



Проблема диагностики острого повреждения почек у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения

Д. Г. БАЛАХНИН, И. И. ЧЕРМНЫХ, А. А. ИВКИН, Е. В. ГРИГОРЬЕВ, Д. Л. ШУКЕВИЧ

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Острое повреждение почек, ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством у детей – одно из наиболее частых осложнений послеоперационного периода, которое возникает в результате действия многообразных периоперационных факторов. Общепринятые критерии диагностики ОПП, с одной стороны, могут недооценивать частоту развития данного осложнения, с другой стороны – требуют верификации для применения в детской популяции. Использование в педиатрической практике маркеров повреждения почек сопряжено с рядом трудностей. Например, высокая вариабельность концентрации маркеров в зависимости от возраста осложняет интерпретацию результата, а у новорожденных детей в крови могут циркулировать материнские молекулы. В то же время, именно в кардиохирургической практике отмечена наибольшая значимость исследования маркеров ОПП у детей, что позволяет значительно ускорить диагностику этого осложнения и начало его терапии.

Ключевые слова: острое повреждение почек у детей, кардиохирургия, искусственное кровообращение.

Для цитирования: Балахнин Д. Г., Чермных И. И., Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л. Проблема диагностики острого повреждения почек у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 106–115. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-6-106-115.

The problem of the diagnosis of acute kidney injury in children operated under the conditions of artificial circulation

D. G. BALAKHNIN, I. I. CHERMNYKH, A. A. IVKIN, E. V. GRIGORYEV, D. L. SHUKEVICH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) associated with cardiac surgery in children is one of the most frequent complications of the postoperative period appearing due to various perioperative factors. Generally accepted criteria for the diagnosis of AKI, on the one hand, may underestimate the frequency of development of this complication, on the other hand, require verification for use in the pediatric population. The application of kidney injury markers in pediatric practice is associated with a number of difficulties. For example, the high variability of the concentration of markers depending on age complicates the interpretation of the result, and maternal molecules can circulate in the blood of newborns. At the same time, in the cardiac surgery practice, the greatest impact of the measurement of kidney injury markers in children has been noted, which allows significantly accelerate the diagnosis of this complication and the starting of its therapy.

Key words: acute kidney injury in children, cardiac surgery, artificial circulation

For citation: Balakhnin D. G., Chermnykh I. I., Ivkin A. A., Grigoryev E. V., Shukevich D. L. The problem of the diagnosis of acute kidney injury in children operated under the conditions of artificial circulation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 6, P. 106–115. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-6-106-115.

Для корреспонденции:

Дмитрий Геннадьевич Балахнин
E-mail: balakhnindm@mail.ru

Correspondence:

Dmitry G. Balakhnin
E-mail: balakhnindm@mail.ru

Введение

Острое повреждение почек, ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством (КХА-ОПП), является серьезным и частым осложнением операций на сердце, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК) [33]. Благодаря улучшению качества оказания медицинской помощи и увеличению ее доступности количество операций по поводу врожденных пороков сердца (ВПС) увеличивается с каждым годом. Закономерно наблюдается и рост абсолютного числа периоперационных осложнений, среди которых и педиатрическое КХА-ОПП. Развитие КХА-ОПП сопровождается повышением внутрибольничной заболеваемости и смертности, более длительной потребностью в ИВЛ и симпатомиметиках; в более тяжелых случаях возникает потребность в проведении перитонеального диализа (ПД) или заместительной почечной терапии (ЗПТ) [48]. Перечисленные фак-

торы сопровождаются увеличением длительности нахождения в отделении реанимации и общей продолжительности госпитализации, что увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения при лечении этих пациентов [3]. Кроме того, в случаях развития КХА-ОПП возникает риск формирования хронической болезни почек, что будет сопровождаться снижением качества жизни и ее продолжительности [49]. В то же время, своевременная диагностика повреждения почек по-прежнему остается серьезной задачей, в поисках эффективного решения которой предпринимаются все новые научные изыскания. У педиатрической когорты пациентов проблема диагностики послеоперационной почечной дисфункции стоит особенно остро в связи с рядом анатомо-физиологических особенностей у детей различных возрастных групп. Таким образом, ранняя диагностика КХА-ОПП является одним из главных вызовов современной детской кардиоанестезиологии.

В данном обзоре предлагаются к обсуждению современное состояние проблемы педиатрического КХА-ОПП, его эпидемиология и ключевые патологические механизмы формирования, представлены актуальные возможности клинической, лабораторной и инструментальной диагностики функции почек во время кардиохирургического вмешательства и после него.

Факторы риска и патофизиология КХА-ОПП у детей

Существует несколько подходов к коррекции ВПС у детей, которые определяются как анатомией порока сердца, так и индивидуальными особенностями ребенка. Многие виды ВПС требуют применения компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, а некоторые пороки сердца могут быть скорректированы эндоваскулярно, в условиях рентген-операционной. Обе процедуры сопровождаются внутривенным введением рентген-контрастных препаратов. Несмотря на то, что применение этих препаратов вызывает прямое повреждение почек, эндоваскулярные процедуры позволяют минимизировать уровень хирургической агрессии и выраженность системного воспалительного ответа, которые возникают при открытом вмешательстве на сердце и во время ИК, поэтому частота развития ОПП у этих детей ниже по сравнению с открытой хирургией ВПС и оценивается примерно в 10% [9].

Одновременно с этим, в группе ВПС, требующих открытого кардиохирургического вмешательства в условиях ИК, частота развития послеоперационной почечной дисфункции может достигать 30–50% [31].

По результатам ряда исследований, в предоперационном периоде наиболее значимыми факторами являлись: ранний возраст, меньший вес, большая сложность операции по шкале RACHS-II, цианотичный тип ВПС, легочная гипертензия, потребность в инотропных препаратах, простагландине E₁, ИВЛ и длительность нахождения в отделении реанимации интенсивной терапии (ОРИТ [50, 55]. Интраоперационно в наибольшей степени риск повреждения почек повышают такие факторы, как большая общая продолжительность операции, длительность ИК и пережатия аорты, применение циркуляторного ареста и гипотермии, большой объем трансфузии эритроцитарной массы, отсроченное закрытие грудной клетки.

