

ПРОЕКТ

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК
И ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

2016

Коллектив авторов: **Е.М. Козлова, Д.О. Иванов, О.Л. Чугунова, А.И. Сафина, Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, М.А. Даминова**

Козлова Елена Михайловна –главный детский анестезиолог-реаниматолог г. Нижний Новгород, докт. мед.наук.

Иванов Дмитрий Олегович –главный неонатолог Минздрава РФ, и.о. ректора ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, докт. мед.наук.

Чугунова Ольга Леонидовна - профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Минздрава России, докт.мед.наук.

Сафина Асия Ильдусовна - заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская Государственная медицинская академия» Минздрава России, докт.мед.наук, профессор.

Зверев Дмитрий Владимирович - руководитель Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира ДЗ г. Москвы», канд.мед.наук.

Эмирова Хадиджа Маратовна – доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, канд.мед.наук.

Даминова Мария Анатольевна - ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская Государственная медицинская академия» Минздрава России, канд.мед.наук.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
1.МЕТОДОЛОГИЯ.....	5
2. ВВЕДЕНИЕ.....	8
3.ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	11
4.ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.....	11
5. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.....	15
6. ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.....	18
7. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.....	24
8. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ.....	30
9. ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗ.....	39
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative -инициатива по улучшению качества острого диализа
- AKIN - Acute Kidney Injury Network - группа экспертов по изучению острого повреждения почек
- KDIGO - Kidney Disease:Improving Global Outcomes— Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
- RIFLE-критерии - аббревиатура слов «risk» (риск), «injury» (повреждение), «failure» (недостаточность),«loss»(утрата),«end-stage» (терминальная стадия почечной недостаточности) – стандартизированные критерии острого повреждения почек и его стадий
- АД – артериальное давление
- АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
- БДУ - без дополнительных уточнений
- ДВС - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИПН — индекс почечной недостаточности
- ИЛ-18–IL-18, Interleukin-18, интерлейкин-18
- КИМ-1 –KIM-1, Kidney injury molekula-1, молекула повреждения почки-1
- КЩС – кислотно-щелочное состояние
- НГАЛ –NGAL, neutrophil gelatinase – associated lipocalin — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
- ОТН – острый тубулярный некроз
- ОМС – органы мочевой системы
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ОЦК – объём циркулирующей крови
- РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы
- СДР - синдром дыхательных расстройств
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ХПН — хроническая почечная недостаточность
- ЦНС — центральная нервная система
- ЧСС – число сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку (Cochrane Library), базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 15-60 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1-2).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательности рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств

1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ*, или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1-	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования, например, описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта
*РКИ – рандомизированные контролируемые исследования	

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказаться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики Good Practice Points – GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров из нескольких регионов РФ (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Краснодар, Нальчик, Московская область, Ленинградская область, Ставрополь, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Казань, Челябинск и др.) в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительные версии были размещены для обсуждения в сети Интернет для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Дополнения утверждены на заседании Профильной комиссии.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

2. ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) определяется как сложный полиэтиологический синдром, который клинически характеризуется быстрым нарастанием концентрации креатинина: от несколько повышенных значений до собственно острой почечной недостаточности (ОПН). Данная патология часто обусловлена критическим состоянием ребенка, при котором одна или несколько жизненно важных функций организма существенно ограничены либо полностью исключены. Морфофункциональная незрелость, чаще у недоношенных детей, облегчает развитие поражений почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний и в случае проведения ему реанимационных мероприятий [20, 23].

Данные по распространенности патологии достаточно разноречивы.

Уровень заболеваемости новорожденных ОПП в развивающихся странах составляет 3,9 на 1000 живорожденных [15, 20].

Частота встречаемости ОПП у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), по данным Plotz et al. (2008), находится в пределах от 8 до 22 % [81]. Диапазон заболеваемости ОПП, по данным Drukker и Guignard (2002), у новорожденных, перенесших реанимационные мероприятия - от 6% до 24% [44]. Многими исследованиями было выявлено, что частота развития ОПП в периоде новорожденности отличается в зависимости от причины: среди новорожденных с очень низкой массой тела при рождении ОПП наблюдается в 6-8% случаев; у детей, перенесших операцию на сердце, - в 9-38%; у детей с асфиксией - в 47-58% [6].

В периоде новорожденности встречаемость ОПП, требующей проведения диализа, составляет 1:5000 живорожденных. В 85% случаев ОПП обусловлена преренальными причинами, в 12% — поражением почечной паренхимы (ренальные причины), в 3% — хирургической патологией (постренальные причины) [13, 20].

Внутриутробно органом выделения продуктов азотистого обмена является плацента, а олигурия – состояние, физиологичное для первых дней жизни, когда первое мочеиспускание в родовом зале может пройти незамеченным, почечная недостаточность вследствие врожденной патологии обычно обнаруживается на 3-4 день жизни [14].

Нефрогенез завершается, по разным данным, к 34-36 недели жизни плода - в каждой из почек имеется приблизительно по 800 тыс.-1 млн. нефронов. Число нефронов в последующем не увеличивается. Поэтому недоношенные, а также – маловесные дети имеют наибольший риск развития почечной патологии в связи с меньшим количеством функционирующих нефронов [6].

Дифференциальной диагностике помогают данные анамнеза (наличие наследственной патологии, маловодие во время беременности), осмотра (отеки при рождении, пальпируемое объемное образование в брюшной полости), ультразвукового исследования. Кроме того, при осмотре следует обращать внимание на наличие стигм эмбриогенеза. Чаще других при врожденной патологии почек встречаются аномалии развития ушных раковин, единственная пупочная артерия, гипоспадия, аноректальные аномалии, аномалии позвоночника и атрезия

пищевода. Наряду с синдромом Поттера, включающим в себя агенезию почек, гипоплазию легких и аномалии скелета (в том числе лицевого), при другой врожденной патологии мочевыводящей системы может развиваться сходный симптомокомплекс, связанный с маловодием: плоский нос, низко расположенные уши, скошенный подбородок, артрогриппоз (гипоплазия легких может присутствовать в той или иной степени). При этом дифференциальная диагностика ОПП порой очень условна. Во-первых, постренальная ОПП почти всегда развивается на фоне врожденной патологии. Во-вторых, для диагностики некоторых заболеваний требуется проведение сложных исследований (сцинтиграфия, биопсия почек), которые не всегда доступны в остром периоде. И, наконец, некоторые врожденные особенности почек могут никак себя не проявлять при благополучном течении перинатального периода, но при соответствующих условиях станут фактором, способствующим развитию ОПП [17]

Функции почек объединяет общее предназначение – поддержание гомеостаза. Почки являются одним из центральных органов практически всех функциональных систем, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма. Они участвуют в поддержании гомеостаза посредством четырех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, канальцевой секреции и синтеза биологически активных веществ [1,19,25].

Клубочковая фильтрация осуществляется за счет градиента давлений, возникающего в сосудистом клубочке между афферентной и эфферентной артериолами, и особенностей строения гломерулярного фильтра, пропускающего воду, низкомолекулярные вещества и задерживающего крупные молекулы. Основным проявлением снижения скорости клубочковой фильтрации является уменьшение диуреза и повышение в плазме крови веществ, выделяющихся путем фильтрации (в частности, продуктов азотистого обмена).

Канальцевая реабсорбция является процессом активным, АТФ-зависимым. Она наиболее актуальна для натрия, кальция, аминокислот, хлоридов и бикарбонатов, реабсорбирующихся после фильтрации на 99%. Глюкоза в норме реабсорбируется на 100%, фосфаты, калий и магний на 90%. Реабсорбция воды завершается в собирательных трубочках.

Канальцевая секреция, также активный процесс, имеет значение для выделения ионов водорода, аммония, калия. Многие ксенбиотики, являющиеся слабыми кислотами и основаниями, также выделяются путем канальцевой секреции. При этом возможна конкуренция между эндогенными веществами и ксенобиотиками вследствие универсальности механизмов секреции, что следует учитывать при назначении дополнительных лекарственных препаратов (в том числе водорастворимых витаминов и антибиотиков) у детей с признаками поражения канальцевого эпителия. Канальцевая секреция достигает «взрослого уровня» лишь к 3-4 годам жизни, то есть значительно позже, чем клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция, которые увеличиваются существенно уже на первом году жизни и стабилизируются между вторым и третьим годом жизни [9]. По мнению некоторых авторов, у глубоко недоношенных детей функции почек достигают «взрослого уровня» еще позже, к 8 годам жизни [96].

Повреждение канальцев ведет к развитию электролитных нарушений и изменению кислотно-основного состояния.

Синтез – в почках вырабатываются ренин, эритропоэтин, активная форма витамина D, простагландины, брадикинин, урокиназа.

В патогенезе ОПП важное значение имеют ренин и простагландин E2. Образование ренина происходит в юкстагломерулярном аппарате при снижении кровенаполнения афферентной артерии и/или уменьшении притока жидкости к области macula densa (при снижении скорости клубочковой фильтрации и/или увеличении реабсорбции воды в проксимальных канальцах). Ренин стимулирует вазоконстрикторное действие ангиотензина, а он, в свою очередь, ведет к повышению выработки альдостерона корой надпочечников. Результатом действия альдостерона является повышение реабсорбции натрия и воды. При увеличении притока жидкости и натрия к области macula densa включаются механизмы тубулогломерулярной обратной связи: торможение выработки ренина, снижение скорости клубочковой фильтрации. При неолигурической ОПП именно так замыкается «порочный круг».

Простагландин E2 усиливает кровоток почки, вызывает натрийурез, по-видимому, угнетая реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах, модулирует действие антидиуретического гормона, способствуя повышению диуреза. Снижение его синтеза, которое может наблюдаться при использовании нестероидных противовоспалительных средств, приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и диуреза.

Нарушения синтеза активной формы витамина D и эритропоэтина приобретают значение в восстановительном периоде ОПП, внося свой вклад в развитие рахита и анемии.

Особенности функций почек у новорожденных.

Почечный кровоток у новорожденных значительно ниже, чем у взрослых, и составляет лишь 5% от системного. Поэтому в неонатальном периоде пренатальная ОПП, связанная с кратковременным нарушением кровоснабжения почки, встречается значительно чаще, чем у детей старшего возраста (до 85% всех случаев ОПП по сравнению с 50% у взрослых) [12,17].

В то же время почки новорожденных более устойчивы к гипоксии, так как большая часть функционирующих нефронов расположена в юкстамедуллярной зоне с более высоким парциальным напряжением кислорода. Несмотря на это, постгипоксическое поражение почек развивается у 50-70% детей, перенесших тяжелую сочетанную или острую гипоксию [55, 73, 80, 83, 90].

