

На правах рукописи

Гревцева Евгения Александровна

**МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ
С ЛЕЙКОЗАМИ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Воронеж 2017

Работа выполнена на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Настаушева Татьяна Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Цыгин Алексей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, нефрологическое отделение НИИ педиатрии, заведующий

Попа Александр Валентинович – доктор медицинских наук,

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии гемобластозов отдела химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 20 декабря 2017 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета [http:// www.vrnngmu.ru/](http://www.vrnngmu.ru/)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Кравченко Андрей Яковлевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В педиатрии четкое определение и ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) крайне важна в связи с тем, что у детей чаще, чем у взрослых после перенесенного ОПП может развиваться ухудшение почечных функций с формированием хронической болезни почек (Andreoli S.P. et al., 2009; Bresolin N. et al., 2013; Goldstein S.L. et al., 2011).

По данным различных исследований, распространенность ОПП колеблется от 5% до 20-50% у госпитализированных пациентов педиатрических реанимационных отделений, смертность (для пациентов реанимационного отделения с ОПП) составляет от 40 до 90% (Freire K.M. et al., 2010; Han W.K., 2008; Bresolin N. et al., 2013).

Многие авторы отмечают главную роль неинфекционных факторов, в том числе лекарственных препаратов, в развитии ОПП у детей; в развитых странах первое место среди причин ОПП занимают не первичные заболевания почек (Bunchman T.E., 2008; Andreoli S.P. et al., 2009; Goldstein S.L. et al., 2011).

Острые лейкозы составляют 30% от всех опухолей, диагностируемых у детей до 15 лет (Belson M. et al., 2007) и занимают первое место по частоте встречаемости среди гемобластозов у детей (Pui C.-H. et al., 2008).

В настоящее время в терапии лейкозов достигнуты значительные успехи, в том числе и в нашей стране - бессобытийная выживаемость детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), увеличилась до 75–80%. Совместно с клиникой Шарите (Германия) разработан и успешно применяется (наравне с международным протоколом лечения лейкозов ALL-BFM) российский протокол терапии ОЛЛ (ALL-MB). Терапия лейкозов является интенсивной и токсичной, в том числе и для почки, и основная задача исследователей – кроме повышения эффективности терапии, уменьшить ее токсичность (Литвинов Д.В. и соавт., 2015).

Немногочисленные данные о частоте ОПП у пациентов детского и подросткового возраста с гемобластозами достаточно разноречивы ввиду отсутствия единого подхода к диагностике: от 8-17% до 30-70% (Goldstein S.L., 2012). Практически отсутствует информация о частоте ОПП при лейкозах у детей с учетом этапов терапии.

В настоящее время разработана международная классификация ОПП (RIFLE), pRIFLE – для детского и подросткового возраста. Несмотря на ряд недостатков (Смирнов А.В. и соавт., 2015), внедрение и повсеместное использование данных классификаций может значительно облегчить и унифицировать диагностику ОПП у пациентов из разных областей медицины.

Учитывая важность ранней диагностики ОПП и прогнозирования ХБП у детей с перенесенным ОПП, активно обсуждается возможность использования для этих целей биомаркеров острого повреждения почек (Смирнов А.В. и соавт., 2009; Freire K.M. et al., 2010; Goldstein S.L., 2008; Andreoli S.P. et al., 2009; Waikar S.S. et al., 2008).

Среди них немаловажную роль играют такие новые маркеры, как цистатин С и интерлейкин-18 (ИЛ-18) (Халикова Т.А., 2004; Сыркина А.В. и соавт., 2009; Liu Y. et al., 2013; Lagos-Arevalo P., 2015; Dodgshun A.J. et al., 2016).

Диагностической роли данных маркеров для развития ОПП у детей при острых лейкозах уделены единичные, разрозненные исследования (Bárdi E. et al., 2004; Krawczuk-Rybak M., 2005; Blufpand H.N. et al., 2011; Barnfield M.C. et al., 2013; Zubowska M. et al., 2013).

Цель работы – повысить эффективность диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами при исследовании маркеров крови и мочи, включая цистатин С и интерлейкин-18.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и тяжесть ОПП согласно классификации pRIFLE среди детей с острыми лейкозами в периоды: до начала химиотерапии (ХТ), на фоне интенсивной фазы ХТ, на фоне поддерживающей терапии и после окончания химиотерапии.

2. Выявить связь развития ОПП у детей с лейкозами с проводимой протокольной ХТ.

3. Определить диагностическую значимость маркеров крови и мочи при ОПП в различные периоды терапии острых лейкозов у детей.

4. Выяснить диагностическую и прогностическую значимость цистатина С и ИЛ-18 в сыворотке крови для развития ОПП у детей с лейкозами на программной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые проведена динамическая диагностика ОПП у детей с лейкозами в различные периоды полихимиотерапии (ПХТ): до начала терапии, на фоне проведения интенсивной и поддерживающей терапии, после завершения лечения.

Установлено, что ОПП у детей с лейкозами может развиваться на любом этапе стационарного наблюдения, у отдельных пациентов неоднократно, значительно чаще в (73,2%) регистрируется на фоне интенсивной ХТ. У большинства детей с лейкозами выявлены нетяжелые стадии ОПП - риск (Risk) в 35,7% и повреждение (Injury) - в 13,6%.

Показано, что выявляемость ОПП повышается при использовании не только сывороточного креатинина, но и рассчитанной по креатинину скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Отмечено, что все больные с первичным гиперлейкоцитозом (>50.000/мкл) развивали ОПП в период интенсивной ПХТ.

Выявлено, что все дети с рецидивом лейкоза и 94,4% детей с летальным исходом имели ОПП.

При ОПП у детей с острыми лейкозами наряду с достоверным снижением СКФ, повышением уровня сывороточного креатинина, выявлено повышение уровня цистатина С, по сравнению с пациентами без ОПП практически на всех этапах обследования. Показана зависимость уровня цистатина С от наличия ОПП у детей с острыми лейкозами на этапах ПХТ. Уровень ИЛ-18 крови повышался на фоне ПХТ, но не был связан с развитием ОПП.

Практическая значимость

Использование pRIFLE-классификации для пациентов детского и подросткового возраста способствует стандартизации ОПП у пациентов с острыми лейкозами в разные периоды стационарного наблюдения.

Диагностическими маркерами ОПП у детей с острыми лейкозами являются: СКФ, рассчитанная по сывороточному креатинину, уровень креатинина сыворотки крови, уровень цистатина С сыворотки крови.

Повышение мочевины сыворотки крови, ИЛ-18, снижение калия крови, протеинурия, гематурия, увеличение размеров почек возможны для детей с острыми лейкозами, но не имеют диагностического значения для развития ОПП.

Исследование цистатина С сыворотки крови позволит повысить эффективность диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами в периоды ПХТ и выделить группу риска по поражению почек у детей на интенсивных протоколах лечения.

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается достаточной выборкой больных, обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с острыми лейкозами ОПП может развиваться в различные периоды ПХТ: до, на фоне и после окончания терапии, нередко неоднократно. Максимально часто ОПП выявляется в период интенсивной ПХТ.
2. У большинства пациентов с острыми лейкозами регистрируются нетяжелые стадии ОПП: Risk и Injury. Тяжелая стадия ОПП (Failure) имеет неблагоприятное прогностическое значение.
3. Маркерами острого повреждения почек при острых лейкозах у детей являются: снижение СКФ, рассчитанной по сывороточному креатинину, повышение уровня сывороточного креатинина, а также повышение уровня цистатина С сыворотки крови.
4. У детей с острыми лейкозами может наблюдаться: повышение мочевины сыворотки крови, гипокалиемия, протеинурия, гематурия, повышение ИЛ-18 в крови, но данные показатели не являются маркерами ОПП.

