

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНЕРГОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

С. Думова¹, кандидат медицинских наук,

О. Чугунова¹, доктор медицинских наук,

А. Фоктова¹,

О. Милева²,

О. Бабак², кандидат медицинских наук,

О. Миронюк²,

О. Потапова², кандидат медицинских наук,

П. Шумилов¹, доктор медицинских наук

¹РНПМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

²Филиал №2 Городской клинической больницы №24, Москва

E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Представлены данные о возможности использования ранних маркеров острого почечного повреждения – ОПП (липокалин 2 и цистатин С сыворотки крови) у недоношенных детей, а также отражены особенности карнитинового обмена у недоношенных разного гестационного возраста с ОПП, в основе которого лежит гипоксическое повреждение почечной ткани. Приведены предварительные результаты использования L-карнитина у детей с ОПП.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, недоношенные дети, L-карнитин, маркеры острого почечного повреждения.

Одна из актуальных проблем современной неонатологии – развитие острого почечного повреждения (ОПП) и острой почечной недостаточности (ОПН) у новорожденных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным Американской ассоциации неонатологов, у 8–24% детей, находящихся в ОРИТ, диагностируют ОПН [1–3]. ОПН – полиэтиологический неспецифический синдром, развивающийся в связи с внезапным исключением гомеостатических функций почек, в основе которого лежит гипоксия почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и развитием интерстициального отека [2, 4]. ОПН проявляется нарастающей азотемией, электролитным дисбалансом, декомпенсированным ацидозом и нарушением способности к выделению воды. Гипоксия приводит к нарушению перфузии почек на фоне вазоконстрикции. Вследствие этих нарушений развивается олигоанурия с сопутствующими нарушениями метаболизма [5, 6]. В настоящее время чаще используются термин «острое повреждение почек» (ОПП, Acute Kidney Injury) вместо термина «острая почечная недостаточность»; ОПН называют только наиболее тяжелые случаи ОПП [7–9].

В течении ОПП в соответствии с RIFLE-критериями, разработанными в 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative, выделяют 5 стадий: риска (risk-R); по-

вреждения (injury-I); недостаточности (failure-F); полной потери функции почек (loss-L) и терминальной почечной недостаточности (end stage kidney disease—E) – RIFLE. Позже была предложена педиатрическая RIFLE (pRIFLE), а в 2013 г. разработаны критерии RIFLE для неонатального периода (nRIFLE) [8–11] (табл. 1).

Различают преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП, однако в период новорожденности в 80% случаев выявляются преренальные причины, связанные с нарушением микроциркуляции и снижением объема циркулирующей крови [7, 9]. Особенности физиологии почек в неонатальном периоде обычно не позволяют диагностировать ОПН у новорожденных в первые 2 сут жизни, так как уровень креатинина и изменения данных доплерографии сосудов почек также не всегда выявляются в данный период [8, 9]. В связи с этим становится крайне актуальной задача ранней диагностики ОПП и ОПН с использованием современных маркеров ОПП. В настоящее время наиболее перспективными ранними маркерами ОПП являются липокалин 2 и цистатин С (Cys-C) сыворотки крови [11]. Липокалин 2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин, синтезируется многими тканями, стимулируется при воспалении и является маркером ОПП. Любая экскреция NGAL в моче происходит только тогда, когда она связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев, где осуществляется основная реабсорбция липокалина. Cys-C, хотя его относят к маркерам ОПП, не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения СКФ. Cys-C – негликозилированный белок, ингибитор цистеиновых протеиназ, с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже Cys-C фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови [7, 11].

Карнитин представляет собой низкомолекулярное соединение – производное аминокислотной кислоты, присутствующее в тканях в виде L-стереоизомера. Эндогенное образование карнитина осуществляется клетками печени, почек и головного мозга путем трансформации аминокислот лизина и метионина; карнитин реабсорбируется в почечных

канальцах. Он необходим для транспорта свободных жирных кислот (СЖК) из цитозоля в митохондрии, где происходит их окисление и образование кетоновых тел. В цитозоле СЖК присоединяются к коферменту А и в таком виде транспортируются через наружную мембрану митохондрий. На внешней поверхности внутренней мембраны митохондрий СЖК отщепляются от кофермента А, присоединяются к карнитину и проникают внутрь митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны СЖК отщепляются от карнитина и поступают в митохондриальный матрикс. Реакции присоединения и отщепления СЖК катализируются карнитинпальмитоилтрансферазами I и II. В митохондриальном матриксе СЖК подвергаются β-окислению, в результате чего образуется ацетил-кофермент А, который включается в цикл Кребса. В гепатоцитах часть кофермента А расходуется на образование кетоновых тел. При дефиците карнитина, дефектах карнитинпальмитоилтрансферазы или ферментов, катализирующих реакции β-окисления, СЖК не могут быть использованы в качестве источника энергии [12]. Поэтому потребление глюкозы тканями резко усиливается, что приводит к гипогликемии. Кроме того, недостаточное образование кетоновых тел усугубляет гипогликемию. При ишемическом повреждении снижаются синтез аденозинтрифосфата и его транспорт [13, 14]. Изменение метаболизма СЖК в условиях гипоксии характеризуется нарушением их β-окисления, что сопряжено со снижением уровня карнитина. Происходит внутриклеточная аккумуляция СЖК, ацилкарнитинов, ацилкоэнзима А (ацил-КоА). Повышенная концентрация ацил-КоА подавляет транспорт адениннуклеотидов в митохондриях и снижает активность ацил-КоА-синтетазы [12–14].

