



Байко С.В.¹ ✉, Кулакова Е.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Острое повреждение почек у детей: определение, классификация, эпидемиология, диагностика (обзор литературы). Часть 1

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Для цитирования: Байко С.В., Кулакова Е.Н. Острое повреждение почек у детей: определение, классификация, эпидемиология, диагностика (обзор литературы). Часть 1. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(3):374–395. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.001>

Подана: 26.06.2024

Принята: 30.08.2024

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Острое повреждение почек (ОПП) у детей остается одной из важнейших проблем здравоохранения – медицинских, экономических и социальных. Возникновение ОПП у ребенка всегда представляет непосредственную опасность для его жизни, неоднозначно в плане выздоровления и дальнейшего прогноза.

Целью данного обзора было предоставление информации об эволюции классификаций и определения, этиологии и эпидемиологии, новых диагностических методах и биомаркерах ОПП.

Глобальная оценка ОПП улучшилась благодаря стандартизации определения, стратификации стадий и разработке критериев тяжести. В клиническую практику прочно вошли диагностические критерии и классификация ОПП, разработанная группой экспертов Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO 2012). Этиология ОПП за последние десятилетия сместилась с первичного заболевания почек на многофакторные причины, особенно у госпитализированных детей. Анамнез, физикальное обследование, ультразвуковые и лабораторные исследования, включая специализированные инструменты (FE_{Na} , $FE_{\text{мочевина}}$ и др.), играют решающую роль в установлении причин (-ы) ОПП. Последние 2 десятилетия идентифицированы новые биомаркеры (NGAL, L-FAB, KIM-1, IL-18, TIMP-2, IGFBP7 и др.) более раннего обнаружения и прогнозирования течения ОПП, в сравнении с функциональными маркерами (сывороточный креатинин и диурез), в рамках терапевтического «окна возможностей». Также предложены новые методы прогнозирования тяжести ОПП: индекс почечной ишемии, стресс-тест с фуросемидом и др.

Новые стандартизированные определения, достижения в области диагностических инструментов и разработка новых методов лечения привели к повышению выживаемости детей с ОПП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, дети, определение, классификация, этиология, эпидемиология, новые биомаркеры, индекс почечной ишемии, стресс-тест с фуросемидом

Sergey V. Baiko¹ ✉, Elena N. Kulakova²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Acute Kidney Injury in Children: Definition, Classification, Epidemiology, Diagnosis (A Literature Review). Part 1

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the preparation of the article.

For citation: Baiko S., Kulakova E. Acute Kidney Injury in Children: Definition, Classification, Epidemiology, Diagnosis (A Literature Review). Part 1. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(3):374–395. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.3.001> (in Russian)

Submitted: 26.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Acute kidney injury (AKI) in children remains one of the most important health care problems – medical, economic and social. The occurrence of AKI in a child always poses an immediate danger to his life, and is ambiguous in terms of recovery and further prognosis. The aim of this review was to provide information on the evolution of classifications and definitions, etiology and epidemiology, new diagnostic methods and biomarkers of AKI. Global assessment of AKI has improved through standardization of definition, stage stratification and development of severity criteria. The diagnostic criteria and classification of AKI developed by the expert group of Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO 2012) have firmly entered clinical practice. The etiology of AKI over the past decades has shifted from kidney diseases to multifactorial causes, particularly in hospitalized children. The history, physical examination, ultrasound and laboratory tests, including special tools (FE_{Na} , FE_{urea} , etc.) play a decisive role in establishing the cause(s) of AKI. The last two decades new biomarkers (NGAL, L-FAB, KIM-1, IL-18, TIMP-2, IGFBP7, etc.) have been identified for earlier detection and prognosis of AKI, compared with functional markers (serum creatinine and diuresis), within the therapeutic "window of opportunity". New methods for predicting the severity of AKI have also been proposed: renal angina index, furosemide stress test, etc.

New standardized definitions, advancements in diagnostic tools, and the development of novel management modalities have led to increased survival benefits in children with AKI.

Keywords: acute kidney injury, children, definition, classification, etiology, epidemiology, new biomarkers, renal angina index, furosemide stress test

■ ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) у детей остается одной из важнейших проблем здравоохранения – медицинских, экономических и социальных. Возникновение ОПП у ребенка всегда представляет непосредственную опасность для его жизни, неоднозначно в плане выздоровления и дальнейшего прогноза.

До начала XXI в. в клинической практике повсеместно использовался термин «острая почечная недостаточность» (ОПН). ОПН определялась как синдром внезапного снижения гломерулярной фильтрации различной этиологии, который сопровождается задержкой в крови продуктов азотистого обмена, нарушениями водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия и других гомеостатических функций почек. Считается, что термин «ОПН» впервые употребил Homer Smith в 1951 г. в главе «Острая почечная недостаточность, связанная с травматическими поражениями» руководства «Почка – строение и функция у здорового человека и при заболеваниях» [1].

Несмотря на то, что понятие «ОПН» существовало в медицине около 50 лет, очень много вопросов, касающихся скрининга, диагностики, профилактики и ее лечения оставались нерешенными. Отдельную и очень серьезную проблему представляло отсутствие общепринятых подходов к определению и критериям оценки тяжести ОПН. Например, в англоязычной литературе фигурировало более 35 определений ОПН. В подобной ситуации невозможно было дать даже минимально объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. В частности, заболеваемость ОПН, по данным ряда исследований, варьировала от 1 до 31%, а летальность составляла от 19 до 83% [2].

В начале XXI в. возникла необходимость пересмотра термина «ОПН» в связи с тем, что он в большинстве случаев отражал далеко зашедшие процессы повреждения почек, которые нередко уже требовали начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Кроме того, учитывались также следующие причины [2]:

- отсутствие единого определения и диагностических критериев ОПН, что приводило к варибельности данных о заболеваемости и клинической значимости этого патологического состояния, а также затрудняло оптимизацию тактики ведения пациентов;
- накопление сведений о том, что острые, но относительно незначительные колебания концентрации креатинина и/или изменения диуреза, которым ранее не придавалось клинического значения, повышают риск летального исхода;
- необходимость более широкого, чем острая почечная недостаточность, понятия, которое могло охарактеризовать весь спектр клинически значимых изменений/нарушений функций почек от минимальных до потребности в ЗПТ.

■ ЭВОЛЮЦИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЙ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Традиционно ключевым маркером постановки диагноза и оценки тяжести ОПН выступал уровень сывороточного креатинина (SCr), как маркер скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ у детей может измеряться по клиренсу эндогенного креатинина или экзогенных маркеров или рассчитываться по формулам (pСКФ) [3].

В 2002 г. группой экспертов международной некоммерческой организации «Инициатива по улучшению качества острого диализа» (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI) было разработано определение острой почечной недостаточности и создана система стратификации ее тяжести – RIFLE-критерии. Аббревиатура RIFLE обозначает 3 градации ОПН по увеличению тяжести: от почечной дисфункции (R) Risk – риск до (I) Injury – повреждение и (F) Failure – недостаточность. В основе такого деления по стадиям положена степень повышения SCr и снижения СКФ, длительность уменьшения почасового диуреза (табл. 1). Два последующих критерия отражали исход ОПН: (L) Loss – потеря и (E) End-stage renal disease – терминальная стадия почечной недостаточности – и определялись продолжительностью потери почечной функции более 4 недель и более 3 месяцев соответственно [4].

В 2004 г. международные эксперты по проблемам ОПН предложили термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury – AKI) вместо термина «острая почечная недостаточность» и сохранение термина «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев острого повреждения почек [5].

В 2007 г. А. Аксан-Arikan и соавт. предложили модификацию классификации RIFLE применительно к детскому возрасту – pRIFLE. При сохранном диурезе градация по стадиям осуществлялась на основании степени снижения рСКФ по Шварцу, а при развитии олигурии дополнительно оценивалась и длительность ее персистирования (табл. 1) [6].