Личный вклад автора заключается в организации и проведении всех этапов исследования, анализе научной литературы за последние 10 лет по изучаемой проблеме, заполнении карт на каждого пациента с учетом поставленных задач исследования; сформирована компьютерная база клинико-лабораторных данных, проведена статистическая обработка, исследовательский анализ полученных результатов, подготовка основных публикаций по выполненной работе. Самостоятельно проведен сбор и подготовка материала для определения концентрации цистатина С и ИЛ-18 в сыворотке крови больных острыми лейкозами иммуноферментным методом.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014), V конференции педиатров - нефрологов в Приволжском Федеральном округе (Казань, 2014), VIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 2014), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016).

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, детских инфекционных болезней, кафедре педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям ВАК – 4, журнальных статей в других научных изданиях – 4, в тезисах – 2, монография – 1, патент -1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, 2-х глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 39 рисунками. Список литературы включает 217 источников, из которых 62 отечественных и 155 зарубежных.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

В исследование включено 140 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении химиотерапии БУЗ ВО «ВОДКБ№1» (главный врач – М.Л.Жидков) в период с 01.2008г. по 01.2014г. с установленным диагнозом «острый лейкоз» в возрасте от 10 дней до 17,5 лет (средний возраст $6 \pm 2,9$ лет). Среди детей было 78 мальчиков (55,7%) и 62 девочки (44,3%). С острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) наблюдался 121 ребенок (86,4%), с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) - 19 детей (13,6%).

Все больные были разделены на группы согласно периоду ПХТ: период первичного поступления до начала терапии, период интенсивной ПХТ, период поддерживающей ХТ и период после окончания ХТ.

В периоде **до начала ПХТ** обследованы 75 детей в возрасте от 10 дней до 17 лет (средний возраст $6,5 \pm 4,6$ лет), с ОЛЛ – 60 детей, с ОМЛ – 15 детей.

В период **интенсивной ПХТ** наблюдалось 82 ребенка, в возрасте от 10 дней до 17 лет (в среднем – $6,2 \pm 4,6$ лет), с ОЛЛ – 73 ребенка, с ОМЛ – 9 детей.

В период **поддерживающей ХТ** обследовано 62 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем – $7,0 \pm 3,9$ лет), с ОЛЛ – 57 детей, с ОМЛ – 5 детей.

После окончания ХТ (в периоде стойкой ремиссии острого лейкоза) обследованы 63 пациента в возрасте от 1 года 3 месяцев до 17 лет (в среднем – $7,1 \pm 4,7$ лет), с ОЛЛ – 56 детей, с ОМЛ – 7 детей.

ПХТ осуществлялась для детей с ОЛЛ по протоколам группы ВФМ (Berlin-Frankfurt-Münster) и группы МВ (Москва-Берлин). Для детей до 1 года – по протоколу MLL Baby-2006. Ребенок с Ph-позитивным ОЛЛ получал лечение по протоколу EsPhALL.

Пациенты с ОМЛ получали терапию по протоколам: AML BFM-93, НИИ ДОГ AML-2007.

При рецидиве ОЛЛ проводилось лечение по протоколу ALL REZ BFM-2002, при рецидиве ОМЛ – по протоколу FLAG или индивидуальной схеме, согласованной с Федеральными центрами.

Лучевая терапия для профилактики нейролейкемии проводилась согласно протоколу лечения в отделении лучевой терапии БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

На этапе диагностики основного заболевания всем пациентам с острыми лейкозами проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки). С целью установления основного диагноза проводилось морфологическое исследование пунктата костного мозга, ликвора, трепанобиоптата, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/иммуногистохимическое исследование пунктата костного мозга.

Всем больным с целью диагностики поражения почек проводился комплекс обследования в динамике, включающий уровень креатинина сыворотки, уровень мочевины.

Скорость клубочковой фильтрации определялась расчетным методом с помощью формулы Schwartz (1976) по клиренсу креатинина с учетом роста и возрастного коэффициента:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{Рост (см)/Креатинин сыв. (мг\%)} \times K,$$

где K – коэффициент, равный 0,45 для доношенных детей до 1 года, 0,55 – для девочек 1-18 лет, 0,7 – для мальчиков старше 13 лет.

Стадии ОПП у детей с лейкозами определяли согласно педиатрическим критериям pRIFLE (Аксан-Arikan A. et al., 2007 г.), табл.1.

Таблица 1.

Педиатрическая pRIFLE классификация ОПП

	Оцененный клиренс креатинина по формуле Schwartz (СКФ)	Диурез
Risk (риск)	Снижение СКФ более чем на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/час за 8 часов
Injury (повреждение)	Снижение СКФ более чем на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/час за 16 часов
Failure (недостаточность)	Снижение СКФ более чем на 75% или < 35 мл/мин/1,73м ²	Диурез < 0,3 мл/кг/час за 24 часов или анурия 12 часов
Loss (потеря функции почек)	Персистирующая недостаточность > 4 недель	
ESRD (терминальная почечная недостаточность)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

При определении стадии ОПП основывались на СКФ, критерий диуреза не мог использоваться в виду сопроводительной инфузионной терапии.

Для оценки степени снижения СКФ применялись возрастные нормативные показатели (Langlois V., 2008). Мы также провели сравнительную оценку диагностического значения для ОПП уровня сывороточного креатинина, согласно критериям KDIGO (KDIGO, 2012).

Осуществлялся анализ электролитов сыворотки крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек.

В качестве новых маркеров ОПП проведено определение цистатина С в сыворотке крови «сэндвич» методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия), а так же определение уровня интерлейкина – 18 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США – Австрия).

У всех пациентов и/или их законных представителей получено информированное, добровольное, письменное согласие на участие в исследовании.

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Для сравнения количественных признаков в группах с ОПП различной тяжести использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), значения F-критерия представлены совместно с достигнутым уровнем значимости. Для парных сравнений количественных признаков в независимых группах использован критерий Ньюмена-Кейлса. В случае малого объема данных или опровержения гипотезы о нормальности выборочного распределения показателя применялся непараметрический аналог дисперсионного анализа на основе критерия Краскела-Уоллиса. Для выявления различий количественных параметров между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Решение об использовании параметрических методов анализа принималось после анализа результатов по критерию Шапиро-Уилка, рекомендованный в ГОСТ Р ИСО 5479-2002 для малых выборок.

Для описания качественных показателей использовали частоту встречаемости признака в выборке (абсолютное значение и его отношение к размеру выборки (%)). Анализ различий частоты встречаемости исследуемых признаков в независимых группах проводился с использованием χ^2 -критерия с 5% уровнем значимости при принятии решений. Для случая, когда число наблюдений в одной из анализируемых групп меньше 2 результат считали статистически значимым при значении точного критерия Фишера меньше 0,05.

Внутригрупповые корреляции исследуемых показателей определяли R статистикой Спирмена с 5% уровнем значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота и тяжесть ОПП у детей с лейкозами в разные периоды терапии

При проведении анализа частоты развития ОПП у детей с острыми лейкозами мы руководствовались критериями rRIFLE (т.е. учитывали СКФ). Кроме того, нами проведен сравнительный анализ частоты ОПП у детей с лейкозами по критерию уровня сывороточного креатинина (KDIGO, 2012). В табл. 2 приведены частота ОПП согласно rRIFLE и KDIGO у больных в период до начала ПХТ.

Таблица 2.

Частота ОПП у детей с острыми лейкозами до начала ПХТ (n=75)

Критерии ОПП \ Стадии ОПП	Риск	Повреждение	Недостаточность
По креатинину (KDIGO, 2012)	5 (6,6%)	3 (4,0%)	0
По СКФ (rRIFLE)	14 (18,7%)	3 (4,0%)	0

Как видно из табл. 2, частота ОПП у детей с острыми лейкозами различалась на стадии Риск. С учетом критерия rRIFLE, т.е. СКФ, в 3 раза чаще выявлялась данная стадия повреждения почек, по сравнению с частотой ОПП при использовании уровня сывороточного креатинина. На стадии Повреждения частота ОПП была одинаковая (4,0%) при использовании обоих критериев (табл. 2).

