

*На правах рукописи*



**Юрцева Анастасия Александровна**

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И  
ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ  
ПЕРИОДЕ: ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ.**

3.1.21. Педиатрия

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

Санкт-Петербург, 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Козлова Елена Михайловна** – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Чугунова Ольга Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ИМД, профессор

**Сафина Асия Ильдусовна**, доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии имени Е.М.Лепского, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 09 » февраля 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_202\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Острое повреждение почек (ОПП) – одна из распространенных проблем в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Недоношенные новорожденные с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) являются наиболее уязвимой категорией по развитию поражения почек (Деревягина О.С. и др. 2021).

По оценкам исследований, до 50% таких детей переносят хотя бы один эпизод ОПП за время пребывания в ОРИТН (Vincent K. et al., 2020). Крайняя степень незрелости органов и систем приводит к необходимости использования аппаратных методов поддержания жизнедеятельности, назначению массивной инфузионной и медикаментозной терапии. В этих условиях поддержание функционирования незрелых почек имеет важное значение для сохранения гомеостаза, обеспечения водно-солевого и кислотно-щелочного баланса и влияет на конечный исход у детей данной группы (Iacobelli S. et al., 2021).

Несмотря на то, что в настоящее время не существует радикального лечения ОПП, его своевременное выявление необходимо для минимизации потенциальных осложнений и уменьшения долгосрочных последствий ОПП. В то же время, ранняя диагностика нарушений затруднена (Kavanaugh K.J. et al., 2020). Такие классические маркеры острого повреждения почек, как уровень сывороточного креатинина и диуреза, отражают нарушения клубочковой фильтрации, но не несут информации о степени изменения канальцевых функций (Correa L.P. et al., 2021; Веснина Ж.В. 2018).

Кроме того, у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде описаны особенности метаболизма креатинина, не позволяющие считать его идеальным маркером скорости клубочковой фильтрации в данной возрастной группе. Предлагаемые же маркеры канальцевых повреждений (NGAL, KIM-1) не всегда доступны в клинической практике (Hjortrup P.V. et al., 2013; Zou Z. et al., 2020).

К тому же необходимо учитывать агрессивность лечебных мероприятий при ведении глубоконедоношенных новорожденных. С целью снижения факторов риска развития ОПП важно обеспечивать тщательный мониторинг за ежедневным балансом вводимой жидкости, а также пересмотр лекарственной терапии для снижения нефротоксического воздействия, контроль электролитных нарушений и объема получаемого питания (Selewski D.T. et al., 2020; Matsushita F.Y. et al., 2020).

В связи с тем, что в настоящее время нет четких клинических рекомендаций по ведению новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, угрожаемых или имеющих ОПП (Чугунова О.Л. и др., 2019), учет всех факторов риска и современных методов диагностики позволит разработать алгоритм ведения недоношенных новорожденных данной группы в условиях ОРИТН.

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы.**

Несмотря на широкий спектр проводимых исследований в области почечного повреждения у недоношенных новорожденных, остается открытым вопрос ключевых маркеров данного состояния в связи с высокой стоимостью и низкой доступностью измерения многих показателей. Основной классификацией, позволяющей диагностировать ОПП у детей, является классификация KDIGO. Она универсальна и позволяет оценивать почечные функции у новорожденных детей с целью выявления рисков формирования ОПП. Однако, остается не до конца изученным вопрос, насколько эффективна данная классификация для недоношенных новорожденных (Hjortrup P.V. et al., 2013; Zou Z. et al., 2020).

К тому же в ней учитываются только два критерия – уровень креатинина и темп диуреза. Согласно литературным данным, для недоношенных новорожденных характерен более высокий уровень креатинина, что, в первую очередь, обусловлено незрелостью почек

(Selewski D.T. et al., 2020; Matsushita F.Y. et al., 2020). С другой стороны, креатинин новорожденного в первые сутки жизни в том числе, отражает материнскую функцию почек в связи с плацентарной передачей, поэтому его информативность на этапе ранней диагностики как ключевого маркера ОПП может снижаться (Kavanaugh K.J. et al., 2020).

Помимо классификации KDIGO был предложен другой метод неонатальной классификации рисков, травм, отказов, потери и терминальной стадии заболевания почек (nRIFLE) для диагностики ОПП у новорожденных, учитывая уровень диуреза. Но на сегодняшний день отсутствуют данные о частоте ОПП по данным nRIFLE у глубоконедоношенных детей (рожденных в сроке гестации менее 28 недель). Недавнее исследование, проведенное с целью оценки частоты ОПП у глубоконедоношенных детей и летальности (Correa L.P. et al., 2021; Веснина Ж.В. 2018) показало, что частота ОПП по nRIFLE была выше, чем было определено в большинстве предыдущих исследований с использованием неонатальной модифицированной классификации KDIGO (Iacobelli S. et al., 2021). Данные результаты позволяют предположить, что оценка по критериям nRIFLE с использованием оценки диуреза может улучшить диагностическую точность ОПП у глубоконедоношенных детей. Тем не менее, уровень диуреза также является динамической величиной, зависящей не только от степени тяжести состояния новорожденного, но и от объемов инфузионной терапии, наличия отека и т.д.

В связи с этим возникает необходимость в поиске дополнительных маркеров почечного повреждения, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и не требующих больших временных и экономических затрат. Ряд исследований показал достаточно хорошую специфичность  $\beta$ 2-МГ в ранней диагностике ОПП, при этом наблюдалось диагностическое превосходство  $\beta$ 2-МГ над определением уровня сывороточного креатинина. Выявление повышенного уровня  $\beta$ 2-МГ в моче является чувствительным и надежным методом выявления повреждения канальцев (Elmas A. et al., 2018; Velázquez D. Et al., 2019). Наличие данных о его диагностической значимости, позволяет предположить, что данный биомаркер также может быть эффективен в ранней диагностике ОПП в данной группе пациентов. Все вышеизложенное и определило цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

На основании комплексной оценки функций почек оптимизировать алгоритм ранней диагностики острого повреждения почек и коррекции терапии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первой неделе жизни.