В 2007 г. исследовательской группой Acute Kidney Injury Network (AKIN) внесены некоторые изменения в RIFLE-классификацию и представлены AKIN-критерии (табл. 1). Расширена стадия R (Risk) за счет дополнительного параметра – нарастания уровня SCr более чем на 0,3 мг/дл в течение 48 часов, даже если при этом не достигается увеличение уровня SCr более чем в 1,5 раза от исходного [5]. Пациентов, начавших ЗПТ, отнесли к стадии F (недостаточность) вне зависимости от уровней SCr и скорости мочеотделения на момент начала такого лечения. Из классификации AKIN исключена степень снижения рСКФ. Стадии 1, 2 и 3 в AKIN соответствовали стадиям R, I и F в RIFLE, а стадии F и E также исключены, поскольку они отражают исход ОПП (табл. 1) [5].

В 2012 г. рабочей группой экспертов KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) для унификации определения и классификации ОПП разработаны клинические практические рекомендации по острому почечному повреждению (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury). В этих рекомендациях острое повреждение почек определяется как синдром внезапного снижения скорости клубочковой фильтрации, сопровождающийся нарастанием SCr на $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным в течение 7 дней или снижением диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч (табл. 1) [7–9].

Исходный уровень SCr может определяться как уровень при поступлении в стационар; минимальный уровень за время нахождения в стационаре; последнее значение перед госпитализацией; наименьшее или среднее значение в течение года, предыдущего госпитализации (наиболее применим для взрослых со стабильным уровнем SCr; имеет ограничения для использования у детей в периоды интенсивного роста и развития с увеличением мышечной массы); одновременное использование нескольких подходов с расчетом среднего значения; обратный расчет с использованием формулы на основании предполагаемой СКФ 120 мл/мин/1,73 м² [10].

В случае отсутствия информации о предшествующих значениях SCr и исключении наличия хронического почечного заболевания по данным медицинской документации или на основании клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования за исходный уровень SCr может быть принято значение верхней возрастной границы нормы [3].

SCr является поздним маркером снижения СКФ, а изменения диуреза обычно предшествуют повышению SCr. Если использовать только критерии SCr, то можно пропустить до 70% ОПП [11]. У пациентов с олигоанурическим ОПП, как правило, стадия почечного повреждения определяется по длительности снижения диуреза. Нередко бывает так, что при персистировании олиго- и/или анурии более 24 ч (особенно у детей раннего возраста) уровень SCr соответствует только 1-й стадии ОПП – в этих случаях необходимо диагностировать 3-ю стадию ОПП. Если полагаться только на диурез, то можно пропустить неолигурическое ОПП. В случаях прогрессирующего снижения диуреза для точного его мониторинга, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, необходима постановка мочевого катетера [9].

Снижение СКФ ниже 35 мл/мин/1,73 м² как критерий 3-й стадии ОПП у пациентов <18 лет может быть использовано только в случае возможности измерения СКФ с использованием экзогенных или эндогенных маркеров [3]. При ОПП формулы для расчета СКФ, разработанные для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), применяться не должны. Это обстоятельство является важным ограничением этого критерия в клинической практике [10].

Острое повышение SCr до 4,0 мг/дл (353,6 мкмоль/л) как критерий 3-й стадии ОПП не должен использоваться изолированно, без учета исходного уровня SCr. Его применение оправдано только у пациентов, у которых отсутствовала ХБП и не было нарушения функции почек до текущего эпизода ОПП [10].

В 2021 г. предложена неонатальная модификация классификации KDIGO (nKDIGO) с небольшими изменениями критериев (табл. 1), которая рекомендуется для клинических и эпидемиологических исследований у новорожденных [12].

В клинических практических рекомендациях KDIGO по ОПП (2012) международными экспертами также впервые было предложено рабочее определение и критерии острой болезни почек (ОБП) [8]. Целесообразность включения данного понятия в номенклатуру болезней почек была обусловлена наличием острых и подострых заболеваний почек, при которых отсутствуют критерии ОПП и ХБП [13]. По мнению экспертов KDIGO, острая болезнь почек определяется как нарушение структуры и/или функции почек, которое оказывает влияние на состояние здоровья и имеет продолжительность ≤3 месяца [8]. Таким образом, ОБП включает ОПП, а также другие острые и подострые заболевания и патологические состояния, при которых имеет место снижение СКФ, но темпы этого снижения не такие быстрые, как при ОПП, а длительность заболевания не такая продолжительная, как при ХБП. С другой стороны, понятие ОБП объединяет заболевания без нарушения функции почек, но характеризующиеся наличием маркеров повреждения почек (таких как гематурия, протеинурия, обструкция мочевых путей и др.). При этом длительность этих заболеваний не позволяет отнести их к ХБП. ОБП принято классифицировать, как и ХБП, по стадиям на основании СКФ и альбуминурии [14, 15].

Внедрение концепции ОБП в клиническую практику может улучшить отдаленный прогноз пациентов с острыми заболеваниями почек различной этиологии за счет

Таблица 1
Эволюция классификаций ОПН/ОПП
Table 1
Evolution of ARF/AKI classifications

Классификация	Стадии ОПП	Сывороточный креатинин (SCr), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), расчетная СКФ (рСКФ)	Почасовой диурез
RIFLE [4]	R	SCr в 1,5 раза выше исходного уровня или снижение СКФ >25%	<0,5 мл/кг/ч×6 ч
	I	SCr в 2 раза выше исходного уровня или снижение СКФ >50%	<0,5 мл/кг/ч×12 ч
	F	SCr в 3 раза выше исходного уровня, или снижение СКФ >75%, или SCr ≥353,6 мкмоль/л (≥4 мг/дл) при быстром нарастании ≥44 мкмоль/л (≥0,5 мг/дл)	<0,3 мл/кг/ч >24 ч или анурия >12 ч
	L	Полная потеря почечных функций >4 недель	
	E	Полная потеря почечных функций >3 месяцев	
pRIFLE [6]	R	Снижение рСКФ >25%	<0,5 мл/кг/ч×8 ч
	I	Снижение рСКФ >50%	<0,5 мл/кг/ч×16 ч
	F	Снижение рСКФ >75% или <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/ч >24 ч или анурия >12 ч
	L	Полная потеря почечных функций >4 недель	
	E	Полная потеря почечных функций >3 месяцев	
AKIN [5]	1	SCr повышение на ≥26,5 мкмоль/л (≥0,3 мг/дл) или в 1,5–2 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/ч×6 ч
	2	SCr повышение в 2–3 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/ч×12 ч
	3	SCr повышение >3 раз выше исходного уровня или ≥353,6 мкмоль/л (≥4 мг/дл) при быстром нарастании ≥44 мкмоль/л (≥0,5 мг/дл) или начало заместительной почечной терапии	<0,3 мл/кг/ч >24 ч или анурия >12 ч
KDIGO [8]	1	SCr повышение ≥26,5 мкмоль/л (≥0,3 мг/дл) в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза выше исходного в течение 7 дней	<0,5 мл/кг/ч 6–12 ч
	2	SCr повышение в 2–2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/ч ≥12 ч
	3	SCr повышение ≥3 раз выше исходного уровня или ≥353,6 мкмоль/л (≥4 мг/дл), или начало заместительной почечной терапии, или у пациентов <18 лет снижение рСКФ <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/ч ≥24 ч или анурия ≥12 ч
nKDIGO [12]	0	Нет изменения SCr или повышения на ≥26,5 мкмоль/л (≥0,3 мг/дл)	≥0,5 мл/кг/ч
	1	SCr повышение на ≥26,5 мкмоль/л (≥0,3 мг/дл) в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза в течение 7 дней	<0,5 мл/кг/ч 6–12 ч
	2	SCr повышение в 2–2,9 раза	<0,5 мл/кг/ч ≥12 ч
	3	SCr повышение ≥3 раз или ≥221 мкмоль/л (≥2,5 мг/дл) или начало заместительной почечной терапии	<0,3 мл/кг/ч ≥24 ч или анурия ≥12 ч

Примечание: отличие nKDIGO от KDIGO: исходный уровень SCr определяется как самое низкое предыдущее значение SCr; SCr 2,5 мг/дл соответствует СКФ <10 мл/мин/1,73 м².

