

© Коллектив авторов, 2015

О.Л. Чугунова<sup>1</sup>, С.В. Думова<sup>1</sup>, А.С. Фоктова<sup>1</sup>, П.В. Шумилов<sup>1</sup>, А.М. Щербаков<sup>2</sup>

## КРИТЕРИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН РФ, Москва, РФ

*Chugunova O.L.<sup>1</sup>, Dumova S.V.<sup>1</sup>, Foktova A.S.<sup>1</sup>, Shumilov P.V.<sup>1</sup>, Shcherbakov A.M.<sup>2</sup>*

## CRITERIA FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN VERY PRETERM INFANTS AND THERAPEUTIC CORRECTION POSSIBILITIES

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),  
<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow, Russia

В работе приведены результаты исследования уровня ранних маркеров острого почечного повреждения (ООП) у недоношенных детей и обоснована возможность их использования у данного контингента новорожденных. Обследованы 120 недоношенных детей различных сроков гестации, у которых определяли уровень липокалина-2 и цистатина С в сыворотке крови и моче. Кроме того, отражены особенности карнитинового обмена у недоношенных детей различного гестационного возраста с ООП, в основе которого лежит гипоксическое поражение почечной ткани. Для этого определяли уровень свободного L-карнитина и соотношения ацетилкарнитина и свободного карнитина. Представлены результаты использования препарата L-карнитина (Элькар раствор для приема внутрь 300 мг/мл) у детей с ООП.

*Ключевые слова:* острое почечное повреждение, недоношенные дети, L-карнитин (Элькар), липокалин-2, цистатин С.

The article represents the results of a study for level of early markers of acute kidney injury in preterm infants and demonstrates the possibility of their use in this group of infants. A total of 120 preterm infants of different gestational periods were examined in whom the levels of lipocalin-2 and cystatin C in serum and urine were determined. In addition, there were the carnitine metabolism features in premature infants of different gestational age with acute kidney injury reflected, which was based on hypoxic damage kidney tissue. In order to do this there were the level of free L-carnitine and the ratio of free carnitine and acetylcarnitine determined. The results of the use of L-carnitine (Elkar liquid 30%) concentrate in children with acute kidney injury were also presented.

*Key words:* acute kidney injury, premature babies, L-carnitine (Elkar), lipocalin-2, cystatin C.

### Контактная информация:

**Чугунова Ольга Леонидовна** – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1  
Тел.: (903) 722-75-70, E-mail: ol\_chugunova@mail.ru  
Статья поступила 12.01.15, принята к печати 28.01.15.

### Contact information:

**Chugunova Olga Leonidovna** – Ph.D., Prof. of the Department of Hospital Pediatrics № 1 of Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)  
Address: Russia 117997 Moscow, Ostrovityanova street, 1  
Tel.: (903) 722-75-70, E-mail: ol\_chugunova@mail.ru  
Received on Jan. 12, 2015; submitted for publication on Jan. 28, 2015.

В период новорожденности диагностика поражений почечной ткани нередко отсрочена во времени, а иногда диагностируется уже после выписки ребенка из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Безусловно, такая ситуация объясняется тяжелым течением основной патологии (инфекционные процессы, перенесенная гипоксия, обменные и эндокринные нарушения), а также отсутствием достоверных клинико-лабораторных и инструментальных маркеров поражения паренхимы почек. Так, в течение всего периода неонатальной адаптации уровень креатинина может оставаться нормальным, а при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) и доплерографии сосудов почек в возрасте 2–3 месяцев жизни выявляются признаки перенесенной тяжелой ишемии почечной ткани. Впоследствии, по данным многих исследователей, у детей, перенесших реанимационные мероприятия, достоверно чаще наблюдаются инфекционные и метаболические поражения органов мочевой системы (ОМС) [1, 2]. Тем не менее, по данным американской ассоциации неонатологов, от 8 до 24% детей, находящихся в ОРИТ, переносят острую почечную недостаточность (ОПН) [2–4]. Гипоксия, которая встречается у большинства новорожденных, находящихся в этих отделениях, приводит к нарушению перфузии почек на фоне вазоконстрикции [5]. Вследствие этого появляются нарушения метаболизма, приводящие к повреждению почечной ткани [6, 7]. В настоящее время чаще используется термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury — АКИ) вместо термина «острая почечная недостаточность» (ОПН), который сохранен только для наиболее тяжелых случаев ОПП [8–10].