### **Задачи исследования**

1. Выделить антенатальные и интранатальные факторы риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в раннем неонатальном периоде.
2. Оценить значимость маркеров клубочковых и канальцевых нарушений для ранней диагностики острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.
3. Оценить влияние проводимой интенсивной терапии на развитие ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в раннем неонатальном периоде.
4. Обосновать алгоритм ранней диагностики и коррекции терапии при остром повреждении почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ

### **Научная новизна результатов исследования**

1. Разработана математическая модель риска развития ОПП у новорожденных ОНМТ и ЭНМТ с учетом антенатальных и интранатальных факторов
2. Определена роль  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, как маркера риска развития летального исхода у недоношенных новорожденных с диагностированным ОПП в раннем неонатальном периоде и выявлен его критический уровень

3. Разработан алгоритм диагностики и коррекции терапии ОПП у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с определением  $\beta$ 2-микроглобулина в моче.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Выявлены антенатальные и интранатальные факторы риска развития ОПП, характерные для недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ

2. Произведен сравнительный анализ уровней сывороточного креатинина, цистатина С,  $\beta$ 2-микроглобулина в ранней диагностике ОПП.

3. Выявлен критический уровень  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, как предиктора высокого риска летальности у недоношенных новорожденных с ОПП

4. Выявлена взаимосвязь приема лекарственных препаратов и терапии с повышением риска развития ОПП у недоношенных в раннем неонатальном периоде

5. Разработан алгоритм по раннему выявлению группы риска по развитию ОПП среди недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ на первой неделе жизни, с рекомендациями по обследованию и коррекции терапии в динамике.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Проведена оценка влияния интенсивной терапии на развитие ОПП у недоношенных новорожденных и предложены возможности ее коррекции

2. На основании сравнительного анализа диагностической значимости маркеров ОПП в раннем неонатальном периоде разработан алгоритм ранней его диагностики у детей с ОНМТ и ЭНМТ

#### **Степень достоверности результатов**

Работа выполнена на достаточном объеме материала. Достоверность полученных научных результатов обусловлена применением современных лабораторных и инструментальных методов исследований и статистической обработки полученных данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам.

#### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования были представлены на Научно-практической конференции «Сложное целое: мать и дитя. Пациент с врожденными пороками развития почек и мочевыводящих путей» (29.09.21 г. Нижний Новгород); 2-ом Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов, VII Михельсоновские чтения, XI Всероссийском междисциплинарном научно-практическом Конгрессе с международным участием "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия (16-18 04.21 г. Москва); I Съезде педиатров Приволжского федерального округа. «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии.» (03.06.21 г. Нижний Новгород); Всероссийской научной конференции с международным участием национального исследовательского института Мордовского Государственного Университета. «L Огаревские чтения» (06.-11 12.21 г. Саранск); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» к 150-летию Г.Н. Сперанского (03-05.03.23 г. Москва); II Съезде педиатров Приволжского федерального округа «Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии» (01-02.06.23 г. Нижний Новгород); XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века: осенний марафон» (10-11.11.23 г. Смоленск); Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023), Съезде федерации анестезиологов и реаниматологов (14-16.10.23 г. Санкт-Петербург); Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (29.11-01.12.23 г. Москва); Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024), Съезде федерации анестезиологов и реаниматологов (12-14.10.24 г. Санкт-Петербург); Межрегиональной научно-практической конференция «Избранные вопросы педиатрии и неонатологии» (20.11.24, Нижний Новгород).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения реанимации новорожденных, патологии недоношенных и новорожденных детей ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» г. Дзержинск, Нижегородская область. Основные материалы и положения работы используются при обучении студентов пятого и шестого курса педиатрического факультета, клинических ординаторов и врачей-неонатологов и педиатров на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

### **Личное участие автора**

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора на всех этапах проведенного исследования. Личное участие автора заключалось в анализе литературных источников, постановке цели и определении задач, идеи и дизайна исследования, выборе методов исследования, клиническом обследовании пациентов с последующей интерпретацией полученных результатов, анализе результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, формировании базы данных, статистической обработке результатов, написании диссертации. Все мероприятия по анализу и оценке результатов, формулировке выводов и рекомендаций осуществлялись лично диссертантом. Автором самостоятельно подготовлены и представлены результаты исследования в печатных материалах и устных докладах.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований – 4.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста. Оформлена в традиционном стиле и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, библиографический список, список иллюстративного материала. Работа включает в себя 32 таблицы, иллюстрирована 12 рисунками. Список использованной литературы включает 120 источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнялась на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период 2020-2023 гг. Клинической базой исследования явилась ГБУЗ НО ГКБ №40 ОП ОПЦ г. Нижнего Новгорода.

В диссертационном исследовании соблюдались принципы Хельсинкской Декларации. Протокол диссертационного исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (№8, 05.05.2021г.). Исследование характеризуется как первичное, проспективное, нерандомизированное; тип дизайна – сравнение результатов в параллельных группах.

Количество обследованных недоношенных новорожденных пациентов за период проведения исследования составило 128 человек. По результатам отбора согласно критериям включения и невключения, в исследовании приняли участие 100 детей.

28 пациентов выбыли из исследования по различным причинам. 5 пациентов умерли до 168 часов с момента рождения. Средняя продолжительность жизни составила  $49 \pm 5$  часов. Средний срок гестации составил 23 недели 1 день  $\pm 3$  дня. У 4 из этих пациентов был выставлен системной полиорганной недостаточности (СПОН), включивший в себя ОПП. 4

пациента имели те или иные пороки развития сердца (тетрада Фалло, тотальная аномалия соединения легочных вен) и почек (мультикистоз почек, агенезия почек, гидронефроз), что не соответствовало критериям включения. Восемь пациентов были переведены в другие стационары до окончания наблюдения. Основные причины – некротизирующий энтероколит II, III степени, внутрижелудочковое кровоизлияние III степени. Родители 11 новорожденных пациентов отказались от участия в исследовании.

Из 100 обследованных недоношенных новорожденных, соответствующих критериям включения и невключения, основную группу составили 28 пациентов с диагностированным ОПП, группу сравнения – 72 пациента, не имеющих диагноза ОПП.

#### **Критерии включения в исследование:**

1. Недоношенность, вес при рождении до 1500г
2. Наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании.

#### **Критерии невключения:**

1. Гестационный возраст более 37 недель.
2. Пациенты с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем
3. Задержка внутриутробного развития плода
4. Пациенты, находящиеся в терминальном состоянии
5. Летальный исход до 168 часов жизни
6. Отсутствие информированного согласия родителей на участие пациента в исследовании.

С учетом показателей массы тела при рождении (согласно медицинским критериям живорождения – приказ Минздравсоцразвития РФ от 27 декабря 2011 г. N 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи») все новорожденные были разделены на 2 группы – пациенты с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – вес ребенка до 1000 гр и с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) – при весе от 1000 гр до 1500 гр. В группе пациентов с диагностированным ОПП (n=28), 20 новорожденных имели ЭНМТ, 8 – ОНМТ. В группе сравнения (n=72) 26 пациентов имели ЭНМТ, 46 – ОНМТ.

