался от показателей в группе контроля и не может быть рекомендован для диагностики острого повреждения почек у данной группы пациентов.

4. Выраженное увеличение концентрации NGAL и/или KIM-1 в моче отмечалось у детей с отравлением НПВС, нейролептиками, прижигающими ядами, и, в меньшей степени уксусной эссенцией.

5. В группах отравления алкоголем, феназепамом, деконгестантами и гипотензивными препаратами развития ОПП не наблюдалось: уровни в моче NGAL и KIM-1 не превышали значений в группе контроля, азотемия не развивалась ни в одном из случаев.

6. У детей, перенесших острое повреждение почек на фоне перорального отравления химической этиологии, на момент выписки из стационара сохранялись признаки нарушения функции почек, что обосновывает необходимость динамического наблюдения за ними нефрологом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с пероральными отравлениями химической этиологии средней и тяжелой степени тяжести в 1-е сутки рекомендовано проводить исследование мочи на маркеры ОПП – NGAL и KIM-1 для верификации острого повреждения почек, развившегося вследствие токсического воздействия отравляющего агента. Обнаружение высокого титра маркеров ОПП в моче еще до выявления азотемии, свидетельствует о развитии нарушения функций почек и требует исключение применения нефротоксичных препаратов, а также назначения терапии, направленной на предотвращение ухудшения функции почек и снижение риска развития хронической болезни почек.

2. Рекомендуется повторное исследование в сыворотке крови уровней мочевины и креатинина, оценка общего анализа мочи и проведение УЗИ почек с доплерографией сосудов почек на 3-и сутки после отравления, так как данные, полученные за первые двое суток, могут не отразить начало острого повреждения почек (особенно у пациентов с отравлениями НПВС, нейролептическими препаратами, уксусной эссенцией, веществами прижигающего действия).

3. При отравлении НПВС и нейролептиками рекомендовано исследование уровня NGAL в моче в 1-е сутки, а при отравлении детергентами (ядами прижигающего действия) и уксусной эссенцией наиболее информативным является определение уровня KIM-1 в моче.

4. Детям, перенесшим ОПП на фоне отравления химической этиологии, показано динамическое наблюдение в течение не менее года после перенесенного отравления с целью контроля восстановления функций почек в соответствии с разработанным нами алгоритмом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АДГ – антидиуретический гормон
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- ВАРМВС – врожденная аномалия развития мочевыводящей системы
- ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГГТ – гаммаглутамилтрансфераза
- ЖКТ – желудочно – кишечный тракт
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ-1, 1 beta, 6,8,18 – интерлейкин – 1, 1 бета, 6, 8, 18
- ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
- кДа – килодальтон, атомная единица массы
- КМД – кортико-медуллярная дифференцировка
- КОС – кислотно-основное состояние
- МВС – мочевыделительная система
- МКБ – 10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра
- МКБ – мочекаменная болезнь
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПНД – психоневрологический диспансер
- РФ – Российская Федерация
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХТИ – химико-токсикологическое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

AKIN – Acute Kidney Injury Network

ASN – American Society of Nephrology

САКУТ – синдром – congenital anomalies of kidney and urinary tract – врожденная аномалия почек и мочевого тракта

ISN – International Society of Nephrology – Международное Общество Нефрологов (англ.)

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

КИМ – 1- Kidney Injury Molecule-1 - молекула повреждения почек -1

L-FABP – liver – type fatty acid binding protein – печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

NGAL – neutrophil gelatinase – associated lipocalin – нейтрофильный желатиназа – ассоциированный липокалин (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – липокалин-2

NKF – National Kidney Foundation – Национальный Почечный Фонд

RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure – Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия почечной недостаточности (англ.)

SCr – сывороточный креатинин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии: учебник / под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Михельсона, проф. В.А. Гребенникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 314 с.
2. Вельков, В.В. Цистатин С – новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Ч.2 / В.В. Вельков // Клинико – лабораторный консилиум. – 2011. – №1. – С. 27-38.
3. Гребняк, Н.П. Профилактика бытовых отравлений детского населения: эпидемиология, скрининг программа / Н.П. Гребняк, А.Ю. Федоренко, И.В. Коктышев // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2001. – № 5. – С. 67-69.
4. Детская нефрология: практическое руководство / под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – Москва: ЛитТерра, 2010. – 390 с.
5. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с ХБП / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 24-32.
6. Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / М.М. Батюшин, А.Э. Мационис, П.Е. Повилайтите [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 44-49.
7. Курек, В.В. Руководство по неотложным состояниям у детей / В.В. Курек. – Москва: Мед. лит., 2012. – 624 с.
8. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология: учебник / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. – 4-е изд. – М.: ООО «МИА», 2008. – 576 с.
9. Медицинская токсикология. Национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 22-23.
10. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. – Москва: ООО «МИА», 2015. – 488 с.
11. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, В.А.