В течении ОПП в соответствии с RIFLE-критериями, разработанными в 2002 г. группой экс-

пертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), выделяют 5 стадий: риска (risk-R), повреждения (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) [9–11] (табл. 1).

Различают преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП, однако в период новорожденности в 80% случаев выявляются преренальные причины, связанные с нарушением микроциркуляции, снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) [8, 10].

Поэтому крайне актуальным является поиск ранних и достоверных маркеров поражения почечной ткани. В настоящее время наиболее перспективными ранними маркерами ОПП являются липокалин-2 и цистатин С сыворотки крови [12]. Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин синтезируются многими тканями, стимулируются при воспалении и являются маркерами ОПП. Любая экскреция NGAL в мочу происходит только тогда, когда она связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев, где осуществляется основная реабсорбция липокалина. Цистатин С тоже хотя и относят к группе маркеров ОПП, но он не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения СКФ. Цистатин С (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,

Таблица 1

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

Стадии	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 <sup>2</sup>	?	<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 потери функции почек >4 нед					
Терминальная почечная недостаточность	гХПН>3 мес					

СКФ — скорость клубочковой фильтрации, Scr — концентрация сывороточного креатинина.

тем хуже цистатин С фильтруется и метаболизируется в почках и тем самым изменяется его уровень в крови и в моче [12, 13].

Карнитин является производным аминокислотной кислоты, присутствующей в тканях в виде L-стереоизомера. Эндогенное образование карнитина осуществляется клетками печени, почек и головного мозга путем трансформации аминокислот лизина и метионина. Карнитин участвует в при транспорте свободных жирных кислот в митохондрии, где происходят их окисление и образование кетонных тел. На внешней поверхности внутренней мембраны митохондрий жирные кислоты отщепляются от кофермента А, присоединяются к карнитину и проникают внутрь митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны жирные кислоты отщепляются от карнитина и поступают в митохондриальный матрикс. В митохондриальном матриксе жирные кислоты подвергаются бета-окислению. В результате образуется ацетилкофермент А, который включается в цикл Кребса. При дефиците карнитина, дефектах карнитинпальмитоилтрансферазы или ферментов, катализирующих реакции бета-окисления, свободные жирные кислоты не могут быть использованы в качестве источника энергии [14]. При ишемическом повреждении снижаются синтез АТФ и ее транспорт [14, 15]. Изменение метаболизма жирных кислот в условиях гипоксии характеризуется нарушением бета-окисления жирных кислот, что сопряжено со снижением уровня карнитина. Происходит внутриклеточная аккумуляция жирных кислот, ацилкарнитинов, ацил-КоА. Повышенная концентрация ацил-КоА подавляет транспорт адениннуклеотидов в митохондриях, уменьшает активность ацил-КоА-синтетазы [15, 16].

Таким образом, нельзя исключить, что нарушения метаболизма почечной ткани и изменения уровня карнитина, наблюдающиеся при развитии гипоксии, взаимосвязаны, и возможна коррекция повреждений почечной ткани с помощью препаратов L-карнитина.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 120 новорожденных детей, находившихся в ОРИТ родильного дома филиал № 2 ГКБ № 24 г. Москвы. У 76 из них развилось ОПП (по критериям nRIFLE). Причем у 41% (31 ребенок) диагностировано ОПП I стадии, у 39% (30 детей) – II стадии и у 20% (15 детей) – III стадии. Средний гестационный возраст составил  $30,9 \pm 3,3$  недели, средняя масса тела при рождении –  $1645,2 \pm 617,4$  г.