При оценке функций почек следует учитывать следующие моменты:

- Скорость клубочковой фильтрации у новорожденных составляет лишь 27% от таковой у взрослых, поэтому время полувыведения различных препаратов у них увеличено в два раза и более (отсюда рекомендации по 24-36-часовому интервалу между введениями аминогликозидов) [18].
- Энергозависимые процессы канальцевой секреции и реабсорбции у новорожденных протекают менее интенсивно. Это связано и с особенностями строения канальцевого

эпителия (незрелая щеточная кайма, «низкие» клетки), и с меньшей длиной и шириной канальцев, и с особенностями кровоснабжения (часть крови направляется в паренхиму мозгового слоя, минуя канальцы).

- Процессы реабсорбции в собирательных трубочках к моменту рождения выражены достаточно хорошо. Именно поэтому, несмотря на сниженную реабсорбцию в проксимальных канальцах, новорожденные склонны к задержке натрия и воды. В то же время чувствительность собирательных трубочек к вазопрессину в неонатальном периоде снижена.
- Вследствие недостаточности противоточно-множительного механизма новорожденные имеют более низкую плотность (1002-1015 для недоношенных, 1001-1020 для доношенных) и осмолярность (200-500 для недоношенных, 600-800 мОсм/л для доношенных) мочи.
- Все функциональные показатели зависят от срока гестации и возраста после рождения.

3. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Данные клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология».

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Термин «острая почечная недостаточность» впервые предложил J. Merrill в 1951 г. вместо прежних обозначений «анурия» и «острая уремия». Таким образом, острая почечная недостаточность (ОПН) представляет собой резкое снижение функции почек, которая приводит к задержке продуктов азотистого обмена и нарушениям водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.

В настоящее время подходы к определению самого термина ОПН радикально изменились. Этому предшествовали многочисленные исследования, которые были инициированы в 2000 году Согласительной конференцией под эгидой Американского Общества Нефрологов и Общества Специалистов Интенсивной терапии. Целью была унификация терминологии и разработка рекомендации по своевременной диагностике и лечению ОПН. В 2004 году рабочая группа ADQI (Инициатива по улучшению качества острого диализа) предложила концепцию «острого повреждения почек».

Первое консенсусное определение, выработанное в 2004 году на согласительной конференции, в которой участвовали представители нефрологических обществ всего мира, а также ключевые эксперты в проблемах ОПН у взрослых и детей, предложило использование термина «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury – AKI) вместо термина «острая почечная

недостаточность» (ОПН), и сохранение термина «ОПН» только для наиболее тяжёлых случаев острого повреждения почек.

Более точно ОПП определяется как резкое, на протяжении менее 48 ч нарастание креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем или повышение уровня креатинина крови на 0,3 мг/дл и более в течение 48 ч, и/или объективно отмеченная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч.[10].

Классификация ОПП.

В связи с наличием разногласий в интерпретации понятия «острая почечная недостаточность» в 2004 г. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group была предложена классификация ОПП по степени тяжести [36, 37]. В качестве основных критериев были приняты степень повышения сывороточного креатинина, снижения СКФ и диуреза. Данная классификация, как и нормы сывороточного креатинина, определенные той же группой, разработаны для взрослых пациентов [34, 59, 85, 101].

Классификация получила название «RIFLE»-критерии - аббревиатура слов «risk», «injury», «failure», «loss», «end-stage». Согласно данной классификации выделяют пять стадий поражений почек. В данной классификации прослеживается важная тенденция – диагностировать острое повреждение почек на начальных стадиях [35, 41, 42, 52, 68, 69, 74]. В 2007 году сообществом экспертов различных специальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), проводивших дальнейшую разработку проблемы ОПП, была предложена система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE для повышения ее чувствительности.

Данная система, основанная на изменениях креатинина сыворотки крови (Scr) и/или объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы острого повреждения почек. В то же время, категория R в системе RIFLE, по сути, совпадает с критериями диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE – соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN (табл. 3).

В соответствии с универсальностью RIFLE, и с учетом особенностей становления функций почек у детей, Аксан-Арикан с соавторами в 2007 году предложил модифицированную для детей классификацию – pRIFLE, в которой основным критерием, в отличие от критериев RIFLE, явилось определение клиренса креатинина по Schwartz и соавт. [26, 32, 61, 106].

В 2013г. опубликованы критерии оценки тяжести ОПП у детей неонатального возраста – nRIFLE (табл. 4), основанные только на снижении диуреза без учета скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Такая модификация была предложена с учётом специфической патофизиологии новорожденных пациентов и предлагается диурез считать нормальным тогда, когда он выше, чем 1,5 мл/кг/час [49].

Таблица 3

Критерии RIFLE и AKIN, отражающие стандартизацию стадий острого почечного повреждения

Стадия RIFLE	Стадия AKIN	Уровень сывороточного креатинина	Диурез
Risk (Риск)	1	Увеличение в 1,5 - 2 раза от исходного (RIFLE и AKIN), или резкое нарастание на $\geq 0,3$ мг% (26 мкмоль/л), или $\geq 150\%$ в течение 6 часов	$<0,5$ мл/кг/час в течение более чем 6 часов
Injury (Повреждение)	2	Увеличение в 2 раза от исходного	$<0,5$ мл/кг/час в течение более чем 12 часов
Failure (Недостаточность)	3	Увеличение в 3 раза от исходного, или увеличение на ≥ 4 мг% (350 мкмоль/л), или резкое нарастание на $\geq 0,5$ мг% (44 мкмоль/л) в течение 6 часов	$<0,3$ мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 часов
Loss (Потеря почечной функции)		Персистирующая ОПП = полной потери функции почек > 4 недель	
Endstage (Терминальная почечная недостаточность)		Терминальная почечная недостаточность > 3 мес.	

Таблица 4

Критерии стратификации тяжести ОПП у детей неонатального периода в соответствии с nRIFLE (2013)

Стадии	Критерии диуреза
R - Риск	$<1,5$ мл/кг/ч $\times 24$ ч
I - Повреждение	$< 1,0$ мл/кг/ч $\times 24$ ч
F - Недостаточность	$< 0,7$ мл/кг/ч $\times 24$ ч или анурия $\times 12$ ч
L - Потеря почечной функции	Персистирующая ОПП = полной потери функции почек > 4 нед
E - Терминальная почечная недостаточность	Терминальная стадия болезни почек > 3 мес

Для детей неонатального периода в 2011г. была принята модифицированная шкала AKIN (табл. 5)

Стадии острого почечного повреждения у детей неонатального периода по AKIN (2011)

Неонатальная шкала AKIN (2011)	
Стадия*	Креатинин сыворотки (Scr, мг%)
0	Scr не изменен или повышен, но <0.3 мг%
Лёгкая	Scr \geq 0.3 мг% или 150–200% от предыдущего значения
Умеренная	Scr > 200–300% от предыдущего значения параметра
Тяжёлая	Scr > 300% от предыдущего значения параметра, или \geq 2,5 мг%, или диализ

*Отсутствие серьезных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей.

По основному механизму развития ОПП делится на 3 группы [12, 14, 56, 57, 75]:

- Преренальная;
- Ренальная;
- Постренальная.

По данным разных авторов, преренальная ОПП составляет от 55 до 85 %, ренальная – от 12 до 40% и постренальная (здесь мнения разных авторов совпадают) около 3-5% всех случаев ОПП. Преобладание ренальных или преренальных форм определяется в большей степени возрастом пациентов. У новорожденных детей преобладают функциональные (преренальные) нарушения.

В свою очередь, в течении ОПП выделяют четыре стадии:

- начальная,
- олигоанурия,
- полиурия,
- восстановление.

Иногда третью и четвертую стадии объединяют в одну.

Код (коды) по МКБ-10:

Острая почечная недостаточность (N17)

N17.0 Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом

Тубулярный некроз: БДУ, острый

N17.1 Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом

Кортикальный некроз: БДУ, острый, почечный

N17.2 Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом

Медуллярный (папиллярный) некроз: БДУ, острый, почечный

N17.8 Другая острая почечная недостаточность

N17.9 Острая почечная недостаточность неуточненная

5. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

В зависимости от возраста ребёнка происходит смена главенствующих этиологических факторов. Таким образом, первый месяц жизни условно делят на 3 периода [20]:

1) до 4-го дня жизни преобладает функциональная почечная недостаточность, которая осложняет течение тяжелой асфиксии у новорожденных, синдром дыхательных расстройств (СДР), ранний сепсис;

2) в 5—10 день жизни проявляются последствия перенесенной гипоксии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в виде канальцевого или коркового некроза почек, разворачивается симптоматика почечной недостаточности вследствие тромбоза почечных артерий и агенезии почек;

3) с конца 2-й недели жизни роль играют двусторонние пороки развития почек (поликистоз, гидронефроз и мегауретер), а также воспалительные процессы в мочевых органах (апостематозный нефрит, вторичный пиелонефрит).

В патогенезе развития ОПП, прежде всего, основную роль играет гипоксия, сопровождающая асфиксию в интранатальном периоде и СДР. Гипоксия вызывает нейроэндокринные изменения (гиперкатехоламинемия, гиперальдостеронизм, увеличение секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), которые в конечном итоге приводят к вазоконстрикции и нарушению перфузии почек. Процесс усугубляют метаболический ацидоз и синдром ДВС, являющиеся обязательными спутниками глубокой гипоксии. Вследствие этих нарушений развивается олигоанурия с сопутствующими нарушениями метаболизма [1, 20].

Преренальная ОПП может развиваться при снижении системного кровотока вследствие абсолютной гиповолемии или других причин.

Абсолютная гиповолемия у новорожденных чаще встречается при кровопотере (фето-фетальная или фето-плацентарная трансфузия, кровотечение при отслойке плаценты, массивные кровоизлияния). Другими причинами гипотензии могут служить сепсис, врожденные пороки сердца с обеднением большого круга кровообращения, тяжелая асфиксия, операции [2, 38, 55, 57, 67]. Патогенез гипотензии при сепсисе и асфиксии достаточно сложен: непосредственное поражение мышцы сердца, изменения регуляции сосудистого тонуса, нарушение проницаемости сосудов и т.д. Кроме того, поражению почек при данной патологии способствуют нарушения в системе гемостаза.

Снижение системного кровотока приводит к снижению кровотока почечного. Далее включаются механизмы регуляции: миогенный, нервный (активация симпатической нервной системы), эндокринный (ренин-ангиотензин-альдостерон; простагландины) [66]. В результате происходит расширение afferentной и сужение efferentной артериол, повышение гидростатического давления в клубочках, увеличение скорости клубочковой фильтрации. На уровне канальцев повышается активная реабсорбция натрия и воды и связанная с этим реабсорбция мочевины.

