

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Козлова Елена Михайловна

Нижний Новгород

2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Острое повреждение почек – определение, распространенность, критерии диагностики	12
1.2. Особенности нефрогенеза и становления почечных функций у недоношенных новорожденных	14
1.3. Факторы риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных	15
1.4. Современные биомаркеры острого повреждения почек. Условия применения. Чувствительность и специфичность методов	17
1.5. Роль β 2-микроглобулина в диагностике острого повреждения почек у новорожденных	20
1.6. Современные подходы к профилактике и терапии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных. Анализ исходов	21
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП	23
2.1. Характеристика обследованных групп	23
2.2. Методы исследования	32
2.2.1. Клинико-anamnestические методы исследования	34
2.2.2. Лабораторные методы исследования	36
2.2.3. Специальные методы исследования	37
2.3. Методы статистической обработки полученных результатов	38
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ АНТЕНАТАЛЬНЫХ И ИНТРАНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И РОЛЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК	41
3.1. Оценка факторов риска развития ОПП у недоношенных новорожденных	41
3.1.1. Характеристика течения антенатального периода	41
3.1.2. Характеристика течения раннего неонатального периода	43

3.1.3. Анализ факторов риска у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации	45
3.1.4. Прогнозирование высокого риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде	47
3.2. Оценка проводимой интенсивной терапии у недоношенных новорожденных на первой неделе жизни	50
3.2.1. Респираторная терапия.....	50
3.2.2. Инфузионная терапия.....	52
3.2.3. Особенности инфузионной терапии у недоношенных новорожденных с ОПП в зависимости от гестационного возраста.....	54
3.2.4. Особенности инфузионной терапии у недоношенных новорожденных с ОПП в зависимости от массы тела при рождении	55
3.2.5. Особенности инфузионной терапии у умерших и выживших недоношенных новорожденных с ОПП на первой неделе жизни	55
3.2.6. Анализ проводимой антибактериальной терапии	57
3.2.7. Анализ кардиотонической терапии	62
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ КЛУБОЧКОВЫХ И КАНАЛЬЦЕВЫХ ФУНКЦИЙ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК. АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	64
4.1 Оценка клубочковых функций у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде	64
4.2. Оценка канальцевых функций у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде	70
4.3 Прогнозирование наступления летального исхода у пациентов с острым повреждением почек	79
4.4 Алгоритм ведения недоношенных новорожденных в зависимости от степени риска развития острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89

ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ А	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острое повреждение почек (ОПП) продолжает оставаться одной из ключевых и труднопреодолимых проблем в работе отделений реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН). Наибольшую уязвимость в отношении нарушения почечной функции демонстрируют недоношенные дети с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. У данной категории пациентов функциональные расстройства почек проявляются не только в первые дни жизни, но и сохраняются на более поздних этапах развития [5,14]. Согласно имеющимся данным, примерно у каждого второго новорождённого с ОНМТ или ЭНМТ в условиях ОРИТН регистрируется как минимум один эпизод ОПП [7].

Высокая степень незрелости органов и систем требует применения специализированных методов терапии. В этих условиях поддержание функционирования незрелых почек имеет важное значение для сохранения гомеостаза, обеспечения водно-солевого и кислотно-основного баланса и влияет на конечный исход у детей данной группы [7,14,102].

Несмотря на то, что в настоящее время не существует радикального лечения ОПП, ранее выявление данной патологии позволяет своевременно скорректировать проводимую терапию, а также снизить риск развития долгосрочных последствий. Однако, на данный момент нет единых алгоритмов и диагностики повреждения почек и коррекции терапии для недоношенных новорожденных. В то же время, у недоношенных новорожденных ранняя диагностика ОПП часто бывает затруднена. [5,6]. Такие маркеры, как уровень сывороточного креатинина и темп диуреза не обладают высокой специфичностью в диагностике ОПП у недоношенных детей, данные показатели преимущественно отражают нарушения клубочковой фильтрации [6,7]. Судить о степени изменения канальцевых функций почек у данной группы пациентов при

использовании базовых маркеров ОПП затруднительно, хотя известно о высоком проценте формирования тубулопатий в раннем возрасте [1]. Кроме того, у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде описаны особенности метаболизма креатинина, не позволяющие считать его идеальным маркером для диагностики ОПП. Предлагаемые же маркеры канальцевых повреждений (NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, KIM-1 – молекула повреждения почек-1) не входят в общие стандарты диагностики острого повреждения почек и мало доступны в клинической практике [8,14].

Также необходимо учитывать массивность лечебных мероприятий, которую получают недоношенные, особенно глубоко недоношенные новорожденные, при выхаживании в ОРИТН. Объем инфузионной терапии, лекарственные препараты с высокой нефротоксичностью вносят свой вклад в развитие ОПП [9, 10,16].

Все вышеизложенное 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 диссертационного 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 исследования

1. Разработана математическая модель риска развития ОПП у новорожденных ОНМТ и ЭНМТ с учетом антенатальных и интранатальных факторов

2. Установлено значение β 2-микроглобулина в моче как маркера, позволяющего прогнозировать риск летального исхода у недоношенных новорожденных с подтвержденным диагнозом ОПП в раннем неонатальном периоде, а также определен его критический пороговый уровень.

3. Предложен алгоритм диагностики и тактики коррекции терапии при ОПП у недоношенных новорожденных раннего неонатального периода, основанный на определении концентрации β 2-микроглобулина в моче.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

Методология и методы исследования

В рамках данного исследования были обследованы 100 недоношенных новорождённых с массой тела при рождении до 1500 г, которые прожили более 168 часов и не имели врождённых аномалий сердечно-сосудистой или мочевыделительной систем. Основную группу составили 28 детей с установленным диагнозом острого повреждения почек (ОПП).

Работа выполнена на базе государственных учреждений Нижегородской области: Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г. Нижний Новгород и областной перинатальный центр (учреждение здравоохранения ГБУЗ НО ГКБ №40 ОПЦ). Исследовательский дизайн классифицирован как первоначальный проспективный, нерандомизированный проект.

Использованная методология охватывает совокупность методов клинического, лабораторного, инструментального и статистического характера. В ходе реализации исследования была составлена специальная анкета, предназначенная для фиксации анамнестических данных и результатов комплексного обследования каждого отдельно взятого пациента. Впоследствии на основе собранных анкет сформирована полноценная электронная база данных, содержащая всю необходимую информацию о проведенных исследованиях.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования нашли практическое применение в деятельности отделений ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» (г. Дзержинск, Нижегородская область). На основании полученных данных были сформулированы рекомендации, направленные на совершенствование организации работы и оптимизацию диагностики у новорождённых с ОПП.

