

На правах рукописи

АМЕРГУЛОВА СВЕТЛАНА БОРИСОВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Чугунова Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Настаушева Татьяна Леонидовна

заведующая кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский Государственный Медицинский Университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

Макарова Тамара Петровна

профессор кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Казанский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский Государственный Медико – Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ___ » _____ 2020 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, мочевой 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 мочевой КИМ-1 (молекула почечного повреждения) значимо 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; Kouner 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 (Bolognani 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.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы (гл. врач – д.м.н., профессор Чубарова А.И.) в отделении токсикологии (зав. – к.м.н. Страхов С.И.) и состояло из двух этапов (ретроспективного и проспективного). 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 (таблица 1), изменения лабораторных показателей, развивающиеся на фоне перорального отравления тем или иным химическим веществом.

Таблица 1 – Структура отравлений химической этиологии у детей разного возраста (n=500), количество, (%).

Химические вещества	1-3 года	3-7 лет	7 - 14 лет	старше 14 лет
Психофармпрепараты	9 (1,8%)	19 (3,8%)	12 (2,4%)	38 (7,6%)
Детергенты	48 (9,6%)	12 (2,4%)	12 (2,4%)	-
Деконгестанты	44 (8,8%)	24 (4,8%)	-	-
НПВС	20 (4%)	10 (2%)	8 (1,6%)	26 (5,2%)
Алкоголь	-	-	18 (3,6%)	45 (9%)
Уксусная эссенция	22 (4,4%)	19 (3,8%)	12 (2,4%)	-
Феназепам	-	14 (2,8%)	15 (3%)	20 (4%)
Гипотензивные препараты	9 (1,8%)	16 (3,2%)	6 (1,2%)	4 (0,8%)
Продукты горения	4 (0,8%)	9 (1,8%)	5 (1%)	-
Всего	156 (31,2%)	123 (24,6%)	88 (17,6%)	133 (26,6%)

Ретроспективное исследование показало, что у детей раннего возраста (от 1 года до 3 лет) причинами отравления в 14,4% случаев были яды прижигающего действия (детергенты), в 13,6% случаев - назальные сосудосуживающие средства.

У подростков чаще встречались отравления психофармпрепаратами (15,6% случаев), нестероидными противовоспалительными средствами (12,8% случаев) и алкоголем (12,6% случаев).

Отравления уксусной эссенцией в равной степени наблюдались у детей в возрасте от 1 года до 3 лет и от 3 до 7 лет, диагностировались в 10,6% случаев. Феназепам являлся причиной отравлений в 9,8% случаев у детей всех возрастов, кроме раннего возраста. Отравления гипотензивными препаратами чаще регистрировались среди детей от 3 до 7 лет (7% случаев). При отравлениях продуктами горения (3,6% случаев) возрастной закономерности не установлено.

Анализ результатов лабораторных исследований выявил, что азотемия в 1-е сутки отравления была диагностирована в 11% случаев (у 55 из 500 детей), среди которых преобладали пациенты с отравлениями уксусной эссенцией - 7,5%, НПВС – 9,4%, психофармпрепаратами – 18,8%, детергентами - 21%. Наличие мочевого синдрома отмечалось у 352 пациентов, что составило более, чем 70% случаев среди всех отравлений.

Результаты ретроспективного исследования определили целесообразность проведения проспективного исследования, на котором 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 2).

Группу контроля (20 человек) составили дети без патологии почек, 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 2–Структура отравлений химической этиологии у детей разного возраста (n=120) и частота встречаемости - количество детей, (%).