Так как при диагностике ОПП по уровню СКФ выявлено больше пациентов с начальной стадией ОПП (табл. 2), мы использовали данный критерий для установления частоты развития повреждения почек.

ОПП зарегистрировано у 71 (50,7%) из 140 обследованных детей с острыми лейкозами. У 69 (49,3%) пациентов признаков ОПП не было выявлено ни на одном этапе ПХТ. Первая стадия ОПП (Risk) была диагностирована у 50 детей (35,7%), вторая стадия (Injury) – у 19 детей (13,6%), третья стадия (Failure) установлена у 2 детей (1,4%).

Среди 122 выживших детей с острыми лейкозами ОПП установлено у 54 (44,2%), у них в основном наблюдались нетяжелые стадии ОПП (Risk и Injury) – 42 ребенка (34,4%) и 12 детей (9,8%), соответственно. Среди 18 пациентов, имевших летальный исход, у всех, кроме одного выявлено ОПП: у 8 (6,6%) – стадия Risk, у 7 (5,7%) - стадия Injury, у 2 (1,6%) – стадия Failure.

У 132 из 140 детей (94,3%) достигнута ремиссия основного заболевания, из них у 63 детей (47,7%) регистрировалось ОПП на разных стадиях: Risk у 47 детей (35,6%), Injury у 16 детей (12,1%).

Рецидив основного заболевания отмечен у 11 из 140 детей (7,9%), все дети имели ОПП: 9 пациентов - стадию Risk, 2 – стадию Injury.

Частота и тяжесть ОПП у 75 пациентов до начала химиотерапии отражена в табл. 2, где представлено что признаки ОПП имели 17 детей (22,7%): стадия Risk зафиксирована у 14 детей (18,7%), Injury – у 3 детей (4,0%), тяжелая стадия ОПП в этот период не наблюдалась.

Из 75 детей, обследованных до начала протокольной ХТ, первичный гиперлейкоцитоз ($> 50.000/\text{мкл}$) зарегистрирован у 15 детей (20%). У всех пациентов с гиперлейкоцитозом в фазу индукции ремиссии интенсивного периода ХТ было диагностировано ОПП. У 7 (46,6%) из 15 детей с первичным гиперлейкоцитозом имел место летальный исход в период интенсивной ХТ.

В период интенсивной ПХТ в группе из 82 пациентов признаки ОПП зарегистрированы у большинства детей – 60 (73,2%) (рис. 1).

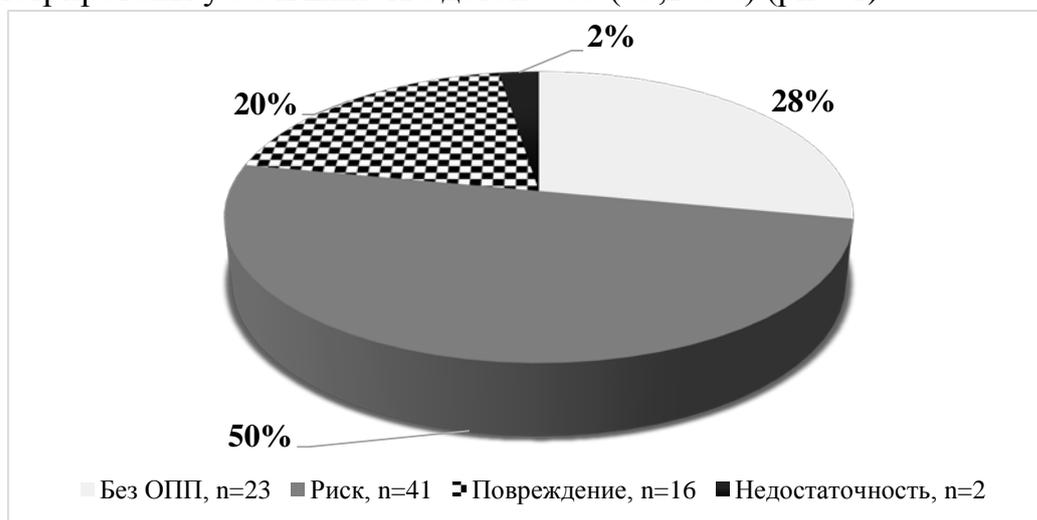


Рис. 1. Стадии ОПП в период интенсивной ПХТ больных с лейкозами

Стадия Risk отмечена у 41 ребенка (50,0%), Injury – у 16 детей (19,5%), Failure – у 2 детей (2,4%).

В период поддерживающей ХТ признаки ОПП выявлены у 9 из 62 детей (14,5%): стадию Risk имели 8 детей (12,9%), Injury – 1 ребенок (1,6%), рис. 2.

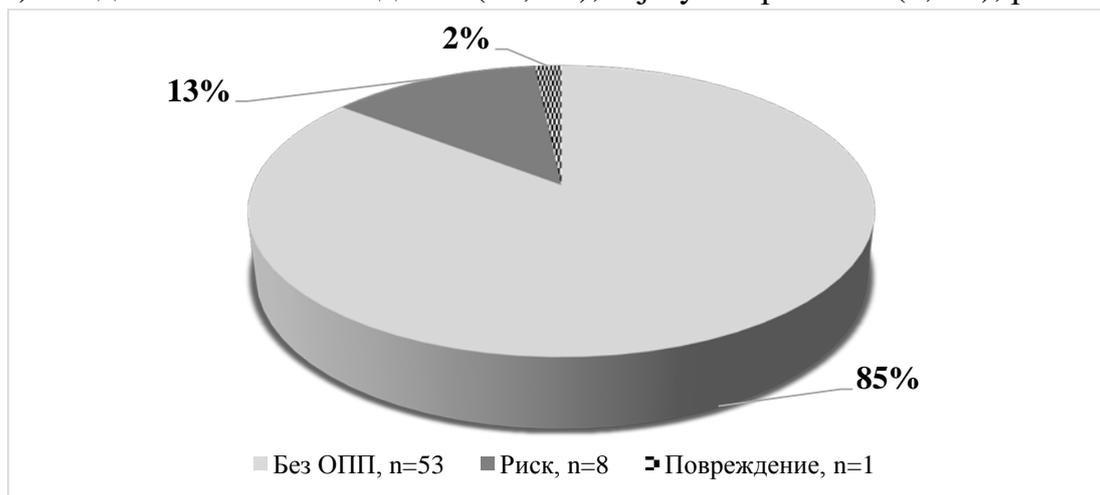


Рис. 2. Стадии ОПП в период поддерживающей ХТ больных с лейкозами

В период после окончания ХТ только у 1 пациента из 63 (1,6%) диагностировано ОПП в наиболее легкой стадии риск - Risk (рис. 3). У данного ребенка (ремиссия ОЛЛ с 2007 года) после окончания протокольной терапии была выявлена мочекаменная болезнь.