Добронравов, А.Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, №1. – С. 79-104.

12. Острые отравления: руководство для врачей / под ред. Е.А. Лужникова, Л.Г. Костомаровой. – Москва: Медицина, 2000. – 434 с.

13. Педиатрическая клиническая токсикология / под ред. Е.А. Лужникова, Г.Н. Суходоловой. – Ростов – на – Дону: Феникс, 2013. – 252 с.

14. Поражение почек при острых экзогенных отравлениях / под ред. И.И. Шиманко. – Москва: Медицина, 1977. – 208 с.

15. Савенкова, Н.Д. Острое повреждение почек у детей / Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова, Е.А. Панков // Нефрология. – 2013. – Т.17, №4. – С. 26-35.

16. Сенцов, В.Г. Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений / В.Г. Сенцов // Сборник статей научной конференции (Екатеринбург, 15-16 сентября 2005 г.). – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2005. – С. 100-150.

17. Смертность детского населения России / под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ЛитТерра, 2007. – 247 с.

18. Сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у детей с СД 1-го типа / О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.В. Туз, Е.А. Спирина // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, №1. – С. 60-65.

19. Сравнительная характеристика креатинина сыворотки крови и NGAL мочи как ранних маркеров острого почечного повреждения у детей после операций на открытом сердце / Е.С. Рябушко, Д.А. Фурманчук, А.Л. Шалькевич, А.Г. Фирсова // Научные стремления. – 2016. – №20. – С. 38-40.

20. Тактика ведения больных токсической нефропатией при острых отравлениях у детей / Н.Н. Мартынович, Т.Ю. Белькова, А.А. Немцова [и др.] // Современные проблемы педиатрии и детской хирургии: сборник научных трудов. – Иркутск: Изд-во ИГУ, 2000. – С. 144-146.

21. Храйчик, Д.Е. Секреты нефрологии / Д.Е. Храйчик, Д.Р. Седор, М.Б. Ганц. – Москва: Бином; Невский диалект, 2001. – 303 с.

22. Чемоданова, М.А. Частота и характер поражения почек при отравлениях у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук / М.А. Чемоданова. – Санкт-Петербург, 2012. – 109 с.
23. Эфендиев, И.Н. Острые отравления у детей и возможные пути их профилактики / И.Н. Эфендиев, Н.А. Гусейнова // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, №5. – С. 189-193.
24. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure / D.J. Askenazi, D.I. Feig, N.M. Graham [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P.184-189.
25. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, №9. – P. 604-12.
26. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis / B. Nakhjavan-Shahraki, M. Yousefifard, N. Ataei [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, №3. – P. 120.
27. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years / D.M. Williams, S.S. Sreedhar, J.J. Mickell, J.C. Chan // *Arch Pediatric Adolesc Med.* – 2002. – Vol. 156. – P. 893-900.
28. Acute kidney injury / M.R. Clarkson, J.J. Fridewald, J.A. Eustace [et al.] // *The kidney* / ed.: B.M. Brenner. – 8th ed. – Philadelphia e.a.: Saunders Elsevier, 2008. – P. 943-86.
29. Acute kidney injury Advisory Group of American Society of Nephrology (2013) AKI transitions of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD / S.L. Goldstein, B.L. Jaber, S. Faubel, L.S. Chawla // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 476-483.
30. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes / L.S. Chawla, P.W. Eggers, R.A. Star, P.L. Kimmel // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 58-66.

31. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months / S. Menon, E.S. Kirkendall, H. Nguyen, S.L. Goldstein // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 165. – P. 522-527.
32. Acute kidney injury incidence in non-critically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: a retrospective observational study / T.L. McGregor, D.P. Jones, L. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 67. – P. 384-390.
33. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly / A. Ishani, J.L. Xue, J. Himmelfarb [et al.] // *J Am Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 223-228.
34. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study / O. Alkandari, K.A. Eddington, A. Hyder [et al.] // *Crit Care.* – 2011. – Vol.15. – P. R 146.
35. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah [et al.] // *Crit Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. R31.
36. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease / M.A. Venkatachalam, K.A. Griffin, R. Lan [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. 1078-1094.
37. Administrative data misclassifies and fails to identify nephrotoxin-associated examine acute kidney injury in hospitalized children / J.K. Schaffzin, C.N. Dodd, H. Nguyen [et al.] // *Hosp. Pediatr.* – 2014. – Vol. 4. – P. 159-166.
38. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions / S.M. Sutherland, J.J. Byrnes, M. Kothari [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 5554-5621.
39. Ambulatory care after acute kidney injury: an opportunity to improve patient outcomes / S.A. Silver, S.L. Goldstein, Z. Harel [et al.] // *Can J Kidney Health Dis.* – 2015. – Vol. 2. – P. 36.
40. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / S. Uchino, R. Bellomo, D. Goldstein [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1913-1917.

41. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27-th Annual Report / A.C. Bronstein, D.A. Spyker, L.R. Jr. Cantilena [et al.] // *Clin Toxicol (Phila)*. – 2010. – Vol. 48, № 10. – P. 979-1178.
42. Association between cord blood cystatin C levels and early mortality of neonates with congenital abnormalities of the kidney and urinary tract: a single-center, retrospective cohort study / S. Tomotaki, K. Toyoshima, T. Shimokaze [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 2089-2095.
43. Bayker, R.J. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis / R.J. Bayker, C.D. Pusey. – Text : visual // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2004. – Vol.19, №1. – P. 8-11.
44. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S.G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, C.R. Parikh // *Kidney Int*. – 2008. – Vol. 73, №10. – P. 1008-1016.
45. Bolignano, D. Neutrophil gelatinase- associated lipocalin (NGAL) and progression of kidney disease / D. Bolignano, A. Laquaniti, G. Coppolino // *CJASN*. – 2009. – Vol. 2/92. – P. 337-344.
46. Bonventre, J.V. Kidney injury molecule-1: a translational journey / J.V. Bonventre // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. – 2014. – Vol. 125. – P. 293-299.
47. Bonventre, J.V. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair / J.V. Bonventre // *Contrib. Nephrol*. – 2010. – Vol. 165. – P. 9-17.
48. Branten, A.J.W. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome / A.J.W. Branten, G. Vervoort, J.F.M. Wetzels // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2005. – Vol. 20, №4. – P. 707-711.
49. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study / T.M. Brady, M.F. Schneider, J.T. Flynn [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2012. – Vol. 7. – P. 1930-1937.

50. Chaturvedy, S. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective / S. Chaturvedy, C. Mammen // *Pediatr Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 227-24.
51. Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage / D.P. Basile, D.L. Donohoe, K. Roethe, D.L. Mattson // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 338-348.
52. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current finding / C.J. Wong, M. Moxey-Mims, J. Jerry-Fluker [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1002-1011.
53. Coca, S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh // *Kidney Int.* –2012. – Vol. 81. – P. 442-448.
54. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients / T.M. Levi, S.P. de Souza, J.G. de Magalhaes [et al.] // *Rev Bras Ter Intensiva.* – 2014. – Vol. 25. – P. 290-296.
55. Cummins, B.S. Pathophysiology of nephrotoxic cell injury / B.S. Cummins, R.G. Schnellmann // *Diseases of the Kidney and Urogenital Tract* / ed.: R.W. Schrier. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkinson, 2001. – P. 1071–1136.
56. Cystatin C – a sensitive diagnostic marker for evaluation of the renal function in patients with cisplatin based chemotherapy / E. Bolke, C. Matuschek, M. Peiper [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26 (15S). – P.13520.
57. Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients / U. Poge, B. Stoschus, B. Stoffel-Wagner [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. 55–60.
58. Cystatin C is more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients / M. Mussap, M. Dalla Vestra, P. Fioretto [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 1453-1461.
59. Cystatine C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome / V. Lezaic, M. Dajak, D. Radivojevic [et al.] // *Int Urol. Nephrol.* – 2014. – №7. – P. 1447-1454.

60. de Geus, Hilde R.H. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges / Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, Jan Bakker // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P.102-108.
61. Definition of acute renal failure / C. Bouman, J.A. Kellum, N. Lamiere, N. Levin // *Acute Dialysis Quality Initiative: 2-nd International Consensus Conferens.* – Melbourne, Australia, .2002. – P. 15-19.
62. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study / S.L. Furth, S.R. Cole, M. Moxey-Mims [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – № 1. – P. 1006-1015.
63. Devarajan, P. Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury / P. Devarajan // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2011. – Vol. 23, №2. – P. 194-200.
64. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease / P. Devarajan // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 68. – P. 89-94.
65. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury / P. Devarajan // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4, №2. – P. 265-280.
66. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: work- group statements from the tenth Acute Dialysis Quality initiative consensus conference / P.A. McCullough, A.D. Shaw, M. Haase [et al.] // *Contrib Nephrol.* – 2013. – Vol. 182. – P.13-29.
67. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease / L.J. Lo, A.S. Go, G.M. Chertow [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 893-899.
68. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin induced kidney injury in early stage? / B.K. Tekce, U. Uyeturk, H. Tekce [et al.] // *Ann Clin Biochem.* – 2015. – Vol. 52. – P. 88-94.
69. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? / E.L. Joyse, S.L. Kane-Gill, D.Y. Fuhrman, J.A. Kellum // *Pediatr nephrol.* – 2017. – Vol. 32, №1. – P. 59-69.

70. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin / K.M. Schmitt-Ott, K. Mori, J.Y. Li [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 407-413.
71. Edelstein, C.L. *Biomarkers in Kidney Disease* / C.L. Edelstein. – London: Elsevier Inc., 2011.
72. Eknoyatan, G. The burden of kidney disease improving global outcomes / G. Eknoyatan, N. Lameire, R. Barsoum // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P.1310-1314.
73. Elevated BP after AKI / C.Y. Hsu, R.K. Hsu, J. Yang [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 914-923.
74. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults / A. Kaddourah, R.K. Basu, S.M. Bagshaw, S.L. Goldstein; Investigators AWARE // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 11-20.
75. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizart // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 363-373.
76. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression / M.A. Venkatachalam, J.M. Weinberg, W. Kriz, A.K. Bidani // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 1765-1776.
77. Follow-up of acute kidney injury in neonates during childhood years (FANCY): a prospective cohort study / M.W. Harer, C.F. Pope, M.R. Conaway, J.R. Charlton // *Pediatr Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1067-1076.
78. Foster, C.S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions / C.S. Foster, P. Devarajan // *Pediatric nephrology.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 377-381.
79. Friedewald, J.J. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure / J.J. Friedewald, H. Rabb // *Kidney Int.* – 2004. – Vol.66. – P. 486-491.
80. Goldstein, S.L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood / S.L. Goldstein // *Blood Purif.* – 2012. – Vol. 33. – P. 131-137.
81. Goldstein, S.L. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation / S.L. Goldstein // *Contrib Nephrol.* – 2011. – Vol. 174. – P.163-172.

82. Hack, C.E. The endothelium in sepsis: Sours of and a target for inflammation / C.E. Hack, S. Zeerleder // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29 (Suppl). – P. S21–S27.
83. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease / A.C. Gerson, A. Wentz, A.G. Abraham [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125. – P. 349-357.
84. Hsu, C.Y. Yes, AKI truly leads to CKD / C.Y. Hsu // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 967-969.
85. Hui-Stickle, S. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001 / S. Hui-Stickle, E.D. Brewer, S.L. Goldstein // *Am J Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45. – P. 96-101.
86. Identifying cisplatin-induced kidney damage in pediatric oncology patients / Ch.R. Barrton, B. Pizer, C. Jones [et al.] // *J. Pediatric nephrology.* – 2018. – Vol. 33, №9. – P. 1467-1474.
87. Introduction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases / B.S. Nelsen, N. Borregaard, J.R. Bundgaard [et al.] // *Gut.* –1996. – Vol. 38. – P. 414-420.
88. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // *AJKD.* – 2002. – Vol. 39, № 2 (Suppl.1). – P. 1–266.
89. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD / L.A. Inker, B.C. Astor, C.H. Fox [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63. – P. 713-735.
90. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / P.M. Palevsky, K.D. Liu, P.D. Brophy [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 649-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349. Epub 2013 Mar 15.
91. Kellum, J.A. Definition and classification of acute kidney injury / J.A. Kellum, R. Bellomo, C. Ronco // *Nefron Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 109, № 4. – P.182-187.
92. Kellum, J.A. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) / J.A. Kellum, N. Lameire // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 204.

93. Kellum, J.A. Diagnostic criteria for acute kidney injury: present and future / J.A. Kellum // *Crit Care Clin.* – 2015. – Vol. 31. – P. 621-632.
94. Kellum, J.A. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria / J.A. Kellum, R. Bellomo, C. Ronco // *Contrib Nephrol.* – 2007. – P. 156-166.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney injury / Work Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 2. – P. 138.
96. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells / T. Ichimura, E.J. Asseldonk, B.D. Humphreys [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1657-1668.
97. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of the epithelial cells / A.I. Lim, S.C. Tanq, K.N. Lai, J.C. Leung // *J Cell Physiol.* – 2013. – Vol. 228, №5. – P. 917-924.
98. Kidney outcomes 5 years after Pediatric cardiac surgery: the TRIBE-AKI study / J.H. Greenberg, M. Zappitelli, P. Devarajan [et al.]; TRIBE-AKI Consortium // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170. – P. 1071-1078.
99. Levy, E.M. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis / E.M. Levy, C.M. Viscoli, R.I. Horwitz // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275. – P. 1489-1494.
100. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study / C. Mammen, A. Al Abbas, P. Skippen [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59. – P. 523-530.
101. Martensson, J. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability / J. Martensson, C.R. Martling, M. Bell // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 6. – P. 843-850.
102. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study / A. Lassning, D. Schmidlin, M. Mouhieddine [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1597-1605.
103. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury / A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L. Loftis [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 1028-1035.