Химические вещества	1-3 года	3-7 лет	7-14 лет	старше 14 лет
Уксусная эссенция	11 (9,1%)	6 (5%)	-	1 (0,8%)
НПВС	-	-	2 (1,6%)	25 (20,8%)
Нейролептики	3 (2,5%)	-	8 (6,6%)	19 (15,8%)
Гипотензивные средства	1 (0,8%)	4 (3,3%)	3 (2,5%)	4 (3,3%)
Феназепам	4 (3,3%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
Алкоголь	-	-	1 (0,8%)	5 (4,1%)
Детергенты	6 (5%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	-
Продукты горения	-	-	3 (2,5%)	-
Деконгестанты	4 (3,3%)	2 (1,6%)	-	-
Всего	29 (24,1%)	16 (13,3%)	20 (16,6%)	55 (45,8%)

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. Всем детям основной группы проводилось комплексное клиничко – лабораторное обследование, включающее клинический осмотр при поступлении в отделение токсикологии, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, КОС, химико – токсикологическое исследование разовой порции мочи, расчет СКФ по формуле Шварца, УЗИ почек с доплерографией сосудов почек. Всем пациентам при поступлении в отделение токсикологии производился забор мочи из разовой порции в стандартный контейнер для мочи в объеме около 10 мл для исследования уровня ранних маркеров повреждения почек – молекулы повреждения почек-1 (KIM 1), липокалина-2 (NGAL) и цистатина С в моче.

Статическая обработка данных

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 (X), стандартная ошибка от средней арифметической (m), медиана (Me). Применялись параметрические и непараметрические виды статистических критериев. Рассчитывались средние значения каждого потенциального прогностического параметра, такие показатели связи как чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность.

Результаты проспективного исследования

Для выполнения поставленных в работе задач одним из условий являлось определение нормативных значений маркеров ОПП в моче у 20 пациентов контрольной группы (таблица 3).

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 (группа сравнения) сравнивался с уровнем данных маркеров в моче у условно здоровых детей (группа контроля).

Таблица 3– Уровень маркеров острого повреждения почек в моче у детей контрольной группы (n=20)

Маркер	M ± m	Min-Max
KIM-1 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

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

NGAL – neutrophil gelatinase – associated lipocalin – нейтрофильный желатиназа – ассоциированный липокалин (липокалин 2)

Пероральные отравления уксусной эссенцией

Были обследованы 18 детей с отравлением уксусной эссенцией (11 человек – от 1 года до 3 лет; 6 детей – от 3 до 7 лет; 1 девочка 17 лет). На догоспитальном этапе всем детям проводилось промывание желудка. При поступлении у всех детей отмечались признаки интоксикации и выраженный абдоминальный болевой синдром. В отделении токсикологии все дети получали обезболивающую терапию, ингибиторы протонной помпы, антацидные, антигистаминные средства, антибактериальные препараты, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

С целью оценки нарушения функции почек всем детям в 1-е сутки отравления были исследованы уровни мочевины, креатинина в сыворотке крови, белка, эритроцитов в общем анализе мочи. 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.

Также, в 1-е сутки отравления у всех детей были исследованы ранние маркеры ОПП в моче, у 5 из них отмечалось повышение уровня KIM-1 (таблица 4).

Таблица 4 – 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		
KIM-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

По данным УЗИ почек на 2-е сутки у всех (100%) детей отмечалось повышение эхогенности, отечность паренхимы, увеличение IR до 0,72-0,76 на всех уровнях, кровотоков до

капсулы. 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. У пяти 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. По шкале RIFLE у этих 5 (27,7%) детей, имевших повышенный уровень ранних маркеров ОПП, выявлено острое повреждение почек в стадии риска.

Пероральные отравления нестероидными противовоспалительными средствами

Группу составили 27 детей с отравлением НПВС (22 девочки и 5 мальчиков, все дети в возрасте от 13 до 17 лет). У 23 подростков отравления носили преднамеренный/суицидальный характер. В 4 случаях причиной отравления явилась передозировка НПВС в связи с обезболиванием головной и/или зубной боли. На догоспитальном этапе всем детям проводилось промывание желудка. При поступлении в отделение токсикологии у всех детей наблюдалась вялость, шум в ушах, головокружение, нарушение цветового восприятия. С момента поступления в отделение токсикологии все дети получали сорбенты, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

С целью оценки нарушения функции почек всем детям в 1-е сутки отравления были исследованы уровни мочевины, креатинина в сыворотке крови, белка, эритроцитов в общем анализе мочи. Средние значения уровня мочевины, креатинина сыворотки крови в первые сутки 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 детей в 1-е сутки отравления были исследованы маркеры ОПП в моче, у 15 из которых (55,5%) отмечалось их повышение относительно группы контроля (таблица 5).