Механизмы компенсации позволяют поддерживать клубочковую фильтрацию до тех пор, пока будет восстановлен системный кровоток. Препаратами, которые могут нарушить данный механизм, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (угнетают синтез простагландинов) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Поэтому использование индометацина (ибуфена) для закрытия открытого артериального протока (особенно на фоне нестабильной гемодинамики) должно быть осторожным [95, 99, 100]. Гиповолемию необходимо купировать до введения препарата. Кроме того, НПВС должны с осторожностью использоваться на поздних сроках беременности вследствие своего влияния на почечный кровоток [94]. Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности, поскольку ведут к недостатку амниотической жидкости, неонатальной анемии и гипоплазии легких у плода. В первые три месяца беременности возможно фетотоксическое действие этой группы препаратов[3]. Также экспериментально доказана возможность развития аномалии почек при введении эналаприла в неонатальном периоде[53].

Антенатальное применение глюкокортикоидов негативного действия на функции почек не оказывало [72, 94].

При длительном сохранении сниженного почечного кровотока (в среднем, более 24 часов) преренальная ОПП переходит в ренальную с непосредственным поражением паренхимы почек. Данное утверждение справедливо и для постренальной ОПП.

Постренальная ОПП в неонатальной практике, как правило, развивается на фоне врожденных пороков развития мочевыводящей системы: задний клапан уретры, сужения и стенозы уретры и мочеточников, выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, киста уретры и т.д. [14, 17, 57]. Обструкции мицелием грибов или кристаллами при нефролитиазе на уровне ниже почек являются очень редкими. Задний клапан уретры считается наиболее вероятной причиной постренальной ОПП у мальчиков.

Другой возможной причиной острой задержки мочеиспускания может служить нейрогенная дисфункция мочевого пузыря вследствие тяжелой асфиксии или родовой травмы (особенно при наличии сопутствующей патологии позвоночника или ягодичном предлежании).

При длительном сохранении обструкции повышается гидростатического давления внутри нефронов, происходит повреждение тубулярного эпителия, снижение клубочковой фильтрации, что приводит к развитию ренальной формы острой почечной недостаточности.

Ренальная ОПП подразумевает развитие недостаточности функций при наличии непосредственного поражения почечной паренхимы. В зависимости от патогенеза она может развиваться при длительном сохранении преренальной (чаще) или постренальной (редко) ОПП или первично при воздействии нефротоксичных веществ, экзогенных или эндогенных. Как правило, в этих случаях развивается острый тубулярный некроз.

Основными причинами развития **острого тубулярного некроза (ОТН)** у новорожденных являются:

- тяжелая асфиксия,
- сепсис,
- применение нефротоксичных препаратов,
- образование эндогенных субстратов (свободный гемоглобин, миоглобин) [39, 54, 55, 60, 90, 64, 76, 80, 84, 90].

Часто наблюдается сочетание нескольких факторов. Например, назначение аминогликозидов ребенку, перенесшему тяжелую асфиксию. Нефротоксичность может опосредоваться рядом механизмов: влияние на почечный кровоток (индометацин, амфотерицин В), нарушение энергетического обмена клетки (аминогликозиды), иммунокомплексный характер поражения (цефалоспорины), образование нерастворимых преципитатов в просвете канальцев (ацикловир). Описано и нефротоксическое действие фуросемида за счет снижения реабсорбции кальция, повышения его концентрации в просвете канальцев вплоть до нефролитиаза и развития ОПП [43]. Токсическое действие миоглобина и гемоглобина реализуется путем нарушения реологических свойств мочи и ее выведения. Снижение скорости клубочковой фильтрации и соответствующее уменьшение количества выводимой мочи с повышением концентрации токсичных веществ в просвете канальца усиливает токсическое действие веществ. Показано значение в развитии ОПП и генетических факторов [27, 61].

При ренальной форме ОПП выделяют варианты с четким морфофункциональным обоснованием:

- олигурический
- неолигурический.

Наиболее уязвимыми при гипоксии являются клетки тубулярного эпителия, обладающие высокой реабсорбционной и секреторной активностью. Данные процессы являются энергозависимыми и нарушаются первыми при страдании клетки.

Морфологические изменения при ОТН: повреждение щеточной каймы канальцевого эпителия, очаговое слущивание эпителиальных клеток проксимальных канальцев с обнажением базальной мембраны, расширение дистальных канальцев с образованием в их просвете зернистых цилиндров. В то же время с первых дней начинается репарация эпителия. Участки свежего поражения могут чередоваться с участками репарации.

В том случае, если поражение канальцев ограничивается функциональными изменениями и/или повреждением только щеточной каймы, развивается неолигурический вариант ОПП. В этом случае активная реабсорбция натрия и воды нарушается, так как клетка не может справиться с энергозависимыми процессами. Диурез оказывается сохранным не из-за восстановления процесса фильтрации, а вследствие нарушения реабсорбции.

При более грубом поражении диурез снижается резко и значительно вследствие нескольких моментов: повышение гидростатического давления внутри капсулы Боумена - Шумлянского при обструкции канальцев, пассивная реабсорбция воды через обнаженную базальную мембрану по градиенту концентрации, тубулогломерулярная обратная связь при поступлении избытка жидкости и натрия в область плотного пятна и наконец, нарастание интерстициального отека.

Острый кортикальный некроз.

Развитие ОПП при двустороннем поражении сосудов почек представляет собой особый патологический процесс, реализующийся в развитии кортикального некроза [17, 29, 103]. Причина кортикального некроза - ДВС-синдром различной этиологии, в том числе вследствие длительного вазоспазма.

Более короткий спазм ведет к развитию острого тубулярного некроза, более длительный – к кортикальному некрозу, выражающемуся в тромбозе и некрозе артериол и гломерул.

Тромбоз сосудов почек обнаруживается на вскрытии у 5% детей до 3 месяцев и в 6-7% случаев является причиной развития ОПП.

В зависимости от величины области поражения морфологически выделяют 5 форм острого кортикального некроза:

- «фокальная» (отдельные участки некроза гломерул и канальцев без тромбоза);
- «минорная» (участки поражения становятся больше, выявляются тромбы),
- «очаговая» (поражение до 2/3 коры),
- «большая» (почти вся кора вовлечена в процесс),
- «сливная» (обширный некроз без вовлечения артериол).

Выраженность клинических и лабораторных проявлений зависит от формы.

6. ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Для раннего выявления и дифференциальной диагностики поражений почек у новорожденных необходимы сбор анамнеза, тщательный осмотр, проведение клинических и биохимических анализов крови и мочи, ультразвукового исследования почек, дополнительного нефрологического обследования.

Данные анамнеза:

- наличие нефропатий у родственников,
- отягощенное течение беременности у матери (приём медикаментов во время беременности, перенесённые заболевания, наличие хронической патологии),
- отягощённое течение родов.

Физикальное обследование:

- оценка диуреза с целью выявления олигурии, анурии, полиурии,

- визуальная оценка степени гидратации по состоянию кожного покрова и слизистых оболочек, наличию пастозности, отеков;
- осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, желтушности, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений;
- термометрия;
- оценка состояния центральной нервной системы и глазного дна;
- оценка состояния внутренних органов по физикальным данным:
- выявление патологии в легких по данным перкуссии и аускультации;
- оценка состояния сердечно-сосудистой системы по данным перкуссии и аускультации сердца, а также показателям гемодинамики (ЧСС, АД);
- оценка состояния органов брюшной полости;
- оценка состояния почек по данным пальпации и обследования поясничной области для выявления увеличения размеров живота с наличием синдрома «пальпирующейся опухоли» (пальпируемые почки).

Лабораторные исследования крови и мочи:

- общий анализ крови (лейкоцитоз и нейтрофилез со сдвигом влево, ускорение СОЭ, анемия, тромбоцитопения или тромбоцитоз)
- биохимический анализ крови (определение концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, фосфора, хлоридов; определение общего белка и белковых фракций крови);
- КЩС крови (метаболический ацидоз);
- общий анализ мочи (мочевой синдром любой степени выраженности в виде протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, цилиндрурии, бактериурии, наличие солевого осадка, изменение реакции мочи с кислой на щелочную или нейтральную, снижение антикристаллообразующей способности мочи) [26];
- биохимический анализ мочи с определением осмолярности, осмотического концентрационного индекса (отношения осмолярности мочи к осмолярности плазмы крови), концентрационного индекса креатинина (отношения креатинина мочи к креатинину плазмы крови), относительной плотности мочи, концентрации в моче натрия, фракционной экскреции натрия;
- иммуноферментный анализ мочи (НГАЛ, КИМ-1, ИЛ-18): в последние годы в качестве маркера ОПП стал использоваться такой показатель, как НГАЛ (NGAL, neutrophil gelatinase – associated lipocalin — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), который является острофазным белком молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается нейтрофилами и эпителиальными клетками различных органов. При развитии ОПП НГАЛ фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубочках. НГАЛ является ранним маркером ОПП, поскольку его уровень повышается значительно раньше (на 1-3 дня), чем происходит увеличение уровня сывороточного креатинина. Для установления

причины развития ОПП и оценки прогноза заболевания рекомендуется определять в моче уровни ИЛ-18 (Interleukin-18, интерлейкин-18) и КИМ-1 (Kidney injury molecule-1, молекула повреждения почки-1). ИЛ-18 относится к провоспалительным цитокинам, и вырабатывается в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Определение ИЛ-18 в моче позволяет на самой ранней стадии выявить ОПП, вызванное ишемией или нефротоксинами. КИМ-1 – поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек, он не обнаруживается в нормальной ткани почек или в моче, но экспрессируется в проксимальных канальцах после ишемического повреждения или токсического действия внешних агентов, а высокие концентрации КИМ-1 в моче предполагают неблагоприятный исход при ОПП [13, 33, 79].

Дифференциальная диагностика ренальной и преренальной формы ОПП (табл.6).

Таблица 6

Дифференциальный диагноз преренальной и ренальной ОПП

Показатель	преренальная	ренальная
Осмоляльность мочи (мосм/л)	> 400	< 400
Осмолярность мочи/ осмолярность плазмы	> 1,2	< 1,2
Мочевина мочи/ мочевины плазмы	> 10	< 10
Креатинин мочи/креатинин плазмы	> 40	< 20
Фракционная экскреция натрия	< 1%	> 3%
Соотношение концентрации креатинина в моче и плазме	29±16	10±4
Индекс почечной недостаточности (ИПН)	< 1	> 1
Концентрация натрия в моче (ммоль/л)	31±19	63±35
Ответ на водную нагрузку с фуроземидом	Увеличение диуреза	Ответа нет

Инструментальные методы исследования:

❖ Обязательно проведение УЗИ почек: при проведении ультразвукового исследования почек обращается внимание на их положение и размеры, структуру паренхимы, ширину чашечно-лоханочного комплекса, наличие эхонегативных дорожек.