Повреждение почек у детей с ВПС – многофакторный процесс со множеством независимых переменных. Ключевым звеном повреждения почек выступает развитие синдрома системного воспалительного ответа, который в той или иной мере возникает при всех операциях с искусственным кровообращением [13]. Компенсаторный противовоспалительный синдром, формирующийся позднее, приводит к повышению частоты послеоперационных инфекционных осложнений, терапия которых

может включать применение нефротоксичных антибактериальных препаратов. А развитие сепсиса может изменять характеристики перфузии почек. Таким образом, ИК-ССВО, компенсаторная депрессия иммунитета и развитие инфекции независимо могут приводить к развитию КХА-ОПП у детей [12].

Перед началом ИК все магистрали для циркуляции крови, оксигенатор и выносные ловушки должны быть тщательно заполнены раствором первичного заполнения. У новорожденных детей и младенцев к коллоидно-кристаллоидной смеси растворов объема первичного заполнения обязательно добавляются эритроцитсодержащие компоненты донорской крови [1]. С одной стороны, это позволяет снизить выраженность гемодилюции, которая изолированно выступает повреждающим фактором за счет снижения кислородной емкости крови, с другой стороны – увеличивает общий объем трансфузии. Также гемодилюция занижает концентрацию сывороточного креатинина, что может приводить к несвоевременной диагностике темпа его прироста и к недооценке частоты развития КХА-ОПП [26]. Любая процедура ИК сопровождается гемолизом [36], который также вносит вклад в развитие КХА-ОПП [51]. Высвобождающийся при гемолизе свободный гемоглобин окисляется, вступает в реакцию с эндогенным оксидом азота (II), и формирует метгемоглобин. Результатом указанных взаимодействий является эндотелиальная дисфункция и вазоконстрикция за счет потребления оксида азота (II). Кроме того, метгемоглобин оказывает непосредственное тубулярное повреждение, что в дальнейшем также может приводить к почечной дисфункции [25]. Насыщение кислородом крови, проходящей через оксигенатор, может сопровождаться гипероксией и прямым цитотоксическим эффектом формирующихся активных форм кислорода в условиях относительной недостаточности антиоксидантных систем и последующей митохондриальной дисфункции. Активированные нейтрофильные гранулоциты повреждают гликокаликс эндотелия, что сопровождается снижением активности супероксиддисмутазы и нарушению инактивации активных форм кислорода [27, 40]. Избыток активных форм кислорода вызывает оглушение миокарда [54], нарушение регуляции сосудистого тонуса и разрушение клеток, что сопровождается дополнительной продукцией цитокинов. Влияние длительности операции, длительности ИК и пережатия аорты, глубокой и умеренной гипотермии на развитие КХА-ОПП можно объяснить более длительным существованием факторов, перечисленных ранее [50, 55].

Таким образом, множество существующих одномоментно или последовательно сменяющих друг друга факторов, оказывающих повреждающее действие на паренхиму почек, почти всегда приводит к почечной дисфункции той или иной степени, которая может иметь клиническую значимость и оказывать серьезное влияние на течение

послеоперационного периода у детей с ВПС и исходы оперативного лечения.

Диагностика КХА-ОПП у детей

Наиболее широкое клиническое применение в диагностике повреждения почек имеют шкальные системы оценки, основанные на определении концентрации сывороточного креатинина и почасового темпа диуреза. В педиатрической практике степень повреждения почек можно оценить по модифицированным шкалам *pRIFLE*, *KDIGO* и *AKIN* [14, 43] (табл. 1). Все шкалы хорошо коррелируют с частотой ОПП [37], однако *pRIFLE* показала себя более чувствительной шкалой для определения легких степеней повреждения почек, особенно у младенцев [32], а *KDIGO* лучше отражала частоту потребности в ЗПТ и смертности [47]. В то же время концентрация сывороточного креатинина значимо увеличивается лишь после снижения функции почек примерно вдвое, а у новорожденных детей циркулирует материнский креатинин, что затрудняет оценку динамики его концентрации во времени. Темп диуреза может не отражать субклиническую форму ОПП, которая не сопровождается олигурией. Указанные факторы предопределили начало поиска ранних и чувствительных лабораторно-инструментальных методов исследования почечной функции, которые позволили бы выполнить своевременное профилактическое вмешательство.

Одним из инструментальных методов оценки перфузии почек у детей является *NIRS* (near infrared spectroscopy) [41]. Метод позволяет в постоянном режиме отслеживать насыщение гемоглобина кислородом в микроциркуляторном русле, отражая таким образом состояние перфузии паренхимы почек. Неоспоримыми преимуществами метода являются его неинвазивность и способность к детекции и отображению гипоперфузии почек в режиме реального времени, что позволяет в кратчайшие сроки воздействовать на улучшение кровотока в почках и снизить риск развития их повреждения. Также УЗИ-оценка почечного кровотока в режиме реального времени обладает прогностической значимостью в отношении развития повреждения почек, однако метод является оператор-зависимым, технически сложен, как правило, требует привлечения специалиста функциональной диагностики, что дополнительно удорожает и усложняет возможность его использования [12]. Метод измерения напряжения кислорода в моче как косвенного индикатора доставки кислорода тканям почки также позволяет в постоянном режиме оценивать перфузию почек путем установки фиброоптического зонда в мочевого пузыря через уретральный катетер. Метод также требует материальных затрат, сопряжен с дополнительной нагрузкой на специалиста и не может применяться у новорожденных детей. Напряжение кислорода в моче может быть измерено лабораторными методами с использованием газо-

анализатора, что является более доступной, простой и относительно дешевой альтернативой [4].