Таблица 5 – 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

В 6 случаях из 15 обращало на себя внимание выраженное увеличение в моче КИМ-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. Уровень цистатина С в моче не превышал значений группы контроля. 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 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, по данным которых у всех 15 детей на 3-и сутки отмечалось нарастание уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови и снижение СКФ более, чем на 25%. 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.

Отравления нейролептиками

Наблюдались 30 детей (3 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет; 6 детей в возрасте от 9 до 13 лет; 21 человек в возрасте от 13 до 17 лет). У всех поступивших в отделение детей отмечалась неврологическая симптоматика (нарушение сознания), экстрапирамидные расстройства (тризм жевательных мышц, парез взора вверх), отмечались фазы угнетения/возбуждения. Все дети с момента поступления в отделение получали сорбенты, инфузионную терапию.

С целью оценки нарушений функций почек всем детям в первые сутки отравления проводился биохимический анализ крови и общий анализ мочи. 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.

У всех детей в 1-е сутки отравления были исследованы маркеры ОПП в моче, у 9 из которых (30%) отмечалось увеличение уровня NGAL в моче от 26,86 до 40,76 нг/мл относительно группы контроля (таблица 6).

Таблица 6 – 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		
KIM 1, пг/мл	178,6±65,75	84-326	106,56±16,3	40-158
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	32,5±1,98	26,86-40,7
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	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. 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.

Отравление алкоголем

Были обследованы 6 детей (5 мальчиков и 1 девочка) в возрасте от 13 до 18 лет. У всех детей отравление носило тяжелую степень. В 100% случаев отмечалась неврологическая симптоматика (нарушение сознания, дезориентация, изменение моторных функций, нарушения координации и речи), гипотермия. Специфических лабораторных изменений в клиническом анализе крови и мочи выявлено не было. 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. Всем 6 детям с отравлением алкоголем в 1-е сутки отравления исследовался уровень маркеров ОПП в моче, при исследовании которых 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 изменений не наблюдалось. Таким образом, среди 6 детей с отравлением алкоголем ОПП не диагностировано ни в одном из случаев.

Отравления продуктами горения

Группу составили 3 детей (мальчик 8 лет 2 мес., мальчик 9 лет и девочка 11 лет), пострадавшие на пожаре. У всех детей наблюдалась вялость, сонливость, гиперемия кожи (сосудистое полнокровие), тахипноэ. По данным КОС – респираторный алкалоз (рН крови >7,45), гипокапния. При УЗИ почек изменений не выявлено ни у кого из 3 детей. Всем детям проводилось биохимическое исследование крови, анализ мочи. 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. Всем детям проводилось исследование маркеров ОПП в моче в 1-е сутки отравления. У всех 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.

Отравления феназепамом

Наблюдались 9 детей: 4 ребенка в возрасте от 1 года 11 мес. до 3 лет; 4 детей в возрасте от 4 до 8 лет 11 мес.; 1 мальчик 16 лет. У всех детей в различной степени выраженности наблюдалось психомоторное возбуждение, галлюциноз, атаксия, эйфория, горизонтальный установочный нистагм. 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. Всем детям проводилось исследование

маркеров ОПП в моче в 1-е сутки отравления, при исследовании которых 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.

Отравления веществами прижигающего действия (детергентами)

Были обследованы 9 детей со случайными отравлениями жидкими растворами щелочей: 8 детей от 1 года 5 мес. до 3 лет 5 мес. и 1 мальчик в возрасте 7 лет 5 мес. Всем детям данной группы на догоспитальном этапе проводилось промывание желудка. У всех детей отмечались симптомы интоксикации и выраженный болевой синдром. При поступлении в отделение токсикологии все дети получали обезболивающую терапию, ингибиторы протонной помпы, антацидные, 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. 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 ф. Шварца (к 48,6, рост 93 см) до 58 мл/мин при креатинине сыворотки 77,4 мкмоль/л. Всем детям проводилось исследование маркеров ОПП в моче в первые сутки отравления. 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 КИМ-1 в моче до 981-989 пг/мл, то есть, в 3 раза выше нормы (таблица 7).