У всех новорожденных, помимо биохимического исследования крови, взятого на 1-е, 3-е и 28-е сутки жизни (с.ж.), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек и доплерографического исследования сосудов почек, проводили определение NGAL в сыворотке (s-NGAL) и моче (u-NGAL) и определение Cys-C в моче (u-Cys-C) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Проведено исследова-

ние общего, свободного карнитина (СК) и связанного карнитина – ацилкарнитины (АК) методом хромато-масс-спектрометрии (Agilent 6410, США). Для дополнительной характеристики возможной недостаточности карнитина вычисляли коэффициент соотношения ацилкарнитины/свободный карнитин (АК/СК). Показатели карнитинового обмена определяли на 1-й и 4-й неделе жизни. Контрольную группу составили 44 недоношенных ребенка, у которых не отмечалось признаков ОПП.

### Результаты и их обсуждение

На 1-е с.ж. в группе детей, у которых в дальнейшем было диагностировано ОПП, обнаружено статистически достоверное повышение u-NGAL ( $134-508$  нг/мл при норме  $26-108$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) и уровня u-Cys-C ( $317,5-421$  нг/мл при норме  $88,6-140,3$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Кроме того, необходимо отметить, что в первые сутки на фоне повышения уровня u-NGAL и u-Cys у детей с развившимся ОПП уровень креатинина в сыворотке крови в большинстве случаев оставался в пределах возрастной нормы (рис. 1). Подъем уровня мочевины и креатинина наблюдался только к 3–7-му дню.

На 3-е с.ж. между группой детей с ОПП и группой без ОПП были выявлены различия по s-NGAL ( $218,8 \pm 58$  нг/мл против  $74,3 \pm 14,6$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Так же к 3-м с.ж. стало отмечаться повышение уровня креатинина ( $p < 0,001$ ) и мочевины ( $p < 0,001$ ). Однако корреляции с уровнем u-NGAL на данном этапе выявлено не было. При обследовании на 28-е сутки жизни у детей с ОПП были обнаружены статистически значимые различия по s-NGAL ( $157,9 \pm 30,8$  нг/мл против  $68 \pm 26,1$  нг/мл,  $p = 0,024$ ), u-NGAL ( $94,7-340$  нг/мл против  $31-127,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ), u-Cys-C ( $424-571$  нг/мл против  $260-334$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Таким образом, ярче всего выражена корреляция между наличием признаков ОПП и уровнем липокалина-2 и цистатина С в моче.

В то же время в возрасте 1 мес жизни на фоне нормализовавшихся показателей креатинина и мочевины уровень u-NGAL и u-Cys все еще оставался повышенным (рис. 2).

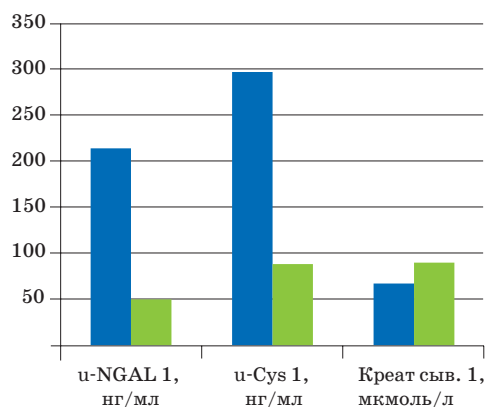
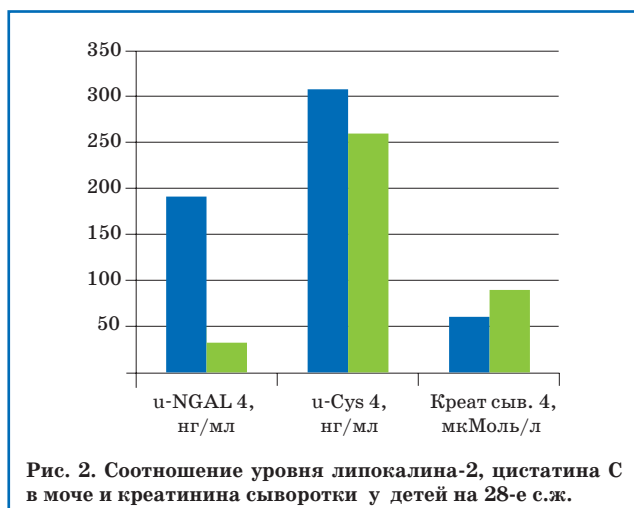


Рис. 1. Изменение уровня липокалина-2 и цистеина в моче в 1-е с.ж. у детей с ОПП по сравнению с уровнем креатинина сыворотки. Здесь и на рис. 2: 1-й столбик – среднее значение, 2-й столбик – норма.