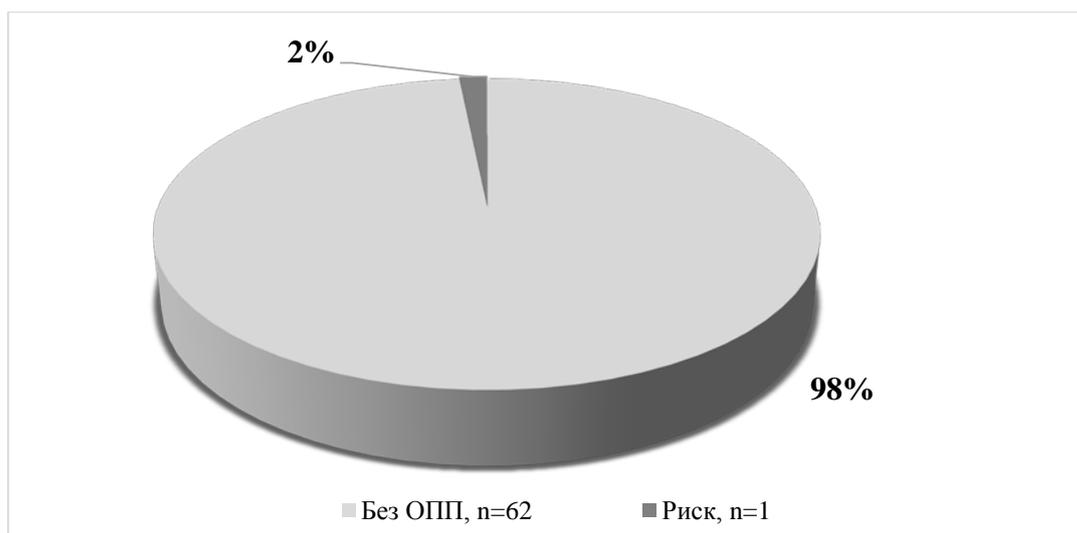


Рис. 3. Стадии ОПП в период после окончания лечения больных с лейкозами

В период до начала ПХТ летальный исход отмечен у 2 детей, развивших на фоне сепсиса полиорганную недостаточность и имевших ОПП в стадии Risk.

В период интенсивной ПХТ летальный исход имел место у 15 детей: 14 детей имели ОПП (6 - в стадии Risk, 6 - в стадии Injury, 2 - в стадии Failure) и только 1 больной с летальным исходом не развил ОПП. Он умер в стадии ремиссии ОЛЛ вследствие внутричерепного кровоизлияния.

В период поддерживающей ХТ летальный исход имел место у 1 ребенка на фоне сепсиса, у него было зарегистрировано ОПП в стадии Risk.

Из 140 пациентов 47 (33,6%) наблюдались в динамике как минимум в трех из четырех периодов терапии. У большинства из них (39 детей, 83%) выявлено ОПП: стадия Risk – у 28 детей (59,6%), Injury – у 11 детей (23,4%). У 10 из 47 детей (21,3%) ОПП за время наблюдения регистрировалось неоднократно (в 2-3 периодах наблюдения): на 2-х этапах терапии - у 9 детей, на 3-х этапах - у 1 ребенка.

Маркеры ОПП у детей с лейкозами

Уровень креатинина, мочевины и функции почек у детей с лейкозами

Уровень креатинина сыворотки крови в период до начала ПХТ в общей группе детей составил $0,74 \pm 0,28$ мг% ($0,70 [0,51;0,88]$), на фоне интенсивного лечения повышался до $1,14 \pm 0,60$ мг%, $p < 0,05$ ($1,00 [0,86;1,25]$), на фоне поддерживающей терапии уровень креатинина снизился до $0,67 \pm 0,25$ мг% ($0,60 [0,50;0,80]$), в период после окончания лечения соответствовал исходному уровню $0,73 \pm 0,18$ мг% ($0,70 [0,60;0,90]$).

Таблица 3.

Уровень креатинина сыворотки крови у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Уровень креатинина (мг%)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	0,66 ± 0,21 0,60 [0,50;0,78]	0,84 ± 0,25 0,80 [0,62;1,00]	0,61 ± 0,18 0,60 [0,50;0,70]	0,73 ± 0,18 0,70 [0,60;0,90]
С ОПП	0,98 ± 0,31* 0,90 [0,80;1,07]	1,25 ± 0,66* 1,10 [0,90;1,10]	1,01 ± 0,34* 0,90 [0,90;1,00]	0,77 ± 0,00* (n=1)

Примечание: здесь и далее в таблицах значения представлены в виде средних и СКО, медианы и интерквартильного размаха.

* - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ОПП.

В табл. 3 представлены значения креатинина сыворотки крови в группах с и без ОПП. У детей с развившимся ОПП показатели креатинина были достоверно выше во все периоды наблюдения, по сравнению с больными без ОПП. Максимальные цифры креатинина зафиксированы в период интенсивной ПХТ (табл. 3).

Нами обнаружена достоверная зависимость уровня креатинина сыворотки крови от периода терапии острого лейкоза по результатам дисперсионного анализа (ANOVA). Попарное сравнение выявило статистически значимые различия уровня креатинина в период интенсивной ПХТ (протоколы) по сравнению с периодами до начала терапии и на фоне поддерживающей терапии ($p < 0,03$), эта зависимость отмечена в большей степени при применении более интенсивных программ лечения (протоколы группы BFM) (рис. 4).

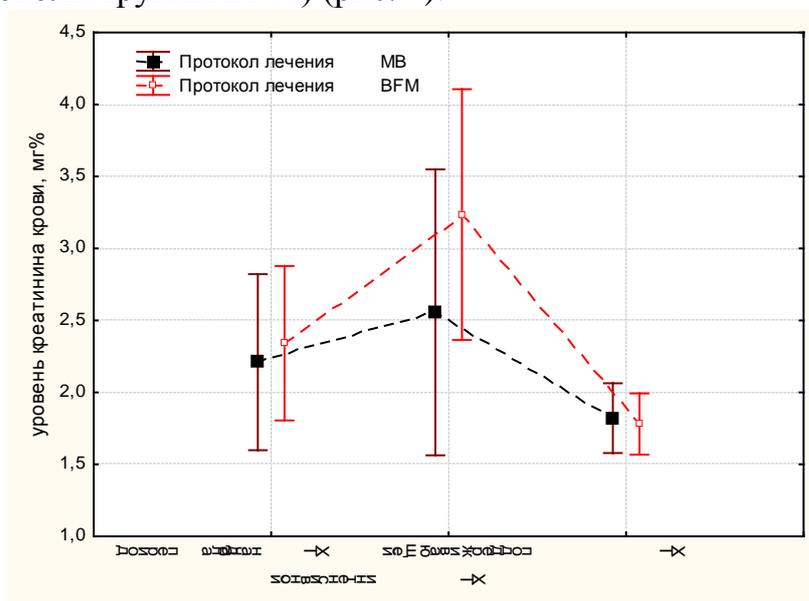


Рис. 4. Связь уровня креатинина сыворотки у больных лейкозами с протоколами лечения (метод ANOVA)

Примечание: протокол MB включает: ALL MB-2002, ALL MB-2008. Протокол BFM включает: ALL BFM-95, ICE ALL BFM-2002.

При сравнении уровня креатинина сыворотки крови у больных с различными вариантами лейкоза (рис. 5) отмечена тенденция к его более высоким значениям при ОМЛ по сравнению с ОЛЛ.