Кроме того, ключевые выводы и материалы исследования используются в образовательном процессе: они включены в программы подготовки студентов 5–6 курсов педиатрического факультета, а также применяются при обучении

клинических ординаторов и повышении квалификации врачей-неонатологов и педиатров на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Степень достоверности результатов

Достоверность представленных результатов подтверждается адекватностью исследовательского дизайна и достаточным объемом выборки. Использование современных высокочувствительных методов лабораторной диагностики обеспечило точность полученных данных. Для статистической обработки применялись валидизированные методы медико-биологического анализа, что гарантировало корректность интерпретации. Выводы и сформулированные практические рекомендации полностью соответствуют эмпирическим результатам исследования.

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).

Личное участие автора

Все результаты, отражённые в диссертационном исследовании, являются итогом самостоятельной научной работы Юрцевой А.А. Автором разработан и реализован оригинальный дизайн исследования, обоснованы методологические подходы, проведён сбор и системный анализ клинического материала. Клинико-лабораторные и инструментальные обследования выполнялись при её непосредственном участии с дальнейшей интерпретацией данных. Все этапы формирования базы данных, проведение статистического анализа и подготовка текста диссертации выполнены Юрцевой А.А. Автор самостоятельно осуществлял систематизацию и обработку исходных данных, обеспечивая их полноту и корректность, разрабатывал подходы к визуализации и интерпретации результатов. Значимость личного вклада подтверждается самостоятельной подготовкой научных публикаций, а также представлением полученных данных на конференциях различного уровня, что демонстрирует способность автора к

проведению комплексного исследования и профессиональной научной коммуникации.

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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена на 123 страницах машинописного текста. Структура исследования соответствует общепринятым требованиям и включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы», а также список сокращений, библиографический список и перечень иллюстративных материалов. Работа содержит 32 таблицы и 12 рисунков. Библиографический список включает 120 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острое повреждение почек – определение, распространенность, критерии диагностики

Незрелость органов и систем, перенесенная гипоксия, осложненное течение беременности и родов – все эти факторы влияют на состояние здоровья недоношенных новорожденных, что обосновывает включение их в группу риска по развитию различных осложнений. В настоящее время ведутся активные исследования по поиску и предотвращению факторов риска, ассоциированных с различной патологией периода новорожденности у недоношенных детей [65, 89].

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенной проблемой в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [65]. Наиболее восприимчивой к развитию острого повреждения почек (ОПП) категорией являются недоношенные новорожденные с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) [5, 9, 40]. Согласно результатам имеющихся исследований, до половины таких детей переживают хотя бы один эпизод ОПП в период их нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [71]. Крайняя степень незрелости органов и систем приводит к необходимости использования аппаратных методов поддержания жизнедеятельности, назначению массивной инфузионной и медикаментозной терапии [22, 23, 25, 26, 93]. В этих условиях поддержание функционирования незрелых почек имеет важное значение для сохранения гомеостаза, обеспечения водно-солевого и кислотно-основного баланса и влияет на конечный исход у детей данной группы [24,27,71]. ОПП является достаточно распространенной патологией и связано с плохими клиническими исходами у новорожденных, в первую очередь, у недоношенных [1,3,5,35]. При оценке распространенности ОПП в популяции недоношенных новорожденных ряд исследований [65, 83, 84, 112] показал, что ОПП возникает у 18% детей с ОНМТ при рождении [44,71, 107], у 9% и 56% новорожденных с умеренной и тяжелой

асфиксией при рождении соответственно [71, 112]. Последние данные также указывают на то, что ОПП является независимым фактором риска заболеваемости и смертности у недоношенных детей [29, 30, 71], что еще раз подчеркивает важность профилактики, своевременной диагностики и адекватного лечения данного состояния. Так, у пациентов с ОПП уровень смертности был значительно выше, чем у пациентов без него [81, 87].

В настоящее время не существует единой стратегии лечения и профилактики ОПП у новорожденных и, в частности, у недоношенных детей, что является основой для дискуссии и, как результат, трудности диагностики ОПП на ранних стадиях [90,75,94,113].

Основной рабочей классификацией ОПП у новорожденных является неонатальная модификация классификации KDIGO [18,73], основанная на таких показателях, как сывороточный креатинин и темп диуреза (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация почечного повреждения KDIGO (модифицированный вариант для оценки почечных функций у новорожденных детей)

Стадия ОПП	Критерии сывороточного креатинина (мг/дл)	Темп диуреза
1	Увеличение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 час или в 1,5-1,9 раза выше базального уровня в течение 7 дней	$<1,0$ мл/кг/ч 24 час
2	Увеличение креатинина более чем в 2-2,99 от базального уровня	$<0,5$ мл/кг/ч 24 час
3	Увеличение креатинина в 3 раза от базального уровня или увеличение $\geq 2,5$ мг/дл (≥ 221 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии	$<0,3$ мл/кг/ч в течение 24 час

Данная классификация 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.

Согласно литературным данным, для недоношенных новорожденных характерен более высокий уровень креатинина, что, в первую очередь, обусловлено незрелостью почек [7,17]. С другой стороны, креатинин новорожденного в первые

сутки жизни также отражает и материнскую функцию почек в связи с плацентарной передачей [19], из-за чего его информативность на этапе ранней диагностики ОПП в качестве ключевого маркера вызывает некоторые сомнения. Также на данный момент нет единых референсных значений уровня креатинина в сыворотке крови у недоношенных детей, что затрудняет и удлиняет процесс диагностики ОПП, так как приходится проводить несколько повторных лабораторных исследований для оценки темпа нарастания маркера в динамике.

В связи с этим возникает необходимость в поиске дополнительных маркеров почечного повреждения, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и не требующих больших временных и экономических затрат.

1.2. Особенности нефрогенеза и становления почечных функций у недоношенных новорожденных

Дети, рожденные преждевременно, — это особая группа пациентов, требующая специализированного подхода в терапии. Необходимо понимать и знать особенности функционирования всех органов, в том числе и мочевыделительной системы.