стандартизации мониторинга функции почек и маркеров их повреждения, а также за счет своевременного выявления факторов риска неблагоприятного течения, в том числе формирования ХБП, и соответствующих лечебных и реабилитационных мероприятий [13, 16]. Однако необходимо отметить, что поскольку не достигнуто окончательного согласия по определению, градациям по стадиям, то диагноз «ОБП» пока не рекомендуется использовать в клинической практике.

Острое повреждение почек также можно классифицировать по изменению скорости мочеотделения [7, 17]: на олигурическое, олигурическое (диурез менее 1 мл/кг/ч у младенцев, менее 0,5 мл/кг/ч у детей или менее 400 мл/сут у взрослых), анурическое (отсутствие диуреза).

После разрешения олигурической или анурической стадии ОПП, нередко у ребенка развивается полиурия, которая определяется при диурезе более 2000 мл/м²/сут (или более 3 мл/кг/ч) [17, 18].

Традиционно ОПП классифицируют на преренальное, ренальное и постренальное (табл. 2–4).

Преренальное ОПП (преОПП, преренальная азотемия) осложняет течение заболеваний и патологических состояний, которые протекают со снижением эффективной тканевой перфузии. Преренальные расстройства – это физиологический ответ почек на гипоперфузию при уменьшении общего (тяжелая кровопотеря, обезвоживание на фоне желудочно-кишечных потерь, сольтеряющих заболеваний почек и надпочечников, центрального и нефрогенного несахарного диабета и других (табл. 2)) или эффективного (застойная сердечная недостаточность, тампонада сердца, шок, гепаторенальный синдром) объема циркулирующей крови. Также преренальные причины ОПП можно разделить на жидкость-управляемые (дегидратация, кровопотеря и др.) и неуправляемые (снижение сердечного выброса, нефротический синдром, гепаторенальный синдром), что обуславливает необходимость в первом случае активной инфузионной терапии, а во втором, наоборот, ограничения потребления жидкости.

Частота возникновения преренального ОПП у детей достаточно велика и различается в зависимости от профиля стационара и возраста пациента. Это наиболее распространенная форма ОПП в мире, на которую приходится 40–55% всех случаев [7]. Лидирующей причиной преренальной азотемии у детей в развивающихся странах является дегидратация на фоне острых кишечных или респираторных инфекций.

Преренальное ОПП характеризуется снижением клубочковой фильтрации без патоморфологических изменений самого клубочка. Функция канальцев при этом сохранена, на чем и основана дифференциальная диагностика данной формы ОПП.

Таблица 2
Этиологические факторы преренального ОПП
Table 2
Etiological factors of prerenal AKI

Механизм	Этиология
Снижение объема циркулирующей крови	дегидратация, кровотечение, передозировка диуретиков, ожоги, шок, нефротический синдром, сахарный и несахарный диабет
Снижение сердечного выброса	сердечная недостаточность, аритмии
Системная вазодилатация	сепсис, анафилаксия, анестетики, передозировка антигипертензивных препаратов
Вазоконстрикция афферентной артериолы	нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы кальциневрина, гепаторенальный синдром, рентгенконтрастные средства, гиперкальциемия
Вазодилатация эфферентной артериолы	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II

Таблица 3
Этиологические факторы ренального ОПП
Table 3
Etiological factors of renal AKI

Механизм	Этиология
Острый тубулярный некроз	продолжительная почечная ишемия (включая несвоевременно ликвидированные причины преОПП), нефротоксические препараты и токсины (мио- и гемоглобинурия), сепсис, синдром полиорганной недостаточности
Сосудистые поражения	тромботические микроангиопатии, васкулиты
Интерстициальные заболевания	интерстициальный нефрит, инфекции, инфильтративные патологии (саркоидоз, опухоли)
Гломерулярные заболевания	постстрептококковый и быстро прогрессирующий гломеруло-нефриты, люпус-нефрит

Ренальное ОПП (рОПП) характеризуется структурным повреждением различных отделов нефрона (клубочков, канальцев, интерстиция, сосудов) вследствие длительной ишемии, воздействия экзогенных и эндогенных нефротоксинов, сепсиса и др. (табл. 3) [7, 17].

Постренальное ОПП (постОПП) является результатом двухсторонней полной обструкции верхних мочевых путей или нижних на любом уровне.

Препятствие потоку канальцевого ультрафильтрата может вызвать значительную почечную дисфункцию. Клубочковая фильтрация происходит за счет наличия эффективного фильтрационного давления, которое обеспечивается разницей между гидростатическим давлением в капилляре клубочка (обусловлено системным артериальным давлением и разницей в диаметре эфферентной (меньше) и афферентной артериол, 55 мм рт. ст.) и противодействующими ему онкотическим давлением крови (30 мм рт. ст.) и давлением гломерулярного фильтрата в пространстве капсулы Шумлянського – Боумана (15 мм рт. ст.), составляя 10 мм рт. ст. Внутриканальцевое давление обычно очень низкое, однако при препятствии потоку канальцевого фильтрата давление в пространстве Шумлянського – Боумана повышается, что приводит к уменьшению градиента давления и снижению СКФ.

Обструкция может возникнуть на уровне лоханки, мочеточников, мочевого пузыря или уретры (табл. 4). Односторонняя обструкция вызывает нарушения функции почки, но клинически это может не проявляться за счет компенсаторных изменений в непораженной почке. Однако в случае двусторонней обструкции или обструкции мочевых путей единственной почки возникают клинически значимые изменения почечных функций с развитием постОПП.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПП

Глобальная оценка эпидемиологии детского ОПП улучшилась благодаря стандартизации определения на основании надежных маркеров, формированию национальных регистров и многонациональным исследованиям [19, 20].

Конкретные клинические заболевания и состояния пациента часто определяют частоту развития, тяжесть и исходы ОПП. Например, у детей после кардиохирургических вмешательств заболеваемость ОПП варьирует от 30 до 50% [21–24], а у младенцев с очень и экстремально низкой массой тела при рождении – от 18 до 56%

Таблица 4
Этиологические факторы постренального ОПП
Table 4
Etiological factors of postrenal AKI

I. Мочеточниковые (двусторонняя обструкция)	А. Внутренние: – стеноз устья мочеточников; – сужение лоханочно-мочеточникового сегмента; – закупорка камнями, сгустками крови при травме; – гидронефроз на фоне сужения мочеточников. Б. Наружные: – опухоли; – ретроперитонеальный фиброз; – радиационные повреждения (фиброзно-склерозирующие изменения); – хирургические причины (перевязка лигатурой)
II. Пузырные	– нейрогенный мочевого пузыря; – закупорка сгустками крови
III. Уретральные	– клапаны и стриктуры уретры; – фимоз

[25, 26]. ОПП достаточно распространено в педиатрических отделениях интенсивной терапии (ПОИТ) с частотой 10–35% случаев [27–29], а у детей, находящихся на ИВЛ и получающих 1 инотропный препарат, эта частота увеличивается до 60–80% [6, 7, 30]. В многоцентровом (128 ПОИТ, 26 стран) исследовании, включавшем 493 ребенка, тяжелое ОПП (KDIGO 2-я и 3-я стадии) отмечалось в 21% случаев со значительно более высокой летальностью в сравнении с группой без ОПП/ОПП 1-й ст. (52 против 18%, $p<0,001$) [31].

В исследованиях, проведенных в больницах, 5–30% педиатрических госпитализаций, не относящихся к отделению интенсивной терапии, были связаны с ОПП, а вариабельность заболеваемости зависела от частоты определения уровня SCr [32–34]. ОПП может возникнуть в течение недель или месяцев после первоначальной госпитализации у пациентов онкогематологического профиля, что хорошо описано после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [35]. В систематическом обзоре M.S. Didsbury и соавт. (2015) определили среднюю частоту ОПП после ТГСК, которая составила 21,7% (11–42%), а также время диагностики ОПП после трансплантации – 4–6 недель [36]. По данным одного исследования, более 80% детей получали хотя бы 1 нефротоксичный препарат за время госпитализации [37]. У 12–30% детей соматических отделений на фоне лечения аминогликозидами выявлялось ОПП [38, 39], а по данным другого крупного исследования – у 25% пациентов, получавших аминогликозиды или ≥ 3 нефротоксичных препаратов [40]. У 6,9% госпитализированных детей, не нуждавшихся в ПОИТ, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен) выступали причиной развития ОПП [41].