Таблица 7 – 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	84-326	985,67±2,4	981-989
NGAL, нг/мл	3,28±1,59	0,84-8,09	0,84±0,01	0,83-0,85
Цистатин С, нг/мл	11,7±3,04	11,5-85,1	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. Таким образом, у двоих детей из трех с отравлением детергентом диагностировано ОПП в стадии риска, у одного – в стадии повреждения.

Отравления сосудосуживающими (назальными) средствами

Группу составили 6 детей: 3 ребенка в возрасте 1 года и 3 ребенка в возрасте от 2 до 6 лет с передозировкой назальными сосудосуживающими препаратами при лечении ОРВИ. У всех детей отмечалась сонливость, бледность кожных покровов, повышенная потливость, брадикардия. 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. При лабораторном исследовании биохимии крови изменений не было выявлено ни в одном из случаев. У двоих детей из 6 в анализе мочи однократно регистрировалась протеинурия до 0,2 и 0,1 соответственно. По данным УЗИ у 4 детей отмечалось обеднение кровотока на всех уровнях, прослеживающегося до капсулы почки, повышение IR до 0,72-0,76. Также, 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, а также всем детям данной группы в 1-е сутки проводился анализ мочи на маркеры ОПП. 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.

Отравления гипотензивными препаратами

Наблюдались 12 человек: 5 детей в возрасте от 2 лет 8 мес. до 5 лет и 7 человек в возрасте от 13 до 17 лет. Всем детям на догоспитальном этапе проводилось промывание желудка. При поступлении у всех детей наблюдалась бледность кожи, вялость, тахипноэ, тахикардия. У детей старшего возраста отмечалось 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. В стационаре все дети данной группы получали сорбенты, очищение кишечника (клизмы, препараты лактулозы), инфузионную терапию глюкозо – солевыми растворами. 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. Для оценки функций почек всем детям данной группы в первые сутки отравления проводилось исследование уровней мочевины, креатинина в сыворотке крови, общий анализ мочи, а также анализ мочи на маркеры ОПП. По результатам исследования маркеры ОПП в 1-е сутки отравления в данной группе не превышали значения таковых в группе контроля. При повторном исследовании 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.

Обсуждение результатов исследования

В представленной работе проведен анализ уровня изучаемых маркеров в моче у 120 детей с отравляющими веществами химической этиологии, из них у 32 (26,6%) детей развилось ОПП: у 5 детей с отравлением уксусной эссенцией; у 15 детей с отравлением НПВС; у 9 человек с отравлением нейролептическими препаратами; у 3 детей с отравлением детергентами. 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 нейролептиками 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 КИМ-1. Результаты анализа уровней изучаемых маркеров в моче у 120 детей с отравлениями химическими веществами представлены в таблице 8.

Таблица 8– Чувствительность и специфичность маркеров ОПП в моче у детей с отравлениями химическими веществами в зависимости от развития ОПП (n=120)

Маркер	Дети с ОПП, кол-во	Дети, не развившие ОПП, кол-во	Чувствительность	Специфичность
КИМ-1	11	0	34,4%	100%
NGAL	24	0	75,0%	100%
Цистатин С	19	10	59,4%	11,4%

В 5 случаев из 18 отравлений уксусной эссенцией уровень КИМ 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 КИМ 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 КИМ-1, не превышающих уровень цифр в группе контроля). Среднее значение КИМ-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 КИМ-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 КИМ-1 (относительно контроля) отмечалось повышение NGAL от 33,65 до 58,46 нг/мл. Среднее значение КИМ-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 КИМ-1 от 981-987 нг/мл. Среднее значение КИМ-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 КИМ-1 составил 49-60 пг/мл, а уровень NGAL – 0,79-2,26 нг/мл. Среднее значение КИМ-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 КИМ-1 составил 41-118 пг/мл, а уровень NGAL – 0,8-1,23 нг/мл. Среднее значение КИМ-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 КИМ-1 составил 51-113 пг/мл, а уровень NGAL – 0,88-4,38 нг/мл. Среднее значение КИМ-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 КИМ-1 составил 39-118 пг/мл, а уровень NGAL – 0,8-1,64 нг/мл. Среднее значение КИМ-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 – $1,29 \pm 0,1$, $p > 0,05$.