Также исследование проводилось с учетом гестационного возраста новорожденных. Все дети были разделены на 2 группы: группа новорожденных со сроком гестации менее 29 недель (экстремальная степень недоношенности) и группа новорожденных со сроком гестации 29 недель и выше (умеренная/глубокая степень недоношенности). В группе пациентов с диагностированным ОПП (n=28), 23 новорожденных имели срок гестации менее 29 недель, 5 – более 29 недель. В группе сравнения (n=72) 26 пациентов имели срок гестации менее 29 недель, 46 – более 29 недель.

Необходимое число исследуемых для проведения сравнения уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в зависимости от наличия ОПП у детей, было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90%) (R. Lehr et al., 1992) и по формуле расчета размера выборки при сравнении двух средних (M. Bland, 2000).

Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой разности концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина в моче у пациентов с ОПП и без ОПП, определенной по данным пилотного исследования с участием 20 пациентов, равной 3,69 мг/л, значение стандартного отклонения, равного 3,4, был рассчитан минимальный объем выборки, который составил 19 пациентов для каждой из групп (основная и группа сравнения). По данным пилотного исследования, с участием 20 пациентов, для уровня креатинина, измеренного в 1 сутки, минимальная клинически значимая разница в группах пациентов с ОПП и без ОПП составила 10,2 ммоль/л, а значение стандартного отклонения в группе пациентов с ОПП = 12,0. Подставляя данные в формулу, было получено минимальное количество пациентов для каждой группы = 23 человека.

Для цистатина С минимальная клинически значимая разница составила 0,28 ммоль/л, а значение стандартного отклонения – 0,29. Количество пациентов в каждой группе, согласно расчетам, составило 17 человек.

Таким образом, количество детей в основной группе (n=28) и группе сравнения (n=72) больше минимального расчетного объема выборки и позволяет считать результаты исследования достоверными.

В процессе выполнения исследования использовались следующие методы:

1. Анализ медицинской документации: медицинская карта стационарного больного (учетная форма № 003), история развития ребенка (учетная форма № 112); личная беседа и анкетирование родителей с целью изучения интра- и антенатального анамнеза и выявления возможных факторов риска развития ОПП у новорожденных.

2. Оценка соматического статуса согласно стандартам, определение тяжести состояния согласно шкале NTISS.

3. Оценка физического развития недоношенных новорожденных с помощью таблиц INTERGROWTH 21.

4. Оценка общеклинического анализа крови и мочи, биохимических показателей крови: оценка уровня креатинина, мочевины, общего белка, АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы, уровень глюкозы крови, уровень билирубина.

5. Клиническое наблюдение и инструментальные исследования в соответствии с принятыми протоколами и федеральными клиническими рекомендациями по ведению новорожденных.

6. Оценка функций почек в соответствии с международными критериями острого повреждения почек (KDIGO), вошедшими в российские клинические рекомендации (уровень сывороточного креатинина, диурез)

7. Биохимические исследования крови и мочи для определения дополнительных маркеров повреждения почек (уровень цистатина С в сыворотке крови,  $\beta$ -2-микроглобулина мочи)

8. Определение кислотно-основного состояния крови.

9. Оценка объема интенсивной терапии (инфузионная, кардиотоническая, антибактериальная терапия, режимы и длительность ИВЛ)

10. Статистическая обработка полученных данных с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.26.0 и Prism 9 (Graphpad).

#### **Дизайн исследования состоял из 4 этапов:**

**1 этап.** Отбор пациентов в соответствии с критериями включения и невключения, разделение на группы в зависимости от наличия или отсутствия ОПП в раннем неонатальном периоде.

**2 этап.** Сравнительный анализ факторов риска развития ОПП, клинико-лабораторных данных в основной группе и группе сравнения.

**3 этап.** Анализ лабораторных показателей пациентов с ОПП, в первую очередь,  $\beta$ 2-микроглобулина, с целью определения его критических значений, а также анализ летальности и поиск возможных предикторов летального исхода.

**4 этап.** На основе полученных данных, создание алгоритма диагностики ОПП и тактики коррекции интенсивной терапии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде.

#### **Методы статистической обработки данных.**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов непараметрического анализа. Работа с исходной информацией (ее сбор, корректировка, составление базы данных) и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007 а также с помощью программы Prism 9 (GraphPad Software). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета лицензионных программ IBM SPSS Statistics v. 23.0.

Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Значения показателя  $p$  менее 0,001 указаны как  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного анализа ante-, интранатальных, а также, постнатальных особенностей у недоношенных новорожденных основной группы и группы сравнения было показано, что возможными факторами риска развития ОПП является наличие у матери во время беременности острой инфекционной патологии половой системы, причем шансы возникновения ОПП у данных детей повышались в 5,8 раз ( $p=0,030$ ). Родоразрешение путем кесарева сечения также повышает риск возникновения ОПП у новорожденного ( $p=0,001$ ), что связано, в первую очередь, с причинами, требующими проведения данного оперативного вмешательства. Анализ факторов риска раннего неонатального периода показал, что частота ОПП значимо выше у новорожденных с ЭНМТ ( $p=0,001$ ). Также, несмотря на то, что тяжесть состояния новорожденных после рождения не имела статистически значимых различий, объем интенсивной терапии в основной группе был больше, чем в группе сравнения. В первую очередь, это касается более частого применения ИВЛ ( $p=0,012$ ), инотропной поддержки ( $p=0,025$ ) и нефротоксичных антибактериальных препаратов ( $p=0,031$ ). Около половины новорожденных с ОПП (53,6%) продолжали нуждаться в использовании нефротоксичных антибиотиков к 7 суткам жизни ( $p=0,001$ ).

В ходе корреляционного анализа было показано, что наличие ОПП имеет обратную корреляционную связь умеренной тесноты со сроками гестации ( $p=0,001$ ,  $\rho=(-0,392)$ ) и обратную корреляционную связь слабой тесноты с показателями веса при рождении ( $p=0,008$ ,  $\rho=(-0,265)$ ).

Также была выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты с инфекциями половой системы матери во время беременности ( $p=0,030$ ,  $\rho=0,218$ ), кесаревым сечением ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,336$ ), прямая корреляционная связь слабой тесноты с применением ИВЛ ( $p=0,012$ ,  $\rho=0,251$ ), инотропной поддержки ( $p=0,025$ ,  $\rho=0,224$ ), использования оксibuтирата натрия ( $p=0,034$ ,  $\rho=0,224$ ) и нефротоксичных антибиотиков ( $p=0,036$ ,  $\rho=0,210$ ), а также прямая корреляционная связь слабой силы между наличием ОПП и степенью тяжести новорожденного ( $p=0,007$ ;  $\rho=0,267$ ), оценённой по шкале NTISS.