По данным метаанализа, который оценивал эпидемиологические характеристики всех форм ОПП и включал анализ 18 крупных исследований с 2004 по 2017 г., средняя заболеваемость ОПП у детей составила 18,7% (95% ДИ 14,3–23,5%), летальность – 8,0% (95% ДИ 3,6–17,9%), потребность в ЗПТ – 13,2% (95% ДИ 8,9–18,2%) [19].

Этиология ОПП также различается в зависимости от географического и экономического положения стран. В развитых странах причины ОПП сместились с первичных гломерулярных заболеваний на приобретенные в больнице ОПП, при этом распространенными причинами являются нефротоксины, критические состояния,

послеоперационный период, посттрансплантационный период и злокачественные новообразования [20, 42, 43]. В развивающихся странах, особенно в сельских регионах, этиологическими факторами остаются обезвоживание, сепсис и гемолитико-уремический синдром [43–45].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПП

Начальные стадии ОПП, как правило, протекают бессимптомно, поэтому важно, чтобы у врачей была настороженность и осведомленность о факторах риска развития данной патологии. ОПП чаще всего проявляется прогрессирующей задержкой жидкости в организме и накоплением продуктов азотистого метаболизма в крови у предрасположенных лиц, которые подвергаются воздействию одного или нескольких этиологических факторов, указанных в табл. 2–4.

Во всех случаях требуется анализ истории заболевания, проведение физикального обследования, оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований и, редко, биопсия почки. Первоначальный подход к пациенту с известным или предполагаемым ОПП должен быть направлен:

- 1) на выявление предполагаемой причины и клинической стадии ОПП;
- 2) проведение дифференциальной диагностики пре-, пост- и ренального ОПП, включая оценку общего и биохимического состава мочи, уровня мочевых и сывороточных биомаркеров почечного повреждения, лечебно-диагностический прием;
- 3) исключение ХБП;
- 4) определение показаний для проведения биопсии почки;
- 5) оценку тяжести ОПП;
- 6) прогнозирование течения почечного повреждения.

Оценка анамнестических данных и клинических проявлений, физикальное обследование

Клинические проявления ОПП различны и зависят от причины и стадии развития.

В начальной стадии ОПП на передний план выступают симптомы основного заболевания, ставшего причиной ОПП (табл. 2–4), а признаки поражения почек отсутствуют или не выявляются в связи с отсутствием жалоб у ребенка. Необходимо обратить внимание на такие клинические признаки, как:

- бледность кожных покровов и слизистых (проявление анемии истинной или разведения);
- желтушность кожных покровов при наличии лабораторных признаков гемолиза (характерно для гемолитико-уремического синдрома или гемолитической анемии);
- наличие свежих элементов стрептодермии и/или следов перенесенной кожной инфекции (требует исключения постстрептококкового или быстро прогрессирующего гломерулонефрита);
- сыпи различного характера (могут указывать на вторичный характер гломерулонефрита при системных васкулитах, диффузных заболеваниях соединительной ткани);

- слабая, прерывистая струя при мочеиспускании или анурия и пальпируемый увеличенный мочевой пузырь (клапаны задней уретры или другие причины обструкции);
- снижение диуреза или наличие полиурии (при неолигурической форме ОПП);
- изменение в состоянии гидратации организма ребенка: признаки обезвоживания и артериальной гипотензии (при гастроэнтерите, лихорадке, потере электролитов, синдроме дыхательных расстройств) или наличие отечного синдрома (характерно для нефротического, гепаторенального синдромов);
- признаки сердечной недостаточности.

Олигоанурическая стадия клинически проявляется нарастанием уремической интоксикации и гипергидратации на фоне снижения диуреза. Длительность этой стадии различна – от нескольких дней до недель, в зависимости от причины, своевременности и адекватности терапии ОПП. В этой стадии заболевания развиваются осложнения, угрожающие жизни пациента, такие как гиперкалиемия, выраженная гипергидратация, уремическая интоксикация и другие (табл. 5). Клиническими проявлениями являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нервно-мышечная возбудимость, беспокойство или сонливость, артериальная гипертензия, тонико-клонические судороги, кома. Отек мозга и легких у детей раннего возраста могут развиваться раньше, чем станут заметны периферические отеки.

Стадия восстановления диуреза проявляется постепенным восстановлением водовыделительной функции почек и у ряда пациентов протекает с полиурией. Нормализация диуреза и снижение массы тела часто сопровождаются нарастанием мочевины на фоне снижения креатинина крови (симптом «ножниц») вследствие нарушения процессов реабсорбции воды в канальцах и преобладания процессов гиперкатаболизма. Клинические проявления в этой стадии отражают возможную дегидратацию и дизэлектролитию. Отсутствие восстановления диуреза в течение 1 месяца ОПП является неблагоприятным прогностическим фактором почечной выживаемости [4, 7, 9, 17].

Стадия исхода определяется через 3 месяца после дебюта ОПП и может протекать по нескольким сценариям: полного выздоровления или перехода в ХБП (с сохранением остаточных признаков поражения почек: гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии и др.).

Таблица 5
Основные осложнения ОПП [17]
Table 5
Main complications of AKI [17]

Группа осложнений	Проявления
Метаболические	гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия
Сердечно-сосудистые	артериальная гипертензия, отек легких, перикардит, аритмии, инфаркт миокарда
Желудочно-кишечные	тошнота, рвота, анорексия, гастрит, язвы, ЖКТ-кровотечения, белково-энергетическая недостаточность
Неврологические	раздражительность, сонливость, судороги, кома, нарушение ментального статуса
Гематологические	анемия, кровотечения
Инфекционные	катетерные инфекции, пневмония, сепсис

Дифференциальная диагностика пре-, пост- и ренального ОПП

Определение пре-, пост- и ренального ОПП очень важно в клинической практике, поскольку лечение и прогноз этих состояний различны, а своевременное разрешение преОПП может предотвратить прогрессирование в рОПП.

Общий анализ мочи. Анализ мочи является важным неинвазивным тестом в дифференциальной диагностике ОПП [17]. При состояниях, которые приводят к преОПП, моча обычно высококонцентрированная и содержит мало белка и эритроцитов (табл. 6). Напротив, выраженная протеинурия и гематурия, преимущественно за счет измененных эритроцитов, являются признаками почечного повреждения, характерного для рОПП. Гем-положительная моча по тест-полоске при отсутствии эритроцитов в осадке при микроскопии предполагает гемолиз или рабдомиолиз. Результаты микроскопического исследования осадка мочи помогают заподозрить ту или иную почечную патологию. Выявление эпителиальных клеток почечных канальцев и «мутных» коричневых зернистых цилиндров с высокой долей вероятности указывает на острый канальцевый некроз [46, 47]. Обнаружение эритроцитарных цилиндров является диагностическим признаком гломерулонефрита. Лейкоцитурия с зернистыми и/или восковидными цилиндрами характерна для тубулоинтерстициальных заболеваний и/или инфекции верхних мочевых путей. Лейкоциты и лейкоцитарные цилиндры также могут наблюдаться при остром гломерулонефрите [17, 48].

Фракционная экскреция Na с мочой (FE_{Na}). Дальнейшее определение различий между преОПП и рОПП основано на том, что при преОПП нет повреждения канальцев и реабсорбция веществ не нарушена, а при рОПП в подавляющем числе случаев имеет место повреждение проксимальных канальцев с нарушением реабсорбции веществ гломерулярного фильтрата, включая натрий, 65% которого реабсорбируется именно в этих канальцах.

В ситуациях гиповолемии натрий мочи обычно составляет менее 20 ммоль/л (табл. 6). С целью стандартизации потерь натрия рекомендуется оценивать фракционную экскрецию натрия (FE_{Na}) в разовой порции мочи [49].