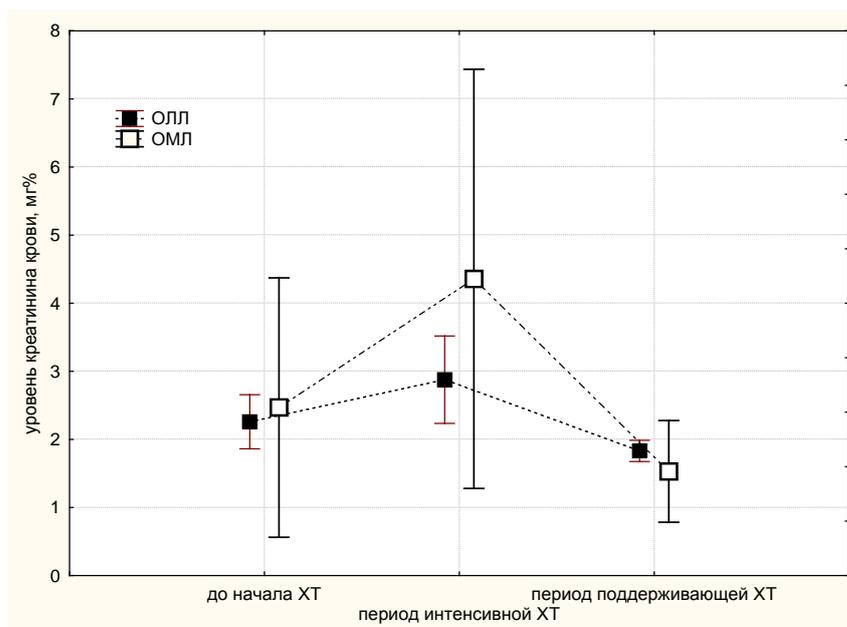


Рис. 5. Связь уровня креатинина сыворотки у больных с различными типами лейкоза (метод ANOVA)

Уровень **мочевины** сыворотки крови до начала химиотерапии в общей группе детей составил $5,20 \pm 1,80$ ммоль/л ($4,0 [5,2;4,8]$), в период интенсивной терапии повышался до $11,00 \pm 3,50$ ммоль/л, $p < 0,05$ ($10,7 [8,4;12,7]$), на фоне поддерживающего лечения он снижался до $5,70 \pm 1,80$ ммоль/л ($5,4 [4,7;6,7]$), после окончания лечения составил $5,10 \pm 1,50$ ммоль/л ($5,0 [4,0;6,1]$).

Таблица 4.

Уровень мочевины сыворотки крови у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Уровень мочевины (ммоль/л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	$4,9 \pm 1,80$ $3,9 [4,5;4,9]$	$10,4 \pm 3,10$ $9,8 [8,2;12,7]$	$5,70 \pm 1,80$ $5,3 [4,5;6,6]$	$5,1 \pm 1,50$ $5,0 [4,2;6,1]$
С ОПП	$5,9 \pm 1,70^*$ $5,1 [5,7;5,9]$	$11,2 \pm 3,70$ $10,8 [8,4;12,6]$	$6,20 \pm 1,20$ $6,3 [6,0;7,1]$	$3,70 \pm 0,00$ (n=1)

Примечание: * - достоверные различия ($p = 0,02$) по сравнению с группой без ОПП по критерию Манна-Уитни.

Из табл. 4 видно, что в группе детей с ОПП в период до начала ХТ зарегистрирован достоверно более высокий уровень мочевины, чем в группе больных без ОПП. В другие периоды ПХТ уровень мочевины сыворотки крови при развитии ОПП у детей с острыми лейкозами достоверно не отличался от группы детей без ОПП (табл.4).

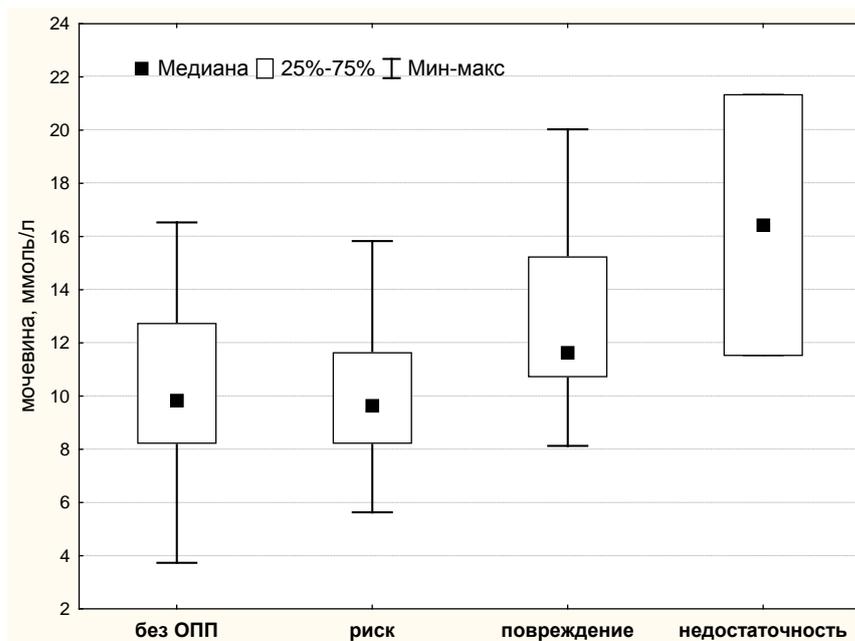


Рис. 6. Уровень мочевины в группах без ОПП и с ОПП разных стадий в период интенсивной ПХТ

На рис. 6 представлен уровень мочевины крови у больных с различными стадиями ОПП в период интенсивной ПХТ. Как видно из данного рис., уровень мочевины крови повышался с увеличением тяжести ОПП, максимальное значение мочевины выявлено на стадии Failure (недостаточность). Установлены достоверные различия уровня мочевины на всех стадиях ОПП по сравнению с больными без ОПП ($p < 0,01$).

При оценке **СКФ** в общей группе детей с острыми лейкозами в период первичного обследования она составила $100,6 \pm 35,7$ мл/мин/1,73м² (75,9 [100,6;100,8]), на фоне интенсивной терапии снизилась до $66,1 \pm 24,1$ мл/мин/1,73м², $p < 0,05$ (66,4 [47,6;83,1]), в период поддерживающего лечения СКФ повысилась до $115,1 \pm 35,8$ мл/мин/1,73м² (114,7 [92,5;132,2]) и на фоне ремиссии лейкоза составила $119,5 \pm 18,4$ мл/мин/1,73м² (119,8 [108,2;132,2]).

Таблица 5.

СКФ у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	СКФ, мл/мин/1,73м ² .			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	$113,2 \pm 30,7$; 93,2 [113,2;110,8]	$93,9 \pm 19,2$; 91,7 [86,4;105,3]	$124,2 \pm 29,9$; 121,0 [104,5;134,7]	$120,5 \pm 17,0$; 121,0 [108,2;132,2]
С ОПП	$59,9 \pm 13,6^*$; 52,9 [59,9;63,7]	$55,6 \pm 16,1^*$; 58,9 [43,3;70,3]	$61,6 \pm 13,4^*$; 63,4 [59,2;70,6]	$62,1 \pm 0,0$ (n=1)

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ОПП.

Из табл. 5 следует, что СКФ была достоверно ниже у детей с ОПП во все периоды обследования, по сравнению с пациентами, которые не развивали повреждения почек.

На рис. 7 видна тенденция к более низким значениям СКФ у пациентов, получавших терапию по более интенсивным протоколам группы BFM.

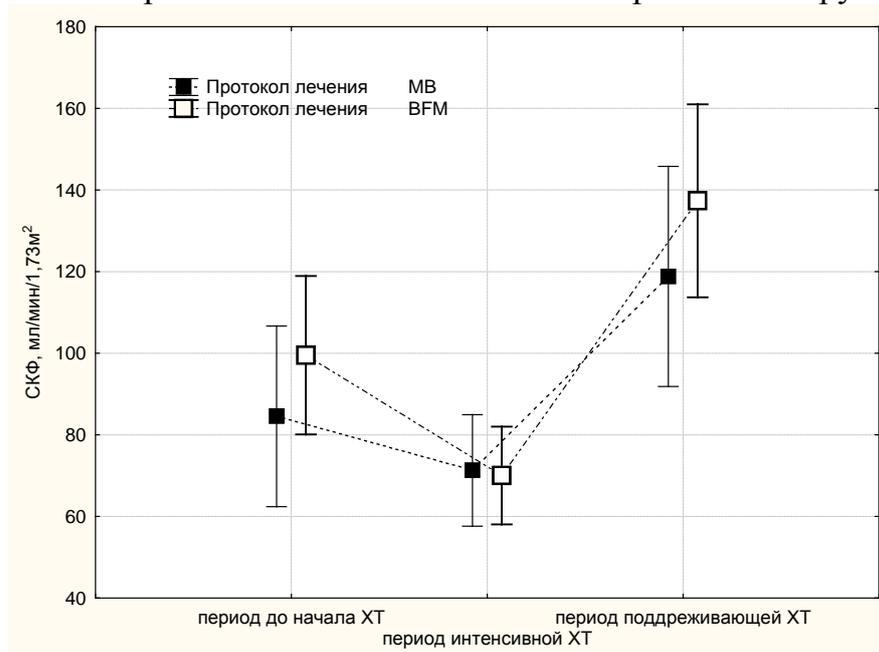


Рис. 7. Связь СКФ с протоколом лечения (метод ANOVA)

Примечание: протокол MB включает: ALL MB-2002, ALL MB-2008. Протокол BFM включает: ALL BFM-95, ICE ALL BFM-2002.

