

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Насриддинова Шахзода Улугбековна

студент 432 группы лечебного факультета-1

Хайдарова Хатича Рамизовна

ассистент кафедры педиатрии 1-лечебного факультета

Самаркандский Государственный Медицинский Университет,

г. Самарканд, Узбекистан

Аннотация: Острое повреждение почек (ОПП) (ранее называвшееся острой почечной недостаточностью) характеризуется обратимым увеличением концентрации в крови креатинина и азотистых продуктов жизнедеятельности, а также неспособностью почек надлежащим образом регулировать водно-электролитный гомеостаз. Заболеваемость ОПП у детей, по-видимому, растет, а этиология ОПП за последние десятилетия сместилась от первичного заболевания почек к многофакторным причинам, особенно у госпитализированных детей. Генетические факторы могут предрасполагать некоторых детей к ОПП. Повреждения почек можно разделить на преренальную недостаточность, внутренние заболевания почек, включая сосудистые инсульты, и обструктивные уропатии. Патофизиология ОПП, вызванного гипоксией/ишемией, недостаточно изучена, но за последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в выяснении клеточных, биохимических и молекулярных явлений. Сбор анамнеза, физическое обследование и лабораторные исследования, включая анализ мочи и рентгенографические исследования, могут установить вероятную причину(ы) ОПП. Было показано, что многие вмешательства, такие как введение почечной дозы дофамина и терапия диуретиками, не изменяют течение ОПП. Прогноз ОПП во многом зависит от этиологии, лежащей в основе ОПП. Дети, перенесшие ОПП по любой причине, подвергаются риску позднего развития заболевания почек через несколько лет после первоначального повреждения. Терапевтические вмешательства при ОПП оказались в значительной степени разочаровывающими, вероятно, из-за сложной природы патофизиологии ОПП, того факта, что концентрация сывороточного креатинина является нечувствительным показателем функции почек, а также из-за сопутствующих факторов у пролеченных пациентов. Улучшение понимания патофизиологии ОПП, ранних биомаркеров ОПП и лучшая классификация ОПП необходимы для разработки успешных терапевтических стратегий лечения ОПП.

Актуальность: Некоторые причины ОПП, такие как быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПН), могут проявляться как ОПП, но быстро перерастают в хроническую болезнь почек (ХБП). Некоторые

заболевания почек, такие как гемолитико-уремический синдром (ГУС), пурпура Геноха-Шенлейна и обструктивная уропатия с сопутствующей дисплазией почек, могут проявляться как ОПП с улучшением функции почек до нормального или близкого к нормальному уровня, но функция почек у ребенка может медленно ухудшаться, приводя к ХБП через несколько месяцев или лет. У детей с ОПП вследствие гипоксических/ишемических инсультов, ГУС, острого гломерулонефрита и других причин чаще наблюдается олигурия или анурия (диурез менее 500 мл/24 ч у детей старшего возраста или диурез менее 1 мл/кг в час у детей старшего возраста). Дети младшего возраста и младенцы). У детей с острым интерстициальным нефритом, нефротоксическими поражениями почек, включая нефротоксичность аминогликозидов, и контрастной нефропатией чаще возникает ОПП при нормальном диурезе. Заболеваемость и смертность при неолитурическом ОПП ниже, чем при олигурической почечной недостаточности [1–5].

Ключевые слова: Острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, гипоксическое/ишемическое повреждение, острый тубулярный некроз

Материалы и методы исследования: Хотя точная частота и причины ОПП у педиатрических пациентов неизвестны, недавние исследования показывают, что частота ОПП у госпитализированных детей увеличивается [1–10]. Важной причиной ОПП у госпитализированных детей является ситуация после кардиохирургического вмешательства и у детей, перенесших трансплантацию стволовых клеток. ОПП у таких детей часто является многофакторным, при этом важную роль играют ишемическое/гипоксическое повреждение и нефротоксические инсульты; Патофизиология гипоксически-ишемического повреждения и нефротоксических инсультов описана ниже. Эпидемиологических исследований с использованием устоявшегося определения ОПП у педиатрических пациентов не проводилось. Как описано ниже, при преренальном ОПП почка по своей природе нормальна, и функция почек быстро возвращается к норме с восстановлением адекватной почечной перфузии, в то время как при остром тубулярном некрозе почка имеет внутреннее повреждение, которое требует восстановления и восстановления, прежде чем почечная функция начнет функционировать. возвращается в норму. В крупном исследовании взрослых пациентов частота ОПП составила 209 на миллион населения, причем наиболее частой причиной ОПП был преренальный у 21% пациентов и острый тубулярный некроз у 45% пациентов [11]. Подобные эпидемиологические исследования не проводились у педиатрических пациентов, но было показано, что ОПП, вызванное гипоксией/ишемией и нефротоксином, является важной причиной ОПП у новорожденных, детей и подростков [1–10]. В