Недоношенный ребенок рождается с незавершенным нефрогенезом [13, 16, 56]. Активное формирование нефронов достигает максимума на 32-36 неделе беременности, и в зависимости от гестационного возраста при рождении зрелость и функциональная активность почек у ребенка может быть абсолютно разной [13, 40]. Известно, что чем меньше вес и срок гестации, тем меньше количество нефронов функционирует при рождении, следовательно, формируется меньший резерв восстановления почек после воздействия повреждающего фактора [40, 45, 104, 112]. Считается, что в течении первого месяца жизни существует возможность деформирования почечных клубочков, но у большинства недоношенных новорожденных чаще формируются аномальные клубочки, что подтверждается данными аутопсий [12, 13, 57, 98].

Изначально сниженное количество функционирующих нефронов, частое образование аномальных клубочков, низкая репарационная способность делают почечную ткань недоношенных новорожденных особенно чувствительной к ante-/интер-/постнатальным факторам риска, а также к проводимой терапии, что приводит к повышению риска летального исхода и формированию почечной патологии в более старшем возрасте [1,5,13,18,31, 41,53,60, 73].

1.3. Факторы риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных

Рождение ребенка раньше срока является основным фактором риска многих тяжелых осложнений, в том числе и ОПП, которое у недоношенных новорожденных встречается примерно в половине случаев [31], тесно коррелируя с гестационным возрастом [20,33]. В первые дни жизни новорожденный находится в группе повышенного риска развития острого повреждения почек (ОПП), что связано с высокой сосудистой резистентностью почек, пониженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), ограниченной межкорткальной перфузией и сниженной способностью проксимальных канальцев к реабсорбции натрия [63, 81].

В ряде исследований сообщалось о перинатальных и постнатальных факторах риска ОПП. По данным литературы, основные факторы риска включали меньший гестационный возраст, более низкую оценку по шкале АПГАР, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), более низкую массу тела при рождении, открытый артериальный проток, сепсис, вазоактивные препараты, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и нефротоксичными антибиотиками [2, 29,42, 47, 50, 54, 74,110].

Среди ключевых факторов, способствующих развитию ОПП, выделяется перинатальная гипоксия. Почки новорожденного крайне чувствительны к недостатку кислорода, поэтому повреждение почечной ткани может проявляться уже в течение первых суток после гипоксического эпизода в родах.

Продолжительное воздействие гипоксии способно вызвать необратимый некроз коркового вещества почек [46,57,60,67,70,71,85,116].

Применение нефротоксичных препаратов также повышает риск развития ОПП в раннем неонатальном периоде [93,95,96]. Нефротоксичные антибиотики часто используются у новорожденных в критическом состоянии, экспоненциально увеличивая риск повреждения почек. Токсичность лекарств может нарушить формирование и развитие нефронов, что особенно важно для недоношенных детей с незавершенным нефрогенезом. Мало известно о фармакокинетике и фармакодинамике различных препаратов, применяемых у новорожденных, особенно у самых незрелых детей, использование большинства лекарственных средств проводится *off-label*. [21, 34, 92, 97]

Другим, не менее важным фактором, является перегрузка жидкостью. Недоношенные новорожденные с первых суток жизни получают инфузионную терапию, которая при некоторых патологических состояниях может составлять более 200 мл/кг/сутки [11].

При изучении ряда обсервационных исследований с участием 4772 новорожденных в критическом состоянии, было показано, что жидкостная перегрузка связана с более высокой смертностью (ОШ, 4,95 [95% ДИ, 2,26–10,87]) [74,]. К тому же недоношенные новорожденные без ОПП в анамнезе имели меньшую дотацию жидкости, чем новорожденные, перенесшие ОПП. Жидкостная перегрузка ассоциируется с более высокой смертностью, развитием ОПП и потребностью в ИВЛ у тяжелобольных новорожденных в ОРИТН. Необходим строгий контроль баланса жидкости для предотвращения перегрузки. [76, 80,82,103]

Все эти факторы зачастую присутствуют у новорожденного в совокупности [102,104, 106], в связи с чем основная задача лечащего врача – предотвращение возникновения факторов риска, своевременный контроль и коррекция инфузионной терапии, режимов вентиляции и применения нефротоксичных препаратов.

1.4. Современные биомаркеры острого повреждения почек. Условия применения. Чувствительность и специфичность методов

Поскольку фармакологических методов лечения ОПП не существует, основной терапевтический подход направлен на его раннее выявление и профилактику [60,64, 66, 86, 102]. Спустя столетие после открытия сывороточного креатинина в качестве маркера скорости клубочковой фильтрации, он остается наиболее часто используемым для диагностики ОПП [20, 53, 95, 97,116]. Однако, было идентифицировано несколько других биомаркеров, отражающих многофакторную патофизиологию ОПП [8, 13, 33, 110], такие явления, как повреждение канальцев, воспаление и остановка клеточного цикла. Используемые в настоящее время биомаркеры ОПП, объем диуреза и концентрация креатинина сыворотки, имеют ряд ограничений [94]. На диурез могут влиять объемный статус пациента, объем инфузионной терапии, использование диуретиков, степень тяжести и тип ОПП [76, 99].

Распространенные причины ОПП, например, такие, как лекарственно индуцированный острый интерстициальный нефрит, обычно неолигурические [97]. С другой стороны, сывороточный креатинин может не повышаться до тех пор, пока не перестанет функционировать значительное количество нефронов [53]. На креатинин сыворотки также влияет мышечная масса, объем инфузионной терапии, прием лекарственных препаратов, канальцевая секреция. Кроме того, измерение уровня креатинина не способствует раннему выявлению структурных повреждений [51]. Следовательно, сывороточный креатинин плохо коррелирует с гистологическими изменениями, соответствующими острому канальцевому повреждению [58]. Примечательно, что существует значительный временной интервал между структурным повреждением почек и повышением уровня креатинина в сыворотке, что затрудняет своевременную диагностику ОПП у новорожденных [62].

В качестве одного из чувствительных индикаторов повреждения почек современными исследованиями выделяется липокалин, связанный с

нейтрофильной желатиназой в моче (NGAL). Это биомаркер канальцевого повреждения, который экспрессируется в фазе повреждения при ОПП. NGAL широко экспрессируется в различных типах клеток, включая нейтрофилы и клетки почечных канальцев [88]. При повреждении клеток канальцев при ОПП NGAL активируется и высвобождается из поврежденных клеток в мочу [100]. Ряд исследований показал, что уровень NGAL в моче повышается раньше, чем уровень креатинина в сыворотке, и тесно связан с ОПП [105]. Недавний метаанализ, включавший 8617 детей из 56 исследований, сравнивающих несколько биомаркеров-кандидатов ОПП после операции на сердце, показал, что NGAL мочи имеет самую высокую чувствительность (91,3%), специфичность (89,7%) и объединенные оценки площади под кривой (AUC) (0,85 (95% ДИ 0,80–0,90)) [108].