Другими лабораторными показателями, ассоциированными с повреждением почек, являются обнаружение клеток канальцевого эпителия почек и гиалиновых цилиндров при микроскопии мочи, которые позволяют выполнить относительно раннюю диагностику повреждения почек [19]. Также кислая реакция мочи ($\text{pH} \leq 5,5$) характерна для тяжелого ОПП и сопровождается увеличением частоты заболеваемости и смертности после некоторых кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов [46], что может иметь прогностическую значимость и в детской популяции.

Наиболее активно исследуемыми лабораторными показателями почечной дисфункции являются маркеры повреждения почек. Разработаны топическая и патофизиологическая классификации маркеров повреждения почек. Согласно топической классификации выделяют маркеры повреждения клубочков (альбумин, цистатин С), канальцев (*NGAL*, *KIM-1*, *L-FABP*, *IL-18*), собирательных трубочек и петли Генле. В соответствии с патофизиологической классификацией выделяют маркеры снижения функции почек (креатинин, цистатин С), маркеры структурного и клеточного повреждения почек (*NGAL*, *KIM-1*, *L-FABP*), ареста клеточного цикла (*TIMP-2*, *IGWBP7*), а также маркеры оксидативного стресса, маркеры иммунного ответа, маркеры фиброза и апоптоза.

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *NGAL*) является белком, синтезируемым нейтрофилами и эпителием дистальных отделов почечных канальцев в ответ на воспаление и ишемию. Принимая во внимание одновременное существование различных источников синтеза *NGAL*, оценка его концентрации в крови может не точно отражать степень повреждения почек, поскольку до 90% *NGAL* плазмы представлено изоформами нейтрофильного происхождения (45 кДа и 145 кДа) [39]. Таким образом, оценивать изменение концентрации *NGAL* в крови необходимо с поправкой на выраженность активации нейтрофилов в каждом конкретном случае, что может быть затруднительно в связи с необходимостью дополнительной оценки концентрации лактоферрина [24]. Несколько исследований, посвященных проблеме ОПП в педиатрии, показали, что изменение концентрации *NGAL* в моче способно указать на развитие почечной дисфункции до изменения концентрации сывороточного креатинина и СКФ [44]. Также необходимо рассмотреть время исследования концентрации *NGAL*. Известно, что его концентрация значимо увеличивается уже через 2 часа после аффекта (в случае кардиохирургии – через 2 часа после начала искусственного кровообращения), достигает пика через 6–12 часов и затем мало изменяется на протяжении как минимум 48 часов [30].

Молекула повреждения почек-1 (*kidney injury molecule 1*, *KIM-1*), является трансмембранным

Таблица 1. Сравнение критериев, используемых в шкалах pRIFLE, AKIN, pKDIGO и nKDIGO

Table 1. Comparison of criteria used in pRIFLE, AKIN, pKDIGO and nKDIGO scales

Классификация	Стадия	Критерий по сывороточному креатинину		Критерий по темпу диуреза	
pRIFLE	Risk	Снижение СКФ более, чем на 25%		0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 8 часов	
	Injury	Снижение СКФ более, чем на 50%		0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 16 часов	
	Failure	Снижение СКФ более, чем на 75% или снижение СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м²		0,3 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов	
	Loss	Длительность Failure более 4 недель			
	ESDR	Длительность Failure более 3 месяцев			
AKIN	1	Увеличение креатинина сыворотки в 1,5–1,9 раз от исходного уровня или повышение более, чем на 26,5 мкмоль/л)		0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 6 часов	
	2	Увеличение креатинина сыворотки в 2,0–2,9 раз от исходного уровня		0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 12 часов	
	3	Увеличение креатинина сыворотки в 3,0 и более раз от исходного уровня или повышение более, чем на 353,6 мкмоль/л с резким ростом как минимум на 46,2 мкмоль/л)		0,3 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов	
KDIGO		Неонатальные критерии	Педиатрические критерии	Неонатальные критерии	Педиатрические критерии
	1	Увеличение креатинина сыворотки в 1,5–1,9 раз от исходного уровня в течение 7 дней или повышение более, чем на 26,5 мкмоль/л за 48 часов	Увеличение креатинина сыворотки в 1,5–1,9 раз от исходного уровня в течение 7 дней или повышение более, чем на 26,5 мкмоль/л за 48 часов	0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ – 1 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 24 часов	0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 6–12 часов
	2	Увеличение креатинина сыворотки в 2,0–2,9 раз от исходного уровня	Увеличение креатинина сыворотки в 2,0–2,9 раз от исходного уровня	0,3 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ – 0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 24 часов	0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 12 часов
	3	Увеличение креатинина сыворотки в 3,0 и более раз от исходного уровня или повышение более, чем на 221,0 мкмоль/л или начало ЗПТ	Увеличение креатинина сыворотки в 3,0 и более раз от исходного уровня или повышение более, чем на 353,6 мкмоль/л или начало ЗПТ или снижение СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м2	Менее 0,3 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 24 часов	0,3 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

белком, который в норме почти не определяется в ткани почек, но экспрессия которого крайне высока у животных моделей повреждения почек и в исследованиях ОПП у людей [28]. Повышение концентрации КИМ-1 также раньше, чем креатинин, указывает на формирование ОПП, может предсказать необходимость проведения методов ЗПТ и ассоциировано с повышенной смертностью у детей с повреждением почек [8].

Белок, связывающий жирные кислоты, печеночного типа (liver-type fatty acid binding protein, L-FABP) также может применяться в качестве маркера 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. По результатам исследований, пик концентрации L-FABP в моче приходится на промежуток времени от 4 до 6 часов после начала искусственного кровообращения, что опережает креатинин по времени диагностики повреждения почек [17, 29]. Повышение концентрации L-FABP также ассоциировано с увеличением длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации [53].