Обследованы 60 новорожденных, находящихся в ОРИТ родильного дома филиала №2 Городской клинической больницы №24 Москвы. У 50 из них развилось ОПП (по критериям nRIFLE). Средний гестационный возраст детей составил 30,9±3,3 нед, средняя масса тела при рождении – 1645,2±617,4 г. У всех новорожденных, помимо биохимического исследования крови, проводимого на 1-е, 3-е и 28-е сутки жизни (с.ж.), УЗИ органов брюшной полости и почек и доплерографического исследования сосудов почек, определяли содержание NGAL в сыворотке крови (s-NGAL) и моче (u-NGAL) и уровень Cys-C в моче

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

Таблица 1

Стадия	Критерии креатинина (СКФ)			Критерии диуреза		
	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE
Риск	↑Scr** в 1,5 раза или ↓СКФ≥25%	↓СКФ≥25%	?	<0,5 мл/кг/ч • 6 ч	<0,5 мл/кг/ч • 8 ч	<1,5 мл/кг/ч • 24 ч
Повреждение	↑Scr в 2 раза или ↓СКФ ≥50%	↓СКФ≥50%	?	<0,5 мл/кг/ч • 12 ч	<0,5 мл/кг/ч • 16 ч	<1,0 мл/кг/ч • 24 ч
Недостаточность	↑Scr в 3 раза или ↓СКФ≥75%	↓СКФ≥75% или ↓СКФ≥35 мл/мин/1,73 м ²	?	<0,3 мл/кг/ч • 24 ч или анурия • 12 ч	<0,5 мл/кг/ч • 24 ч или анурия • 12 ч	<0,7 мл/кг/ч • 24 ч или анурия • 12 ч
Потеря почечной функции	Персистирующая ОПН = полной потере функции почек > 4 нед					
Терминальная почечная недостаточность	tХПН>3 мес					
Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Scr – концентрация сывороточного креатинина; tХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность.						

Таблица 2

Уровни липокалина 2 в сыворотке крови и моче и Cys-C в моче у недоношенных детей с развившимся ОПП (M±m)

Возраст, с.ж.	Креатинин, мкмоль/л		S-NGAL, нг/мл		u-NGAL, нг/мл		u-Cys, нг/мл	
	контроль (n=10)	ОПП (n=50)	контроль (n=7)	ОПП (n=30)	контроль (n=7)	ОПП (n=30)	контроль (n=7)	ОПП (n=30)
1-е	84,0±15,3	87,0±17,2	72,0±15,1	69±13	69,2±22,9	173±43	125,8±40,0	247,6±37,4
3-и	74,0±14,2	128±20	74,3±14,6	218±53			168,2±38,2	267,7±29,2
28-е	78,0±13,4	82,0±15,2	68,0±26,1	157,9±30,8	12,3± 2,57	154,6±39,8	28,4±3,5	315,7±41,4

(u-Cys-C) методом иммуноферментного анализа. Проведено исследование общего, свободного карнитина (СК) и связанного карнитина – ацилкарнитина (АК) методом хроматомасс-спектрометрии (Agilent 6410, США). Для дополнительной характеристики возможной недостаточности карнитина вычисляли коэффициент АК/СК. Показатели карнитинового обмена определяли на 1-й и 4-й неделях жизни. Контрольную группу составили 10 недоношенных без признаков ОПП.

В 1-е с.ж. в группе детей, у которых в дальнейшем было диагностировано ОПП, обнаружены статистически достоверно более высокие, чем у детей без ОПП, уровни u-NGAL (соответственно 173±42 и 69,2±22,9 нг/мл; p=0,008), u-Cys-C (соответственно 247,6±37,4 и 125,8±40 нг/мл; p=0,033) на фоне нормального уровня сывороточного креатинина и мочевины. На 3-и с.ж. между группами детей с ОПП и без такового выявлены различия по уровням s-NGAL (соответственно 218,8±58 и 74,3±14,6 нг/мл; p=0,009) и u-Cys-C (соответственно 267,7±29,2 и 168,2±38,8 нг/мл; p=0,017). К 3-м с.ж. начало определяться также повышение уровня креатинина (p=0,007) и мочевины (p=0,006). Однако корреляции с уровнем u-NGAL на данном этапе не выявлено. При обследовании на 28-е с.ж. у детей с ОПП обнаружены статистически значимые различия с детьми без ОПП по s-NGAL (соответственно 157,9±30,8 и 68±26,1 нг/мл; p=0,024), u-NGAL (соответственно 154,6±39,8

и 12,33±2,52 нг/мл; p=0,0158), u-Cys-C (соответственно 315,7±41,4 и 28,4±3,5 нг/мл; p=0,0095), в то время как уровни креатинина и мочевины практически снизились до нормальных значений (табл. 2 и 3).