У ребенка после рождения по данным ультразвукового исследования можно определить нарушения, связанные с перенесенной гипоксией, которая занимает ведущее место в патологии неонатального периода. Ренальные изменения проявляются в виде повышения эхогенности почечных слоев, нарушения их дифференцировки, наличия единичных эхоплотных включений. Гипоксический шок может привести к повышению эхогенности коркового или мозгового слоя с отложением мочевой кислоты. Усиление эхогенности пирамид может быть обусловлено ишемическим поражением мозгового слоя почек в результате перенесенной асфиксии [82].

• Для исключения (подтверждения) сосудистой природы ОПП показано проведение доплерографии сосудов почек.

❖ Дополнительное нефрологическое обследование, но только после полного восстановления функции почек (!), для уточнения характера патологии включает:

- цистографию (для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса, стеноза уретры, клапана задней уретры);
- внутривенную урографию (для определения аномалии формы и количества почек, диагностики нефроптоза, мочекаменной болезни и нарушения функционального состояния почек);
- радиоизотопное исследование почек (возможно определение изолированно гломерулярной и тубулярной функции правой и левой почек в отдельности с целью диагностики врожденной рефлюкс-нефропатии, инфарктов почек).

Клинические проявления.

Клиническая картина ОПП неспецифична. Клинические проявления ОПП зависят от этиологии и могут отличаться при преренальной, ренальной и постренальной ОПП. Клиническая картина определяется, главным образом, клинической симптоматикой заболевания, явившегося ее причиной.

Проявления **ренальной формы ОПП** разнообразны и определяются выраженностью и стадией процесса, наличием сопутствующей патологии:

- В остром периоде основные клинические проявления связаны с перегрузкой жидкостью, характерной для олигурической ОПП: **отеки** вплоть до отека легких и головного мозга, гидроторакс, асцит.
- **Проявления уремии** (уремические гастриты, плевриты, перикардиты) появляются при выраженном повышении уровня мочевины сыворотки крови.
- **Нарушения гемостаза** (обычно вследствие тромбоцитопатии), присоединение госпитальной инфекции также являются достаточно частыми проявлениями ОПП у новорожденных.
- **Неврологические расстройства** - вялость, гипорефлексия, мышечная гипотония, и другие расстройства, вплоть до судорог и комы, могут быть проявлениями основной патологии, приведшей к развитию ОПП, а могут усугубляться нарушениями гомеостаза, характерными для почечной патологии.
- **Болевой синдром** не упоминается среди признаков, характерных для ОПП у новорожденных, однако часто описывается у взрослых при остром кортикальном некрозе вследствие сосудистых расстройств, при нефролитиазе и в других случаях. Поэтому забывать о возможности его развития у детей первых месяцев жизни не следует. По нашему мнению, он просто не оценивался у новорожденных детей. Недооценка ведет к отсутствию терапии, сохранение болевого синдрома – к дальнейшему расстройству почечной гемодинамики.
- **Артериальная гипертензия** – один из патогномичных для поражения почек признаков. При постановке диагноза гипертензии можно ориентироваться на следующие цифры: недоношенные до 1 кг – более 60 мм рт. ст.; 1-2 кг – более 70 мм рт. ст.; 1,6-2,5 кг – более 80 мм рт. ст.; доношенные в 1-ый день – более 90 мм рт. ст.; 7-ой день – более 95 мм рт. ст.; 8-30-ый день – более 100-104 мм рт. ст.

- **По лабораторным данным, особенности ренальной ОПП:**
 - уровень мочевины в крови повышается в меньшей степени, чем при прerenальной ОПП.
 - исследование количества тромбоцитов и коагулограммы необходимо при подозрении на кортикальный некроз. В тяжелых случаях возможно выявление тромбоцитопении и коагулопатии потребления. Ранним маркером является повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).
 - гипонатриемия: причинами ее являются как разведение плазмы, так и истинные потери натрия при нарушении его реабсорбции. Исследования показывают, что тяжелая гипонатриемия (ниже 120 ммоль/л) коррелирует с плохим прогнозом.
 - гиперкалиемия: причинами гиперкалиемии могут служить снижение клубочковой фильтрации и снижение канальцевой секреции калия в дистальных канальцах. Поэтому гиперкалиемия может наблюдаться и при неолитурической форме ОПП. Наиболее тяжелыми при гиперкалиемии являются проявления со стороны сердца, которые появляются у новорожденных при уровне калия выше 6 ммоль/л. Для активного выявления признаков гиперкалиемии необходим мониторинг ЭКГ (возможен мониторинг на дисплее, при подозрении на наличие изменений желательна проведение ЭКГ в 12 отведениях). Для гиперкалиемии характерно возникновение высокого заостренного зубца R, расширение комплекса QRS, удлинение интервала PQ, тахикардия, в тяжелых случаях развитие фибрилляции желудочков, важно проведение электрокардиографии в динамике.
 - гиперфосфатемия: развивается в основном за счет снижения СКФ, так как даже в норме реабсорбция фосфатов в канальцах значительно ниже, чем реабсорбция натрия или кальция.
 - гипокальциемия: развивается при гиперфосфатемии при относительной сохранности регуляторных механизмов за счет снижения реабсорбции кальция. Кроме того, при поражении почек нарушается синтез активного метаболита витамина D, что приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. В то же время метаболический ацидоз позволяет поддерживать уровень ионизированного кальция на относительно стабильном уровне, при попытках же агрессивной борьбы с ацидозом путем введения раствора натрия бикарбоната может произойти резкое снижение ионизированного кальция с развитием судорог.
 - в общем анализе мочи: протеинурия, глюкозурия, свидетельствующие о поражении канальцевого эпителия, гематурия, цилиндрурия (цилиндры зернистые, могут быть окрашены в коричневый цвет). Наличие мицелия грибов, кристаллов, свободного гемоглобина, миоглобина могут быть полезны в выяснении причин внутриканальцевой обструкции.
 - повышение уровня β 2-микроглобулина в крови [30], активности ферментов канальцевого эпителия также могут свидетельствовать о наличии острого тубулярного некроза.
- **Осложнения течения заболевания:** присоединение госпитальных инфекций, снижение синтеза эритропоэтина приводит к развитию нормохромной анемии, невозможность

проведения адекватной нутритивной поддержки (олигурия при отсутствии диализа) может привести к развитию гипотрофии.

- **В полиурической стадии** состояние ребенка остается тяжелым. Возникает риск развития эксикоза, гипокалиемии и гипонатриемии с соответствующими клиническими проявлениями.

Особенности ОПП при тромбозах сосудов почек.

Основным, но не единственным, фактором риска для развития тромбозов почечных сосудов является катетеризация пупочных сосудов. Тромбозы характерны для детей, перенесших тяжелую асфиксию, имеющих признаки дегидратации, проявления сепсиса, врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза, т.е. те состояния, которые приводят к развитию ОПП другой этиологии.

Признаки тромбоза почечных сосудов:

- наличие гематурии (макрогематурии);
- увеличение почек при пальпации и при ультразвуковом исследовании;
- выраженный болевой синдром и напряжение мышц передней брюшной стенки.
- значительное и стойкое повышение артериального давления (в начале заболевания артериальной гипертензии нет).
- выраженность клинической симптоматики и исходы заболевания определяются местом обструкции кровотока, наличием коллатералей и возможностями реканализации.

Для уточнения характера поражения необходимо проведение специальных методов исследования: скинтиграфии, экскреторной урографии, ангиографии.

Примечание:

Следует помнить, что ряд состояний имеет неспецифические и схожие морфологические проявления. Только комплексная оценка, включающая анализ клинического материала и результаты других методов исследования, позволяют поставить точный диагноз.

У достаточно большого процента новорожденных развиваются так называемые пограничные или переходные состояния, связанные с воздействием ряда неблагоприятных факторов на еще незрелую почку.

Транзиторная олигурия новорожденных возникает в связи с недостаточным поступлением жидкости в организм и со становлением лактации у матери. Это состояние встречается в первые 3 дня жизни практически у всех здоровых новорожденных. Транзиторная протеинурия у новорожденных первых дней жизни является следствием увеличенной проницаемости эпителия клубочков, канальцев, капилляров. В большинстве случаев переходные состояния у новорожденных купируются к концу раннего неонатального периода (на 6-7-е сутки жизни). Однако при усилении воздействия неблагоприятных факторов или при развитии соматической патологии у ребенка, происходит срыв компенсаторных механизмов новорожденного, и на фоне пограничных состояний развивается нефропатия.

Все пограничные или переходные состояния у новорожденных детей при неблагоприятных условиях могут служить основой формирования заболеваний.

При сохранении у новорожденных детей старше 7-дневного возраста признаков переходных состояний необходимо относиться к ним как к патологическим, что требует проведения дополнительного обследования с целью установления характера нефропатии и выработки тактики реабилитационных мероприятий [23, 24].

7. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Общие подходы к лечению ОПП:

1. Исключение и устранение преренальных и постренальных причин ОПП
2. Контроль водного баланса, ликвидация гипергидратации
3. Лечение осложнений ОПП (электролитные, метаболические расстройства)
4. Исключение нефротоксичных препаратов и подбор дозы лекарственных препаратов соответственно функции почек.

Лечение постренальной формы ОПП.

Основной задачей является устранение причин, вызвавших обструкцию мочевых путей восстановление адекватной перфузии почек.

При подозрении на преренальную ОПП лечение необходимо начинать как можно быстрее, не ожидая результатов лабораторных исследований. Поэтому терапия определяется факторами, эту гипоперфузию вызвавшими [45, 88, 89]:

- *при кровопотере необходимо экстренное переливание эритроцитов.* Вопрос выбора коллоидных или кристаллоидных препаратов в остальных случаях остается дискуссионным [63, 77, 92]. Сравнение коллоидов и кристаллоидов не выявило значимых преимуществ какой-либо группы [77, 92]. Однако данные, приведенные в обзоре, опубликованном в 2006 г., заставляют задуматься об обоснованности применения препаратов гидроксипропилированного крахмала у пациентов с риском почечной патологии из-за возможности развития ГЭК-индуцированной дисфункции почек с осмотическим их повреждением. К тому же ряд авторов склоняется все же в сторону солевых растворов (физиологический раствор) [12, 65, 88].