104. Nada, A. Acute kidney injury in the fetus and neonate / A. Nada, E.M. Bonachea, D.J. Askenazi // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22. – P. 90-97.
105. Nath, K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage / K.A. Nath // *Am J Kidney Dis.* – 1992. – Vol. 20. – P. 1-17.
106. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Chapter 1: definition and classification of CKD // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 3 (Suppl.). – P. 19-62.
107. Neonatal acute kidney injury / D.T. Selewski, J.R. Charlton, J.G. Jetton [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136. – P. 463-473.
108. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease / S.R. Hooper, A.C. Gerson, R.W. Butler [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1824-1830.
109. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences / A. Clerico, C. Galli, A. Fortunato [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 50, №9. – P. 1505-17.
110. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical implications / E. Singer, L. Marko, N. Paragas [et al.] // *Acta Physiol (Oxf.)*. – 2013. – Vol. 207, № 4. – P. 663-672.
111. NGAL (Lcn2) monomer is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease / T.L. Nikolas, C.S. Foster, M.E. Sise [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82. – P. 718-722.
112. Nolin, T.D. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity / T.D. Nolin J. Himmelfarb // *Handb Exp Pharmacol.* – 2010. – Vol 196. – P. 111-130.
113. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15(th) ADQI Consensus Conference / E.D. Siew, R.K. Basu, H. Wunsch [et al.] // *Can J Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 3. – P. 12.
114. Ostermann, M. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE / M. Ostermann, R.W. Chang // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35. – P. 1837-1843.

115. Ostermann, M. Biomarkers for AKI improve clinical practice / M. Ostermann, M. Joannidis // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 618-622.
116. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: increased suicide poisoning / M. Mutlu, A. Cansu, T. Karakas [et al.] // *Hum Exp Toxicol.* – 2010. – Vol. 29, №3 2. – P. 131-136.
117. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is here cause for alarm? / V.K. Sigurjonsdottir, S. Chaturvedi, Ch. Mammen, S.M. Sutherland // *J Ped Neph.* – 2018. – Vol. 33, № 11. – P. 2047-2053.
118. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria / F.B. Plotz, A.D. Bouma, J.A. Wijk [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1713-1717.
119. Perazella, M.A. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit / M.A. Perazella // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 81. – P. 1172-1178.
120. Perez Gomez, J.M. Voluntary acute drug poisoning in the health unit Navarra I, in 1989. Descriptive epidemiologic study / J.M. Perez Gomez, T. Belzunegui Otano // *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* – 1990. – Vol. 64, № 7–8. – P. 401–414.
121. Phenotype standardization for drug induced kidney disease / R.L. Metha, L. Awdishu, A. Davenport [et al.] // *Kidney int.* – 2015. – Vol. 88. – P. 234-236.
122. Predictive ability of NGAL in identifying urinary tract infection in children with neurogenic bladder / C.S. Foster, E. Jackson, M. Bennet [et al.] // *J Pediatric Nephrology.* – 2018. – Vol 33, №8. – P.1365-1374.
123. Predictive Performance of Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Dialysis Requirement and Death Following Cardiac in Neonates and Infants / M. Bojan, S. Vicca, V. Lopez-Lopez [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 285–294.
124. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up-study / M.M. Mitsnefes, T.R. Kimball, J. Kartal [et al.] // *J Pediatr.* – 2006. – Vol. 149. – P. 671- 675.
125. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT) / P. Piccini, D.N.

Cruz, S. Gramaticopolo [et al.]; NEFROINT investigators // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 77. – P. 1072-1083.

126. Rahman, M. *Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management* / M. Rahman, F. Shad, M.C. Smith // *Am Fam Physician.* – 2012. – Vol. 86, № 7. – P. 631-639.

127. Renal function follow-up and renal recovery after acute kidney injury in critically ill children / E. Hessey, R. Ali, M. Dorais [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18. – P. 733-740.

128. Renal handling of radiolabelled human cystatinC in the rat / O. Tenstad, A. Roald, A. Grubb, K. Aukland // *Scand J Clin Lab Invest.* – 1996. – Vol. 56. – P. 409–414.

129. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function / D.P. Basile, D. Donohoe, K. Roethe, J.L. Osborn // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 887-899.

130. Renal response to repetitive exposure to theme proteins: chronic injury induced by an acute insult / K.A. Nath, A.J. Croatt, J.J. Haggard, J.P. Grande // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 2423-2433.

131. Ricci, Z. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review / Z. Ricci, C. Ronco // *Kidney int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 538-546.

132. Rifkin, D.E. Does AKI truly lead to CKD? / D.E. Rifkin, S.G. Coca, K. Kalantar-Zadeh // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 979-984.

133. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E.A. Hoste, G. Clermont, A. Kersten [et al.] // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. R73.

134. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1 and L-FABR / G. Parmaksiz, A. Noyan, H. Dursun [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 97-103.

135. Schwartz, G.J. The use of plasma creatinine concentration as predictors of kidney graft outcomes / G.J. Schwartz, L.P. Brion, A. Spitzer // *Int Urol Nephrol.* – 2014. – Vol. 46, №7. – P. 1447-1454.