В общей группе больных средний уровень **калия** сыворотки крови в период до начала ПХТ составил $3,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($3,6 [3,9;4,0]$), на фоне интенсивной ПХТ он снижался до $3,1 \pm 0,8$ ммоль/л ($3,2 [2,6;3,5]$), в период поддерживающей ХТ повышался до $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($4,1 [3,7;4,4]$), после окончания терапии составил $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($4,4 [4,3;4,8]$).

Таблица 6.

Уровень калия сыворотки крови у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Уровень калия (ммоль/л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	$4,0 \pm 0,6$ $3,8 [4,0;4,0]$	$3,4 \pm 0,6$ $3,5 [3,1;3,8]$	$4,1 \pm 0,4$ $4,1 [3,7;4,4]$	$4,4 \pm 0,6$ $4,4 [4,3;4,7]$
С ОПП	$3,8 \pm 0,7$ $3,5 [3,7;3,8]$	$3,1 \pm 0,9^*$ $3,0 [2,5;3,4]$	$4,0 \pm 0,3$ $4,0 [3,8;4,3]$	$4,8 \pm 0,0$ (n=1)

Примечание: * - достоверные различия ($p=0,015$) по сравнению с группой без ОПП.

Из табл. 6 видно, что до начала протокольного лечения уровень калия крови в группе больных с ОПП был незначительно ниже уровня пациентов без ОПП. В период интенсивной ПХТ в группе больных с ОПП имела место гипокалиемия - средний показатель калия был достоверно ниже значений в группе детей без ОПП. В период поддерживающей ХТ и после лечения уровень калия в группах был нормальным.

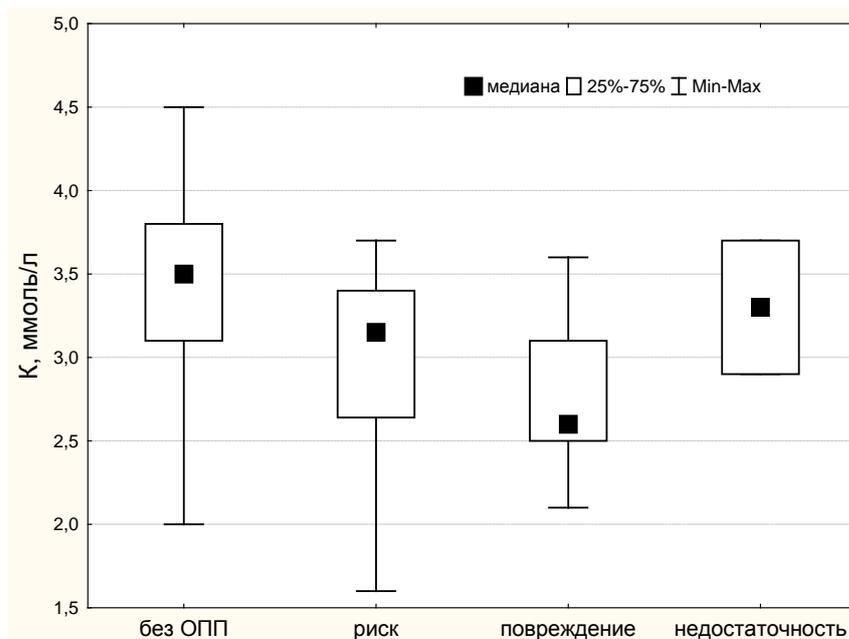


Рис. 8. Уровень калия крови при ОПП в период интенсивной ПХТ

Уровень калия крови был достоверно ниже у детей со стадиями ОПП Injury (повреждение) и Failure (недостаточность) по сравнению с пациентами без ОПП, $p < 0,05$ (рис. 10).

Мочевой синдром у больных с лейкозами

Протеинурия у детей с острыми лейкозами в период до начала ПХТ выявлена в 26,7%, (у 20 из 75 детей), достаточно часто протеинурия устанавливалась в период проведения интенсивной ПХТ – 87,8% (у 72 из 82 детей) $p < 0,05$, ее выявляемость снижалась на фоне поддерживающей ХТ до 14,5% (у 9 из 62 детей) и после окончания терапии частота протеинурии составила 25,4% (у 16 из 63 детей). У детей с ОПП и без ОПП во все периоды наблюдения частота протеинурии достоверно не различалась. Максимальные различия в частоте протеинурии выявлены между группами больных в период интенсивной ПХТ (с ОПП - 89,8%, без ОПП - 82,9%) и в период поддерживающей ПХТ (с ОПП – 22,2%, без ОПП – 13,2%). Максимальные значения протеинурии отмечены в стадии Injury (1,65 г/л).

Гематурия выявлена у обследуемых пациентов в 2,7% (у 2 из 75 детей) до начала ПХТ, в 34,1% (у 28 из 82 детей) в период интенсивного лечения ($p < 0,05$), частота гематурии снизилась на фоне поддерживающей терапии и составила 11,3% (у 7 из 62 больных), оставалась в пределах 3,2% (у 2 из 63 пациентов) после окончания терапии.

Не установлено различий в частоте встречаемости гематурии у детей с и без ОПП на всех этапах наблюдения.

Лейкоцитурия наблюдалась в 8% (у 6 из 75 пациентов) у детей до ПХТ, в 74,4% (у 61 из 82 детей) на фоне интенсивной ПХТ ($p < 0,05$), в 25,8% (у 16 из 62 детей) на фоне поддерживающей ХТ и в 9,5% (у 6 из 63 больных) после окончания лечения.

Нами не выявлено каких-либо различий в частоте встречаемости лейкоцитурии, также как и гематурии, у детей с и без ОПП.

Цистатин С у детей с лейкозами в различные периоды терапии

В период до начала ПХТ уровень цистатина С составил $1,01 \pm 0,52$ мг/л (0,80 [0,55;1,34]), что соответствовало нормальным значениям (норма $1,01 \pm 0,30$ мг/л). В период интенсивной ПХТ уровень цистатина С повышался до $1,17 \pm 0,52$ мг/л, 1,09 [0,75;1,47]. Максимальный показатель цистатина С отмечен в период поддерживающей ХТ - $1,28 \pm 0,71$ мг/л (1,10 [0,71;1,69]), $p=0,035$. После окончания терапии (в ремиссии) уровень цистатина С снижался до нормальных значений $0,99 \pm 0,17$ мг/л (1,06 [0,88;1,10]).