- *проведение пробы с водной нагрузкой.* Для восстановления ОЦК рекомендуют инфузионную нагрузку изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы в объеме 20 мл/кг в течение 2 ч. Жидкостная нагрузка служит как диагностической, так и терапевтической процедурой. Рекомендуется проведение эхокардиографии с доплерографией и контроль за состоянием почечного кровотока.

- *при отсутствии эффекта необходимо раннее начало инфузии инотропных препаратов* [62, 65, 78, 89]. Для улучшения почечной гемодинамики предлагается использовать малые дозы допамина (0,5-2 мкг/кг в сутки) в сочетании с фуросемидом [5].

Лечение ренальной формы ОПП.

Консервативная терапия.

Основной задачей терапии при ренальной форме ОПП является поддержание гомеостаза в ожидании восстановления функций почек.

1. Питание.

- По возможности (при отсутствии энтероколита или врожденных пороков развития кишечника) необходимо сохранить зондовое питание (о самостоятельном сосании речь обычно не идет), для снижения риска развития холестаза, который неблагоприятным образом сказывается на функциях почки.

- У детей без диализа при назначении питания необходимо помнить о некоторых ограничениях:

- первым лимитирующим фактором при назначении питания ребенку с ОПП является необходимость уменьшения объема вводимой жидкости (при олигурической ОПП).

- при олигурии следует пользоваться расчетом жидкости по диурезу. Коррекцию количества вводимой жидкости более правильно проводить через каждые 4-6 часов (а не раз в сутки). На последующий временной промежуток объем вводимой жидкости будет составлять диурез за предыдущий срок + объем неощутимых потерь (30 мл/кг/сутки для доношенного ребенка, 50-70 мл/кг/сутки для ребенка недоношенного, соответственно деленное на 6 или 4).

Неощутимые потери желательно уменьшить (режим кювеза, использование шапочек, достаточное увлажнение кислородно-воздушной смеси), так как в этом случае легче контролировать потребление/выход жидкости;

- в случае неолигурической формы ОПП объем вводимой жидкости может соответствовать физпотребности.

- необходим строгий контроль за диурезом (катетеризация мочевого пузыря обязательна несмотря на высокий риск инфицирования, предпочтительно использование закрытых мочевых систем) и массой тела (считается, что в острой фазе заболевания ребенок должен терять около 0,5% массы тела в сутки).

- Поскольку выведение продуктов азотистого обмена при ОПП затруднено, питание должно обеспечивать основные энергетические потребности во избежание катаболической направленности метаболизма:

- Суточный калораж не должен быть менее 100 ккал/кг. Некоторые авторы рекомендуют 120 ккал/кг. При повышении температуры, сердечной недостаточности, сепсисе энергетические потребности возрастают.

- Состав смеси для энтерального или парентерального питания не должен содержать большое количество белка (поступление в организм белка - не более 1 г/кг; у детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении рекомендовано поступление белка – 2 г/кг). Полное исключение белка также необоснованно, поскольку ограничивает поступление незаменимых аминокислот.

- Остальной калораж должен обеспечиваться за счет жиров и углеводов.
 - Смесь должна быть обогащена кальцием и обеднена калием и фосфатами.
- Специальной смеси для энтерального питания новорожденных с ОПП не существует.

Сравнительная характеристика грудного молока, гидролизата, обычной адаптированной смеси и смеси для недоношенных представлена в таблице 7:

Таблица 7

Состав грудного молока и смесей для новорожденных детей

Показатели на 100 мл	Грудное молоко	Гидролизат	Обычная смесь	Смесь для недоношенных
Калораж (ккал)	65	70	67	70
Белки (г)	1,1	2,1	1,2	2,0
Жиры (г)	3,5	3,56	3,6	3,6
Углеводы (г)	7,0	7,65	7,5	7,5
Калий (мг)	53	88	59	75
Кальций (мг)	33	54	41	87
Фосфаты (мг)	15	36	21	48

Оптимальным можно считать использование грудного молока или обычной адаптированной смеси. Недостаточное содержание кальция можно компенсировать дополнительным его назначением.

- Поскольку вторым по важности ограничением при питании является белковая нагрузка и ребенок, находящийся в тяжелом состоянии, не может получать достаточные объемы энтерального питания вследствие пониженной толерантности к нему, оставшийся калораж можно восполнить за счет внутривенного введения жидкости: глюкозы и липидов (при отсутствии противопоказаний к их введению). Введение жиров необходимо еще и по той причине, что они являются основным источником энергии для клеток эпителия почек (β -окисление жирных кислот).
 - При невозможности энтерального питания (или недостаточном его объеме) растворы кристаллических аминокислот могут использоваться внутривенно. Необходимо помнить об опасности превышения общей белковой нагрузки и скорости введения препарата (*не более 2 мл/кг/час для 5% растворов и 1 мл/кг/час для 10% растворов*).
- В других случаях, энтеральное и парентеральное питание проводятся по общим правилам.

2. Диуретические препараты.

Согласно рекомендациям KDIGO (2012), не показано использовать диуретики для профилактики и для лечения ОПП, за исключением терапии больного с гипергидратацией. Единственным препаратом мочегонного действия, используемым при ОПП у новорожденных, является *фуросемид (лазикс)*[10]. Механизм его действия основан на угнетении транспорта ионов

хлора и котранспорта натрия в области петли Генле. Но фуросемид является и препаратом с известным нефротоксическим действием (опосредованным через нарушение транспорта кальция), поэтому его сочетание с другими нефротоксическими препаратами (аминогликозиды, гликопептиды, индометацин) является потенциально опасным [93].

Абсолютным противопоказанием для применения фуросемида является анурия в течение 12 и более часов. Фуросемид нельзя применять до восполнения объема циркулирующей крови.

Каких-либо рекомендаций по кратности и длительности применения фуросемида не существует. Оправданным в данном случае будет соблюдение принципа разумной достаточности при условии наличия ответа (доза 1-2 мг/кг). Следующей клинической ситуацией, в которой применяется фуросемид, является гиперкалиемия: фуросемид способствует выведению калия почками. Основным осложнением длительного применения фуросемида может быть нефролитиаз [43].

3. Антибактериальная терапия.

Поскольку достаточно часто ОПП развивается на фоне септического процесса, а еще чаще (до 50-70% случаев) осложняется инфекциями, вопрос о назначении антибактериальной терапии встает достаточно остро. В то же время подавляющее большинство применяемых в неонатологии антибиотиков не метаболизируется в печени и выделяется почками в неизменном виде [4, 18]. При снижении диуреза концентрация антибиотиков в канальцах почек увеличивается, нефротоксичность растет. Кроме того, при наличии нефункционирующих нефронов (что наблюдается при ОПП), возрастает нагрузка на нефроны функционирующие с соответствующим увеличением токсических воздействий.

Следовательно, необходим выбор наименее нефротоксичных препаратов, кратности и дозы их введения.

Нефротоксичные препараты:

1. Аминогликозидные антибиотики по уровню нефротоксичности стоят на первом месте не только среди антибактериальных препаратов, но и среди потенциально нефротоксичных средств вообще (развивается сначала неолигурическая, а при прогрессировании процесса олигурическая ОПП).

Согласно рекомендациям KDIGO (2012) по использованию антибиотиков при ОПП: не рекомендуется использовать аминогликозиды для лечения инфекции, за исключением ситуаций когда другие антибиотики использовать невозможно [10].

Таким образом, *аминогликозиды должны назначаться новорожденным с риском развития ОПП лишь по жизненным показаниям. Кратность введения не должна превышать одного раза в сутки.*

2. Вторым по нефротоксичности препаратом обычно называют ванкомицин (группа гликопептидов). Следует учитывать, что у пациентов с нормальными функциями почек период полувыведения препарата составляет 4-6 часов. При нарушении функций почек это время

увеличивается до 7-10 суток. Как и цефалоспорины, ванкомицин может вызывать развитие иммунопатологического процесса в интерстиции почек.

Препаратами выбора при развитии инфекции являются β -лактамы, хотя и они не являются для почек абсолютно безвредными. Нефротоксичность уменьшается в ряду карбапенемы > цефалоспорины > пенициллины [54, 55].

Важно соблюдать дозы и кратность введения препарата (табл. 8).

Таблица 8

Средние дозы антибактериальных препаратов у новорожденных

Препарат	Путь введения	Разовые дозы (мг/кг)/интервалы между введением				
		Масса тела ребёнка < 1,2 кг	Масса тела ребёнка 1,2-2 кг		Масса тела ребёнка > 2 кг	
		Возраст:	Возраст:		Возраст:	
		0-4 дней	0-7 дней	> 7 дней	0-7 дней	> 7 дней
1	2	3	4	5	6	7
Пенициллины						
Ампициллин	В/в, в/м	25/12 ч	25/12 ч	25/6-8 ч	25/8 ч	25/6 ч
Бензилпенициллин	В/в	25 тыс. ЕД/12 ч	25 тыс. ЕД/12 ч	25 тыс. ЕД/8 ч	25 тыс. ЕД/8 ч	25 тыс. ЕД 6 ч
Бензилпенициллин прокаин	В/м	50 тыс. ЕД/24 ч	50 тыс. ЕД/24 ч	50 тыс. ЕД/24 ч	50 тыс. ЕД/24 ч	50 тыс. ЕД/24 ч
Оксациллин	В/в, в/м	25/12 ч	25/12 ч	30/8 ч	25/8 ч	37,5/6 ч
Цефалоспорины						
Цефазолин	В/в, в/м	20/12 ч	20/12 ч	20/12 ч	20/12 ч	20/8 ч
Цефотаксим	В/в, в/м	50/12 ч	50/12 ч	50/8 ч	50/12 ч	50/8 ч
Цефтазидим	В/в, в/м	30-50/12 ч	30-50/8 ч	30-50/8 ч	30-50/8 ч	30-50/8 ч
Цефтриаксон	В/в, в/м	50/24 ч	50/24 ч	50/24 ч	50/24 ч	50/24 ч
Карбапенемы						
Имипенем	В/в, в/м	25/18-24 ч	25/12 ч	25/12 ч	25/12 ч	25/8 ч
Монобактамы						
Азтреонам	В/в, в/м	30/12 ч	30/12 ч	30/8 ч	30/8 ч	30/6 ч
Аминогликозиды						
Амикацин	В/в, в/м	7,5/18-24 ч	7,5/12-18 ч	7,5/8-12 ч	10/12 ч	10/8 ч
Гентамицин	В/в, в/м	2,5/18-24 ч	2,5/12-18 ч	2,5/12-18 ч	2,5/12 ч	2,5/8 ч
Нетилмицин	В/в, в/м	2,5/18-24 ч	2,5/12 ч	2,5/8 ч	2,5/12 ч	2,5/8 ч
Стрептомицин	В/м	10-15/12 ч	10-15/12 ч	10-15/12 ч	10-15/12 ч	10-15/12 ч
Тобрамицин	В/в, в/м	2-2,5/12 ч	2-2,5/12 ч	2-2,5/8 ч	2-2,5/12 ч	2-2,5/8 ч
Макролиды						
Эритромицин	Внутрь	10/12 ч	10/12 ч	10/8 ч	10/12 ч	10/8 ч