Оценка возможных факторов, влияющих на формирование ОПП, позволила построить математическую модель определения риска развития ОПП у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с учетом уже полученных ранее данных.

При анализе перинатальных факторов риска возникновения ОПП у новорожденных в раннем неонатальном периоде с помощью метода бинарной логистической регрессии были выделены следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода (риска развития ОПП) у недоношенных: тяжесть состояния новорожденного, оцененная по шкале NTISS, тяжелая преэклампсия у матери, отслойка нормально расположенной плаценты, экстремально низкая масса тела при рождении, глубокая недоношенность (срок гестации менее 29 недель), рождение путем кесарева сечения.

Нами была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где}$$

$$z = -3,173 + 0,798 * X_1 + 0,299 * X_2 + 1,043 * X_3 - 0,787 * X_4 - 1,259 * X_5 + 1,588 * X_6$$

где  $p$  – вероятность развития ОПП у недоношенного новорожденного в первые 7 суток жизни(%),  $X_1$  – тяжесть состояния, оцененная по шкале NTISS (от 1 до 4 баллов, согласно степеням риска смертности – низкий, между незначительным и умеренным, умеренный, высокий);  $X_2$  – тяжелая преэклампсия у матери (0 – нет, 1 – есть);  $X_3$  – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (0 – нет, 1 – есть);  $X_4$  – вес при рождении (0 – ЭНМТ, 1 – ОНТМ);  $X_5$  – срок гестации (0 – до 29 недель, 1 – 29 недель и старше);  $X_6$  – тип родоразрешения (0 – естественные роды, 1 – кесарево сечение).

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития ОПП у новорожденного увеличивался при более тяжелом состоянии при рождении, оцененном по шкале NTISS, наличии тяжелой преэклампсии у матери, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, ЭНМТ при рождении, уменьшении срока гестации, родоразрешении путем экстренного кесарева сечения. Разделяющее значение функции составило 50%. При получении значения менее 50% прогнозировался высокий риск развития ОПП, при значении более 50% – высокий риск. Чувствительность модели составила 81,9%, специфичность 61,0%.

Была установлена статистическая значимость модели ( $p < 0,001$ ). В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 61,2% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения ОПП у недоношенных новорожденных.

Для подтверждения работы прогностической модели была построена РОК-кривая, учитывающая предсказанную вероятность (рисунок 1). Площадь под РОК-кривой составила 0,836 (95% ДИ 0,754-0,917). Чувствительность модели составила 85,7%, специфичность 62,5%. Разделяющее значение предсказанной вероятности составило 0,174.

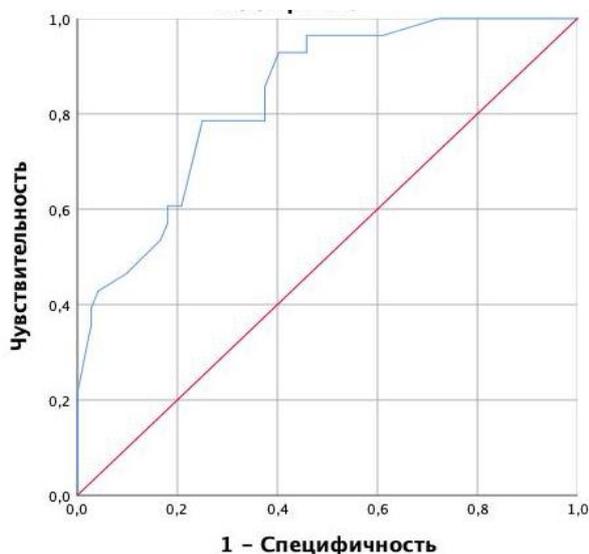


Рисунок 1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ОПП у недоношенных новорожденных с учетом предсказанной вероятности

Исходя из изложенного выше, среди недоношенных новорожденных целесообразно выделять группу риска по формированию ОПП уже при рождении. В нее входят дети от матерей, перенесших во время беременности инфекции женских тазовых органов, инфекции мочеполовой системы, тяжелую преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты; дети, родившиеся глубоко недоношенными, в тяжелом состоянии по данным шкалы NTISS. Необходимо ограничить применение нефротоксичных антибактериальных препаратов у пациентов, принадлежащих к высокой группе риска по формированию ОПП при рождении. Также всем женщинам при угрозе преждевременных родов должен осуществляться тщательный мониторинг, направленный на сохранение беременности до 29 недель и выше для снижения риска развития ОПП у новорожденного.

Все пациенты в той или иной степени нуждались в респираторной поддержке с 1 суток жизни. Пациенты основной группы нуждались в проведении АИВЛ или ВЧО чаще (89,3%,  $n=25/28$ ), чем пациенты группы сравнения (63,9%,  $n=46/72$ ),  $p=0,009$ . Наиболее частым вариантом выбора респираторной поддержки в группе сравнения был nCPAP (36,1%,  $n=26/72$ ), в основной группе – АИВЛ (78,6%,  $n=22/28$ ), что также является фактором риска для формирования ОПП у недоношенных новорожденных.

Шансы возникновения ОПП при проведении инвазивной ИВЛ увеличивались в 3,912

раза ( $p=0,001$ ). Полученные данные подтверждают, что на развитие ОПП может повлиять тяжелый респираторный дистресс новорожденного. При нарушении вентиляционно-перфузионного отношения будет формироваться гипоксемия, в дальнейшем приводящая к гипоксии тканей всего организма, в том числе и почек. Также известно, что при использовании инвазивной ИВЛ с высоким для данного пациента положительным давлением, происходит увеличение внутригрудного давления, снижается транспульмонарный кровоток и, как следствие, происходит уменьшение преднагрузки на левый желудочек. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению сердечного выброса левого желудочка, систолического давления и системного кровотока во время принудительного вдоха, формированию преренального ОПП.