FE_{Na} является удобным скрининговым тестом для дифференциальной диагностики преОПП и рОПП и рассчитывается на основе измеренных концентраций натрия (Na) и креатинина (Cr) в моче (U) и плазме (P) следующим образом:

$$FE_{Na} = ([U/P] Na) / ([U/P] Cr) \times 100\%.$$

Необходимо учитывать, что FE_{Na} может быть менее 1% не только при преОПП (табл. 6), но и при застойной сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе печени, контраст-индуцированной и пигментной нефропатии. Измерение натрия в моче и FE_{Na} не совсем корректно, если пациент принимает диуретики. Например, в случае использования фуросемида образец мочи следует забирать не менее чем через 6 ч после приема препарата. Оценка FE_{Na} бывает затруднительной у новорожденных, и особенно у недоношенных детей [49].

Фракционная экскреция мочевины с мочой ($FE_{\text{мочевина}}$). Рассчитывается по той же формуле, что и FE_{Na} , и предпочтительна для диагностики преОПП у пациентов с сепсисом или получающих диуретики (табл. 6). $FE_{\text{мочевина}}$ может представлять собой альтернативный диагностический подход, поскольку транспорт мочевины не связан напрямую с транспортерами натрия [20].

Таблица 6
Клинические и лабораторные различия преОПП и рОПП [7, 17, 50]
Table 6
Clinical and laboratory differences between preAKI and rAKI [7, 17, 50]

Параметры	преОПП	рОПП
Анамнез заболевания	снижение истинного (потери жидкости с ЖКТ, мочой, через кожу или кровотечение) или эффективного (шок, сердечная недостаточность, панкреатит и др.) ОЦК	почечные заболевания, прием лекарств или нефротоксических, гемодинамические нарушения и др.
Клинические проявления	гипотензия или гиповолемия	симптомы соответствуют основному заболеванию
Удельный вес мочи	>1020	<1012
Цилиндры	нет или единичные гиалиновые	зернистые
Протеинурия	нет или <1 г/л	≥1 г/л
Осмоляльность мочи, мосм/кг	>500	<350
Концентрация Na мочи, ммоль/л	<20	>40
FE _{Na} , %	<1	>2
FE _{мочевина} , %	<35	>50
Новые биомаркеры мочи: NGAL, IGFBP7×TIMP-2, KIM-1 и др.	норма	повышены

Новые биомаркеры ОПП. В настоящее время SCr и почасовой диурез являются наиболее распространенными функциональными маркерами ОПП, однако оба не позволяют адекватно различить наличие или отсутствие фактического структурного повреждения почек. SCr является поздним маркером ОПП, поскольку его уровни начинают превышать референтные значения только при выключении более 50% нефронов и не ранее 24–48 ч после такого повреждения [51]. Даже нормальный уровень SCr может сильно варьировать в зависимости от возраста, пола, диеты, мышечной массы, состояния питания, приема лекарств и состояния гидратации [3, 17]. Эти характеристики не позволяют вмешаться в патологический процесс на ранних стадиях, чтобы профилактировать прогрессирование и своевременно назначить лечение ОПП.

Геномные и протеомные инструменты современной науки выявили новые биомаркеры ранней реакции почек на стресс, которые появляются в моче или плазме задолго до того, как обнаруживается повышение SCr. Существуют 3 типа биомаркеров ОПП (табл. 7) [52, 53]. Маркеры стресса отражают клеточный стресс, который может разрешиться или усугубиться. Маркеры структурного повреждения указывают на морфологические изменения структур нефрона, которые могут протекать со снижением функции почек или без него. Функциональные маркеры коррелируют с изменениями СКФ.

Согласно топической классификации, выделяют биомаркеры повреждения клубочков (альбумин, цистатин С), канальцев и собирательных трубочек (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18 и др.).

Перспективным эндогенным маркером почечной фильтрации является цистатин С (CysC) – низкомолекулярный белок (13 400 Да), который продуцируется всеми ядродержащими клетками организма с постоянной скоростью. Концентрация

Таблица 7
Типы биомаркеров ОПП
Table 7
Types of AKI biomarkers

	Биомаркеры		
	стресса	структурного повреждения	функциональные
Моча	– диккопф-3 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) – белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7)	– аланинаминопептидаза – щелочная фосфатаза – γ-глутамилтранспептидаза – гепсидин – интерлейкин-18 (ИЛ-18) – молекула повреждения почек-1 (КИМ-1) – белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) – N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) – СС-хемокин 14 – моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)	–
Кровь		– гепсидин – L-FABP – NGAL – гепатоцитарный фактор роста	– цистатин С – проэнкефалин А

CysC в сыворотке крови не зависит от объема мышечной массы, возраста, пола, расы, гидратации, диеты и имеет низкую межиндивидуальную вариабельность, что делает его более перспективным маркером определения СКФ [3]. Однако CysC остается функциональным маркером, а не ранним маркером структурного повреждения почек.

Маркеры ОПП также можно классифицировать патогенетически на биомаркеры повреждения канальцев (в основном это белки первичной мочи, которые обычно реабсорбируются неповрежденными клетками проксимальных канальцев, такие как β2-микроглобулин и N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза), биомаркеры, гены которых индуцируются или подавляются ОПП (например, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), интерлейкин-18 (IL-18), молекула повреждения почек-1 (KIM-1)) и биомаркеры остановки клеточного цикла (например, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7)).

Наиболее хорошо изученным биомаркером ОПП является NGAL, который используется не только в научных исследованиях, но и в клинической практике благодаря наличию разработанных коммерческих наборов его определения в крови и моче [7, 9, 17]. NGAL – это белок (25 кДа), который секретируется активированными нейтрофилами. Хотя нейтрофилы являются основным источником NGAL, его экспрессия также обнаружена во многих тканях человека, включая клетки канальцев почек, сердца, легких, печени, желудка, толстой кишки, эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки и адипоциты [52].

В настоящее время известно, что NGAL является маркером повреждения почечных канальцев, поскольку он синтезируется в дистальной их части [53]. Молекула

фильтруется через гломерулярную мембрану и реабсорбируется в проксимальном канальце почки. Появление NGAL в моче связано с повреждением проксимальных канальцев или повышением его синтеза в дистальной части нефрона, преимущественно в восходящей части и петле Генле, а также в собирательных трубках [54]. Экспрессия NGAL в регенерирующих эпителиальных клетках канальцев значительно увеличивается после повреждения почки [55, 56]. NGAL обеспечивает внутриклеточную доступность железа и, таким образом, способствует регенеративным процессам, а связывая железо из поврежденных канальцев, предотвращает образование свободных радикалов, уменьшая тем самым последующую гибель клеток [9, 52]. Таким образом, NGAL можно рассматривать как биомаркер ОПП, однако его полезность ограничена при некоторых заболеваниях, особенно при системном воспалении [57].

Кроме того, определение концентрации NGAL в моче помогает в дифференциальной диагностике преОПП и рОПП, степени тяжести ОПП [58, 59]. Когда NGAL мочи измеряется с использованием стандартизированных клинических лабораторных методик, значение <50 нг/мл исключает рОПП (независимо от концентрации SCr), а >150 нг/мл является высоко прогностическим для рОПП и >500 нг/мл для тяжелого рОПП [9, 17, 60, 61]. Эти пороговые значения все еще требуют подтверждения с использованием проспективных многоцентровых исследований.

Молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule 1 – KIM-1), является транс-мембранным белком, который в норме почти не определяется в ткани почек, но экспрессия которого крайне высока в моделях почечного повреждения у животных и в исследованиях у людей [62, 63].

Белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (liver-type fatty acid binding protein – L-FABP), также относится к биомаркерам структурного повреждения почек. Этот белок в норме экспрессируется в эпителии почечных канальцев, а поскольку L-FABP обладает антиоксидантными свойствами, его синтез многократно увеличивается в ответ на ишемию почечной паренхимы [62, 64].

Интерлейкин-18 (interleukin-18 – IL-18) – провоспалительный цитокин, который синтезируется моноцитами, макрофагами, а также тканью почек. Его синтез значительно увеличивается в ответ на повреждение, вызванное ишемией-реперфузией, и приводит к инфильтрации паренхимы почек нейтрофилами [65].

Тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2 – TIMP-2) и белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor binding protein 7 – IGFBP7), индуцируют остановку фазы G1 клеточного цикла и секретируются на ранних этапах клеточного повреждения, что позволяет предотвратить апоптоз и предоставляет время для репарации ДНК [62]. В исследовании биоптатов почек у пациентов с ОПП было обнаружено, что IGFBP7 больше экспрессируется в проксимальных и дистальных канальцах, а TIMP-2 – в собирательных трубках [66]. По результатам исследования M. Meersch и соавт. [67], повышение произведения концентраций TIMP-2×IGFBP7 в моче является специфичным, чувствительным методом и хорошо предсказывает развитие ОПП у детей. В систематическом обзоре также подтверждена высокая чувствительность данного произведения для диагностики ОПП, однако нет единого мнения относительно идеальной временной точки для измерения и пороговых значений [68].

Одним из перспективных направлений стало изучение концепции исходов ОПП у пациентов с «положительным биомаркером, отрицательным креатинином» (табл. 8).

Таблица 8
Классификации ОПП на основе биомаркеров [17]
Table 8
Classifications of AKI based on biomarkers [17]

Классификация	Функциональный маркер (SCr, цистатин С)	Биомаркер структурного повреждения (NGAL, IL-18, L-FAB, KIM-1, TIMP-2xIGFBP7)
Норма	–	–
Преренальное ОПП	+	–
Субклиническое ОПП	–	+
Ренальное ОПП	+	+

В многоцентровом исследовании, включавшем пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации, преимущественно кардиохирургического профиля, были выделены группы в соответствии с их статусом NGAL и SCr [69]. Исследование показало, что измерение NGAL дополняет информацию, полученную на основании уровней SCr при установлении диагноза ОПП, и улучшает прогнозирование исхода. Значительная часть пациентов (около 20%) имела повышенные уровни NGAL при концентрации SCr в пределах референсных значений. Это ранее неопределяемое состояние (сейчас называется «субклиническое ОПП») было связано с двукратным-трехкратным увеличением риска смерти или необходимости ЗПТ по сравнению с пациентами с нормальными уровнями NGAL и SCr. При значительной потере функции почек измерение уровней биомаркеров структурного повреждения канальцев также имело прогностическую ценность, поскольку у тех, у кого были повышены NGAL и SCr, отмечался наихудший прогноз. Учитывая вышеизложенное, NGAL и другие биомаркеры структурного повреждения канальцев могут дополнять стандартный подход к установлению и ранней диагностике ОПП.

Маркеры клубочковой фильтрации, такие как SCr или цистатин С, по-прежнему ценны для диагностики и количественной оценки потери фильтрационной функции (например, для дозирования лекарств) и прогноза (например, для развития ХБП). Оценка почасового диуреза по-прежнему будет представлять собой полезный критерий для корректировки баланса жидкости и для начала или завершения ЗПТ. Биомаркеры структурного повреждения могут существенно улучшить способность раннего выявления ОПП и надежно классифицировать ОПП, как показано в табл. 8.

Исключение ХБП

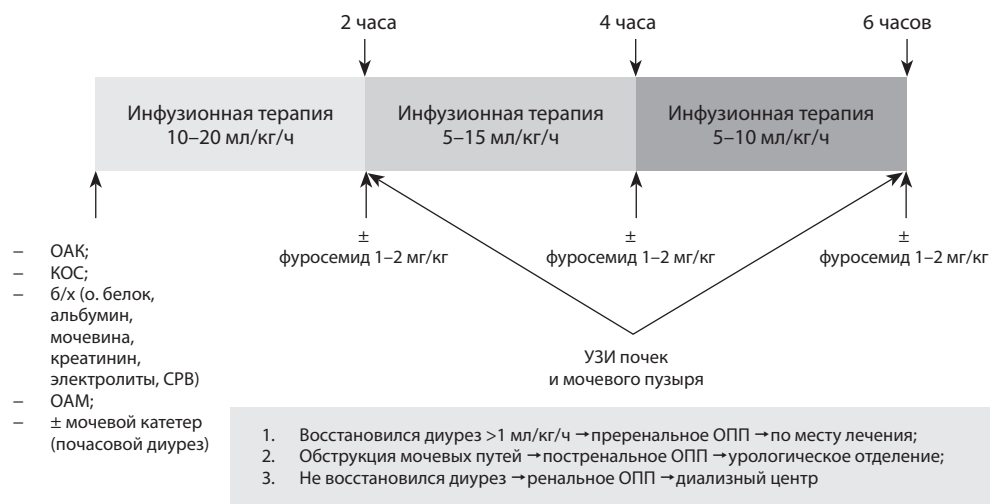
В клинической практике необходимо также проводить дифференциальную диагностику ОПП с конечной (5-й) стадией ХБП (ХБП С5) и с ОПП на фоне ХБП.

В случае наличия хронического заболевания почек и ранее известных уровней SCr (стадии ХБП) установление диагноза ОПП на фоне ХБП не представляет сложности. Трудности возникают с пациентами, у которых отсутствует какой-либо анамнез заболевания и данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Для исключения ХБП С5 на первый план выходят клинические и лабораторные проявления, отражающие длительность хронической почечной патологии, такие как низкорослость; скелетные деформации, чаще нижних конечностей; наличие периода полиурии и полидипсии до настоящей госпитализации; хорошая переносимость азотемии (даже при высоких цифрах мочевины и SCr у ребенка может быть сохранен аппетит), персистирующая и прогрессирующая анемия (чаще нормоцитарная,

нормохромная, гипорегенераторная – число ретикулоцитов в норме или снижено), высокие уровни паратиреоидного гормона, стабильно высокие цифры креатинина крови без тенденции к нарастанию. Для подтверждения диагноза помогают результаты УЗИ – уменьшение размеров гиперэхогенных почек (толщина паренхимы, как правило, менее 10 мм), обнаружение увеличенных паращитовидных желез, а также другие исследования, свидетельствующие, например, о наличии длительной артериальной гипертензии – гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертензионная ретинопатия и др.

Лечебно-диагностический прием. Распространенным клиническим сценарием является тот, когда у пациентов наблюдается повышение уровня мочевины и SCr на фоне снижения или отсутствия диуреза, а анамнез и результаты физикального обследования соответствуют преренальной этиологии, но продолжительность этого состояния неизвестна. Другая распространенная диагностическая дилемма возникает, когда у ребенка наблюдается повышение уровня мочевины и SCr и/или олигоанурия, но причина неясна. В обоих этих случаях при нормогидратации или дегидратации инфузия жидкости может быть как диагностической, так и лечебной.

С целью возмещения объема циркулирующей крови и стабилизации гемодинамики назначается внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида 10–20 мл/кг в течение 2 ч с в/в введением 1–2 мг/кг фуросемида после ее окончания [70]. Если на этом фоне отмечается увеличение диуреза более 1 мл/кг/ч, то диагностируется преренальное ОПП, при отсутствии эффекта продолжается регидратация в объеме 5–15 мл/кг/ч с почасовой оценкой гидратации тканей пациента и диуреза. Если при этом сохраняется олигурия, повторно в/в вводится фуросемид (в дозе 1–2 мг/кг) через 2 и 4 ч (см. рисунок). За время инфузионной терапии проводится УЗИ почек



Лечебно-диагностический прием у детей с ОПП на фоне дегидратации/нормогидратации с неизвестной длительностью олиго- или анурии [70]
Therapeutic and diagnostic method in children with acute kidney injury and dehydration/ normohydration with an unknown duration of oligo- or anuria [70]

и мочевого пузыря с целью исключения пострениального ОПП (расширение чашечно-лоханочной системы обеих почек). При появлении периферических отеков и/или превышении центрального венозного давления (при наличии центрального венозного катетера) более 8 см водн. ст. инфузионная терапия прекращается и вводится в/в фуросемид 1–2 мг/кг. При отсутствии восстановления адекватного диуреза после шестичасовой инфузии (суммарно) и 3 введений фуросемида (суточная доза не должна превышать 10 мг/кг/сут) или ранее при достижении нормогидратации, исключении постОПП по данным УЗИ диагностируется рОПП и требуется перевод пациента в диализный центр для решения вопроса о проведении ЗПТ (см. рисунок).