Гликопептиды						
Ванкомицин	В/в	15/18-36 ч	15/12-18 ч	15/8-12 ч	15/12 ч	15/8 ч
Линкозамиды						
Клиндамицин	В/в, в/м, внутрь	5/12 ч	5/12 ч	5/8 ч	5/8 ч	5/6 ч
Нитроимидазолы						
Метронидазол	В/в, внутрь	7,5/48 ч	7,5/24 ч	7,5/12 ч	7,5/12 ч	15/12 ч
Препараты других групп						
Ко-тримоксазол *	В/в, внутрь	5/48 ч	5/48 ч	5/24 ч	5/48 ч	5/24 ч
Хлорамфеникол	В/в, в/м, внутрь	25/24 ч	25/24 ч	25/24 ч	25/24 ч	25/12 ч
Рибавирин	Инг.**	20/24 ч	20/24 ч	20/24 ч	20/24 ч	20/24 ч

* - По триметоприму

** - Ингаляционно через небулайзер

При снижении клиренса креатинина следующие рекомендации [4, 18]:

Амоксициллин/клавулановая кислота – при клиренсе креатинина 10-30 мл/мин/1,73м² рекомендуется введение нормальной дозы, затем половинная доза через каждые 12 часов; при клиренсе менее 10 мл/мин/1,73м² – нормальная доза, затем половинная через 24 часа.

Цефотаксим – рекомендуется снижение дозы при клиренсе креатинина менее 5 мл/мин/1,73м² – введение нормальной дозы, затем половинной с обычной частотой.

Цефтриаксон – при снижении клиренса креатинина менее 10 мл/мин/1,73м² доза не должна превышать 40 мг/кг.

Цефтазидим – представлено в табл. 9.

Таблица 9

Доза и кратность введения цефтазидима при почечном повреждении

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73м ²)	Доза (% от нормальной)	Интервал между введениями
30-50	50-100	12
15-30	50-100	24
5-15	25-50	24
< 5	25-50	48

Цефоперазон в большей степени, чем другие цефалоспорины, выделяется с желчью, поэтому ограничения в отношении него менее строгие.

При необходимости применения **карбапенемов** предпочтение с точки зрения безопасности почек должно быть отдано меропенему, так как тиенам (имипенем/циластин) имеет в своем составе компонент, действующий на уровне почек (циластин угнетает активность фермента, метаболизирующего имипенем). Любое воздействие на метаболизм эпителиальных клеток в условиях ОПП является нежелательным.

Рекомендации по назначению меропенема смотрите в табл. 10.

Доза и кратность введения меропенема при почечном повреждении

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73м ²)	Доза (% от нормальной)	Интервал между введениями
26-50	100	12
10-25	50	12
< 10	50	24

4. Экстренная коррекция нарушений гомеостаза.

Гиперкалиемия – повышение уровня калия плазмы выше 7,5 ммоль/л является абсолютным показанием к проведению диализа [11]. В зависимости от уровня калия в сыворотке крови проводятся следующие мероприятия (табл. 11):

- ✓ 6,0-6,5 ммоль/л - ограничение K⁺ и коррекция ацидоза в/в содой, глюконат Са
- ✓ 6,5-7,5 ммоль/л - ограничение K⁺ и коррекция ацидоза в/в содой, глюконат Са + в/в глюкоза с инсулином
- ✓ K⁺>7,5 ммоль/л - показан диализ.

Таблица 11

Коррекция гиперкалиемии у новорожденных детей с острым повреждением почек

Препарат	Доза	Действие	
		Начало	Длительность
10% раствор кальция глюконата	0,5 – 1 мл на 1 кг внутривенно в течение 5-10 мин, 3-4 раза в сутки	5-10 мин	до 2 ч
8,4 % раствор натрия гидрокарбоната	1-2 мл развести в 10% растворе глюкозы в соотношении 1:2, внутривенно в течение 10-20 мин	30 мин	1-2 ч
20% раствор глюкозы с инсулином	2 мл на 1 кг (0,5 г на 1 кг) внутривенно капельно в течение 30 мин (1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы)	60 мин	5-6 ч
Энтеросорбция калия ионообменными смолами (ResoniumA, Sorbisterit, Elutit-Na)	0,5 – 1,5 г на 1 кг в сутки внутрь или в виде клизмы с 30-50 мл 10% раствора глюкозы	1-2 ч	6-8 ч

Имеется возможность развития у глубоконедоношенных детей так называемой неолигурической гиперкалиемии, связанной с увеличением перехода калия из внутриклеточного пространства во внеклеточное [70, 97]. Данное состояние не является безопасным для ребенка, поскольку изменяется трансмембранная разность потенциалов, что может привести к нарушению функций возбудимости и проводимости (контроль ЭКГ).

Способы снижения уровня калия в плазме:

1) улучшение поступление калия внутрь клетки (глюкозо-инсулиновая смесь (1 ЕД инсулина на 2,5 г глюкозы); введение 10% раствора кальция глюконата (0,5-1 мл/кг); введение натрия бикарбоната при наличии сопутствующего метаболического ацидоза (снижение рН на 0,1 ЕД вызывает снижение уровня калия на 0,3-0,4 ммоль/л));

2) выведение калия из плазмы (пероральное или ректальное введение ионообменных смол, использование петлевых диуретиков, диализ, внутривенное или ингаляционное введение сальбутамола (доза 2,5 – 5 мг на 1-2 мл физ. раствора через небулайзер) [49, 70, 97].

При неолитурической гиперкалиемии доказана эффективность использования ионообменных смол, глюкозо-инсулиновой смеси и сальбутамола [97].

Противопоказания:

- препараты, улучшающие проникновение калия в клетки, следует с осторожностью применять при олигурической гиперкалиемии;
- передозировка инсулина может привести к гипогликемии у недоношенных детей;
- введение бикарбонатов, наряду с развитием ятрогенного алкалоза, может привести к гипокальциемии за счет уменьшения ионизированной фракции кальция. Может развиваться судорожная готовность;
- сальбутамол необходимо использовать осторожно у новорожденных с артериальной гипертензией и тахикардией.

Гипокальциемия

При ОПП особенно важен контроль за уровнем ионизированного кальция, который снижается при повышении рН. Поэтому коррекция метаболического ацидоза внутривенным введением бикарбоната должна проводиться очень осторожно.

Уровень общего кальция зависит от выраженности гиперфосфатемии, способности почек вырабатывать активный метаболит витамина D и сохранности канальцевой реабсорбции ионов кальция [71, 87].

Экстренная коррекция уровня кальция крови проводится внутривенным введением 10% раствора глюконата кальция (0,5-1 мл/кг). Показанием служит наличие судорожной готовности или признаки гиперкалиемии на ЭКГ.

Но предпочтительным считается пероральное назначение препарата кальция, при котором тормозится всасывание фосфора.

Препаратом выбора является *кальция карбонат*, существующий в виде порошка и известный под названием «мел осажженный», а также в виде таблеток «Гастривил», «Таблетки антацидные», «Калтрейт 600», «Кальцимакс» и т.д. Существуют и комбинированные препараты кальция карбоната, обладающие антацидным действием [4]. Расчетная доза для новорожденных 0,125 г по кальцию 3 раза в сутки во время еды. При назначении препаратов кальция необходим контроль за его уровнем в крови.

Гипонатриемия

Коррекция гипонатриемии начинается лишь при снижении его уровня менее 120 ммоль/л. Целью является достижение концентрации 125 ммоль/л. Расчетная формула выглядит следующим образом:

Дефицит натрия (ммоль) = $0,6 \times \text{масса тела} \times (125 - \text{уровень натрия плазмы/сыворотки крови})$.

Для коррекции рекомендуется использовать физ. раствор, не применять растворы более высоких концентраций.

Метаболический ацидоз

Как правило, специальной коррекции метаболического ацидоза не требуется.

- при снижении pH ниже 7,3 возможно назначение бикарбоната внутрь;
- при pH ниже 7,2 назначение бикарбоната внутривенно.

Вводится половина расчетной дозы (ммоль), равная:

$0,6 \times \text{Мг} \times \text{ВЕ}$. (1 мл 5% раствора бикарбоната содержит 0,6 ммоль ионов бикарбоната).

Может использоваться цитратная смесь внутрь (7,0 лимонной кислоты, 4,8 – цитрата натрия, воды до 100 мл). В 1 мл смеси содержится 1 ммоль ионов бикарбоната.

5. Лечение артериальной гипертензии

Основными препаратами для лечения артериальной гипертензии, связанной с патологией почек, являются [17]:

- *β-блокаторы:*
 - пропранолол в дозе 0,5-5 мг/кг/сутки per os через 6-12 часов;
 - лабеталол в дозе 1-20 мг/кг/сутки per os, 0,2-1,0 мг/кг/сутки в/в болюсно, 0,25-3,0 мг/кг/час инфузия),
- *блокаторы кальциевых каналов:*
 - нифедипин в дозе 0,125-0,5 мг/кг/сутки per os через 6-8 часов, максимальная доза 3 мг/кг/сутки
- *вазодилататоры:*
 - гидралазин в дозе 0,1-0,6 мг/кг в/м или в/в струйно через 4-6 часов; 0,75-5,0 мкг/кг/мин инфузия).

Доза подбирается индивидуально под контролем артериального давления.

6. Особенности терапии при тромбозах венозных сосудов.

Препаратом выбора при тромбозе почечных сосудов, приведшем к развитию ОПП, служит *низкомолекулярный гепарин (Эноксапарин, Фраксипарин)*. Стандартная доза для новорожденных составляет 1,5 мг/кг подкожно два раза в сутки [4, 17, 29].

Действие его характеризуется выраженной активностью в отношении фактора Ха и низкой активностью в отношении фактора Па, т.е. антиагрегантная активность превышает антикоагуляционную в отличие от стандартного гепарина. Кроме того, его фармакокинетика более предсказуема, а клиренс выше, чем у стандартного гепарина.

При наличии тяжелого двустороннего процесса может встать вопрос о назначении тромболитической терапии:

- противопоказаниями к ней служат наличие внутрижелудочковых кровоизлияний, катетеризация (в том числе и неудачная) неспадающихся (всех центральных) вен и т.д.
- достаточно высока опасность развития угрожающих жизни кровотечений у новорожденного.