136. Severe renal mass reduction impairs recovery and promotes fibrosis after AKI / A.J. Polichnowski, R. Lan, H. Geng [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 1496-1507.
137. Stevens, P.E. Kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members / P.E. Stevens, A. Levin // *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 825-830.
138. Sutherland, S.M. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort / S.M. Sutherland // *J Pediatr.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1661-1669.
139. Tesch, G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective / G.H. Tesch // *Nephrology (Carlton).* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 609-616.
140. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney injury in real time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang [et al.] // *Nature Medicine.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 216-222.
141. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease / L.S. Chawla, R.L. Amdur, S. Amodeo [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 1361-1369.
142. Urinary KIM-1 is a novel biomarker for cisplatin – induced subclinical nephrotoxic in oncology patients / G. Blessy, X. Wen, L. Ellison [et al.] // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29 (Suppl 1). – P. 938-6.
143. Urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery / G. Wagener, G. Gubitosa, S. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol.52, № 3. – P.425–433.
144. Urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin levels reflects damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75, №3. – P. 285-294.
145. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict cisplatin-induced acute kidney injury better than albuminuria or urinary cystatin C levels / H.Y. Lin, S.C. Lee, S.F. Lin [et al.] // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2013. – Vol. 29. – P. 304-311.

146. Urine neutrophil gelatinase- associated lipocalin identifies unilateral and bylateral urinary tract obstruction / M.E. Sise, C. Forster, E. Singer [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 4132-4135.
147. Valdimarsson, S. Urine neutrophil gelatinase- associated lipocalin and other biomarkers in infants with urinary tract infections and in febrile controls / S. Valdimarsson, U. Jodal, L. Barregard // *J Pediatric Nephrology.* – 2017. – Vol. 32, №11. – P. 2079-2088.
148. Varrier, M. Acute kidney injury – an update / M. Varrier, M. Fisher, M. Ostermann // *EMJ Nephrol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 75-82.
149. Viau, A. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease in mice and human / A. Viau, K.E. Karoui, D. Laouari // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 11. – P. 4065-4076.
150. Waiker, S.S. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury / S.S. Waiker, J.V. Bonventre // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 672-679.
151. Warady, B.A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1999-2009.
152. Waring, W.S. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury / W.S. Waring, A. Moonie // *Clin. Toxicol.* – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 720-8.
153. Woolf, A.D. Poisoning in children and adolescents / A.D. Woolf // *Pediatr. Rev.* – 1993. – Vol. 14. – P. 411-422.
154. Zhang, Z. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway / Z. Zhang, C.X. Cai // *Mol Cell Biophem.* – 2016. – Vol. 416, № 1-2. – P. 109-116.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением уксусной эссенцией в первые сутки (n=18)

№	Возраст	Пол	Рост (см)	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Белок в моче, г/л	Эритроц. в моче в п/зр.	СКФ мл/мин
1	1 г. 1 мес.	М	77	6,0	28,5	0	6	131
2	1 г. 3 мес.	М	79	6,6	33,7	0	0-1	113
3	1 г. 9 мес.	М	84	2,2	48,2	0,33	24	85
4	1 г. 9 мес.	Д	89	6,4	40,2	0	0-1	107
5	2 г. 2 мес.	М	93	3,0	35,4	0	0	127
6	2 г. 4 мес.	М	93	3,1	36,5	0,1	4-5	123
7	2 г. 4 мес.	М	88	4,4	51,1	0,2	0	83
8	2 г. 5 мес.	Д	86	2,8	45,0	0	2-3	92
9	2 г. 6 мес.	Д	86	3,9	66,3	1,0	6-7	63
10	2 г. 7 мес.	М	87	3,8	45,0	0	0	93
11	2 г. 9 мес.	Д	103	7,1	47,0	0	2-3	106
12	3 г. 3 мес.	М	102	2,9	37,9	0	0	130
13	3 г. 6 мес.	Д	100	4,8	52,4	0,1	1	92
14	3 г. 7 мес.	М	105	5,4	49,9	0	0	102
15	3 г. 8 мес.	Д	101	6,7	75,2	0,1	3-4	65
16	3 г. 9 мес.	М	107	6,1	50,1	1,0	5-6	103
17	4 г. 4 мес.	М	111	4,9	51,6	0,3	0-1	104
18	17 л.	Д	170	9,4	116,9	0,42	10-11	70

Приложение 2 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением НПВС в первые сутки (n=27)