Проведенный анализ объема интенсивной терапии показал, что в основной группе проводились более активные мероприятия и в большем количестве в отличие от группы сравнения. В первую очередь, это касается более частого применения инвазивной ИВЛ ( $p=0,023$ ), кардиотонической поддержки ( $p=0,025$ ) и нефротоксичных антибактериальных препаратов ( $p=0,031$ ), излишнего объема инфузионной терапии и гипонатриемии разведения. С одной стороны, это свидетельствует о более тяжелом состоянии детей данной группы, с другой – агрессивная терапия сама по себе является фактором риска развития ОПП. Следует отметить, что более половины новорожденных с ОПП (53,6%) продолжали получать нефротоксичные антибиотики к 7 суткам жизни ( $p=0,001$ ).

В основной группе уже в первые сутки жизни отмечается статистически значимо более низкая концентрация креатинина в отличие от группы сравнения ( $p=0,004$ ). Цистатин С, в свою очередь, в основной группе был выше ( $p<0,001$ ). Сравнение показателей представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка показателей функций почек у пациентов исследуемых групп в первые сутки наблюдения

Показатели	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=72)	p
Мочевина, мкмоль/л	2,50[1,90-3,20]	3,30[1,95-4,40]	0,099
Креатинин, мкмоль/л	38,00[28,00-42,50]	42,50[33,50-46,50]	<b>0,004*</b>
Цистатин С нг/мл	1,85[1,72-2,02]	1,57[1,34-1,94]	<b>&lt;0,001*</b>
Диурез мл/кг	3,10[2,55-4,15]	3,75[2,77-4,55]	0,809
Креатинин матери, мкмоль/л	62,5[52,5-66,5]	64,0[55,5-76,0]	0,282

\*– значения статистически значимые

Была выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты между уровнем цистатина С и наличием ОПП ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,391$ ) в первые сутки жизни.

Кроме того, было показано, что у пациентов основной группы уровень мочевины становится статистически значимо выше на 3 сутки жизни (по сравнению с пациентами группы сравнения) и продолжает нарастать к 7 суткам (медиана на 7 сутки составила 12,25[8,80-18,00] ммоль/л,  $p<0,001$ ). Уровень креатинина в основной группе в первые сутки жизни ниже, чем в группе сравнения, но с 3 суток уже становится выше и нарастает к 7 суткам (124,50[79,00-155,00] ммоль/л,  $p<0,001$ ). Уровень цистатина С регистрировался статистически значимо выше в основной группе уже с первых суток жизни и продолжал нарастать к 7 суткам.

Несмотря на изменения данных показателей, уровень диуреза у пациентов основной группы и группы сравнения не имел каких-либо различий, в то время как СКФ статистически значимо снижалась к 7 суткам жизни у пациентов основной группы, при отсутствии разницы в показателях в первые сутки жизни.

На третьи сутки наблюдения была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной тесноты между наличием ОПП и уровнями мочевины

( $p=0,001$ ,  $\rho=0,347$ ), а также, заметная прямая корреляционная связь между наличием ОПП и уровнем креатинина ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,505$ ) и цистатина С ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,624$ ).

К 7 суткам теснота связи между показателями повышалась, что свидетельствует об их большей информативности. Отмечалась корреляционная связь умеренной тесноты между ОПП и уровнем мочевины ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,490$ ) и заметной тесноты между наличием ОПП и уровнем креатинина ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,688$ ) и цистатина С ( $p=0,001$ ,  $\rho=0,689$ ).

Таким образом, уровень цистатина С может быть значимым в диагностике ОПП уже в первые сутки жизни недоношенного новорожденного, тогда как уровень креатинина и мочевины становятся более информативными только к 3 суткам жизни. Значимость показателей нарастает в динамике, и к 7 суткам имеет заметную корреляцию. Недоношенные новорожденные в отличие от доношенных не имеют тенденции к развитию олигоанурии при ОПП.

При оценке клубочковых функций у пациентов основной группы на 1, 3 и 7 сутки в зависимости от массы тела статистически значимых различий между показателями выявлено не было. Однако, оценка результатов в динамике показала, что в группе пациентов с ЭНМТ к 7 суткам отмечается статистически значимое повышение уровня мочевины (в 5,8 раз), креатинина (в 2,6 раз), цистатина С (в 1,13 раз). Уровень диуреза у данных пациентов к 7 суткам увеличился в 2 раза.

У пациентов с ОНМТ к 7 суткам жизни выявлено повышение уровня мочевины (в 10 раз), креатинина (в 2 раза), цистатина С (в 1,4 раза).

При анализе функции почек у новорожденных с ОПП в зависимости от срока гестации, были получены следующие данные. В группе со сроком гестации менее 29 недель на первые сутки жизни отмечается более низкий диурез ( $p=0,013$ ). У новорожденных обеих групп концентрация цистатина С в крови на 1 и 3 сутки находится в одинаковых пределах, но отмечаются различия к 7 суткам ( $p=0,027$ ), у новорожденных с гестационным возрастом менее 29 недель уровень цистатина С статистически значимо ниже, чем у пациентов, родившихся на сроке гестации 29 недель и более. Различия по другим показателям не имели статистической значимости.

При анализе маркеров ОПП на фоне применения респираторной поддержки было выявлено, что наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов, находящихся на АИВЛ. В данной группе пациентов отмечалось более выраженное нарастание к 7 суткам жизни уровня мочевины ( $p=0,001$ ), креатинина ( $p=0,001$ ), цистатина С ( $p=0,001$ ),  $\beta$ 2-микроглобулина, а также, снижение СКФ ( $p=0,002$ ).

Уровень  $\beta$ 2-микроглобулина у пациентов основной группы (медиана 6,24[4,16-11,56] мг/л) уже с первых суток жизни статистически значимо выше ( $p=0,001$ ), чем у пациентов группы сравнения (медиана 2,55[1,05-5,65] мг/л). К 7 суткам у пациентов основной группы наблюдается его нарастание при относительно стабильных показателях в группе сравнения.

Также была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь слабой силы между использованием нефротоксичных антибиотиков и уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина ( $p=0,035$ ,  $\rho=0,211$ ) в первые сутки жизни. Различия между уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина у пациентов, которым была начата антибактериальная терапия нефротоксичными препаратами с 1 суток жизни и пациентов, не получавших нефротоксичные антибиотики, также значимо ( $p=0,036$ ). Медиана уровня  $\beta$ 2-микроглобулина у пациентов, получавших нефротоксичные антибактериальные препараты, составила 4,46 [2,62-9,65] мг/л, у пациентов, их не получавших, 2,96 [1,16-7,73] мг/л.

Таким образом, проведенный анализ данных показал, что определение экскреции  $\beta$ 2-микроглобулина в моче недоношенных новорожденных уже с первых суток является маркером риска развития ОПП у данной группы пациентов наравне с определением концентрации цистатина С в плазме крови. Также,  $\beta$ 2-микроглобулин является чувствительным маркером почечного повреждения у пациентов, получающих терапию нефротоксичными антибиотиками, что позволяет своевременно ее прекратить при выявлении риска развития ОПП.