Цистатин-С (cystatin-C, CysC) является белком, который синтезируется всеми клетками организма, за исключением безъядерных, и характеризу-

ется постоянством скорости синтеза. Важной особенностью цистатина является независимость его концентрации от пола и мышечной массы, кроме того, его концентрация почти не изменяется и при воспалительных процессах. Указанные свойства позволяют использовать CysC в качестве альтернативы креатинину. Исследование M. A. Hazle et al. продемонстрировало, что концентрация цистатина в моче значительно повышается через 24 часа после начала искусственного кровообращения и может являться предиктором негативных исходов (потребность в ЗПТ, увеличение длительности ИВЛ и госпитализации, смерть) у детей до 6 месяцев [23]. В то же время исследования сывороточной концентрации цистатина С показали разнонаправленные изменения его концентрации через 6 и 12 часов после операции, что затрудняет интерпретацию результатов [56].

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 [11]. Увеличение концентрации IL-18 как в плазме, так и в моче значительно увеличивается через 6–12 часов после операции и может свидетельствовать о развитии ОПП и также связано с увеличением

Таблица 2. Верхняя граница 95 перцентиля концентрации биомаркеров в моче у детей разного возраста и половой принадлежности**Table 2. Upper limit of 95 percentile concentration of biomarkers in urine in children of different ages and genders**

Биомаркер	Предел 95-го перцентиля									
	Возраст									
	3–5 лет		5–10 лет		10–15 лет		15–18 лет		В среднем в популяции	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
NGAL, нг/мл	26,1	52,2	10,9	139,5	25,5	72,3	50	138,6	28,3	73,1
IL-18, пг/мл	78,3	100,5	41,7	79	58,5	111,1	71,2	273,1	56,1	104,5
KIM-1, пг/мл	983,7	1291,7	1276,6	1212,9	1156,6	1103,5	1877,3	1934,5	1298,4	1444,7
L-FABP, нг/мл	49,4	41,4	15,5	13,5	13,7	13,3	10,5	6,7	15,5	18,6

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), IL-18 – интерлейкин-18 (interleukin-18), KIM-1 – молекула повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1), L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеночного типа (liver-type fatty acid binding protein), М – мужской пол, Ж – женский пол.

Таблица 3. Оптимальное время отбора материала и точка отсечки концентрации биомаркера с наилучшими предиктивными характеристиками**Table 3. Optimal material selection time and cut-off point of the biomarker concentration with the best predictive characteristics**

Биомаркер	Материал	Время отбора пробы	Источник	Точка отсечки концентрации	
				До 28 дней жизни	Старше 28 дней жизни
NGAL, нг/мл	Плазма	2 часа	C. D. Krawczeski et al. [30]	100	50
	Моча	2 часа		185	
		2 часа	J. H. Greenberg et al. [21]	185	50
		2 часа	M. Bennett et al. [7]	100	
		3 часа	M. F. Alcaraz et al. [4]	75	
		2 часа	M. Cantinotti et al. [10]	50	
			J. Mishra et al. [35]		
		4 часа	J. Zheng et al. [57]	54	
		поступление в ОРИТ	F. Yoneyama et al. [53]	40	
		4 часа			70
IL-18, пг/мл	Моча	2 часа	F. I. Fadel et al. [18]	100	
		2 часа	C. Dent et al. [16]	150	
		4 часа	J. Zheng et al. [57]	49	
		6 часа	J. H. Greenberg et al. [21]	362	
KIM-1, пг/мл	Моча	12 часа	C. P. Parikh et al. [38]	234	
		6 часа	J. H. Greenberg et al. [21]	0,99	
L-FABP, нг/мл	Моча	6 часа	C. T. M. B. Cavalcante et al. [11]	69,1	
		поступление в ОРИТ	F. Yoneyama et al. [53]	90	
		4 часа		155	
TIMP2x IGFBP7	Моча	4 часа	C. T. M. B. Cavalcante et al. [11]	0,47	

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), IL-18 – интерлейкин-18 (interleukin-18), KIM-1 – молекула повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1), L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеночного типа (liver-type fatty acid binding protein), тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7 (insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP7).

длительности ИВЛ, потребности в ЗПТ и смертности [20].

Тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7 (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. По результатам исследования M. Meersch et al. [34], повышение концентрации [TIMP-2]x[IGFBP7] в

моче является специфичным, чувствительным методом и хорошо предсказывает ОПП у детей.

Наряду с упомянутыми выше преимуществами биомаркеров над креатинином, существенными их недостатками являются зависимость от возраста и пола ребенка, не полностью изученная характеристика кривой концентрации во времени и референсные интервалы, а также относительно высокая стоимость исследований, что серьезно ограничивает их применение в рутинной клинической практике. Кроме того, концентрация NGAL и KIM-1 изменяется в зависимости от приема антибактериальных

препаратов [2], что дополнительно осложняет интерпретацию результатов их измерений, учитывая обязательную периоперационную антибиотикопрофилактику, которая назначается кардиохирургическим пациентам.

При прогнозировании острого повреждения почек на основании концентрации биомаркеров возникает проблема неполной определенности границ нормального диапазона их концентрации. С одной стороны, каждое из проведенных исследований использует в своем анализе группу сравнения, с другой стороны, группу сравнения составляют дети, подвергнувшиеся факторам риска развития повреждения почек, но не продемонстрировавшие признаков почечной дисфункции. Исследование M. R. Bennett et al. [6], включавшее здоровых детей, не подвергавшихся факторам риска развития повреждения почек, проводилось с целью определения нормальных значений биомаркеров, результаты которого представлены в табл. 2.

Некоторые исследования предиктивной способности биомаркеров не обнаруживали связи изменения их концентрации с развитием повреждения почек. При сравнении их с другими исследованиями было обнаружено, что важным фактором является время отбора материала для исследования. В табл. 3 перечислены биомаркеры, оптимальное время отбора материала и точка отсечки концентрации биомаркера, характеризующаяся оптимальными характеристиками чувствительности и специфичности по результатам исследований.