Поскольку ОПП может быть гетерогенным состоянием с различной этиологией, во многих исследованиях изучали показатели биомаркеров у всех детей, поступивших в отделения интенсивной терапии. Один систематический обзор и метаанализ, посвященный детям, находящимся в ОРИТН, включал 791 недоношенного ребенка из 15 исследований и оценивал диагностическую точность нескольких биомаркеров ОПП [76]. Среди изученных биомаркеров NGAL мочи имел наилучшие характеристики с чувствительностью 77%, специфичностью 76% и суммарной AUC (0,83 (95% ДИ 0,80–0,86)).

Другими диагностически значимыми маркерами почечного повреждения являются тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 и инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 7 (TIMP-2 и IGFBP7). Данные молекулы являются биомаркерами остановки клеточного цикла, экспрессируемыми в клетках почечных канальцев в периоды почечного стресса или повреждения [105, 111].

Вместо того, чтобы ждать, пока произойдет канальцевое повреждение, и обнаружить биомаркеры повреждения, исследование TIMP-2 и IGFBP7 предполагает идентификацию пациентов в предтравматической фазе, когда существует клеточный стресс, приводящий к остановке клеточного цикла [32]. Эти биомаркеры в настоящее время широко используются для прогнозирования ОПП у

взрослых. Однако исследования TIMP-2 и IGFBP7 в детском возрасте были менее убедительными [36]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы найти условия, при которых TIMP-2 и IGFBP7 смогут иметь клиническое значение у детей.

Другими перспективными маркерами повреждения почек, рассматриваемыми в современных исследованиях, являются молекула-1 повреждения почек в моче (KIM-1), интерлейкин-18 (IL-18) и печеночный белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP). KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, локализующийся в клетках почечных канальцев, который высвобождается при их повреждении [49]. В недавнем многоцентровом исследовании новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, получавших терапевтическую гипотермию, KIM-1 мочи, измеренный на 48-м часу жизни, предсказывал ОПП с AUC 0,79 (95% ДИ) [48]. Хотя NGAL и IL-18 в моче также оценивались и было показано, что они связаны с развитием ОПП, комбинация этих биомаркеров не увеличивала AUC модели, содержащей только KIM-1. IL-18 мочи, воспалительный цитокин, был рассмотрен в недавнем мета-анализе для прогнозирования ОПП с использованием данных 26 исследований с участием 7183 взрослых и детей. Объединенное отношение диагностических шансов для ОПП составило 6,08 (95% ДИ 3,6-10,2), а AUC — 0,78 (95% ДИ 0,74-0,81).

L-FABP представляет собой белок, участвующий в клеточном транспорте жирных кислот, и обнаруживается в моче после повреждения канальцев [15]. В исследовании Khan et al. [69], L-FABP в моче оценивали у детей, перенесших операцию на сердце. Было обнаружено, что он повышается через 4 часа после операции (по сравнению с 24-48 часами креатинина в сыворотке). Чувствительность, специфичность и AUC L-FABP в моче для прогнозирования ОПП составили 80,0% (95% ДИ 55,2-104,8), 83,3% (95% ДИ 75,0-91,6) и 0,84 (SE 0,08) соответственно.

Данные биомаркеры имеют большой потенциал для использования в диагностике ОПП у недоношенных новорожденных, но, на сегодняшний день,

требуют дополнительных исследований для подтверждения своей специфичности и чувствительности именно в диагностике ОПП у данной группы пациентов. Еще одним ограничивающим фактором данных исследований является стоимость и отсутствие возможности широкого применения в стационарах различного уровня.

1.5. Роль β 2-микроглобулина в диагностике острого повреждения почек у новорожденных

Лабораторные маркеры почечного повреждения позволяют диагностировать патологию на самых ранних этапах, еще до клинических проявлений. Одним из таких потенциальных биомаркеров является β 2-микроглобулин (β 2-МГ) [39,115].

Белок β 2-микроглобулин принадлежит к классу молекул с молярной массой порядка 12 килодальтон и представляет собой важнейший компонент комплекса главного комплекса гистосовместимости организма [108]. Данный гликопротеин экспрессируется практически всеми ядродержащими клеточными структурами человеческого тела [28]; характеризуется стабильностью скорости синтеза и способностью свободно фильтроваться почечными клубочками. Подавляющее большинство (около 99,9%) белка подвергается обратному всасыванию и последующей деградации в клетках проксимальных отделов почечных канальцев [28, 37].

Основываясь на результатах научных исследований конца XX века, можно утверждать, что β 2-микроглобулин обладает достаточной степенью специфичности для раннего обнаружения острого поражения почек, демонстрируя при этом преимущество перед традиционным измерением концентрации сывороточного креатинина. Повышение содержания β 2-МГ в составе мочи служит высокоинформативным индикатором наличия повреждений почечных канальцев [52, 59].

В период с 2012 по 2014 годы было выполнено проспективное клиническое исследование, направленное на оценку сравнительной информативности измерения уровней β 2-микроглобулина наряду с такими показателями, как

цистатин С и NGAL, в рамках диагностики ранних признаков постоперационной дисфункции почек у лиц, подвергшихся протезированию аортального клапана посредством хирургического вмешательства либо транскатетерной методики [111]. Установлено, что именно β 2-MG продемонстрировал наибольшую прогностическую значимость относительно риска развития острой почечной недостаточности (отношение шансов OR = 5,277; $p = 0,009$); пиковые значения показателя наблюдались спустя сутки после операции (AUC = 0,880; $p < 0,001$).

Также в 2014 году было опубликовано исследование, включавшее 76 недоношенных новорожденных со сроком гестации 28-32 недели с респираторным дистресс-синдромом новорожденных (РДСН) и без него. Исследование показало, что у недоношенных новорожденных с РДСН на 30 сутки жизни отмечается статистически значимое повышение β 2-MG, что свидетельствует о субклинической канальцевой дисфункции, вероятно, вторичной по отношению к гипоксическому стрессу [101].

Дальнейших исследований уровня β 2-MG у недоношенных новорожденных не проводилось, но наличие данных о его диагностической значимости, позволяет предположить, что данный биомаркер также может быть эффективен в ранней диагностике ОПП в данной группе пациентов.