При анализе спектра карнитинов у детей с ОПП обнаружено, что у новорожденных с высокими уровнями липокалина 2 и Cys-C уровень СК оставался в норме, а соотношение АК/СК было повышено (норма – <0,7). На фоне лечения L-карнитином в дозе 100 мг/кг в течение 3 нед показатель АК/СК достигал нормы к 28-м с.ж. и достоверно отличался от АК/СК у детей без лечения (соответственно 0,52±0,11 и 1,03±0,29; p=0,019), а уровни u-NGAL и s-NGAL на 28-е с.ж. были достоверно ниже, чем в группе детей без лечения с высоким АК/СК (соответственно p=0,031 и p=0,01); табл. 4.

Данные исследования показывают, что:

- у недоношенных детей, как и у доношенных, изменение уровня липокалина 2 и Cys-C может служить маркером повреждения (как правило – гипоксического) почечной ткани;
- повышение уровней u-NGAL и u-Cys-C у недоношенных новорожденных, у которых впоследствии развилось ОПП, предшествует изменению таких показателей, как уровни креатинина и мочевины, что способствует скорейшей диагностике и в ряде случаев – профилактике развития ОПП;
- сохранение в течение длительного времени повышенного уровня липокалина 2 и Cys-C при нормализации содержания в крови креатинина, мочевины и нередко – показателей кровотока в почечных сосудах по данным доплерографии свидетельствует о неполном восстановлении почечной ткани;
- отмечается значительное положительное влияние препаратов L-карнитина на скорость процессов репарации почечной ткани.

Таблица 3

Показатели карнитинового обмена у недоношенных детей с развившимся ОПП (M±m)

Возраст, с.ж.	СК, мкмоль/л		АК/СК	
	контроль (n=7)	ОПП (n=30)	контроль (n=7)	ОПП (n=30)
1-е	17,6±12,0	19,2±13,1	0,69	0,86
28-е	32±18	32±18	0,58	0,95

Таблица 4

Изменение уровней маркеров ОПП на фоне лечения L-карнитином

Возраст, с.ж.	Число детей	NGAL, нг/мл	uNGAL, нг/мл	АК/СК
1-е	n=40	69±13	173±42	0,82
28-е	Без L-карнитина (n=16)	175,0±31,2	198,0±32,4	1,03±0,29
	Получали L-карнитин (n=14)	139,0±28,3	168,0±29,3	0,52±0,11

Литература

1. Hoste E., Kellum J. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006; 2: 531–7.
2. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология / СПб: Питер, 2002; 448 с.
3. Aggarwal A., Kumar P., Chowdhary G. et al. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns // J. Trop. Pediatr. – 2005; 51 (5): 295–9.
4. Gouyon J., Guignard J.-P. Management of acute renal failure in newborns // Pediatr. Nephrol. – 2000; 14: 227–39.
5. Gupta B., Sharma P., Bagla J. et al. Renal failure in asphyxiated neonates // Indian Pediatr. – 2005; 42 (9): 928–34.
6. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001; 57 с.
7. Askenazi D., Ambalavanan N., Goldstein S. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? // Pediatr. Nephrol. – 2009; 24: 265–74.

8. Даминова М.А., Сафина А.И., Хамзина Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных // Вестн. совр. клин. медицины. – 2013; 6 (6): 62–70.

9. Mehta R., Kellum J., Shan S. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // Crit. Care. – 2007; 11: 31.

10. Plötz F., Bouma A., van Wijk J. et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria // Intensive Care Med. – 2008; 34 (9): 1713–7.

11. Liborio A., Branco K., Bezerra C. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers // BioMed. Res. Intern. – 2014; 2014: 8.

12. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии / М.: Медпрактика, 2011; 156 с.

13. Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н. Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями // Практика педиатра. – 2011; 10: 2–6.

14. Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток. Методические разработки / М., 1997; 49 с.

EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PRETERM INFANTS AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION WITH ENERGY-RICH DRUGS

S. Dumova¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Chugunova**¹, MD; **A. Foktova**¹; **O. Mileva**²; **O. Babak**², Candidate of Medical Sciences; **O. Mironyuk**²; **O. Potapova**², Candidate of Medical Sciences; **P. Shumilov**¹, MD

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Branch Two, City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow

The paper gives data on the possibility of using the early markers (serum lipocalin 2 and cystatin C) of acute kidney injury (AKI) in preterm infants and shows the specific features of carnitine metabolism in preterm babies at different gestational ages with AKI, the basis for which is hypoxic renal tissue damage. It presents the preliminary results of using L-carnitine in the infants with AKI.

Key words: acute kidney injury, preterm infants, L-carnitine, markers for acute kidney injury.