При наличии абсолютных показаний препаратом выбора служит *тканевой активатор плазминогена (Актилизе)*. Доза составляет 0,1-0,5 мг/кг/час под контролем состояния тромба. Обычно называется максимальной дозой 1-1,5 мг/кг.

8. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

В период новорожденности основными методами заместительной почечной терапии являются:

- перитонеальный диализ;
- продленная вено-венозная гемодиализация.
- ультрафильтрация

При выборе модальности вида диализа учитывается тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений и наличие противопоказаний к определенному методу заместительной почечной терапии[8; 50].

Показания к экстренному диализу:

1. Анурия более суток
2. Олигурия, осложненная
 - гипергидратацией с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией
 - нарушениями со стороны ЦНС
 - сердечной недостаточностью
 - гиперкалиемией более 7,5 ммоль/л
 - декомпенсированным метаболическим ацидозом (BE ниже 12 ммоль/л)
 - приростом креатинина более 120 мкмоль/л сутки
3. Необходимость в обеспечении адекватного питания при длительной олигурии

Цель диализа – удалить эндогенные и экзогенные токсины и поддержать жидкостный, электролитный и кислотно-щелочной баланс до тех пор, пока функции почек не восстановятся.

❖ Перитонеальный диализ «мягче», поэтому является предпочтительным у детей раннего возраста.

Специфические противопоказания:

- дефекты передней брюшной стенки,
- растяжение кишечника,
- перфорации или спайки,
- наличие сообщения между грудной и брюшной полостями.

❖ При гемодиализе коррекция баланса достигается быстрее, но «жестче». Поэтому условием для его проведения является стабильность гемодинамики.

Недостатками метода являются:

- необходимость сосудистого доступа,
 - большой экстракорпоральный объем крови,
 - необходимость гепаринизации,
 - возможность снижения выхода мочи, что усиливает обструкцию канальцев.
- ❖ Применение ультрафильтрации, при которой одновременно с диализом удаляется избыток жидкости, больше изучено у новорожденных с кардиохирургической патологией. Ультрафильтрация показана у новорожденных с нестабильной гемодинамикой в случаях, когда гемодиализ противопоказан, а перитонельный диализ неэффективен.

Примечание.

Стойкая нормохромная анемия у новорожденных с ОПП является показанием к рассмотрению возможности назначения рекомбинантного эритропоэтина [17].

9. ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗ.

Группы риска по развитию ОПП.

В группу риска по развитию ОПП (ОПН) необходимо включать детей с указанием в анамнезе на эпизоды гипоксии и артериальной гипотензии, по реализации хронической почечной недостаточности (ХПН) – маловодие во время беременности, любые врожденные пороки развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС), приводящие к гибели нефрона. Особенного внимания требуют дети, рожденные от матерей, принимавших во время беременности ряд препаратов (барбитураты, НПВС, ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов и др.) [7, 22, 23, 84].

У новорожденных из группы риска развития ОПП необходимо мониторировать:

- диурез
- азотемию
- электролиты
- кислотно – основное состояние (КОС)
- обязательно проведение УЗИ ОМС с оценкой почечного кровотока
- рекомендуется определение NGAL, КИМ-1 и ИЛ-18 в моче

При выявлении ОПП необходимы устранение причины повреждения почек (согревание, восполнение объема циркулирующей крови), консервативные мероприятия, направленные на восстановление почечного кровотока, при отсутствии эффекта в течение суток – проведение ЗПТ. Выявление групп риска детей по развитию почечной недостаточности необходимо с целью ее своевременной диагностики и проведения адекватного лечения. Своевременное начало ЗПТ обеспечивает благоприятный прогноз у новорожденных и детей первых месяцев жизни с ОПП [22].

Алгоритм ведения новорожденных после перенесенного острого почечного повреждения.

Алгоритм ведения детей после перенесенного ОПП включает [20; 22]:

- ❖ мониторинг артериального давления,
- ❖ мониторинг физического развития (рост, масса тела),
- ❖ контроль диуреза,
- ❖ контроль лабораторных показателей:
 - общего анализа крови (целевой уровень гемоглобина 120 г/л);
 - общего анализа мочи – 1 раз в 14–30 дней и при интеркуррентных заболеваниях;
 - биохимического анализа крови (К, Na, Са, Р, общий белок, мочеви́на, креатинин, щелочная фосфатаза) – 1 раз в 1–3 мес;
- УЗИ почек с исследованием почечного кровотока – 1 раз в 6 мес;
- исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца – 1 раз в 3 мес.

Для подсчета СКФ используется модифицированная формула Шварца (G.L.Schwarz и соавт., 1976)[86]:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = \text{К} * \text{Н} / \text{SCR}, \text{ где}$$

К – возрастной коэффициент пересчета, равный:

0,33 – для недоношенных в возрасте до 2 лет

0,45 – для доношенных в возрасте до 2 лет

SCR – концентрация креатинина в сыворотке, мг/дл

Н – длина тела, см

Прогноз.

Прогноз при ОПП зависит во многом от причины, вызвавшей снижение почечной функции, от адекватности и своевременности начала терапии.

Факторы неблагоприятного прогноза [23,91]:

- сепсис;
- ОПП после операции на сердце;
- полиорганная недостаточность;
- позднее поступление на диализ;
- гипотензия и потребность в вазопрессорной терапии;
- ИВЛ;
- тяжелый отек мозга, легких;
- ранний возраст больного;
- ОПП в стадии F (Failure) по rRIFLE.

ОПП (ОПН) редко является основной причиной смерти, но служит наиболее информативным независимым предиктором летального исхода [48, 98, 104].

Смертность при ОПП (острый тубулярный некроз) составляет около 5%, постепенно снижается с применением диализных методов терапии.

Смертность при полиорганной недостаточности, включающей ОПП достигает 80% [11, 17, 40, 51, 102].

Данные по новорожденным, получавшим ЭКМО: при общей летальности 27,4% количество детей с острым повреждением почек составляло 19% среди погибших и лишь 3,9% среди выживших [31].

По данным Andreoli (2004), смертность новорожденных по причине ОПП в ОРИТН находится в диапазоне от 10 до 61% [28].

У детей, перенесших ОПП (острый тубулярный некроз) примерно в 40% случаев сохраняется нарушение функций почек в течение первого года жизни [11]. Переход в хроническую почечную недостаточность (ХПН) у детей без врожденных пороков развития происходит редко [11], но по данным зарубежных авторов до 11% реконвалесцентов имеют высокий риск хронизации. При остром кортикальном некрозе до 50-70% детей развивают ХПН [27, 28].

Литература

1. Вандер А. Физиология почек. – СПб.: изд-во «Питер», 2000. – 256 с.
2. Гельдт В.Г., Мельникова Н.И., Талалаев А.Г. Клинико-морфологические изменения почек у новорожденных, оперированных в периоде адаптации// Педиатрия, 1997. - №3. – с.14-17
3. Гиляровский С.Р., Орлов В.А. Терапевтическая тактика при возникновении побочных эффектов ингибиторов АПФ. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 1997, 4, с. 74-83.
4. Государственный реестр лекарственных средств – www.drugreg.ru/bases/
5. Даминова М. А. , Сафина А.И.,Хамзина Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных / Вестник современной клинической медицины. - 2013. - Т. 6, № 6. - С. 62-69.
6. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А., Хамзина Г.А. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 2. С. 79-86.
7. Даминова М.А.,Сафина А.И.,Копорулина М.О. Новые ранние неинвазивные биомаркёры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях./ Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - №5 (т.60). - с.198-206.
8. Зайцева О.В., Зверев Д.В., Эмирова Х.М. и соавт. Выбор метода заместительной почечной терапии при острой почечной недостаточности у детей. / Педиатрия/2007/Том 86/№6 стр. 45-51.
9. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология// Руководство для врачей. – Ленинград, 1968. – 456 с.
10. Клинические Практические Рекомендации KDIGO по Острому Почечному Повреждению KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012. Перевод А.М. Андрусева и Е.С. Камышовой под редакцией Е.В. Захаровой. 164 стр.
11. Лекции по педиатрии, том 6, «Нефрология»/под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Ф.И. Руснака, И.М. Османова. – Москва, РГМУ, 2006. – 312 с.
12. Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. – Л.: Медицина, 1991. – 288 с.
13. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 848 с
14. Неонатология: пер. с англ./под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингем. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.
15. Неонатология: учебное пособие в 2 т. / Н. П. Шабалов. - т. II. -М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 636 с.
16. Нестеров С.Л., Фадеева Н.И., Козлова Е.М. Современные методы диагностики патологии почек у новорожденных. – Н. Новгород, изд-во НижГМА, 2002. – 48 с.

17. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология: руководство. – СПб.: Питер, 2002. – 448 с.
18. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии, том 4 «Неонатология». – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 260 с.
19. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997 – 304 с.
20. Сафина, А. И., Даминава М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных // Практическая медицина. – 2011. - №5 (53). - С. 43-50.
21. Чугунова О.Л. Клинические особенности, ранняя диагностика и лечение заболеваний почек у новорожденных детей. Автореферат дисс...канд. мед.наук. – Москва, 1995. – 24 с.
22. Чугунова О.Л., Макулова А.И., В.И. Лифшиц В.И. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Педиатрия. – 2007. - Том 86, №6. – С. 40-45.
23. Чугунова О.Л., Эмирова Х.М., Макулова А.И., Зверев Д.В. Актуальные вопросы острого почечного повреждения и острой почечной недостаточности у детей. Клин. и неотлож. педиатрия: новости, мнения, обучение. - 2015, № 2. - С. 62-68.
24. Чугунова, О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе): автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 2001. – 57 с.
25. Шейман Д. Патофизиология почки. Пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М. – СПб.: «изд-во БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
26. Akcran-Arikan A., Zappitelli M., Loftis LL., Washburn KK., Jefferson LS., Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury// *Kidney International* (2007) 71? 1028-1035. Doi:10.1038/sj.ki.5002231
27. Andreoli SP. Acute kidney injury in children *Pediatr Nephrol* (2009) 24:253–263
28. Andreoli, S. P. Acute renal failure in the newborn/ S.P/ Andreoli // *Semin. Perinatol.* – 2004. - Vol.28. - № 2. - P.112-123.
29. Andrew M., Monagle P., de Veber G., Chan A. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns // *Hematology.* – 2001 (1): 358
30. Aperia A, Broberger U. Beta-2-microglobulin, an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. *Acta Paediatr Scand.* 1979 Sep;68(5):669-76.
31. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Hamilton K, Cutter G, Laney D. et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Jan;12(1):e1-6.
32. Askenazi DJ, Ambalavanan N., Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn?// *Pediatr Nephrol* (2009) 24:265-274
33. Askenazi, D. Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? / D. Askenazi // *Pediatr Nephrol.* - 2012. - №27(9). - P.1423–1425.
34. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H. et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 2739–2744
35. Barrantes F., Tian J., Vazques R., Amoateng-Adjepong Y., Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients// *Crit Care Med.* – 2008; 36(5): 1397-403
36. Bellomo R Defining, quantifying, and classifying acute renal failure// *Crit Care Clin.* - 2005 Apr; 21(2): 223-37.
37. Bellomo R., Ronco C., Kellum J., Mehta R., Palevsky P. And the ADQI workgroup Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs, the Second Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group// *Crit Care Med* – 2004; 8 (4): R 204-212
38. Brierley J, Peters MJ. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care *Pediatrics* 2008;122;752
39. Cataldi L, Leone R, Moretti U. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study// *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F514–F519. doi: 10.1136/adc.2004.060434
40. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney Failure in Infants and Children *Pediatrics in Review* Vol.23 No.2 February 2002 p47-60
41. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients *J Am Soc Nephrol* 16: 3365–3370, 2005.