1.6. Современные подходы к профилактике и терапии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных. Анализ исходов

В последние годы наши знания о заболеваемости и влиянии ОПП, возникшего в неонатальном периоде, на отдаленные исходы расширяются в геометрической прогрессии. Научные данные подтверждают, что острое повреждение почек у новорождённых ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами, включая удлинение срока проведения искусственной вентиляции лёгких, увеличение продолжительности госпитализации и рост показателей смертности среди данной категории пациентов [19, 43, 68, 77]. Параллельно формируется убедительная доказательная база, свидетельствующая о

том, что дети, перенесшие эпизоды острого поражения почек, имеют повышенный риск последующего развития хронических патологий мочевыделительной системы [71].

Стратегии предотвращения ОПП включают предотвращение гипотонии, гиповолемии, дисбаланса жидкости, гипоксии и сепсиса, а также разумное использование нефротоксичных препаратов [7,80,84,92,95,96]. Стратегии лечения направлены на поддержание жидкости, электролитного и кислотно-основного гомеостаза наряду с адекватным нутритивным статусом [55]. Новорожденные особенно склонны к развитию отсроченных последствий ОПП, в связи с чем требуют длительного наблюдения. [62,68, 71]

Исследования убедительно доказывают, что смертность детей в группе с ОПП значительно выше, чем в группе без ОПП. Кроме того, наличие ОПП связано с плохими клиническими исходами у недоношенных новорожденных [74].

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

2.1. Характеристика обследованных групп

Исследование проведено в 2020–2023 гг. на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России с использованием клинической базы ГБУЗ НО «ГКБ №40 ОП ОПЦ» (г. Нижний Новгород). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Дизайн исследования: первичное, проспективное, нерандомизированное, с параллельным сравнением групп. Всего обследовано 128 недоношенных новорождённых; после применения критериев включения и исключения в исследование были включены 100 детей. 28 пациентов выбыли из исследования по различным причинам. Пять пациентов умерли до достижения 168 часов с момента рождения. Средняя продолжительность жизни составила 49 ± 5 часов. Средний срок гестации составил 23 недели 1 день ± 3 дня. У 4 из этих пациентов был выставлен синдром полиорганной недостаточности (СПОН), включивший в себя ОПП. Четверо пациентов 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 менее 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.

Согласно медицинским критериям живорождения (приказ Минздравсоцразвития РФ от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»), всех новорождённых разделили на две категории в зависимости от массы тела при рождении: дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) с весом до 1000 г и дети с очень низкой массой тела (ОНМТ) с весом от 1000 г до 1500 г. Распределение пациентов по массе при рождении в основной и контрольной группах представлено на Рисунке 1. Гендерное распределение пациентов основной группы и группы сравнения представлено на Рисунке 2. При проведении исследования учитывался гестационный возраст новорождённых.

Все дети были распределены на две категории: новорождённые со сроком гестации менее 29 недель (экстремальная недоношенность) и новорождённые со сроком гестации 29 недель и более. Распределение гестационного возраста пациентов в основной и контрольной группах представлено на Рисунке 3.

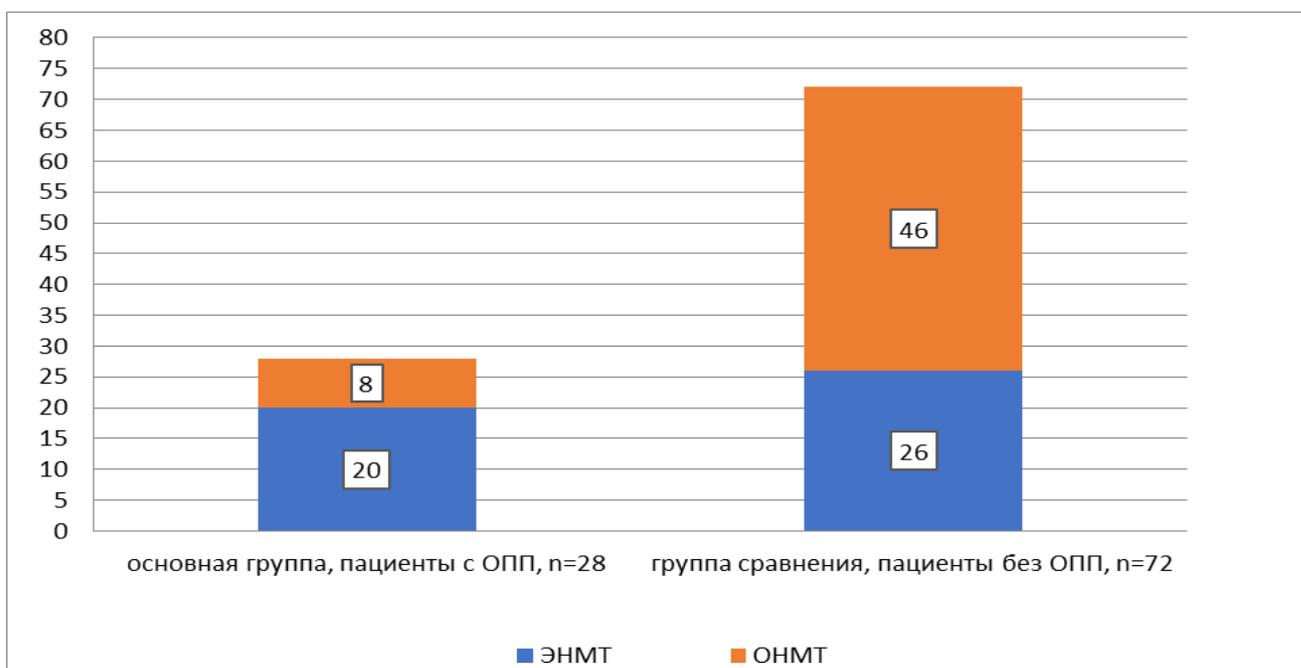


Рисунок 1 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения относительно массы тела при рождении