исследовании педиатрических пациентов в центре третичной медицинской помощи 227 детей получали диализ в течение 8-летнего интервала с общей заболеваемостью 0,8 на 100 000 всего населения [2]. В исследовании новорожденных частота ОПП колебалась от 8% до 24% новорожденных, причем ОПП особенно часто встречалось у новорожденных, перенесших кардиохирургические операции [3, 10]. У новорожденных с тяжелой асфиксией наблюдалась более высокая частота ОПП, тогда как у новорожденных с умеренной асфиксией ОПП развивалось реже [3, 7, 8]. Другие исследования показали, что очень низкая масса тела при рождении (менее 1500 г), низкая оценка по шкале Апгар, открытый артериальный проток и прием матерью антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов были связаны с развитием ОПП [6]. Низкая оценка по шкале Апгар и прием матерью нестероидных противовоспалительных препаратов были связаны со снижением функции почек у недоношенных детей [6, 12]. Частота ОПП у новорожденных в развивающейся стране составила 3,9/1000 живорожденных и 34,5/1000 новорожденных, поступивших в неонатальное отделение [7]. Несколько исследований показали, что, помимо факторов окружающей среды, у некоторых новорожденных и детей могут существовать генетические факторы риска ОПП. Не было показано, что несколько полиморфизмов-кандидатов связаны с ОПП, тогда как было обнаружено, что другие полиморфизмы связаны с ОПП. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или гена рецептора ангиотензина, приводящий к изменениям активности ренин-ангиотензиновой системы, по-видимому, не играет роли в развитии ОПП [13]. В исследованиях новорожденных полиморфизмы генов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 1b, интерлейкина 6 и интерлейкина 10 исследовали с целью определить, будут ли полиморфизмы этих генов приводить к более интенсивной воспалительной реакции и предрасполагать новорожденных к ОПП [14]. Частота аллелей отдельных генов не различалась у новорожденных с ОПП и новорожденных без ОПП, но гаплотип TNFa/IL-6 AG/GC присутствовал у 26% новорожденных, у которых развилось ОПП, по сравнению с 6% новорожденных, у которых не развилось ОПП. АКИ. Исследователи предположили, что сочетание этих полиморфизмов может привести к усилению воспалительной реакции и развитию ОПП у новорожденных с инфекцией [13]. Как описано ниже, будущие методы лечения ОПП могут включать стратегии прерывания воспалительной реакции. В других исследованиях частота генотипов аллели ACE I/D или вариантов гена рецептора ангиотензина I не различалась у новорожденных с ОПП по сравнению с новорожденными без ОПП, но они могут быть связаны с открытым артериальным протоком и сердечной недостаточностью и косвенно способствуют к ХБП [14, 15]. ОПП чаще

возникало у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, несущих генетическую вариацию белка теплового шока 31 (1226) GG, что связано с низкой индуцируемостью белка теплового шока 31 [16]. Учитывая важную роль белков теплового шока при ишемическом повреждении почек, эти данные позволяют предположить, что некоторые новорожденные более восприимчивы к ишемическому повреждению [17]. Будущие исследования генетического фона ребенка с риском ОПП из-за воздействия лекарств, воздействия токсинов, ишемических гипоксических инсультов или других повреждений, вероятно, повлияют на лечение ребенка с риском ОПП и ведение ОПП.

Результаты исследования: Два исследования, проведенные в разных географических регионах Нигерии, продемонстрировали, что наиболее распространенной причиной ОПП у детей было истощение объема жидкости и что ОПП возникло по предотвратимой причине [18, 19]. Поскольку диализные ресурсы были ограничены, уровень смертности в этих исследованиях был довольно высоким [18, 19]. Таким образом, в глобальном масштабе профилактика ОПП, вероятно, окажет большее влияние на уровень смертности, чем другие меры.