42. Choudhury D. Acute kidney injury: current perspectives. *Postgrad Med.* 2010 Nov;122(6):29-40.
43. Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr.* 1992 Apr;120(4 Pt 1):599-604.
44. Drukker, A. Renal aspects of the term and preterm infant/ A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr Opin Pediatr.* – 2002. – Vol. 14. – № 2. – P. 175 – 182
45. Evans JR, Lou Short B, Van Meurs K, Cheryl Sachs H. Cardiovascular support in preterm infants// *Clin Ther.* - 2006 Sep;28(9):1366-84.
46. Fanos V, Cataldi L Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn// *Drug Saf* 1999 March 20(3):245-67
47. Fanos V, Dall'Agnola A Antibiotics in neonatal infections: a review// *Drugs* 1999 Sep 58(3):405-27
48. Farias JA, Frutos-Vivar F, Casado Flores J, Siaba A, Retta A, Fernandez A, Baltodano A, Ko JJ, Johnson M, Esteban A; Grupo Internacional de la Ventilación Mecánica en Niños. [Factors associated with the prognosis of mechanically ventilated infants and children. An international study]. *Med Intensiva.* 2006 Dec;30(9):425-31.
49. Filler G. Acute renal failure in children: aetiology and management. *Paediatr Drugs.* 2001;3(11):783-92.
50. Fishbach M., Edefoni A., Schroder C., Watson A. The European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. P. 1054-1066
51. Gill N, Joseph V, Nally JV, Fatica Jr, Fatica RA. Renal Failure Secondary to Acute Tubular Necrosis: Epidemiology, Diagnosis, and Management// *Chest* 2005;128:2847-2863
52. Go AS; Parikh, Chirag R, Ikizler TA, Coca S, Siew ED et al The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods // *BMC Nephrology* , Volume 11 Aug 27, 2010.
53. Guron Gregor, Adams Michael A., Sundelin Brigitta, Friberg Peter. Neonatal angiotensin-converting enzyme inhibition in the rat induces persistent abnormalities in renal function and histology. *Hypertension*, 1997, 29, 1 ,Pt 1, 91-97.
54. Haimi-Cohen Y, Merlob P, Davidovitz M, Eisenstein B. Renal function in full-term neonates with hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 1997 May-Jun;17(3):225-7.
55. Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD Neonatal Organ System Injury in Acute Birth Asphyxia Sufficient to Result in Neonatal Encephalopathy *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* VOL. 99, NO. 5, PART 1, MAY 2002.
56. Hausberg M, Schaefer RM. Management of acute renal failure in intensive care patients. *Med Klin (Munich).* 2006 Mar 22;101 Suppl 1:90-4.
57. Haycock GB Management of acute and chronic renal failure in newborns// *Semin Neonatol.* – 2003; 8(4): 325-34
58. Hitron AE, Sun Y, Scarpac SB Accuracy of Empiric Gentamicin Dosing Guidelines in Neonates// *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 Vol. 15 No. 4 p 264-273
59. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis *Critical Care* Vol 10 No 3 2006, 10:R73
60. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF Epidemiology at a Tertiary Care Center From 1999 to 2001 *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 45, No 1 (January), 2005: pp 96–101
61. Iacob M, Munteanu M, Brumariu O. Considerations based on the etiology of acute renal failure in children (study on 110 cases). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011 Jan-Mar;115(1):78-84.
62. Ibrahim HCP Hypotension in Preterm Infants// *Indian Pediatrics* – 2008, v 45(17): 285-294
63. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007 May;83(2 Suppl):S36-45.
64. Kalra PA. Early management and prevention of acute renal failure. *EDTNA ERCA J.* 2002;Suppl 2:34-8, 42.
65. Kirby A, Goldstein B. Improved Outcomes Associated With Early Resuscitation in Septic Shock: Do We Need to Resuscitate the Patient or the Physician? *Pediatrics* 2003;112:976
66. Lameire N, Vanholder R Pathophysiologic Features and Prevention of Human and Experimental Acute Tubular Necrosis// *J Am Soc Nephrol* 12: S20–S32, 2001

67. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Kim RW, Parikh CR. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011 Jun;39(6):1493-9.
68. Lombardi R, Nin N, Lorente JA, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Hurtado J et al An assessment of the Acute Kidney Injury Network creatinine-based criteria in patients submitted to mechanical ventilation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1547-55. Epub 2011 Jun 23.
69. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications *Critical Care Vol 12 No 4 2008, 12:R110*
70. Lorenz JM, Kleinman LI, Markarian K. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life. *Pediatr.* 1997 Jul;131(1 Pt 1):81-6.
71. Lyon AJ, McIntosh N. Calcium and phosphorus balance in extremely low birthweight infants in the first six weeks of life *Archives of Disease in Childhood, 1984, 59, 1145-1150*
72. MacKintosh D, Baird-Lambert J, Drage D, Buchanan N. Effects of prenatal glucocorticoids on renal maturation in newborn infants. *Dev Pharmacol Ther.* 1985;8(2):107-14
73. Marthn-Ancel A, Alfredo García-Alix, Francisco Gayá Fernando Cabañas, Margarita Burgueros, José Quero Multiple organ involvement in perinatal asphyxia // *J Pediatr.* – 2005. – Vol. 127, Number 5. – P. 786-93.
74. Mehta RL, Chertow GM. Acute Renal Failure Definitions and Classification: Time for Change? *J Am Soc Nephrol* 14: 2178–2187, 2003
75. Moqhal NE, Embleton ND Management of acute renal failure in the newborn *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine Volume 11, Issue 3 , Pages 207-213, June 2006*
76. Mori T, Shimizu T, Tani T Septic acute renal failure. *Contrib Nephrol.* 2010;166:40-6.
77. Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD002055*
78. Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD002056*
79. Parikh CR., Jani A., Melnikov VY., Faubel S., Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis// *American Journal of Kidney Diseases, vol. 43, issue 3, pp 405-414, March 2004*
80. Perlman JM, Tack ED Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome. *J Pediatr.* 1988 Nov;113(5):875-9.
81. Plotz F.B., A.B Bouma, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria // *Intensive Care Med.* – 2008. - № 34. – P. 1713-1717
82. Riccabona M. Renal Failure in neonates, Infants and Children: the Role of Ultrasound// *Ultrasound Clinic.* – 1 (2006); 457-469
83. Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN, Turner C, Tomlinson P, Stimmler L, Scopes JW. Prediction of acute renal failure after birth asphyxia// *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 1021-1028
84. Safina A., Daminova M., Abdullina G. Medication as a risk factor for acute kidney injury in neonates in intensive care units and intensive care./ *International Journal of Risk & Safety in Medicine.* – 2015. – Vol.27, no1 - S9–10.
85. Schrier R., Wang W., Poole B., Mitra A. Acute renal failure: definition/ diagnosis, pathogenesis and therapy// *J clin invest.* – 2004; 114: 5-14
86. Schwartz GJ., Brion LP., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents// *Pediatr Clin North Am* 1987 Jun; 34 (3):571-90
87. Senterre J, Salle B. Renal aspects of calcium and phosphorus metabolism in preterm infants// *Biol Neonate* 1988 53(4):220-9
88. Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Apr;13(2):116-23.
89. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week// *Journal of Perinatology* – 2006, v 26: S8–S13
90. Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ishaemic encephalopathy// *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2004/ - vol.89. – p. 152-155

91. Shaheen I.S., Watson A.R., Harvey B. Acute renal failure in children: etiology, treatment and outcome // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2006 Jun. Vol. 17, N 2.P. 153-158
92. Singh S Randomized Evaluation of Fluid Resuscitation with Crystalloid (saline) and Colloid (polymer from degraded Gelatin in saline) in Pediatric Septic Shock// Indian Pediatrics 2005; 42:223-231
93. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA; Diuretics and mortality in acute renal failure. Crit Care Med. 2004 Aug;32(8):1669-77.
94. van den Anker JN, Hop WC, de Groot R, van der Heijden BJ, Broerse HM, Lindemans J, Sauer PJ Effects of prenatal exposure to betamethasone and indomethacin on the glomerular filtration rate in the preterm infant. Pediatr Res. 1994 Nov;36(5):578-81
95. van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, Neijens HJ, de Groot R. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. Clin Pharmacol Ther. 1995 Dec;58(6):650-9.
96. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. J Pediatr. 1992 Nov;121(5 Pt 1):784-8.
97. Vemgal P, Ohlsson A. Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005257
98. Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of Acute Renal Failure CHEST 2007; 131:300–308
99. Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, Fresson J, Hascoet JM. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. Pediatr Nephrol. 2010 Feb;25(2):267-74. Epub 2009 Nov 10.
100. Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants . Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Jul;96(4):F290-5
101. Waikar SS., Bonventre JV. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury Am Soc Nephrol. 2009 March; 20(3): 672–679.
102. Williams D., Sreedhar S., Mickell J., Chan J. Acute renal failure: a pediatric experience over 20 years// Arch Pediatr Adolesc Med – 2002, 156: 893-900
103. Workeneh BT, Batuman V. Acute Renal Failure //eMedicine from WebMD – Dec 8, 2011
104. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. CritCareMed. 2011 Feb;39(2):364-70. .
105. Zanardo V, Da Riolo R, Faggian D, Plebani M, Largajolli G, Zacchello G. Urinary beta-2-microglobulin excretion in prematures with respiratory distress syndrome Child Nephrol Urol. 1990;10(3):135-8.
106. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and Epidemiology of Acute Kidney Injury Varies with Definition Interpretation // Clin J Am Soc Nephrol. 2008 July; 3(4): 948–954.