№	Возраст	Рост	Пол	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль /л	Белок в моче, г/л	Эритро. в моче в п/зр.	СКФ мл/мин
1	13 лет	141	Д	4,8	77,5	0,88	1-2	88
2	13 лет	157	Д	3,0	74,8	0	0	102
3	14 лет	164	Д	3,2	71,4	0	0	111
4	14 лет	170	Д	3,1	71,5	0	0	115
5	14 лет	172	Д	3,1	52,3	0	75	159
6	14 лет	175	М	2,9	72,4	0	0	149
7	14 лет	155	Д	4,8	86,1	0,34	13	87
8	15 лет	174	М	3,2	65,5	0,1	3-4	164
9	15 лет	169	Д	4,9	56,1	0	0	146
10	15 лет	154	Д	7,0	91,1	0,2	10	82
11	15 лет	161	Д	6,7	88,1	0	4-5	88
12	15 лет	155	Д	5,0	71,4	0,3	0	105
13	15 лет	173	Д	6,1	98,4	1,0	0	85
14	16 лет	166	Д	7,1	100,3	0	0	80
15	16 лет	153	Д	6,5	76,9	1,0	0	96
16	16 лет	164	Д	4,4	57,9	0	0	137
17	16 лет	160	Д	7,1	81,9	0	0	94
18	16 лет	155	Д	7,2	71,9	1,0	54	104
19	16 лет	156	Д	6,4	57,2	0	0	132
20	16 лет	180	М	5,7	71,3	0,21	0	156
21	17 лет	160	Д	6,9	92,8	0	0	83
22	17 лет	170	Д	5,1	62,8	0	0	131
23	17 лет	159	Д	4,9	65,1	0	0	118
24	17 лет	180	М	4,9	77,5	0,2	6-7	143
25	17 лет	185	М	3,9	61,2	0	0	187
26	17 лет	159	Д	7,1	69,4	0,13	1-2	111
27	17 лет	170	Д	5,3	48,1	0	0	171

Приложение 3 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлениями нейролептиками в первые сутки (n=30)

№	Возраст	Рост См	Пол	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Белок в моче, г/л	Эритроц. в моче, в п/зр.	СКФ мл/мин
1	1 г. 5 м.	84	М	4,2	34,7	0,1	0	118
2	2 г. 2 м.	93	М	2,1	34,2	0	0	132
3	2 г. 10 м.	93	Д	3,4	43,4	0,1	0-1	104
4	9 лет	125	М	4,8	56,6	0	0	107
5	9 л. 1 м.	140	М	2,8	51,4	0	0	132
6	9 л. 8 м.	142	Д	5,1	64,4	0,28	15	107
7	11 л. 4 м	155	Д	2,2	58,7	0	2-3	128
8	12 л. 4 м.	163	М	3,2	51,3	0	2-3	154
9	12 л. 6 мес.	150	М	4,0	73,8	0	0	98
10	13 лет	158	М	7,2	59,1	0	0	165
11	13 лет	161	М	3,8	58,6	0,02	3-4	170
12	14 лет	164	М	4,0	64,8	0	0	156
13	14 лет	172	М	4,1	55,7	0	0	191
14	14 лет	149	М	3,9	52,9	0,3	1-2	174
15	15 лет	163	М	5,7	61,8	0	0	163
16	15 лет	159	М	2,9	70,3	0	0	140
17	16 лет	180	М	6,4	63,9	0	1	174
18	16 лет	163	М	5,4	58,1	0	2-3	173
19	16 лет	186	М	6,1	60,5	0	0	190
20	16 лет	165	Д	5,6	56,3	0,22	1	142
21	16 лет	164	М	6,6	78,0	0	0	130
22	17 лет	170	М	3,9	76,1	0	5-6	138
23	17 лет	164	Д	5,8	77,4	1,0	3	102
24	17 лет	168	М	3,1	58,3	0	0	178
25	17 лет	170	Д	4,1	56,4	2,0	0	146
26	17 лет	186	М	3,9	61,8	0,33	0	186
27	17 лет	180	М	6,2	67,3	0	0	165
28	17 лет	156	Д	4,8	73,9	1,0	0	102
29	17 лет	175	М	4,7	76,1	0	0	142
30	17 лет	182	М	5,3	67,3	0,03	1	167

Приложение 4 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением алкоголем в первые сутки (n=6)

№	Возраст	Рост см	Пол	Мочевина ммоль/ л	Креатинин мкмоль/ л	Белок в моче г/л	Эритроциты в моче в п/зр	СКФ мл/ мин	KIM1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/мл
1	13	170	М	5,8	75,5	0	0	139	49	2,24	8,4
2	14	155	М	4,7	57,4	0	0	167	59	0,79	26,9
3	14	160	Д	4,1	66,4	0	0-1	117	49	2,26	8,4
4	15	173	М	3,2	69,1	0,1	0	154	60	0,8	25,8
5	15	177	М	5,3	71,4	0	0	153	46	2,24	8,3
6	16	169	М	4,4	72,4	0	0	144	58	0,79	27,4

Приложение 5 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением продуктами горения в первые сутки