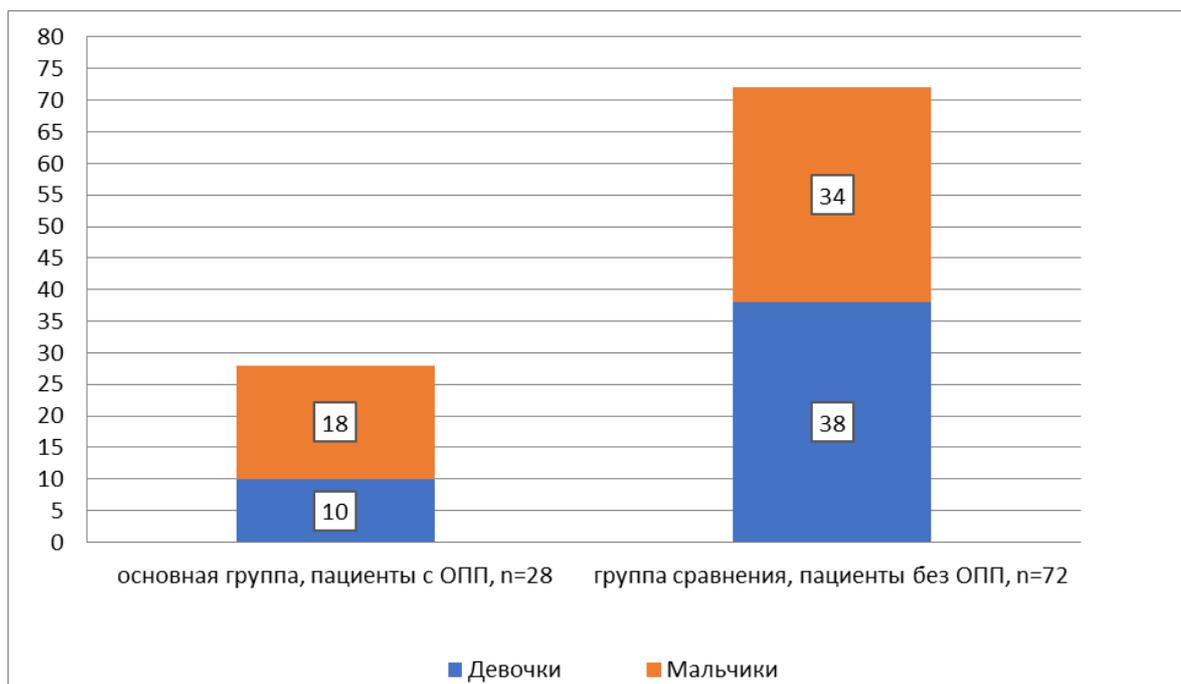


Рисунок 2 – Гендерное распределение пациентов основной группы и группы сравнения

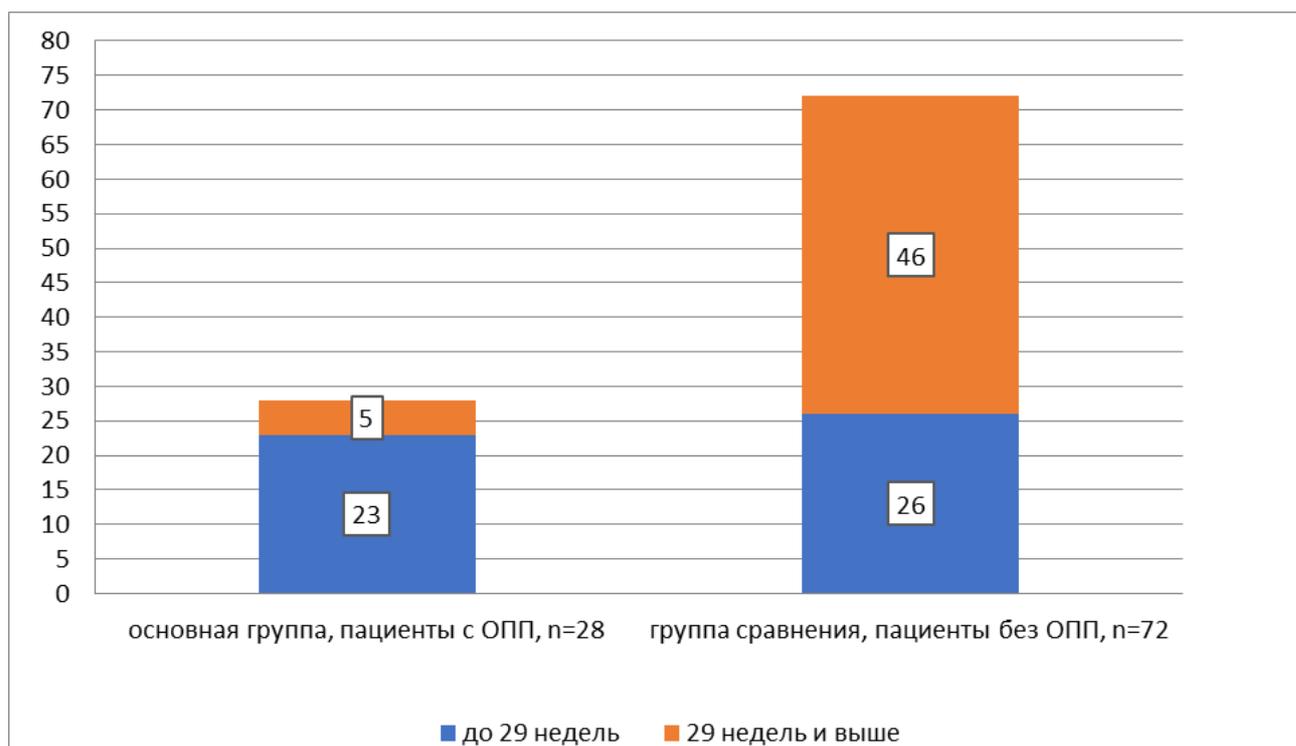


Рисунок 3 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения относительно сроков гестации

В ходе исследования проведена оценка лабораторных показателей для определения влияния сопутствующих патологических процессов на формирование ОПП. Сравнительный анализ общего анализа крови выявил различия между пациентами основной и группы сравнения в динамике раннего неонатального периода. Подробные показатели приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка показателей общего анализа крови в динамике на 1, 3 и 7 сутки жизни новорожденных

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Динамика уровня лейкоцитов, 10⁹/л [Q1;Q3]				
Основная группа	12,50[9,39;16,52]	14,20[11,00;32,52]	21,46[13,70;31,94]	0,005*
Группа сравнения	11,95[7,84;15,66]	10,35[6,46;14,20]	11,65[9,10;16,60]	0,003*
р	0,269	0,005*	0,002*	