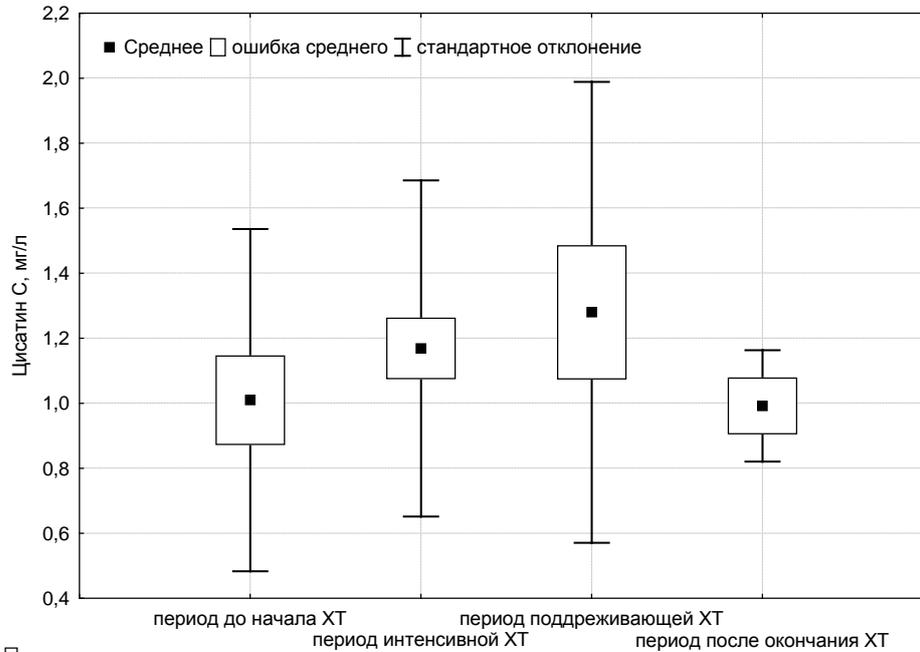


Рис. 9. Динамика уровня цистатина С в различные периоды лечения лейкозов у детей

У больных с ОПП уровень цистатина С оказался выше (1,14 [0,75;1,30] и 2,04 [1,69;2,40]), чем у детей без ОПП в периоды интенсивной и поддерживающей ПХТ (1,04 [0,74;1,48] и 0,95 [0,70;1,46]).

По результатам дисперсионного анализа нами выявлена зависимость уровня цистатина С от ОПП ($p=0,02$), а также влияние периода терапии на уровень цистатина С, $p=0,039$.

В период интенсивной ПХТ наиболее высокие значения цистатина С выявлялись у больных с ОМЛ (AML), по сравнению с пациентами с ОЛЛ (МВ и ВФМ), рис. 10. Максимальные значения уровня цистатина С зарегистрированы у детей, получавших более интенсивную ПХТ: это были детей с ОЛЛ и Ph-хромосомой (EsPhALL), с рецидивами ОЛЛ и ОМЛ (ALL-Ind, ALL REZ BFM-2002), рис. 10.

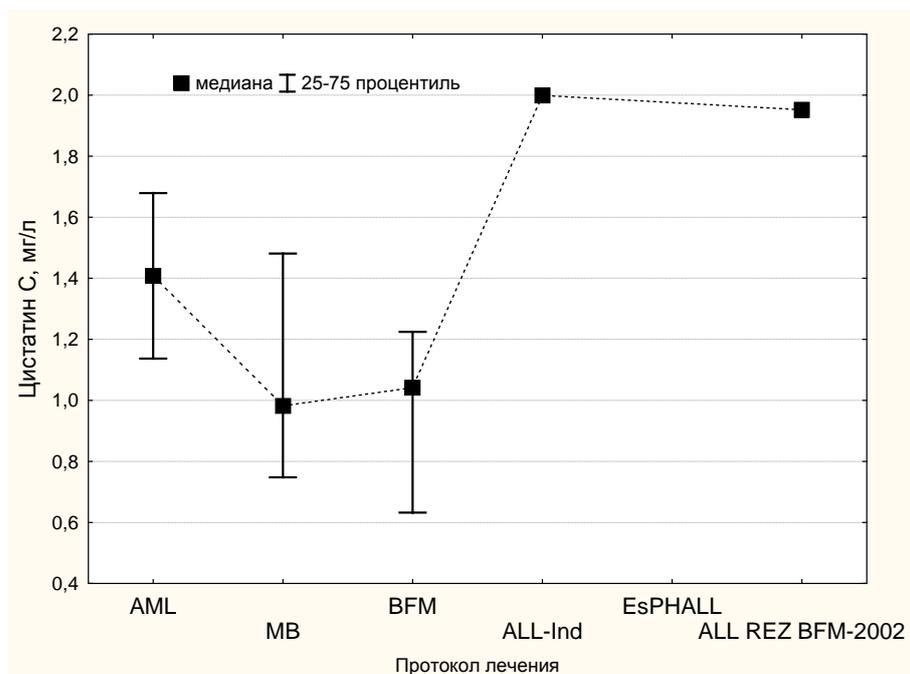


Рис. 10. Уровень цистатина С в период интенсивной ПХТ у детей на различных протоколах терапии

Интерлейкин ИЛ-18 у детей с лейкозами в различные периоды терапии

В период до начала ХТ уровень ИЛ-18 был выше нормативных значений (норма до 280 пг/мл) и составил $915,9 \pm 923,2$ пг/мл (885,2 [186,2;1308,0]). В период интенсивной ПХТ средний уровень ИЛ-18 повысился до $1243,1 \pm 892,0$ пг/мл (1094,0 [350,0;1873,0]). Высокие значения ИЛ-18 сохранялись в период поддерживающей ХТ - $942,2 \pm 821,7$ пг/мл (1033,0 [290,0;1776,0]). После окончания терапии (в ремиссии) уровень ИЛ-18 снижался до $677,4 \pm 66,9$ пг/мл (650,0 [628,6;753,6]), но не достигал нормы (рис. 11).



Рис. 11. Динамика уровня ИЛ-18 в сыворотке крови в различные периоды терапии лейкозов

У детей с ОПП уровень ИЛ-18 был выше ($932,7$ [96,3;2669,0]), чем у пациентов без ОПП только в период до начала ПХТ ($538,1$ [188,0;1220,0]).

По результатам дисперсионного анализа отмечено достоверное влияние периода стационарного наблюдения на уровень ИЛ-18 крови, $p=0,05$ (рис. 12).

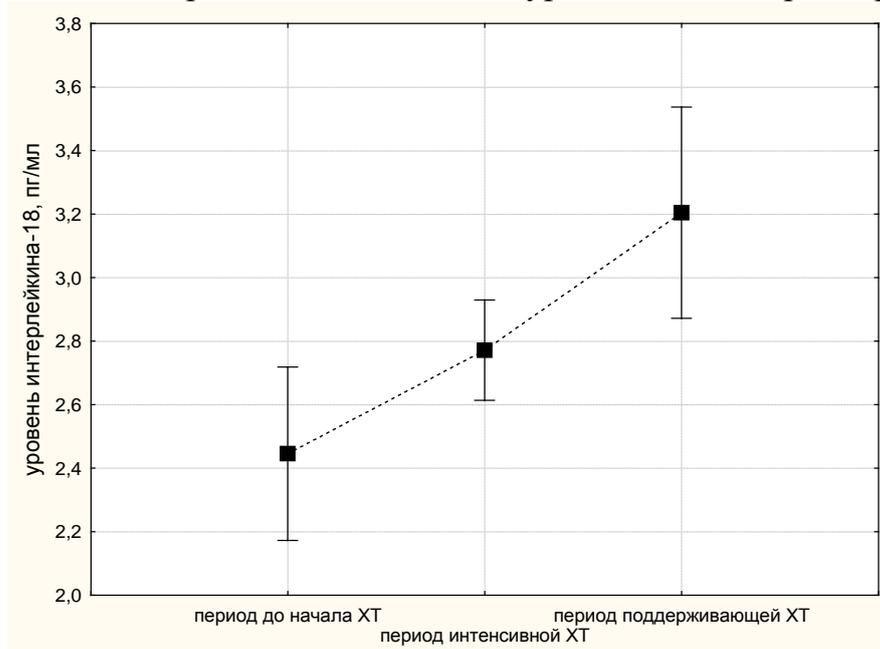


Рис. 12. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови больных лейкозами в различные периоды терапии по результатам дисперсионного анализа.