Внутривенная инфузия теофиллина, назначаемая новорожденным с тяжелой асфиксией в течение первого часа после рождения, была связана с улучшением баланса жидкости, клиренса креатинина и снижением уровня креатинина в сыворотке и не оказывала влияния на неврологические и респираторные осложнения [20–22]. Аденозин является мощным вазоконстриктором, который высвобождается в результате катаболизма АТФ во время ишемии; Потенциальными механизмами, с помощью которых теофиллин может защитить от ОПП, может быть блокирование аденозиновых рецепторов. Другие исследования новорожденных с асфиксией также продемонстрировали улучшение функции почек и снижение экскреции бета-2-микроглобулина у новорожденных, получавших теофиллин в течение одного часа после рождения [20–22]. Однако клиническое значение улучшения функции почек не было ясным, а частота персистирующей легочной гипертензии была выше в группе новорожденных, получавших теофиллин. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить значимость этих результатов и потенциальные побочные эффекты теофиллина. Диуретики и дофамин в почечной дозе обычно используются для предотвращения или ограничения ОПП. Было проведено несколько клинических исследований по использованию маннита, диуретиков и дофамина в почечной дозе при ОПП [23–30]. Стимуляция диуреза облегчает лечение ОПП, но не было показано, что превращение олигурического ОПП в неолигурическое изменяет течение почечной недостаточности [23]. Фуросемид может увеличивать

скорость потока мочи, уменьшая внутриканальцевую обструкцию, и ингибировать Na-K-АТФазу, что ограничивает потребление кислорода в уже поврежденных канальцах с низким снабжением кислородом. В рандомизированном контролируемом исследовании две группы взрослых пациентов с ОПП, нуждающимся в диализе, получали терапию фуросемидом или плацебо; диурез достигался за значительно более короткое время в группе, получавшей фуросемид, чем в группе, получавшей плацебо [23]. Однако не было различий в количестве сеансов диализа, времени на диализе или выживаемости пациентов [23]. У пациентов, которые отвечают на терапию диуретиками увеличением диуреза, постоянные инфузии могут быть связаны с меньшей токсичностью, чем болюсное введение [24]. Ретроспективное исследование фактически продемонстрировало, что использование диуретиков при ОПП связано с неблагоприятными исходами [25]. Поскольку высокие дозы фуросемида могут вызвать ототоксичность, при продолжении его применения у отдельных пациентов с ОПП необходимо учитывать риски и потенциальную пользу или отсутствие пользы.

Использование «почечной дозы» дофамина (от 0,5 мкг/кг в минуту до 3–5 мкг/кг в минуту) для улучшения почечной перфузии после ишемического инсульта стало очень распространенным в отделениях интенсивной терапии. Хотя дофамин увеличивает почечный кровоток, способствуя расширению сосудов, и может улучшить диурез, стимулируя натрийурез, не было проведено окончательных исследований, демонстрирующих, что низкие дозы дофамина эффективны в снижении потребности в диализе или увеличении продолжительности жизни у пациентов с ОПП [26–26]. 30]. Фактически, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование низких доз дофамина у взрослых пациентов продемонстрировало, что низкие дозы не приносят пользы и не обеспечивают клинически значимой защиты от почечной дисфункции [26]. Другие исследования продемонстрировали, что дофамин в почечной дозе неэффективен при терапии ОПП, а одно исследование продемонстрировало, что низкие дозы ухудшают почечную перфузию и функцию почек [28]. Три отдельных метаанализа не выявили пользы дофамина при ОПП [27, 29, 30]. Фенолдопам является мощным селективным агонистом рецептора дофамина-1 короткого действия, который снижает сосудистое сопротивление и одновременно увеличивает почечный кровоток [31]. Недавний метаанализ 16 исследований фенолдопама пришел к выводу, что терапия фенолдопамом снижает частоту острого повреждения почек, снижает потребность в заместительной почечной терапии, сокращает пребывание в отделениях интенсивной терапии и снижает количество смертей по любой причине [32]. Фенолдопам применялся у нескольких детей с острым

повреждением почек, в том числе у двух детей, получавших терапию с помощью желудочкового вспомогательного устройства в качестве моста к трансплантации сердца; Считалось, что терапия фенолдопамом позволяет избежать необходимости заместительной почечной терапии у одного ребенка [33]. Необходимо провести дополнительные исследования с использованием фенолдопама у детей с острым повреждением почек.

Выводы: Прогноз ОПП во многом зависит от этиологии, лежащей в основе ОПП. Дети, у которых ОПП как компонент мультисистемной недостаточности, имеют гораздо более высокий уровень смертности, чем дети с внутренним заболеванием почек, таким как ГУС, БПГН и ИН. Выздоровление от внутреннего заболевания почек также во многом зависит от этиологии ОПП. У детей с нефротоксическим ОПП и гипоксическим/ишемическим ОПП обычно восстанавливается нормальная функция почек. Дети, перенесшие значительную потерю нефронов, как при ГУС или БПГН, подвергаются риску позднего развития почечной недостаточности спустя долгое время после возникновения первоначального инсульта. Несколько исследований на животных моделях показали, что гиперфилтрация оставшихся нефронов может в конечном итоге привести к прогрессирующему гломерулосклерозу оставшихся нефронов. Таким образом, дети, перенесшие кортикальный некроз в период новорожденности и у которых функция почек восстановилась, или дети с эпизодом тяжелой пурпуры Геноха-Шенлейна или ГУС, явно подвергаются риску позднего развития почечных осложнений. Таким детям необходим пожизненный мониторинг функции почек и артериального давления, а также пожизненные анализы мочи.