Медиана наступления летального исхода у пациентов с ОПП составила 25,00 [12,00-41,00] день. У умерших пациентов основной группы отмечаются более высокие показатели почечного повреждения по сравнению с пациентами группы сравнения, в основном, разница отмечается с 3-х суток жизни, уровень  $\beta$ 2-микроглобулина у пациентов с ОПП был повышен уже с 1 суток жизни.

При оценке показателей почечных функций у пациентов с ОПП в зависимости от наличия/отсутствия летального исхода было выявлено, что в группе умерших новорожденных отмечались статистически значимые различия  $\beta$ 2-микроглобулина уже с первых суток, что еще раз подтверждает роль уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в прогнозировании риска развития летального исхода у пациентов с ОПП.

Для анализа факторов, влияющих на риск летального исхода у пациентов с ОПП, был использован метод бинарной логистической регрессии.

Исходя из полученных данных, были выделены следующие независимые предикторы летального исхода у недоношенных новорожденных с ОПП, а именно: вес новорожденного (ЭНМТ/ОНМТ) и уровень  $\beta$ 2-микроглобулина, измеренный на 3 сутки жизни.

Данная модель описывается уравнением логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где} \\ z = -5,012 + 0,497 * X_1 - 6,387 * X_2$$

где  $p$  – вероятность развития летального исхода у недоношенного новорожденного с ОПП (%),  $X_1$  – уровень  $\beta$ 2-микроглобулина (единицы измерения),  $X_2$  – вес новорожденного (0 – ЭНМТ/ 1 – ОНМТ).

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития летального исхода у пациентов с ОПП увеличивался при увеличении уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в крови пациентов и при более низкой массе тела новорожденного при рождении (риск летального исхода повышается у пациентов с ЭНМТ). Разделяющее значение функции составило 50%. При получении значения менее 50% прогнозировался низкий риск развития летального исхода, при значении более 50% – высокий риск. Чувствительность модели составила 89,5%, специфичность 77,8%.

Была установлена статистическая значимость модели ( $p < 0,001$ ). В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 65,4% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения летального исхода у недоношенных новорожденных с ОПП.

Для подтверждения работы прогностической модели была построена ROC-кривая, учитывающая предсказанную вероятность. Площадь под ROC-кривой составила 0,933 (95% ДИ 0,837-0,987). Чувствительность модели составила 88,9%, специфичность 89,5%. Разделяющее значение предсказанной вероятности составило 0,421.

Учитывая то, что в модели предсказания риска возникновения летального исхода основную роль играет  $\beta$ 2-микроглобулин, определяемый на 3 сутки жизни новорожденного, возникает необходимость определения критического уровня данного маркера, ассоциированного с высоким риском летального исхода у недоношенного новорожденного с ОПП (на 1 сутки жизни его уровень не достаточно показательный и коррелирует с тяжестью состояния родившегося ребенка, на 7 сутки жизни первое выявление  $\beta$ 2-микроглобулина ассоциируется с поздней диагностикой ОПП, в связи с чем определение основных лабораторных показателей на 3 сутки жизни является наиболее обоснованным).

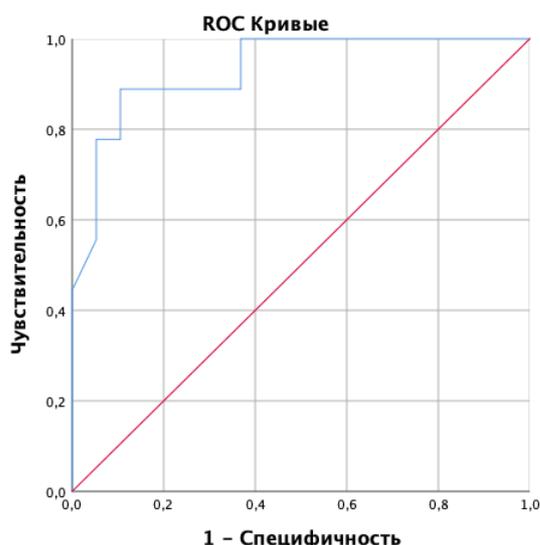


Рисунок 2– ROC-кривая оценки качества прогностической модели определения риска наступления летального исхода у пациентов с ОПП

Для оценки взаимосвязи уровня  $\beta$ 2-микроглобулина у новорожденных с ОПП и риска возникновения у них летального исхода была получена следующая ROC-кривая:

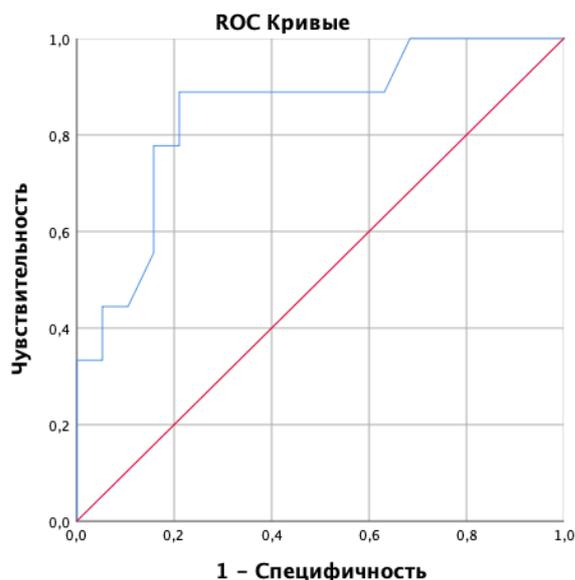


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития летального исхода у недоношенных новорожденных с ОПП и уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в моче на 3 сутки жизни

Площадь под ROC-кривой составила  $0,848 \pm 0,081$  (95% ДИ: 0,69-0,98), полученная модель была статистически значимой ( $p=0,003$ ). Значение уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в точке cut-off составило 9,4 мг/л. При уровне  $\beta$ 2-микроглобулина ниже 9,43 мг/л прогнозировался низкий риск развития летального исхода у ребенка, у пациентов с уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина выше 9,43 мг/л предполагался высокий риск развития летального исхода. При выбранном пороговом значении уровня  $\beta$ 2-микроглобулина чувствительность модели составила 88,9%, специфичность – 78,9%.