* – различия статистически значимы

Продолжение таблицы 2

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика уровня гранулоцитов, % [Q1;Q3]				
Основная группа	45,75[36,40;55,00]	62,80[42,70;68,70]	57,35[42,40;68,50]	0,036*
Группа сравнения	34,55[19,80;47,30]	52,15[39,70;62,10]	45,95[33,60;54,10]	0,001*
p	0,002*	0,050*	0,030*	
Динамика уровня лимфоцитов, % [Q1;Q3]				
Основная группа	43,90[30,05;52,95]	21,20[13,55;30,20]	14,30[12,60;22,88]	0,001*
Группа сравнения	54,60[39,70;72,40]	31,40[22,70;42,20]	30,25[21,40;40,90]	0,001*
p	0,002*	0,007*	0,005*	
Динамика уровня моноцитов, % [Q1;Q3]				
Основная группа	11,40[6,90;13,45]	16,20[12,80;19,10]	19,70[17,75;23,20]	0,001*
Группа сравнения	7,20[5,40;10,40]	11,15[8,40;15,10]	17,75[14,40;24,30]	0,001*
p	0,300	0,087	0,235	
Динамика уровня эритроцитов, 10¹²/л [Q1;Q3]				
Основная группа	4,00[3,65;4,39]	3,79[3,36;4,35]	3,58[3,13;3,92]	0,124
Группа сравнения	4,26[3,87;4,50]	4,36[3,77;4,83]	3,91[3,50;4,42]	0,023*
p	0,172	0,006*	0,022*	

* – различия статистически значимы

Продолжение таблицы 2

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика уровня гемоглобина, г/л [Q1;Q3]				
Основная группа	154,00[147,00;166,00]	147,00[130,50;160,00]	127,00[115,50;141,50]	0,001*
Группа сравнения	171,50[155,00;184,00]	168,50[151,00;187,00]	146,00[131,00;166,00]	0,001*
p	0,013*	0,001*	0,001*	
Динамика уровня тромбоцитов, 10⁹/л [Q1;Q3]				
Основная группа	230,00[187,50;247,50]	226,00[191,00;260,00]	225,00[166,00;309,50]	0,593
Группа сравнения	167,00[138,00;193,00]	170,00[127,00;227,00]	193,50[156,00;245,00]	0,016*
p	0,017*	0,002*	0,001*	
Динамика уровня гематокрита, % [Q1;Q3]				
Основная группа	44,70[41,4;48,4]	41,45[35,90;45,80]	36,55[33,20;41,80]	0,001*
Группа сравнения	49,05[45,90;52,70]	48,20[40,61;54,30]	43,20[37,70;47,60]	0,001*
p	0,013*	0,002*	0,001*	

* – различия статистически значимы

В ходе проведенного анализа было выявлено, что пациенты основной группы склонны к развитию анемии, лейкоцитоза с гранулоцитарным сдвигом при нормальных показателях уровня тромбоцитов. В первую очередь, данные изменения связаны с незрелостью и более тяжелым состоянием новорожденных основной группы при рождении.

При оценке показателей биохимического анализа крови у новорожденных основной и группы сравнения, значимых отличий выявлено не было. Однако, при

определении концентрации мочевины в крови было выявлено что у пациентов основной группы уровень мочевины становится статистически значимо выше на 3 сутки жизни и продолжает нарастать к 7 суткам (медиана на 7 сутки составила 12,25 [8,80;18,00] ммоль/л, $p < 0,001$). Полученные данные отображены в Таблице 3.

Таблица 3 – динамика показателей биохимического анализа крови у пациентов основной и группы сравнения на 1, 3, 7 сутки жизни

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика уровня общего белка, г/л [Q1;Q3]				
Основная группа	42,0 [40,00;43,00]	44,00[41,00;45,00]	51,00[46,00;54,00]	0,005* $p_{1-2}=0,011$ $p_{2-3}=0,050$ $p_{1-3}=0,005$
Группа сравнения	40,00[34,50;44,10]	46,00[42,00;51,00]	49,80[45,00;55,00]	0,110
p	0,033*	0,211	0,802	
Динамика уровня общего билирубина, мкмоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	34,2[30,40;37,50]	140,70[129,70;184,40]	126,7[75,90;161,30]	0,005* $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,285$ $p_{1-3}=0,004$
Группа сравнения	40,30[34,50;44,69]	171,75[133,60;197,35]	136,5[87,95;160,85]	0,001* $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,014$ $p_{1-3}=0,001$
p	0,425	0,170	0,499	
Динамика уровня прямого билирубина, мкмоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	13,50[11,85;14,55]	12,95[11,20;16,15]	19,15[13,60;40,80]	0,798
Группа сравнения	5,50[3,93;11,80]	12,60[9,10;16,50]	13,00[10,90;16,70]	0,888
p	0,451	0,891	0,013*	

* – различия статистически значимы

Продолжение таблицы 3

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика уровня мочевины, ммоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	2,50[1,90;3,20]	10,90[7,10;13,80]	12,25[8,80;18,00]	p<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,010 p ₁₋₃ <0,001
Группа сравнения	3,30[1,95;4,40]	7,10[4,40;10,25]	6,75[5,05;9,2]	p<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,965 p ₁₋₃ <0,001
p	0,099	0,001*	<0,001*	
Динамика уровня глюкозы, ммоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	3,10[2,85;3,60]	3,80[3,50;4,80]	4,10[3,35;5,20]	0,441
Группа сравнения	2,70[2,10;3,30]	3,60[3,10;4,60]	3,50[3,20;4,80]	0,001* p ₁₋₂ =0,01 p ₂₋₃ =0,920 p ₁₋₃ =0,001
p	0,644	0,610	0,648	
Динамика уровня АЛАТ, Ед/л [Q1;Q3]				
Основная группа	9,20[8,15;10,60]	9,75[8,10;12,90]	9,60[8,62;13,40]	0,150
Группа сравнения	5,80[3,60;10,55]	9,40[7,50;17,20]	7,20[6,50;9,50]	0,077
p	0,687	0,545	0,108	
Динамика уровня АСАТ, Ед/л [Q1;Q3]				
Основная группа	57,80[48,30;59,05]	43,30[34,90;50,80]	27,35[20,05;56,00]	0,112
Группа сравнения	55,50[36,60;80,30]	34,80[30,10;42,70]	29,00[18,10;42,40]	0,273
p	0,921	0,635	0,106	

* – различия статистически значимы

Определение требуемого объёма выборки осуществлялось с применением метода Лера для оценки средних значений, что позволило учесть установленный уровень статистической мощности исследования (90%) [77]. Дополнительно использовалась формула расчёта числа наблюдений при сопоставлении двух средних показателей [42], что обеспечивало корректность сравнения групп. В качестве ключевого показателя для расчёта был выбран уровень β -2-микроглобулина, отражающий наличие или отсутствие острого повреждения почек у новорождённых.