Также стоит отметить попытки предсказать неблагоприятные исходы у детей после кардиохирургических вмешательств, такие как ОПП, требующее диализа, и смерть на основании изменений концентрации биомаркеров. Так, в мета-анализе M. Haase et al. [22] выявлено значение 278 нг/мл для NGAL, в другой работе, посвященной гемолитико-уремическому синдрому у детей, предлагается более жесткая граница в 200 нг/мл [45].

Заключение

Проблема КХА-ОПП является одним из важнейших вызовов детской кардиореаниматологии в связи с ее значимым влиянием как на течение раннего послеоперационного периода, так и на отдаленные исходы. Несмотря на понимание общих механизмов повреждения почек во время ИК, все еще остаются не полностью изученными некоторые патогенетические взаимодействия, которые потенциально могут послужить как источником новых биомаркеров, так и выступить в качестве цели для терапии. В то время как наиболее широко используемыми критериями для диагностики КХА-ОПП являются креатинин и темп диуреза, даже после модификации шкал и валидации их для применения в клинических подразделениях педиатрического профиля остаются сложности при интерпретации результатов. Кроме того, вопрос своевременности выявления повреждения почек по-прежнему актуален. Использование биомаркеров позволяет значительно сократить время, необходимое для диагностики и начала терапии почечной дисфункции у детей, но требует значительно более серьезных экономических затрат и в настоящий момент мало применимо в повседневной клинической практике. Таким образом, несмотря на высокую актуальность вопроса, проблема диагностики повреждения почек у детей по-прежнему остается открытой. На настоящий момент продолжается научный поиск новых инструментальных и лабораторных диагностических опций, которые позволили бы с одной стороны ускорить выявление и лечение детей с КХА-ОПП, с другой стороны, не требовали бы значительных финансовых вложений со стороны системы здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л. и др. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 30–37. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
2. Никитин Е. Ю., Дроздов В. Н., Выжигина М. А. и др. Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 44–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-44-51.
3. Полушин Ю. С., Древал Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
4. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? // *Egyptian Journal of Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 43–49. DOI: 10.1080/11101849.2021.187868.

REFERENCES

1. Borisenko D. V., Ivkin A. A., Shukevich D. L. et al. The effect of erythrocyte-containing donor blood components in the priming of the cardiopulmonary bypass circuit on the development of systemic inflammation during correction of congenital heart defects in children. *General Reanimatology*, 2022, vol. 18, no. 3, pp. 30–37. (In Russ.)
2. Nikitin E. Yu., Drozdov V. N., Vyzhigina M. A. et al. Prospects for the use of NGAL and KIM-1 for the diagnosis of acute kidney injury in patients receiving antibacterial therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 44–51. (In Russ.)
3. Polushin Y. S., Dreval R. O., Zabolina A. N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods of renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 7–20. (In Russ.)
4. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 2021, vol. 37, no. 1, pp. 43–49. DOI: 10.1080/11101849.2021.187868.