На рисунках 1 и 2 представлены уровни KIM-1 и NGAL относительно группы контроля во всех исследуемых группах.

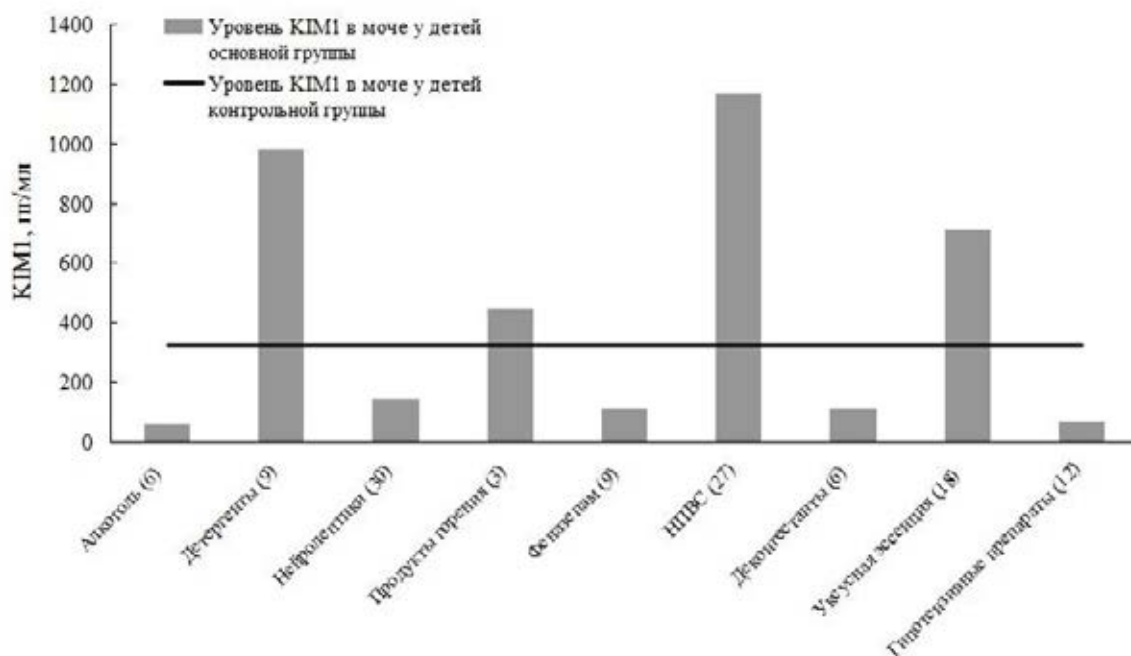


Рисунок 1 – Уровни концентраций KIM-1 в моче у детей основной группы

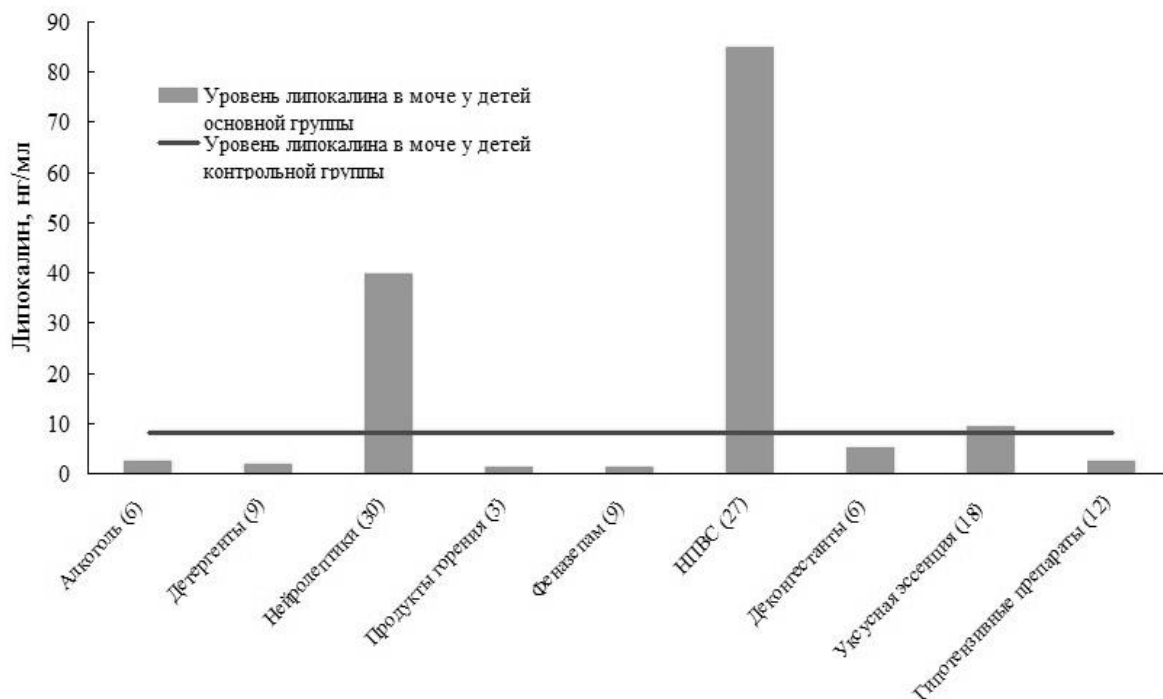


Рисунок 2 – Уровни концентраций липокалина в моче у детей основной группы в сравнении с уровнем данного маркера в моче у детей контрольной группы

На основании представленной информации можно 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.

Ранее считалось, что у пациентов, которые выздоравливают после ОПП, не остается никаких последствий в отношении их функции, однако последние популяционные исследования показывают, что это не совсем верно. По мнению Foster C.S., у пациентов, перенесших ОПП, оказывается более высоким риск развития хронической болезни почек (ХБП). 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.

В исследовании, проведенном Hesse E. et al., где проводилось обследование группы больных, развивших ОПП в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, 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.

Пациенты, перенесшие ОПП – это важная категория больных, которую надо выделять и наблюдать, поскольку доказано, что развитие даже легкой и среднетяжелой ХБП ассоциирована со снижением качества жизни, ухудшением нейро-когнитивных функций, повышением сердечно – сосудистой заболеваемости, в том числе, с гипертрофией левого желудочка и утолщением интимы сонной артерии (Brady T.M., Gerson A.C., Hooper S.R., 2011). В связи с высокой частотой развития случаев ОПП у детей в стационарах, 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.

Дети, перенесшие ОПП на фоне перорального отравления химической этиологии, 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. Необходимо 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.

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. На основании результатов проведенной нами 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 несомненно эти дети должны оставаться под наблюдением врачей, так как исходы ОПП могут быть различными - от полного восстановления функций почек до развития ХБП. Учитывая подобные риски нами был разработан алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших ОПП (рисунок 3).