Таким образом, уровень  $\beta$ 2-микроглобулина 9,43 мг/л и выше является прогностически неблагоприятным маркером летальности. Выявление уровня  $\beta$ 2-микроглобулина у пациента, приближённого к данному значению, требует вести пациента, как угрожаемого по летальному исходу.

При сравнении показателей КОС у пациентов основной группы в зависимости от массы тела при рождении статистически значимых различий выявлено не было.

На основе оценки показателей КОС у новорожденных основной группы в зависимости от срока гестации, было выявлено, что пациенты со сроком гестации менее 29 недель имели большую склонность к развитию метаболического ацидоза в первые сутки жизни с дальнейшей его компенсацией. Выявлены статистически значимые различия между уровнем ВЕ ( $p=0,023$ ) и  $\text{HCO}_3$  ( $p=0,027$ ).

В ходе оценки показателей общего анализа крови, было показано, что пациенты основной группы имели более низкие уровни гемоглобина с первых суток ( $p=0,013$ ) и на протяжении всего периода наблюдения, причем, анемия у данных пациентов статистически значимо прогрессировала в динамике ( $p=0,001$ ). Соответственно этому, у пациентов основной группы также отмечалось снижение эритроцитов и гематокрита. Стоит отметить, что в первые сутки жизни уровень эритроцитов не отличался от такового у пациентов без ОПП, но к третьим суткам становился более низким ( $p=0,003$ ), хотя относительно динамики внутри группы, изменений не отмечается ( $p=0,124$ ).

Также, пациенты основной группы склонны к более высокому количеству лейкоцитов, с нарастанием лейкоцитоза к 7 суткам жизни ( $p=0,005$ ). Уровень гранулоцитов также выше у пациентов основной группы уже с первых суток ( $p=0,002$ ) с умеренным их повышением в динамике ( $p=0,036$ ). Уровень лимфоцитов снижается пропорционально гранулоцитам ( $p=0,001$ ) и статистически значимо ниже, чем процент лимфоцитов у пациентов группы сравнения ( $p=0,002$ ).

Уровень тромбоцитов в основной группе соответствовал нормальным значениям и был статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения ( $p=0,017$  в первые сутки жизни, медиана уровня тромбоцитов к 7 суткам составила  $225,00[166,00-309,50] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,001$ ).

Несмотря на то, что у новорожденных со сроком гестации 29 недель и более не было выявлено изменений со стороны красной крови, данные пациенты склонны к развитию тромбоцитопении, причем уровень тромбоцитов у них статистически значимо ниже уже с первых суток жизни, медиана составила  $146,00[140,00-147,00] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,039$ . К 7 суткам отмечается невыраженная тенденция к их повышению, разница с уровнем тромбоцитов у новорожденных группы с гестационным возрастом менее 29 недель становится не значимой ( $p=0,569$ );

Анализ показателей общего анализа мочи не выявил каких-либо статистически значимых различий у пациентов с ОПП в зависимости от срока гестации.

Сравнение показателей биохимического анализа крови новорожденных основной группы в зависимости от массы тела не показало никаких статистически значимых различий.

На основании проведенного исследования был определен алгоритм тактики ведения пациентов из группы риска по развитию ОПП и уже диагностированным ОПП в раннем неонатальном периоде.

При наличии хотя бы одного фактора риска у ребенка со сроком гестации более 29 недель или при рождении глубоко недоношенного новорожденного без факторов риска предлагается контролировать уровень сывороточного креатинина на 1,3,7 сутки жизни. Также для оценки динамики состояния и риска развития полиорганной недостаточности, рекомендуется проводить ежедневную оценку по шкале NTISS.

При нарастании баллов по шкале NTISS 20 и более и/или нарастании уровня креатинина в динамике, рекомендуется воздержаться, по возможности, от назначения нефротоксичных препаратов, и определить уровень  $\beta_2$ -микроглобулина мочи. При нарастании уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и/или ухудшения состояния в динамике (увеличение баллов по шкале NTISS), данному пациенту необходимо провести коррекцию терапии, согласно предложенному алгоритму, а также провести консультацию нефролога, определить необходимость заместительной почечной терапии.

При рождении новорожденного с сроком гестации менее 29 недель и наличии одного и более факторов риска развития ОПП, необходимо воздержаться от нефротоксичных препаратов с первых суток жизни, проводить ежедневную оценку тяжести NTISS,

определять  $\beta$ 2-микроглобулин мочи на 1,3,7 сутки жизни. Кроме того, необходимо проведение круглосуточного мониторинга АД и поддержание среднего артериального давления на уровне не ниже 30 мм.рт.ст. При наличии тенденции к гипотонии после коррекции гиповолемии (при наличии) необходимо раннее начало кардиотонической терапии, проведение ежедневного контроля натрия в крови с коррекцией жидкостного режима. Также необходимо рассмотреть возможность перевода пациента на неинвазивную респираторную поддержку с целью коррекции транспульмонарного кровотока. При подозрении на задержку выделения мочи необходимо установить мочевого катетер. Данные пункты терапии позволяют повлиять как на пре;/пост; и ренальные причины ОПП. При нарастании отрицательной динамики на фоне проводимой терапии, повышении  $\beta$ 2-микроглобулин мочи более 9,43 мг/л к третьим суткам жизни, необходимо обеспечить консультацию нефролога, рассмотреть вопрос о возможности проведении заместительной почечной терапии в кратчайшие сроки. Данная группа пациентов относится к самой прогностически неблагоприятной по развитию тяжелому почечному повреждению с летальным исходом в динамике. Схема описанного алгоритма представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 – Алгоритм диагностики и тактики ведения ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в раннем неонатальном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. К факторам высокого риска развития ОПП у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ в раннем неонатальном периоде относятся инфекции женских тазовых органов ( $p=0,030$ ; ОШ=5,8), срок гестации при рождении до 29 недель ( $p=0,001$ ; ОШ=0,123), родоразрешение путем экстренного кесарева сечения ( $p=0,001$ ; ОШ=4,64). Перенесенная острая гипоксия плода/асфиксия новорожденного не является значимым фактором риска ОПП для данной группы детей ( $p=0,882$ ).