Использованная литература:

1. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:183–188. [PubMed] [Google Scholar]
2. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol.* 1998;49:91–95. [PubMed] [Google Scholar]
3. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127:786–793. [PubMed] [Google Scholar]
4. Karlowivz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:308–312. [PubMed] [Google Scholar]
5. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol.* 2004;28:112–123. [PubMed] [Google Scholar]
6. Cataldi L, Leone R, Moretti U, De Mitri B, Fanos V, Ruggeri L, Sabatino G, Torcasio F, Zanardo V, Attardo G, Riccobene F, Martano C, Benini D, Cuzzolin L. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case controlled study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:514–519. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

7. Aggarwal A, Kumar P, Chowkhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr*. 2005;51:295–299. [PubMed] [Google Scholar]
8. Airede A, Bello M, Werasingher HD. Acute renal failure in the newborn: Incidence and outcome. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:246–249. [PubMed] [Google Scholar]
9. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:96–101. [PubMed] [Google Scholar]
10. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Rupérez M, Brandstrup KB, Bustinza A. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1432–1477. [PubMed] [Google Scholar]
11. Liano F, Pascual J, Madrid Acute Renal Failure Study Group Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter study community-based study. *Kidney Int*. 1996;50:811–818. [PubMed] [Google Scholar]
12. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, Tonetto P, Cataldi L. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:931–934. [PubMed] [Google Scholar]
13. Vasarhelyi B, Toth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphism and risk for acute renal failure in preterm infants. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:132–135. [PubMed] [Google Scholar]
14. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, Vásárhelyi B. Variance of ACE and AT1 receptor genotype does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:1022–1025. [PubMed] [Google Scholar]
15. Treszl A, Toth-Heyn P, Koscic I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, Vásárhelyi B. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:303–307. [PubMed] [Google Scholar]
16. Fekete A, Treszl A, Toth-Heyn P, Vannay A, Tordai A, Tulassay T, Vásárhelyi B. Association between heat shock protein 31 gene polymorphism and acute renal failure in neonates. *Pediatr Res*. 2003;54:452–455. [PubMed] [Google Scholar]
17. Kelly KJ, Baird NR, Greene AL. Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int*. 2001;18:1798–1802. [PubMed] [Google Scholar]
18. Anochie I, Eke F. Acute renal failure in Nigerian children: Port Harcourt experience. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1200–1204. [PubMed] [Google Scholar]
19. Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney Int*. 2004;25:1541–1548. [PubMed] [Google Scholar]
20. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, Ramirez JA, Vain N, Armadans M, Ferraris JR. A randomized, double blind, placebo controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2000;105:849–853. [PubMed] [Google Scholar]

21. Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in term newborns exposed to perinatal asphyxia—a study in a developing country. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1249–1253. [PubMed] [Google Scholar]
22. Bhat M, Shah Z, Makidoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149:180–183. [PubMed] [Google Scholar]
23. High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group High dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:402–409. [PubMed] [Google Scholar]
24. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int* 1998. 1998;53:26–29. [PubMed] [Google Scholar]
25. Mehta R, Pascaul MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002;288:2547–2553. [PubMed] [Google Scholar]
26. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J, Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomised trial. *Lancet.* 2000;356:2139–2143. [PubMed] [Google Scholar]
27. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29:1526. [PubMed] [Google Scholar]
28. Lauschke A, Teichgraber UKM, Frei U, Eckardt KU. “Low-dose” dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;28:1259–1264. [PubMed] [Google Scholar]
29. Marik PE. Low-dose dopamine: a systemic review. *Intensive Care Med.* 2002;28:877–883. [PubMed] [Google Scholar]
30. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Int Med.* 2005;142:510–524. [PubMed] [Google Scholar]
31. Marthur VS, Swan SK, Lambrecht LJ, Anjum S, Fellmann J, McGuire D, Epstein M, Luther RR. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med.* 1999;27:1832–1837. [PubMed] [Google Scholar]
32. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Tumlin JA. Beneficial Impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:56–27. [PubMed] [Google Scholar]
33. Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Turrentine MW, Andreoli SP. Fenoldopam for acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:495–498. [PubMed] [Google Scholar]