5. Alcaraz A. J., Gil-Ruiz M. A., Castillo A. et al. Postoperative neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 121–130. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000034.
6. Bennett M. R., Nehus E., Haffner C. et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 677–685. DOI: 10.1007/s00467-014-2989-y.
7. Bennett M., Dent C. L., Ma Q., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 665–673. DOI: 10.2215/CJN.04010907.
8. Borchert E., de la Fuente R., Guzmán A. M. et al. Biomarkers as predictors of renal damage in neonates undergoing cardiac surgery // *Perfusion*, – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 825–831. DOI: 10.1177/0267659120968377.
9. Cantais A., Hammouda Z., Mory O. et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study // *Pediatric Nephrology*. – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 1355–1362. DOI: 10.1007/s00467-016-3313-9.
10. Cantinotti M., Storti S., Lorenzoni V. et al. The combined use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and brain natriuretic peptide improves risk stratification in pediatric cardiac surgery // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 2009–2017. DOI: 10.1515/ccml-2012-0125.
11. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 61–78. DOI: 10.1007/s00467-021-05094-9.
12. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker // *Journal of clinical anesthesia*. – 2020. – Vol. 61. – P. 109626. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109626.
13. Cho H. Pediatric hemodialysis // *Childhood Kidney Diseases*. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 69–74. DOI: 10.3339/jkspn.2020.24.2.69.
14. Cho M. H. Pediatric acute kidney injury: focusing on diagnosis and management // *Childhood Kidney Diseases*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 19–26. DOI: 10.3339/jkspn.2020.24.1.19.
15. Datt V., Wadhwa R., Sharma V. et al. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management // *Journal of cardiac surgery*. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. 3749–3760. DOI: 10.1111/jocs.15805.
16. Dent C. L., Ma Q., Dastrala S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study // *Critical care (London, England)*. – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. R127. DOI: 10.1186/cc6192.
17. Dong L., Ma Q., Bennett M. et al. Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass // *Pediatric Nephrology*. – 2017. – Vol. 32, № 12. – P. 2351–2360. DOI: 10.1007/s00467-017-3748-7.
18. Fadel F. I., Abdel Rahman A. M., Mohamed M. F. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery // *Archives of medical science: AMS*. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 250–255. DOI: 10.5114/aoms.2012.28552.
19. Goldani J. C., Poloni J. A., Klaus F. et al. Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 18–23. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0133.
20. Greenberg J. H., Zappitelli M., Jia Y. et al. Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 1549–1556. DOI: 10.1681/ASN.2017090989.
21. Greenberg J. H., Parikh C. R. Biomarkers for diagnosis and prognosis of AKI in children: one size does not fit all // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. 1551–1557. DOI: 10.2215/CJN.12851216.
22. 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 // *American Journal of Kidney Disease*. – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 1012–1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
23. Hazle M. A., Gajarski R. J., Aiyagari R. et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age // *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 146, № 4. – P. 861–867. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.012.
5. Alcaraz A.J., Gil-Ruiz M.A., Castillo A. et al. Postoperative neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 121–130. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000034.
6. Bennett M.R., Nehus E., Haffner, C. et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2015, vol. 30, no. 4, pp. 677–685. DOI: 10.1007/s00467-014-2989-y.
7. Bennett M., Dent C.L., Ma Q., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2008, vol. 3, no. 3, pp. 665–673. DOI: 10.2215/CJN.04010907.
8. Borchert E., de la Fuente R., Guzmán A.M., et al. Biomarkers as predictors of renal damage in neonates undergoing cardiac surgery. *Perfusion*, 2021, vol. 36, no. 8, pp. 825–831. DOI: 10.1177/0267659120968377.
9. Cantais A., Hammouda Z., Mory O. et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study. *Pediatric Nephrology*, 2016, vol. 31, no. 8, pp. 1355–1362. DOI: 10.1007/s00467-016-3313-9.
10. Cantinotti M., Storti S., Lorenzoni V. et al. The combined use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and brain natriuretic peptide improves risk stratification in pediatric cardiac surgery. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2012, vol. 50, no. 11, pp. 2009–2017. DOI: 10.1515/ccml-2012-0125.
11. Cavalcante C.T.M.B., Cavalcante M.B., Castello Branco K.M.P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 61–78. DOI: 10.1007/s00467-021-05094-9.
12. Cherry A.D., Hauck J.N., Andrew B.Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker. *Journal of clinical anesthesia*, 2020, vol. 61, pp. 109626. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109626.
13. Cho H. Pediatric hemodialysis. *Childhood Kidney Diseases*, 2020, vol. 24, no. 2, pp. 69–74. DOI: 10.3339/jkspn.2020.24.2.69.
14. Cho M.H. Pediatric acute kidney injury: focusing on diagnosis and management. *Childhood Kidney Diseases*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 19–26. DOI: 10.3339/jkspn.2020.24.1.19.
15. Datt V., Wadhwa R., Sharma V. et al. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *Journal of cardiac surgery*, 2021, vol. 36, no. 10, pp. 3749–3760. DOI: 10.1111/jocs.15805.
16. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Critical care (London, England)*, 2007, vol. 11, no. 6, pp. R127. DOI: 10.1186/cc6192.
17. Dong L., Ma Q., Bennett M. et al. Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Pediatric Nephrology*, 2017, vol. 32, no. 12, pp. 2351–2360. DOI: 10.1007/s00467-017-3748-7.
18. Fadel F.I., Abdel Rahman A.M., Mohamed M.F. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Archives of medical science: AMS*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 250–255. DOI: 10.5114/aoms.2012.28552.
19. Goldani J.C., Poloni J.A., Klaus F. et al. Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 2020, vol. 42, no. 1, pp. 18–23. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0133.
20. Greenberg J.H., Zappitelli M., Jia Y. et al. Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, vol. 29, no. 5, pp. 1549–1556. DOI: 10.1681/ASN.2017090989.
21. Greenberg J.H., Parikh C.R. Biomarkers for diagnosis and prognosis of AKI in children: one size does not fit all. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2017, vol. 12, no. 9, pp. 1551–1557. DOI: 10.2215/CJN.12851216.
22. 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. *American Journal of Kidney Disease*, 2009, vol. 54, no. 6, pp. 1012–1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
23. Hazle M.A., Gajarski R.J., Aiyagari R. et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 146, no. 4, pp. 861–867. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.012.