Нагрузка жидкостью не рекомендуется при ОПП на фоне состояний, не реагирующих на объем, таких как печеночная и сердечная недостаточность, нефротический синдром.

Определение показаний для проведения биопсии почки при ОПП

Биопсия почек очень редко показана при ОПП и используется в случаях, когда этиологию заболевания невозможно определить имеющимися методами диагностики или предполагаемый морфологический диагноз определяет последующую тактику лечения. Такими показаниями являются острый гломерулонефрит с подозрением на быстропрогрессирующий или ассоциированный с васкулитами, люпус-нефрит (для классификации заболевания, установления степени активности и хронизации), дисфункция почечного трансплантата.

Оценка степени тяжести ОПП

Оценка исходного уровня SCr до заболевания может позволить определить стадию ОПП на основе критериев KDIGO. В зависимости от того, насколько высоко повышается SCr или насколько низко и как длительно снижается диурез, ОПП классифицируют по тяжести на легкое (1-я стадия) или тяжелое (2-я или 3-я стадия).

Потенциальная проблема при интерпретации и применении определения ОПП на основе SCr заключается в необходимости оценки острого повышения SCr от исходного уровня, который часто неизвестен. Ложно низкая или ложно высокая оценка исходного SCr приведет к переоценке или недооценке ОПП. Для решения этой проблемы рекомендуется оценивать исходный SCr, предполагая, что у пациента нормальная исходная СКФ. У здорового ребенка в возрасте старше 2 лет в качестве исходного уровня рСКФ используется значение 120 мл/мин/1,73 м². Применяя прикроватную формулу Шварца для расчета СКФ ($\text{pСКФ} = 36,5 \times (\text{рост, см} / \text{SCr, мкмоль/л})$), можно рассчитать базовый уровень SCr ($\text{SCr} = 36,5 \times (\text{рост, см} / 120 \text{ мл/мин/1,73 м}^2)$) [3]. Другая проблема исходного SCr заключается в необходимости принятия решения о том, какой ранее измеренный SCr следует рассматривать как базовый уровень пациента для текущего эпизода ОПП. Как было указано выше, возможно использование самого низкого значения SCr в предыдущие 3–6 месяцев, если он определялся у ребенка на фоне полного благополучия или при заболеваниях, не оказывающих влияние на уровень SCr. В большинстве случаев у детей без ХБП за исходный уровень принимается верхняя граница возрастной нормы SCr [3].

Продолжительность ОПП также была предложена в качестве маркера тяжести: в этой связи транзиторное ОПП (длительностью менее 48 ч до восстановления исходной функции почек) и персистирующее ОПП (длительностью более 48 ч) были

определены как дополнительные аспекты, связанные с тяжестью заболевания и клиническими исходами [71].

Другим важным показателем тяжести ОПП является степень гипергидратации, которую необходимо оценивать у каждого пациента. Имеется большая литературная база, показывающая, что перегрузка жидкостью тесно связана с тяжестью заболевания, смертностью и неблагоприятными исходами [7, 9, 17, 72, 73]. Для оценки накопления жидкости в организме обычно используются 2 метода: на основании кумулятивного поступления и выведения жидкости и на основании баланса массы тела [73, 74].

Прогнозирование течения ОПП

Индекс почечной ишемии (Renal Angina Index, ИПИ). У многих пациентов на момент поступления в ОИТ имеет место повышение SCr, но не у всех из них впоследствии разовьется более тяжелое ОПП. ИПИ – это система оценки, применяемая при поступлении в ОИТ, которая была разработана и валидирована для прогнозирования риска развития тяжелого ОПП у детей в ОИТ путем объединения известных факторов риска ОПП (реципиент трансплантата, искусственная вентиляция легких или поддержка вазопрессорами), функциональных маркеров почечного повреждения (т. е. повышение SCr) и процента перегрузки жидкостью (табл. 9) [75]. Исследования по разработке и проверке работоспособности ИПИ показали, что оценка 8 баллов и выше является значимой для прогнозирования 2–3-й стадии ОПП на 3-й день после госпитализации в ОИТ [76, 77].

Стресс-тест с фуросемидом. L.S. Chawla с соавт. предложили у пациентов с повышенным SCr (1–2-я стадия ОПП) новый способ прогнозирования вероятности прогрессирования ОПП до более тяжелой стадии [78]. Этот диагностический метод

Таблица 9
Индекс почечной ишемии для прогнозирования развития тяжелого ОПП на 3-й день после поступления в отделение интенсивной терапии^a

Table 9
Renal Angina Index for predicting the development of severe AKI on the 3rd day after admission to the intensive care unit^a

Риск	Критерии риска		Баллы
	Поступление в ОИТ		1
	Трансплантация солидных органов и стволовых клеток		3
	ИВЛ или вазоконстрикторная поддержка		5
Повреждение	Отношение SCr при поступлении в ОИТ ^b к исходному	% гипергидратации	Баллы ^c
	Снижение или без изменений	<5%	1
	1,0–1,49	5–10%	2
	1,5–1,99	10–15%	4
	≥2,0	>15%	8
Расчет индекса	= баллы риска (1, 3 или 5) × баллы повреждения (1, 2, 4 или 8) диапазон баллов: 1–40 Почечная ишемия = ≥8 баллов		

Примечание: ^a индекс почечной ишемии рассчитывается через 12 ч после поступления в отделение интенсивной терапии; ^b используется наибольшее значение SCr за первые 12 ч после поступления в ОИТ; ^c применяется наихудший показатель отношения SCr при поступлении к исходному SCr и % гипергидратации.

называется стресс-тестом с фуросемидом: в/в вводится стандартная доза фуросемида 1,0–1,5 мг/кг и оценивается объем мочи. Взрослые пациенты с диурезом <200 мл в первые 2 ч теста имели самый высокий риск развития тяжелого ОПП [78]. Отдельные исследования, оценивающие стресс-тест с фуросемидом в педиатрической популяции, показали аналогичные многообещающие результаты [79, 80].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установление своевременного и точного диагноза ОПП имеет важное значение, поскольку ассоциировано со снижением рисков прогрессирования заболевания и смертности пациентов, а также с экономией затрат системы здравоохранения. Стало очевидным, что нельзя полагаться исключительно на традиционные маркеры функции почек, такие как SCr и диурез, для диагностики ОПП. Использование новых проверенных инструментов, таких как индекс почечный ишемии, может улучшить возможность прогнозирования тяжелого ОПП. Кроме того, биомаркеры структурного повреждения канальцев наряду с такими факторами, как состояние гидратации тканей, реакция на диуретики, тяжесть и продолжительность ОПП, могут помочь выявить уникальные фенотипы ОПП у детей. Все это важно для принятия правильных профилактических и терапевтических решений, улучшения исходов ОПП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smith H.W. The kidney-structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press; 1951. 1049 p.
2. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.A., et al. Acute kidney injury: conceptual problems. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(2):8–24. (in Russian)
3. Baiko S.V., Kulakova E.N., Aksенова M.E., et al. Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects. *Nephrology and Dialysis*. 2024;26(2):186–203. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-186-203. (in Russian)
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204–R212. doi: 10.1186/cc2872
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713
6. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028–1035. doi: 10.1038/sj.ki.5002231
7. Devarajan P, Goldstein SL. Acute kidney injury. In: Kanwal KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed. CRC Press; 2017.
8. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl. 1):1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1
9. Zappitelli M, Goldstein SL, Ricci Z. Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Children. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, et al. (eds). *Pediatric Nephrology*. Springer: Cham; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-52719-8_57
10. Kulakova EN, Nastaushcheva TL, Stakhurlova LI, et al. Nomenclature of kidney diseases in pediatric practice (questions and answers): a teaching aid. Voronezh: Kvarta; 2022. 105 p. Fvailable at: https://elibrary.ru/download/elibrary_49748357_89373147.pdf. (in Russian)
11. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611391
12. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, et al. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2021;148(5):e2021051220. doi: 10.1542/peds.2021-051220
13. Kulakova EN, Nastaushcheva TL, Kondratjeva IV. Definition and criteria of acute kidney disease: scoping review. *Nephrology and Dialysis*. 2020;22(1):71–83. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-71-83. (in Russian)
14. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2021;100(3):516–526. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028
15. Baiko S.V. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics *Nephrology and Dialysis*. 2020;22(1):53–70. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70. (in Russian)
16. Laycock J, Baum M, Rees L. KDIGO nomenclature glossary for Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(12):2201–2203. doi: 10.1007/s00467-020-04633-0
17. Devarajan P. Acute Kidney Injury: Pathophysiology, Diagnosis and Prevention. In: Schaefer F, Greenbaum LA (eds). *Pediatric Kidney Disease*, 3rd ed. Springer: Cham; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-11665-0_51
18. McNerny T.K., Adam H.M., Campbell D.E., et al., eds. American Academy of Pediatrics textbook of pediatric care. 2nd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017. P. 3079.

19. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, et al. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res*. 2022;91(1):44–55. doi: 10.1038/s41390-021-01452-3
20. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif*. 2012;33(1–3):131–137. doi: 10.1159/000334143
21. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):368–374. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.021
22. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1984–1990. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.046
23. Zappitelli M, Parikh CR, Kaufman JS, et al. Acute Kidney Injury and Risk of CKD and Hypertension after Pediatric Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(10):1403–1412. doi: 10.2215/CJN.00150120
24. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1493–1499. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201d3
25. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2011;69(4):354–358. doi: 10.1203/PDR.0b013e31820b95ca
26. Lee CC, Chan OW, Lai MY, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187764. doi: 10.1371/journal.pone.0187764
27. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(3):933–939. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cd12e1
28. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15(3):R146. doi: 10.1186/cc10269
29. Kavaz A, Ozgacar ZB, Kendirli T, et al. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):e126–e129. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02526.x
30. Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JA, et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1713–1717. doi: 10.1007/s00134-008-1176-7
31. Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med*. 2016;44(12):2241–2250. doi: 10.1097/CCM.0000000000002007
32. Krishnamurthy S, Mondal N, Narayanan P, et al. Incidence and etiology of acute kidney injury in southern India. *Indian J Pediatr*. 2013;80(3):183–189. doi: 10.1007/s12098-012-0791-z
33. McGregor TL, Jones DP, Wang L, et al. Acute Kidney Injury Incidence in Noncritically Ill Hospitalized Children, Adolescents, and Young Adults: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):384–390. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.019
34. Xu X, Nie S, Zhang A, et al. A New Criterion for Pediatric AKI Based on the Reference Change Value of Serum Creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(9):2432–2442. doi: 10.1681/ASN.2018010090
35. DiCarlo J, Alexander SR. Acute kidney injury in pediatric stem cell transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2008;28(5):481–487. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.05.008
36. Didsbury MS, Mackie FE, Kennedy SE. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant*. 2015;19(5):460–470. doi: 10.1111/petr.12483
37. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):856–863. doi: 10.2215/CJN.08110910
38. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, et al. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):144–150. doi: 10.1093/ndt/gfq375
39. Downes KJ, Rao MB, Kahill L, et al. Daily serum creatinine monitoring promotes earlier detection of acute kidney injury in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):435–441. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.005
40. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics*. 2013;132(3):e756–e767. doi: 10.1542/peds.2013-0794
41. Su L, Li Y, Xu R, et al. Association of Ibuprofen Prescription With Acute Kidney Injury Among Hospitalized Children in China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210775. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0775
42. Savenkova ND, Chemodanova MA, Pankov EA. Acute kidney injury in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013;17(4):26–35. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-26-35. (in Russian)
43. Savenkova ND. Pediatric Classification and Epidemiology of Acute Renal Injury. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2018;63(5):36–42. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-36-42. (in Russian)
44. Macedo E, Cerdá J, Hingorani S, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: The ISN Oby25 Global Snapshot study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196586. doi: 10.1371/journal.pone.0196586
45. Baikov SV, Sukalo AV, Shevchuk IV, et al. Renal replacement therapy of acute kidney injury in children in Belarus. *Nephrology and Dialysis*. 2019;21(4):518–519. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-518-523. (in Russian)
46. Varghese V, Rivera MS, Alalwan AA, et al. Diagnostic Utility of Serial Microscopic Examination of the Urinary Sediment in Acute Kidney Injury. *Kidney360*. 2020;2(2):182–191. doi: 10.34067/KID.0004022020
47. Varghese V, Rivera MS, Alalwan A, et al. Concomitant Identification of Muddy Brown Granular Casts and Low Fractional Excretion of Urinary Sodium in AKI. *Kidney360*. 2022;3(4):627–635. doi: 10.34067/KID.0005692021
48. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):258–272. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.07.012
49. Phan V, Brophy PD, Fleming GM. Acute Renal Failure: Prevention, Causes, and Investigation. In: Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2008.
50. Judd E, Sanders P.W., Agarwal A. Diagnosis and Clinical Evaluation of Acute Kidney Injury. In: Johnson RJ, Floege J, Tonelli M (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 7th ed. Elsevier; 2023.
51. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):562–567. doi: 10.1097/MCC.0b013e3182833ea7f3
52. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10470. doi: 10.3390/ijms241310470

53. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):354–368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000
54. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases-review. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(6):623–629. doi: 10.1159/000368474
55. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):407–413. doi: 10.1681/ASN.2006080882
56. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):595–605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020
57. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int.* 2010;77(9):755–757. doi: 10.1038/ki.2010.26
58. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):246–255. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.854
59. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):810–819. doi: 10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003
60. Albert C, Zapf A, Haase M, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(6):826–841. e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.015
61. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012–1024. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020
62. Balakhnin DG, Chermnykh II, Ivkin AA, et al. The problem of the diagnosis of acute kidney injury in children operated under the conditions of artificial circulation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2023;20(6):106–115. doi: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-106-115. (in Russian)
63. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, et al. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;13(3):64–78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08
64. Yoneyama F, Okamura T, Takigiku K, et al. Novel Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury and Prediction of Clinical Outcomes After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(4):695–702. doi: 10.1007/s00246-019-02280-3
65. Cavalcante CTMB, Cavalcante MB, Castello Branco KMP, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(1):61–78. doi: 10.1007/s00467-021-05094-9
66. Schanz M, Kimmel M, Alscher MD, et al. TIMP-2 and IGFBP7 in human kidney biopsies in renal disease. *Clin Kidney J.* 2023;16(9):1434–1446. doi: 10.1093/ckj/sfad010
67. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9(3):e93460. doi: 10.1371/journal.pone.0093460
68. Ciuca AM, Bolin LP, Horne C. Perioperative Urinary TIMP-2*IGFBP7 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *AANA J.* 2022;90(3):171–179.
69. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(17):1752–1761. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051
70. Baiko S.V., Sukalo A.V., Gavrilenko L.N., et al. Diagnostics and treatment of children with hemolytic uremic syndrome: clinical protocol. Minsk: Professional publications; 2017. 24 p. (in Russian)
71. Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020;98(2):294–309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020
72. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):316–325. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.048
73. Gorga SM, Selewski DT, Goldstein SL, et al. An update on the role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(7):2033–2048. doi: 10.1007/s00467-023-06161-z
74. Goldstein SL, Acan-Arikan A, Alobaidi R, et al. Consensus-Based Recommendations on Priority Activities to Address Acute Kidney Injury in Children: A Modified Delphi Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2229442. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29442
75. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, et al. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1067–1078. doi: 10.1007/s00467-011-2024-5
76. Abbasi A, Mehdi pour Rabori P, Farajollahi R, et al. Discriminatory Precision of Renal Angina Index in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e39.
77. Meena J, Kumar J, Thomas CC, et al. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(6):1263–1275. doi: 10.1007/s00467-021-05368-2
78. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(5):R207. doi: 10.1186/cc13015
79. Borasino S, Wall KM, Crawford JH, et al. Furosemide Response Predicts Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(4):310–317. doi: 10.1097/PCC.0000000000001478
80. Blinder JJ, Alten J, Bailly D, et al. Diuretic response after neonatal cardiac surgery: a report from the NEPHRON collaborative. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(9):2797–2805. doi: 10.1007/s00467-024-06380-y