№	Возраст	Рост См	Пол	Мочевина ммоль/ л	Креатинин мкмоль/ л	Белок в моче г/л	Эритроциты в моче в п/зр	СКФ мл/ мин	KIM1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/мл
1	8л.2м.	132	М	2,5	49,8	0	25	128	443	1,28	60,6
2	9 лет	134	М	5,9	61,9	0	15	105	447	1,29	61,6
3	11 лет	150	Д	4,2	51,7	0	0	141	457	1,29	61,1

Приложение 6 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением феназепамом в первые сутки (n=9)

№	Возраст	Рост см	Пол	Моче- вина ммоль/л	Креа- тинин мкмоль/л	Белок в моче г/л	Эритро- циты в моче в п/зр	СКФ мл/ мин	КIM1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys пг/ мл
1	1 г. 11 м.	88	М	2,7	44,9	0	17	95	54	0,8	4,2
2	2 г. 8 м.	99	Д	2,2	39,0	0	0	123	110	1,22	4,3
3	3 года	101	М	2,9	52,7	0,1	0	93	45	1,06	4,2
4	3 г. 4 м.	103	Д	2,1	32,7	0	0	153	41	1,07	4,2
5	4 г. 2 м.	109	Д	4,3	51,3	0	2-3	103	55	0,8	4,2
6	4 г. 4 м.	105	М	3,8	44,2	0,2	3-4	115	115	1,23	4,3
7	8 лет	132	М	5,3	61,1	0	0	104	46	1,06	4,2
8	8 л. 11 м.	142	М	6,4	77,4	0	0	89	55	0,8	4,3
9	16 лет	188	М	7,1	96,3	0	0	120	118	1,21	4,4

Приложение 7 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением детергентами в первые сутки (n=9)

№	Возраст	Рост См	Пол	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Белок в моче, в п/зр	Эритро- циты, в п/зр	СКФ, мл/мин
1	1 г. 5 м.	80	М	4,0	36,2	2,0	3	107
2	2 г. 2 м.	93	М	5,6	34,4	0,2	1	131
3	2 г. 4 м.	92	Д	2,5	39,1	0,1	1-2	114
4	2 г. 4 м.	90	М	3,1	41,9	1,0	1	104
5	2 г. 8 м.	95	Д	2,9	45,5	0	0	101
6	2 г. 8 м.	93	Д	5,8	77,4	0,2	0	58
7	3 г. 3 м.	101	М	2,2	40,5	0	0	121
8	3 г. 5 м.	100	М	4,9	53,4	0,1	0	91
9	7 л. 5 м.	122	М	3,7	43,5	0	0	136

Приложение 8 – Результаты лабораторных исследований детей с отравлением деконгестантами в первые сутки (n=6)

№	Возраст	Рост См	Пол	Мочевина ммоль/ л	Креатинин мкмоль/ л	Белок в моче г/л	Эритроц. в моче в п/зр	СКФ мл/ мин	KIM1 пг/мл	NGAL нг/мл	Cys нг/ мл
1	1 год	75	М	2,2	34,5	0,2	4	105	111	4,35	4,3
2	1 год	77	М	2,7	36,6	0	0	102	51	0,88	4,3
3	1 г. 1 м.	73	Д	2,9	35,4	0	0	100	42	0,88	4,4
4	2 г. 4 м.	92	Д	3,0	33,8	0	0	132	113	4,36	4,3
5	4 г. 3 м.	103	Д	2,1	44,5	0,1	1	112	52	0,89	4,5
6	6 л. 3 м.	114	М	3,1	39,1	0	0	141	113	4,38	4,3

Приложение 9 – Результаты исследований детей с отравлением гипотензивными препаратами в первые сутки (n=12)

№	Возраст	Рост См	Пол	Мочевина ммоль/ л	Креатинин мкмоль/ л	Белок в моче г/л	Эритроц. в моче в п/зр	СКФ мл/ мин	KIM1 пг/ мл	NGAL нг/мл	Cys нг/ мл
1	2г8м.	96	Д	2,8	41,3	2,0	0	112	49	0,8	5,5
2	3г10м	107	Д	3,1	40,5	0,1	0	128	69	2,4	4,7
3	4г11м	108	М	3,0	42,1	0	0	124	43	0,92	4,2
4	5 лет	113	Д	4,7	57,1	0	3	96	62	1,64	4,4
5	5 лет	110	М	3,9	45,1	1,0	1-2	118	48	0,8	5,5
6	13 лет	157	Д	3,1	75,4	0	0	101	70	2,5	4,2
7	14 лет	156	Д	7,3	82,2	0	0	92	44	0,93	4,2
8	14 лет	165	М	6,8	77,1	1,0	1-2	132	61	1,64	4,4
9	15 лет	165	Д	7,1	88,3	0	0	90	39	0,9	5,5
10	15 лет	171	М	6,1	72,8	0	3	145	118	2,3	4,2
11	15 лет	167	Д	5,9	66,6	0	0	121	98	0,92	4,3
12	17 лет	170	М	3,3	78,1	0,1	5-6	134	47	1,63	4,2