24. Hoenderdos K., Lodge K. M., Hirst R. A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.
25. Hu J., Rezoagli E., Zadek F. et al. Free hemoglobin ratio as a novel biomarker of acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial // *Anesthesia and analgesia*. – 2021 – Vol. 132, № 6. – P. 1548–1558. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005381.
26. Jiang W., Teng J., Xu J. et al. Dynamic predictive scores for cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, № 8. – P. e003754. DOI: 10.1161/JAHA.116.003754.
27. Jordan J., Zhao Z., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischaemia-reperfusion injury // *Cardiovascular Research*. – 1999. – Vol. 43, № 4. – P. 860–878.
28. Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E. E. et al. Do serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? // *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. – 2017 – Vol. 37, № 1. – P. 73–76. DOI: 10.1038/jp.2016.169.
29. Khan M. B., Naseem T., Wazir H. D. et al. Association of liver fatty acid binding protein with acute kidney injury in paediatric patients after cardiac surgery // *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. – 2022 – Vol. 34, Suppl 1, № 3. – P. 602–607. DOI: 10.55519/JAMC-03-S1-9023.
30. Krawczeski C. D., Woo J. G., Wang Y. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass // *The Journal of pediatrics*, – 2011 – Vol. 158, № 6. – P. 1009–1015. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.12.057.
31. Krawczeski C. D. Cardiopulmonary bypass and AKI: AKI Is Bad, so let's get beyond the diagnosis // *Frontiers in Pediatrics*. – 2019 – Vol. 7. – P. 492. DOI: 10.3389/fped.2019.00492.
32. Lex D. J., Tóth R., Cserép Z. et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients // *The Annals of thoracic surgery*. – 2014 – Vol. 97, № 1. – P. 202–210. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.014.
33. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L. N. et al. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children // *Pediatric Nephrology*. – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 659–665. DOI: 10.1007/s00467-021-05179-5.
34. 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 – Vol. 9, № 3. – P. e93460. DOI: 10.1371/journal.pone.0093460.
35. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet (London, England)*. – 2005. – Vol. 365, № 9466. – P. 1231–1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
36. Mlejnsky F., Klein A. A., Lindner J. et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy // *Perfusion*. – 2015. – Vol. 30, № 7. – P. 520–528. DOI: 10.1177/0267659114553283.
37. Nahum E., Kadmon G., Kaplan E. et al. Prevalence of acute kidney injury after liver transplantation in children: Comparison of the pRIFLE, AKIN, and KDIGO criteria using corrected serum creatinine // *Journal of Critical Care*. – 2019. – Vol. 50, P. 275–279. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.01.010.
38. Parikh C. R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney international*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 199–203. DOI: 10.1038/sj.ki.5001527.
39. Passov A., Petäjä L., Pihlajoki M. et al. The origin of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiac surgery // *BMC Nephrology*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 182. DOI: 10.1186/s12882-019-1380-4.
40. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischaemia // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 17. – P. 1896–1906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852.
41. Ruf B., Bonelli V., Balling G. et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 27. DOI: 10.1186/s13054-015-0760-9.
42. Sanderson K. R., Harshman L. A. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. // *Current opinion in pediatrics*. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 360–366. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000894.
43. Srinivasa S., Reshmavathi V., Srividya G. S. A comparison of pRIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in pediatric intensive care unit patients // *International Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 398–402. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20161022.
24. Hoenderdos K., Lodge K.M., Hirst R.A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 11, pp. 1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.
25. Hu J., Rezoagli E., Zadek F. et al. Free hemoglobin ratio as a novel biomarker of acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Anesthesia and analgesia*, 2021, vol. 132, no. 6, pp. 1548–1558. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005381.
26. Jiang W., Teng J., Xu J. et al. Dynamic predictive scores for cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Journal of the American Heart Association*, 2016, vol. 5, no. 8, pp. e003754. DOI: 10.1161/JAHA.116.003754.
27. Jordan J., Zhao Z., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 1999, vol. 43, no. 4, pp. 860–878.
28. Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E.E. et al. Do serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 2017, vol. 37, no. 1, pp. 73–76. DOI: 10.1038/jp.2016.169.
29. Khan M.B., Naseem T., Wazir H.D. et al. Association of liver fatty acid binding protein with acute kidney injury in paediatric patients after cardiac surgery. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 2022, vol. 34, suppl 1, no. 3, pp. 602–607. DOI: 10.55519/JAMC-03-S1-9023.
30. Krawczeski C.D., Woo J.G., Wang Y. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *The Journal of pediatrics*, 2011, vol. 158, no. 6, pp. 1009–1015. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.12.057.
31. Krawczeski C.D. Cardiopulmonary Bypass and AKI: AKI Is Bad, So Let's Get Beyond the Diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, vol. 7, no. 492. DOI: 10.3389/fped.2019.00492.
32. Lex D. J., Tóth R., Cserép Z. et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *The Annals of thoracic surgery*, 2014, vol. 97, no. 1, pp. 202–210. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.014.
33. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L.N. et al. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatric Nephrology*, 2022, vol. 37, no. 3, pp. 659–665. DOI: 10.1007/s00467-021-05179-5.
34. 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, vol. 9, no. 3, pp. e93460. DOI: 10.1371/journal.pone.0093460.
35. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet (London, England)*, 2005, vol. 365, no. 9466, pp. 1231–1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
36. Mlejnsky F., Klein A.A., Lindner J. et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion*, 2015, vol. 30, no. 7, pp. 520–528. DOI: 10.1177/0267659114553283.
37. Nahum E., Kadmon G., Kaplan E. et al. Prevalence of acute kidney injury after liver transplantation in children: Comparison of the pRIFLE, AKIN, and KDIGO criteria using corrected serum creatinine. *Journal of Critical Care*, 2019, vol. 50, pp. 275–279. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.01.010.
38. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international*, 2006, vol. 70, no. 1, pp. 199–203. DOI: 10.1038/sj.ki.5001527.
39. Passov A., Petäjä L., Pihlajoki M. et al. The origin of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiac surgery. *BMC Nephrology*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 182. DOI: 10.1186/s12882-019-1380-4.
40. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischaemia. *Circulation*, 2007, vol. 116, no. 17, pp. 1896–1906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852.
41. Ruf B., Bonelli V., Balling G. et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Critical Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 27. DOI: 10.1186/s13054-015-0760-9.
42. Sanderson K.R., Harshman L.A. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. *Current opinion in pediatrics*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 360–366. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000894.
43. Srinivasa S., Reshmavathi V., Srividya G.S. A comparison of pRIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in pediatric intensive care unit patients. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 2016, vol. 3, no. 2, pp. 398–402. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20161022.