2. Для ранней диагностики ОПП может быть использовано определение уровня цистатина С сыворотки крови и  $\beta 2$ -микроглобулина в моче, которые повышаются у детей с развивающимся повреждением почек с первых суток жизни ( $p=0,001$ ). Критическим уровнем  $\beta 2$ -микроглобулина в моче, коррелирующим с летальным исходом, является 9,43 мг/л и выше

3. Наиболее значимым фактором, способствующим развитию ОПП у недоношенных в раннем неонатальном периоде при проведении интенсивной терапии, является применение нефротоксических антибактериальных препаратов (амикацин, ванкомицин) ( $p=0,001$ ; ОШ=12,05)

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При выявлении таких факторов риска у новорожденного, как наличие у матери воспалительных заболеваний женских тазовых органов, экстренного оперативного родоразрешения, срока гестации до 29 недель, тяжести состояния, требующего проведения инвазивной ИВЛ и кардиотонической поддержки, данный пациент должен наблюдаться как угрожаемый по развитию ОПП уже с первых суток жизни.

2. Лабораторная диагностика ОПП у недоношенного новорожденного из группы риска должна включать в себя определение уровня  $\beta 2$ -микроглобулина мочи.

3. При выявлении новорожденного из группы риска коррекция терапии с первых суток жизни должна включать в себя ограничение применения нефротоксичных антибактериальных препаратов.

4. Инфузионная терапия у недоношенного новорожденного с ОПП или угрожаемого по данному состоянию должна проводиться согласно потребностям пациента в зависимости от тяжести его состояния. Необходимо оценивать объем инфузионной терапии и контролировать за уровнем натрия в крови для предотвращения гипонатриемии разведения.

5. При определении уровня  $\beta 2$ -микроглобулина мочи на третьи сутки жизни больше 9,43 мг/л, считать данного пациента с высоким риском летального исхода. Необходимо обеспечить тщательный мониторинг витальных функций, коррекцию терапии, консультации нефрологов, а также решить вопрос о проведении заместительной почечной терапии

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Исследование данной темы позволит сформировать необходимые критерии для своевременной диагностики острого повреждения почек у недоношенных новорожденных, а также оптимизировать подходы к лечению данной патологии. Проблема раннего выявления ОПП у недоношенных актуальна для всех ОРИТН на территории Российской Федерации. В настоящее время ведется работа по внедрению предложенного алгоритма диагностики ОПП у недоношенных. Также перспективным направлением является исследование возможности применения биомаркеров для диагностики раннего ОПП с выявлением их референсных значений у недоношенных новорожденных, оценка состава инфузионной терапии и парентерального питания в формировании ОПП.

Исследование данной темы позволит сформировать необходимые критерии для своевременной диагностики острого повреждения почек у недоношенных новорожденных, а также оптимизировать подходы к лечению данной патологии. Проблема раннего выявления ОПП у недоношенных актуальна для всех ОРИТН на территории Российской Федерации. В настоящее время ведется работа по внедрению предложенного алгоритма диагностики ОПП у недоношенных. Также перспективным направлением является исследование возможности применения биомаркеров для диагностики раннего ОПП с выявлением их референсных значений у недоношенных новорожденных, оценка состава инфузионной терапии и парентерального питания в формировании ОПП.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

1. **Волкова (Юрцева), А.А.** Клиническая значимость уровня цистатина С в плазме крови в диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных / А. А. Волкова, Е. М. Козлова, Е. Г. Новопольцева [и др.] // Педиатр. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 23-30.
2. **Волкова (Юрцева), А.А.** Роль  $\beta$ 2-микроглобулина в диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде / А. А. Волкова, Е. М. Козлова, Е. Г. Новопольцева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 5-11.
3. **Волкова (Юрцева), А.А.** Маркеры острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в критическом состоянии / А. А. Волкова, Е. М. Козлова, Е. Г. Новопольцева [и др.] // Children's Medicine of the North-West. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 135-144.
4. Острое повреждение почек у новорожденных в критическом состоянии: диагностическое значение сывороточного креатинина / Е. М. Козлова, С. Ю. Кулагин, **А.А. Волкова (Юрцева)** [и др.] // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 18-24.

### Работы, опубликованные в других сборниках:

1. **Волкова (Юрцева), А.А.** Влияние интенсивной терапии на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде / А. А. Волкова, Е. М. Козлова, Н. А. Рахманова, А. О. Шмелева // Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) : Сборник тезисов съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 12–14 октября 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация "Человек и его здоровье", 2024. – С. 36-37.
2. **Волкова (Юрцева), А.А.** Бета-2-микроглобулин в моче как альтернативный маркер острого повреждения почек у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде / А. А. Волкова, Е. М. Козлова, Г. Л. Шунькина [и др.] // Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) : Сборник тезисов XXI Съезда федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 14–16 октября 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация "Человек и его здоровье", 2023. – С. 56-57.
3. **Волкова (Юрцева), А.А.** Диагностика острого почечного повреждения у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде / Волкова А.А., Козлова Е.М., Шунькина Г.Л. [и др.] //2 Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов, VII Михельсоновские чтения, XI Всероссийском междисциплинарном научно-практическом Конгрессе с международным участием "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия, Москва, 16-18 апреля 2021 года: Сборник тезисов.-С. 30-32.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\beta$ 2-МГ –  $\beta$ 2-микроглобулин  
 AUC – area under curve (площадь под кривой)  
 BE – дефицит оснований  
 IGFBP7 – инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 7  
 HCO<sub>3</sub> – ион гидрокарбоната  
 KDIGO – клинические практические рекомендации по острому почечному повреждению  
 KIM-1 – молекула повреждения почек 1  
 L-FABP белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа  
 MAP – среднее давление в дыхательных путях  
 NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов  
 nRIFLE – метод неонатальной классификации рисков, травм, отказов, потери и терминальной стадии заболевания почек  
 NTISS – шкала неонатальной терапевтической агрессии  
 PEEP – положительное давление в конце выдоха  
 PIP – давление на выдохе  
 ROC-кривая – receiver operating characteristic curve, кривая определения пороговых значений риска возникновения события  
 TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-2  
 АПГАР – оценка состояния новорожденного в родзале  
 АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция легких  
 АЛАТ – аланинаминотрансфераза  
 АСАТ – аспартатаминотрансфераза  
 ДИ – доверительный интервал  
 ГБУЗ НО ГКБ №40 ОП ОПЦ – государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №40 Автозаводского района Нижнего Новгорода», Областного перинатального центра  
 ГСД – гестационный сахарный диабет  
 ИМВП – инфекция мочевыводящих путей  
 КОС – кислотно-основное состояние крови  
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 НМППК – нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока  
 ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении  
 ОПП – Острое повреждение почек  
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных  
 ПКТ – прокальцитонин  
 РДСН респираторным дистресс-синдромом новорожденных  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СПОН – синдром полиорганной недостаточности  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 ЭКО – метод экстракорпорального оплодотворения  
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении  
 ЭТТ – эндотрахеальная трубка