Кроме того, у новорожденных с ОПП наблюдалось повышение уровня соотношения АК/СК на 1-е с.ж., что свидетельствует о наличии карнитиновой недостаточности. Такая же тенденция наблюдалась к концу первого месяца жизни этих детей (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели карнитинового обмена у недоношенных детей с развившимся ОПП**

Возраст	Свободный карнитин (СК), мкмоль/л		Ацилкарнитины/свободный карнитин (АК/СК)	
	конт-роль (n=44)	ОПП (n=76)	конт-роль (n=44)	ОПП (n=76)
1-е сутки	17,6±12	19,2±13,1	0,69	0,86
28-е сутки	32±18	32±18	0,58	0,95

При анализе спектра карнитинов у детей с ОПП обнаружено, что у новорожденных с повышенными уровнями липокалина-2 и цистатина С в моче уровень свободного карнитина оставался в норме, а соотношение АК/СК повышено (норма <0,7). Следовательно, несмотря на нормальный уровень общего карнитина наблюдается нарастание карнитиновой недостаточности, о чем свидетельствует повышение соотношения уровней ацилкарнитинов и свободного карнитина.

На основании этих результатов в терапевтические схемы лечения были введены препараты L-карнитина (при пероральном приеме использовали Элькар раствор 30%) в дозировке 100 мг/кг/сут. На фоне лечения в течение 3 недель показатель АК/СК достигал нормы к 28-м с.ж. и достоверно отличался от уровня соотношений АК/СК у новорожденных без лечения (0,52±0,11 против 1,03±0,29, p=0,019). На этом фоне уровень u-NGAL и u-Cys у детей с высоким АК/Ко, получавших L-карнитин, достоверно отличался от показателей в группе детей, не получавших лечения L-карнитином (p=0,031 и p=0,01) (рис. 3 и 4).

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ**

- ▶ недоношенность, гипотрофия
- ▶ вегетативные расстройства
- ▶ нарушения нервно-психического развития
- ▶ патология эндокринной системы, ожирение
- ▶ заболевания сердечно-сосудистой системы
- ▶ патология почек и мочевой системы
- ▶ иммунодефицитные состояния
- ▶ митохондриальные болезни
- ▶ нервно-мышечные заболевания
- ▶ болезни соединительной ткани
- ▶ наследственные болезни обмена
- ▶ профилактическая медицина, спорт

**Элькар®**  
ЛЕВОКАРНИТИН

**ФОРМА ВЫПУСКА:**

- ✓ раствор для приема внутрь 300 мг/мл  
• 100 мл • 50 мл • 25 мл
- ✓ раствор для инъекций 100 мг/мл



Рег. № ЛСР - 006143/10

- ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ
- ИМЕЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
- ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