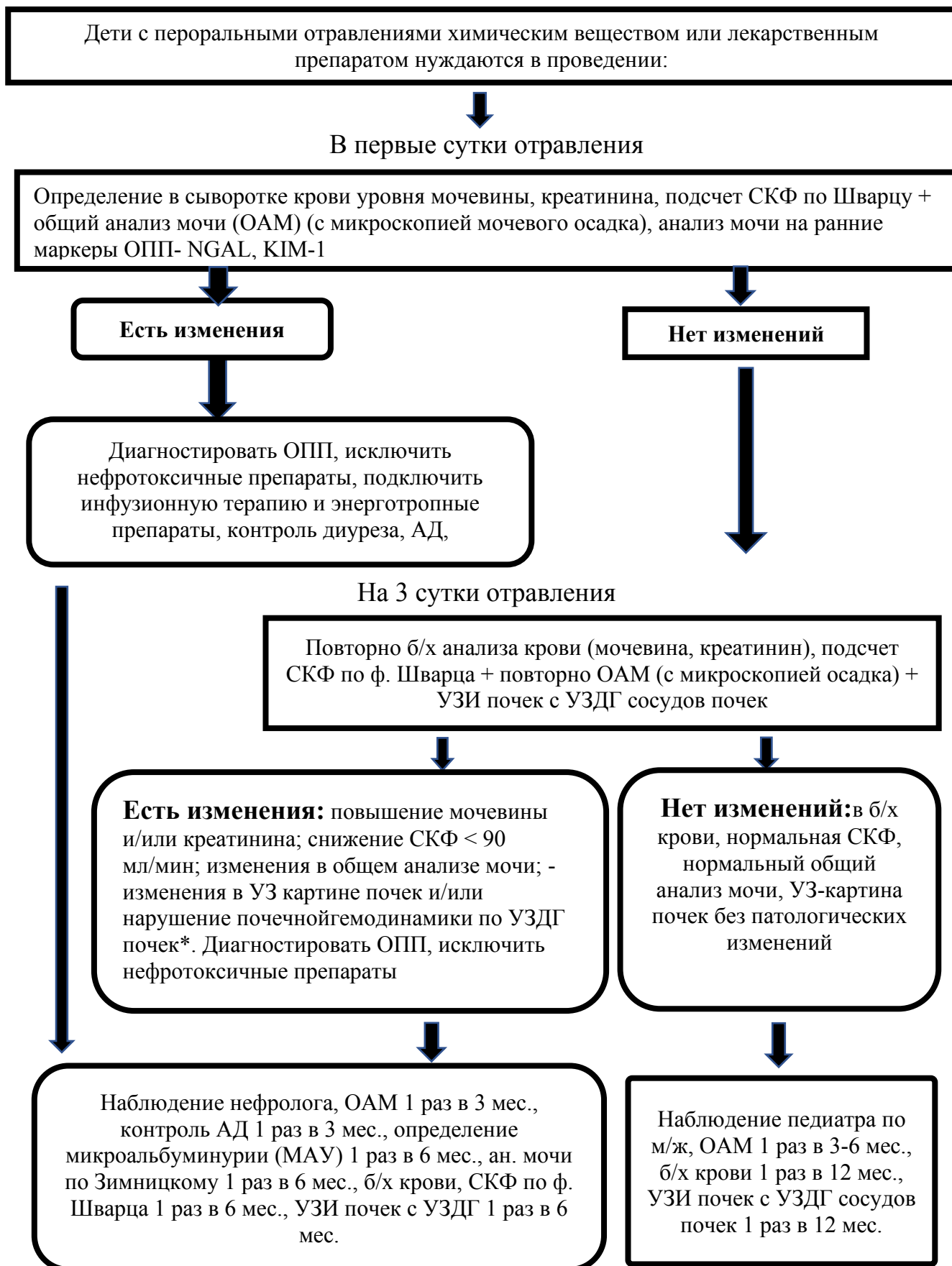


Рисунок 3—Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших пероральные отравления химической этиологии

* наличие любого из перечисленных признаков является поводом для дальнейшего наблюдения

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 опубликованных работ по теме диссертации

1. **Амергулова С.Б.** / Оценка функционального состояния почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии. / Чугунова О.Л., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И. // Эфферентная терапия. Т. 21. № 5. – 2015. С 54.
2. **Амергулова С.Б.** / Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии. / Чугунова О.Л., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И., Черкасова С.В., Черкасов С.Н., Шумилов П.В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Т. 96., № 5.- 2017. - С. 22-31.
3. **Амергулова С.Б.** / Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии. / Чугунова О.Л., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И., Бояджян. // Лечащий врач. № 6. – 2017. С 44-51.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВАРМВС – врожденная аномалия развития мочевыводящей системы

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

КМД – кортико-медуллярная дифференцировка

КОС – кислотно-основное состояние

МВС – мочевыделительная система

МКБ 10 - Международная классификация болезней 10 пересмотра

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОПП – острое повреждение почек

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

tХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХТИ – химико-токсикологическое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

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

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

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

SCr – сывороточный креатинин