Нами не установлено зависимости согласно дисперсионному анализу уровня ИЛ-18 от ОПП.

В период ПХТ повышение ИЛ-18 регистрировалось у детей, получавших лечение по протоколам для ОМЛ (AML), по сравнению с детьми с ОЛЛ (МВ и ВФМ), а так же у детей с ОЛЛ и Ph-хромосомой (EsPhALL), с рецидивами ОЛЛ и ОМЛ (ALL-Ind, ALL REZ BFM-2002), т.е. при более интенсивной терапии.

Таким образом, нами установлено, что больные с острыми лейкозами представляют группу риска по развитию токсического (лекарственного) поражения почек – от нетяжелых стадий ОПП, незначительно влияющих на состояние пациента, до повреждения, приводящего к летальному исходу. Максимальную частоту и тяжесть острого повреждения почек имели дети с острыми лейкозами в период интенсивной полихимиотерапии. Дети с первичным гиперлейкоцитозом в 100% развивали ОПП в фазу индукции ремиссии (периода интенсивной ПХТ). Данная группа больных требует обязательной нефропротективной терапии и увеличения объема инфузионной терапии до 5 л/м². Пациенты со снижением СКФ, а также с повышенным уровнем цистатина С и ИЛ-18 в крови после окончания интенсивной ПХТ требуют динамического наблюдения, как возможная группа риска по развитию ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек у детей с лейкозами выявлялось достаточно часто – в 50,7% случаев (у 71 из 140 пациентов). До начала терапии ОПП диагностировано у 22,7% больных, на фоне интенсивной ПХТ оно регистрировалось максимально часто - в 73,2% случаев, в период поддерживающей ХТ повреждение почек выявлено в 14,5% и всего в 1,6% после завершения лечения. У 27,9% детей с лейкозами ОПП развивалось неоднократно на разных этапах ПХТ.

2. У детей с острыми лейкозами чаще регистрировались более легкие стадии ОПП (Risk в 35,7%, Injury в 13,6%), тяжелая стадия (Failure) выявлялась в 1,4%. Выявляемость пациентов с начальной стадией ОПП (Risk) была выше в 3 раза (18,7%) при использовании критерия СКФ, рассчитанной по креатинину, чем при использовании критерия уровня сывороточного креатинина (6,6%).

3. Развитие ОПП ухудшало прогноз детей с острыми лейкозами: все пациенты с рецидивом заболевания и практически все умершие больные имели ОПП, у всех больных с тяжелой стадией ОПП (Failure) имел место летальный исход.

4. Уровень цистатина С у детей с ОПП был выше в период проведения ПХТ, чем в группе детей без ОПП, имел зависимость от ОПП согласно дисперсионному анализу ($p=0,02$), был максимальным у детей на фоне более интенсивных протоколов лечения.

5. Повышение ИЛ-18 в сыворотке крови у детей с острыми лейкозами выявлено в период ПХТ на фоне более интенсивных протоколов. В группе детей с ОПП уровень ИЛ-18 регистрировался выше, чем у пациентов без ОПП только до начала протокольного лечения и не имел зависимости от ОПП согласно дисперсионному анализу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния почек у детей с лейкозами необходимо проводить динамическое исследование уровня креатинина, мочевины, СКФ, калия крови, общего анализ мочи до начала, на фоне интенсивной и поддерживающей полихимиотерапии, а также после окончания лечения. Включение в исследование уровня цистатина С сыворотки крови увеличивает эффективность диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами в период ПХТ.

2. Применение международной классификации rRIFLE для ОПП у детей позволит стандартизировать диагностику различных степеней тяжести острого повреждения почек и проводить соответствующую нефропротективную терапию.

3. Пациенты с острыми лейкозами, имеющие при поступлении гиперлейкоцитоз ($>50.000/мкл$) угрожаемы по развитию ОПП в интенсивном периоде терапии и требуют проведения нефропротективной терапии (увеличения инфузионной нагрузки до $5 л/м^2$ с добавлением 5% $NaHCO_3$ и включением расбуриказы/аллопуринола) с начала протокольного лечения.

4. Пациенты со снижением СКФ, а также с сохраняющимися повышенными уровнями цистатина С и ИЛ-18 в крови после окончания интенсивной ПХТ требуют динамического наблюдения, как возможная группа риска по развитию ХБП.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поражение почек при лимфомах и гемобластозах / Е.А. Рябова, Е.А. Гревцева, Т.Л. Насташева, Г.Г. Волосовец, Н.В. Брежнева // Сборник

- научных трудов, посвященный 80-летнему юбилею доцента кафедры детских инфекционных болезней ВГМА им. Н.Н. Бурденко Коноплиной Л.М. – Воронеж, 2012. – С. 99-101.
2. Гревцева Е.А. Поражение почек при лейкозах у детей / Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева, Е.А. Рябова // Достижения и перспективы педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко: материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию педиатр. фак-та ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2013. – С. 30-49.
 3. **Рябова Е.А. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 64-69.**
 4. Поражение мочевой системы у детей с лейкозами и лимфомами в динамике / Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева, Е.А. Рябова, Н.Б. Юдина // Успехи и проблемы современной онкологии / под ред. В.П. Волкова. – Новосибирск: Изд-во «СибАК», 2014. – С. 55-73.
 5. Гревцева Е.А. Цистатин С и интерлейкин 18 у детей с острыми лейкозами / Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева // Онкопедиатрия. – 2014. – № 3. – С. 46.
 6. Заболеваемость различными формами лимфом у детей Воронежской области / Е.А. Рябова, Н.Б. Юдина, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева, Н.В. Брежнева, М.В. Белянская, Г.В. Трубникова, М.А. Соловьева // Евразийский онкологический журнал. – 2014. - № 3 (03). – С. 804-805.
 7. Рябова Е.А. Экскреция солей с мочой у детей с лимфомами / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XIII Рос. конгресса. Раздел: Педиатрия, г. Москва, 21-23.10.2014. – Москва, 2014. – С. 112.
 8. **Динамика содержания цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей с лимфомами / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева, Д.В. Василенко, М.С. Адуев, Г.Г. Волосовец // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 273-282.**
 9. Пат. 2564889 С1 РФ G 01 N 33/53. Способ диагностики нефротоксичности химиотерапии / Е.А. Гревцева, Т.А. Настаушева, Е.А. Рябова (Россия). - № 2014119142/15 ; Заявлено 13.05.2014 ; Оpubл. 10.10.2015, Бюл. № 28.
 10. **Рябова Е.А. Цистатин С и интерлейкин-18 – биомаркеры поражения почек у детей с лимфомами и лейкозами / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14 , № 3. – С. 430-435.**
 11. Поражение почек при современных методах терапии лейкозов и лимфом / Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева, А.П. Швырев, Е.А. Рябова // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 6-11.
 12. **Острое повреждение почек у детей с лейкозами / Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева, Н.Б. Юдина, Г.Г. Волосовец // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 61-68.**

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз

ОПП	острое повреждение почек
ПХТ	полихимиотерапия
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
pСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
ХБП	хроническая болезнь почек
ХТ	химиотерапия
BFM	исследовательская группа Berlin-Frankfurt-Münster
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (иммуноферментный анализ)
EsPhALL	протокол группы BFM для лечения ОЛЛ с Ph-хромосомой
KDIGO	рабочая группа Kidney Disease Improving Global Outcomes
MB	исследовательская группа Москва-Берлин
RIFLE	Risk - риск, Injury - повреждение, Failure - недостаточность, Loss - утрата функции почек, End stage renal disease - конечная стадия болезни почек
pRIFLE	педиатрическая модификация RIFLE-критериев ОПП