44. Tabel Y., Elmas A., Ipek S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants // *American journal of perinatology*. – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 167–174. DOI: 10.1055/s-0033-1343770.
45. Trachtman H., Christen E., Cnaan A. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: A novel marker of renal injury // *Pediatric Nephrology*. – 2006. – Vol. 21, № 72. – P. 989–994. DOI: 10.1007/s00467-006-0146-y.
46. Tumer N. B., Tekeli K. A., Gunaydin S. Preoperative urinary pH is associated with acute kidney injury after cardiac surgery in non-diabetic patients // *The Heart Surgery Forum*. – 2019. – Vol. 22, № 6. – P. 456–461. DOI: 10.1532/hsf2509.
47. Ueno K., Seki S., Shiokawa N. et al. Validation of acute kidney injury according to the modified KDIGO criteria in infants after cardiac surgery for congenital heart disease // *Nephrology (Carlton)*. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 294–300. DOI: 10.1111/ncp.13240.
48. Van den Eynde J., Rotbi H., Gewillig M. et al. In-hospital outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 733744. DOI: 10.3389/fped.2021.733744.
49. Van den Eynde J., Salaets T., Louw J. J. et al. Persistent markers of kidney injury in children who developed acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective cohort study // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. e024266. DOI: 10.1161/JAHA.121.024266.
50. Van den Eynde J., Delpire B., Jacquemyn X. et al. Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 509–519. DOI: 10.1007/s00467-021-05297-0.
51. Vermeulen W. I. C., de Wit N. C., Sertorio J. T. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Frontiers in physiology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 340. DOI: 10.3389/fphys.2014.00340.
52. Xu P. X., Lou J. S., Miao C. H. et al. Gene expression profiling reveals the defining features of monocytes from septic patients with compensatory anti-inflammatory response syndrome // *The Journal of Infection*. – 2012. – Vol. 65, № 5. – P. 380–391. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.08.001.
53. Yoneyama F., Okamura T., Takigiku K. et al. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery // *Pediatric cardiology*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 695–702. DOI: 10.1007/s00246-019-02280-3.
54. Young R. W. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery // *The Journal of Extra-corporeal Technology*. – 2012. – Vol. 44, № 4. – P. 241–249.
55. Zappitelli M. Preoperative prediction of acute kidney injury--from clinical scores to biomarkers // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1173–1182. DOI: 10.1007/s00467-012-2355-x.
56. Zheng J. Y., Xiao Y. Y., Yao Y. et al. Is serum cystatin C an early predictor for acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children? // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 29, № 9. – P. 494–499. DOI: 10.1016/j.kjms.2013.01.004.
57. Zheng J., Xiao Y., Yao Y. et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children // *Pediatric cardiology*. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 880–886. DOI: 10.1007/s00246-012-0563-6.
44. Tabel Y., Elmas A., Ipek S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants. *American journal of perinatology*, 2014, vol. 31, no. 2, pp. 167–174. DOI: 10.1055/s-0033-1343770.
45. Trachtman H., Christen E., Cnaan A. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: A novel marker of renal injury. *Pediatric Nephrology*, 2006, vol. 21, no. 72, pp. 989–994. DOI: 10.1007/s00467-006-0146-y.
46. Tumer N.B., Tekeli K.A., Gunaydin S. Preoperative urinary pH is associated with acute kidney injury after cardiac surgery in non-diabetic patients. *The Heart Surgery Forum*, 2019, vol. 22, no. 6, pp. 456–461. DOI: 10.1532/hsf2509.
47. Ueno K., Seki S., Shiokawa N. et al. Validation of acute kidney injury according to the modified KDIGO criteria in infants after cardiac surgery for congenital heart disease. *Nephrology (Carlton)*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 294–300. DOI: 10.1111/ncp.13240.
48. Van den Eynde J., Rotbi H., Gewillig M. et al. In-Hospital Outcomes of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, vol. 9, pp. 733744. DOI: 10.3389/fped.2021.733744.
49. Van den Eynde J., Salaets T., Louw J.J. et al. Persistent markers of kidney injury in children who developed acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Heart Association*, 2022, vol. 11, no. 7, pp. e024266. DOI: 10.1161/JAHA.121.024266.
50. Van den Eynde J., Delpire B., Jacquemyn X. et al. Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2022, vol. 37, no. 3, pp. 509–519. DOI: 10.1007/s00467-021-05297-0.
51. Vermeulen W.I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Frontiers in physiology*, 2014, vol. 5, pp. 340. DOI: 10.3389/fphys.2014.00340.
52. Xu P.X., Lou J.S., Miao C.H. et al. Gene expression profiling reveals the defining features of monocytes from septic patients with compensatory anti-inflammatory response syndrome. *The Journal of Infection*, 2012, vol. 65, no. 5, pp. 380–391. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.08.001.
53. Yoneyama F., Okamura T., Takigiku K. et al. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery. *Pediatric cardiology*, 2020, vol. 41, no. 4, pp. 695–702. DOI: 10.1007/s00246-019-02280-3.
54. Young R.W. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery. *The Journal of Extra-corporeal Technology*, 2012, vol. 44, no. 4, pp. 241–249.
55. Zappitelli M. Preoperative prediction of acute kidney injury--from clinical scores to biomarkers. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2013, vol. 28, no. 8, pp. 1173–1182. DOI: 10.1007/s00467-012-2355-x.
56. Zheng J.Y., Xiao Y.Y., Yao Y. et al. Is serum cystatin C an early predictor for acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children? *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2013, vol. 29, no. 9, pp. 494–499. DOI: 10.1016/j.kjms.2013.01.004.
57. Zheng J., Xiao Y., Yao Y. et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatric cardiology*, 2013, vol. 34, no. 4, pp. 880–886. DOI: 10.1007/s00246-012-0563-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6,
тел.: 8 (3842) 64-46-24

Балахнин Дмитрий Геннадьевич

младший научный сотрудник лаборатории
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии
критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.
E-mail: balakhnindm@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases,
6, Sosnovy rd, Kemerovo, 650002, Russia,
tel.: +7 (3842) 64-46-24

Balakhnin Dmitry G.

Junior Research Fellow of the Laboratory of
Anesthesiology-Resuscitation and Pathophysiology of Critical
Conditions, Anesthesiologist and Intensivist of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care of the Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: balakhnindm@mail.ru

Чермных Илья Игоревич

младший научный сотрудник лаборатории
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии
критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.
E-mail: i@chermnykh.ru

Ивкин Артем Александрович

научный сотрудник лаборатории
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии
критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.
E-mail: aai-tema@mail.ru

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор РАН, заместитель директора
по научной и лечебной работе НИИ КПССЗ.
E-mail: grigoriev@hotmail.com

Шукевич Дмитрий Леонидович

д-р мед. наук, зав. лабораторией
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии
критических состояний НИИ КПССЗ.
E-mail: shukdl@kemcardio.ru

Chermnykh Ilya I.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Anesthesiology-
Resuscitation and Pathophysiology of Critical Conditions,
Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anes-
thesiology and Intensive Care of the Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: i@chermnykh.ru

Ivkin Artem A.

Research Fellow of the Laboratory of Anesthesiology-
Resuscitation and Pathophysiology of Critical Conditions,
Anesthesiologist and Intensivist of the Department
of Anesthesiology and Intensive care of the Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: aai-tema@mail.ru

Grigoryev Evgeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director
for Research and Therapy of the Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: grigoriev@hotmail.com

Shukevich Dmitry L.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Anesthesiology-
Resuscitation and Pathophysiology of Critical Conditions
of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases.
E-mail: shukdl@kemcardio.ru