**Источник дополнительной энергии**

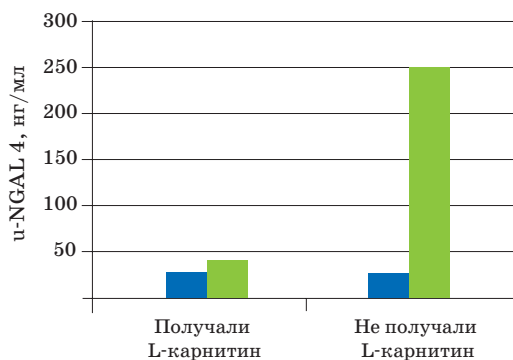


www.elkar.ru

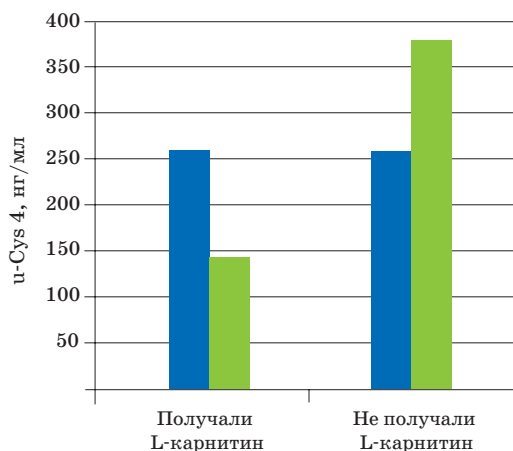


ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru



**Рис. 3.** Различие уровней липокалина-2 в моче (u-NGAL) в группах детей в возрасте 28 дней, получавших и не получавших препараты L-карнитина. 1-й столбик – нормы u-NGAL 4, 2-й столбик – u-NGAL 4 у пациентов.



**Рис. 4.** Различие уровней цистатина С в моче (u-Cys) в группах детей в возрасте 28 дней жизни, получавших и не получавших препараты L-карнитина. 1-й столбик – нормы u-Cys 4, 2-й столбик – u-Cys-C 4 у пациентов.

Таким образом, изменение уровня цистатина С и липокалина-2 в моче является достовер-

ным маркером ОПП у новорожденных недоношенных детей. Кроме того, повышенный уровень цистатина С и липокалина-2 в моче сохраняется дольше, чем повышенный уровень креатинина в плазме крови и изменения кровотока по данным доплерографии, что может быть использовано для оценки степени восстановления почечной паренхимы.

Учитывая патогенез ОПП, развивающегося в период новорожденности, представляется целесообразным использование препаратов L-карнитина для коррекции нарушений, возникающих на фоне карнитиновой недостаточности.

### Выводы

1. У недоношенных детей, так же как и у доношенных, изменение уровня липокалина-2 и цистатина С в моче может служить маркером повреждения (как правило, гипоксического) почечной ткани.

2. Повышение u-NGAL и u-Cys-C у недоношенных новорожденных, развивших в будущем ОПП, предшествует изменению таких показателей, как креатинин и мочевины сыворотки крови, что способствует скорейшей диагностике и в ряде случаев профилактике развития ОПП.

3. Сохранение длительное время повышенного уровня липокалина-2 и цистатина С при нормализации показателей креатинина, мочевины в крови и нередко при восстановлении кровотока в почечных сосудах по данным доплерографии свидетельствует о неполном восстановлении почечной ткани.

4. При приеме препаратов L-карнитина (Элькар раствор для приема внутрь 300 мг/мл) в дозе 100 мг/кг/сут в течение 3 недель отмечается ускорение процессов репарации почечной ткани.

### Литература

1. Vesna Stojnovic, Nedan Barisic, Borco Milanovic, Aleksandra Doronjski. Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 2213–2220.
2. Hoste E, Kellum J. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006; 2: 531–537.
3. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. СПб.: Питер, 2002: 448 с.
4. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, et al. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J. Trop. Pediatr.* 2005; 51 (5): 295–299.
5. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatric Nephrology.* 2000; 14: S227–S239.
6. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, et al. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr.* 2005; 42 (9): 928–934.
7. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001: 57 с.
8. David J. Askenazi, Namasiyayam Ambalavanan, Stuart L. Goldstein. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 265–274.
9. Даминова М.А., Сафина А.И., Хамзина Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (6): 62–70.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shan SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care.* 2007; 11: 31.
11. Plotz 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.
12. Liborio AB, Branco KL, Bezerra CTM. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers. *BioMed Research International.* 2014; Article ID 601568: 8 p.
13. Sarafadis K, Tsekentzi E, Diamanti E. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury in preterm neonates. A pilot study. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 305–310.
14. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика, 2011: 156.
15. Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н. Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями. *Практика педиатра,* 2011; октябрь: 2–6.
16. Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток: Методические разработки. М.: РГМУ, 1997: 49.