При выполнении расчётов применялись величины минимально значимых клинических различий концентраций β 2-микроглобулина в образцах мочи, полученные ранее в результате пилотного исследования, включавшего 20 испытуемых. Вычисленная величина клинической разницы составила 3,69 мг/л, при этом стандартное отклонение (σ) равнялось 3,4. На основе этих данных был выполнен расчёт минимально необходимого объёма выборки, который составил 19 пациентов в каждой группе (основной и контрольной). Следовательно, общий охват исследования в 100 пациентов можно считать достаточным для получения достоверных результатов.

Помимо прочего, учитывая значительную роль таких биомаркеров, как уровень креатинина и концентрация цистатина С в оценке состояния здоровья пациентов с острым поражением почек, указанные показатели были включены в процесс вычисления численности изучаемых лиц для достижения большей представительности выборки. Для сывороточного креатинина, измеренного в первые сутки после поступления новорожденного, минимальная клинически значимая разница между пациентами с диагностированным ОПП и без него составила 10,2 мкмоль/л, при этом $\sigma = 12,0$.

После подставления указанных данных в соответствующую формулу, минимальным числом пациентов для каждой группы стало 23.

Для цистатина С минимальная клинически значимая разница составила 0,28 ммоль/л, при $\sigma = 0,29$. 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.

2.2. Методы исследования

Все пациенты проходили комплексное клинико-лабораторное обследование в соответствии с утверждённым дизайном исследования. На первом этапе осуществлялся отбор новорождённых по критериям включения и невключения с последующим распределением в группы в зависимости от наличия или отсутствия ОПП в раннем неонатальном периоде. Далее выполнялся сравнительный анализ факторов риска развития ОПП и клинико-лабораторных показателей у детей основной группы и группы сравнения. На следующем этапе исследовались лабораторные показатели у пациентов с установленным ОПП, в том числе концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, определялись его пороговые значения, а также анализировались показатели летальности и потенциальные предикторы неблагоприятного исхода. Завершающим этапом стало формирование алгоритма диагностики ОПП и определение тактики коррекции интенсивной терапии у недоношенных новорождённых с экстремально низкой и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде.

Этапы исследования схематично представлены на рисунке 4.

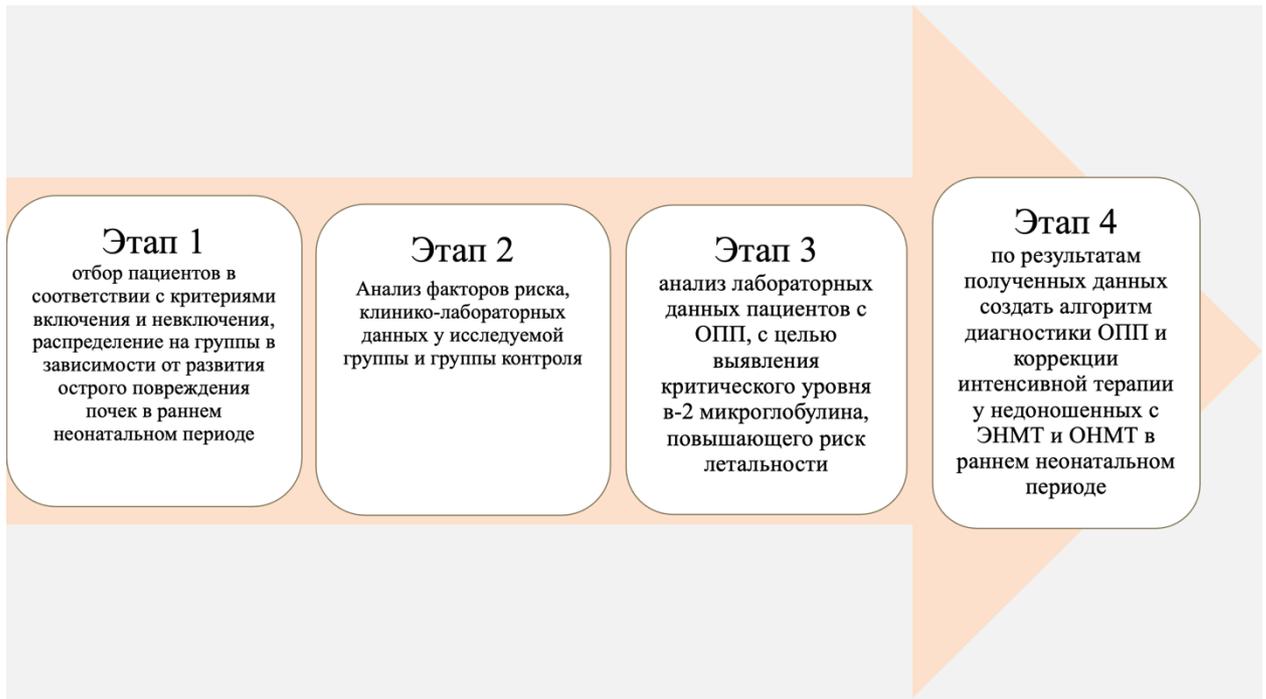


Рисунок 4 – Этапы научного исследования

В настоящем исследовании были применены следующие исследовательские подходы:

1. Анализ медицинских документов, таких как амбулаторная карта стационарного пациента (форма учета № 003) и карта истории развития ребёнка (форма учёта № 112). Проведение индивидуальных бесед и анкетирования родителей для сбора сведений о внутриутробном развитии плода и возможном влиянии негативных факторов, способствующих развитию острых нарушений функций почек у новорожденных.
2. Оценка соматического состояния ребенка в соответствии с действующими медицинскими рекомендациями, определение степени тяжести заболевания по специализированной шкале NTISS (см. Приложение 1).
3. Исследование физического развития недоношенных новорожденных, используя стандарты, разработанные проектом INTERGROWTH-21 (см. Приложение 2).
4. Изучение результатов лабораторных анализов крови и мочи, проведение детальной оценки ключевых биохимических маркёров, таких как уровни креатинина, мочевины, общего белка, активности ферментов

аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АСАТ), щелочная фосфатаза, глюкоза крови, содержание билирубина.

5. Клиническое наблюдение и инструментальные исследования в соответствии с принятыми протоколами и федеральными клиническими рекомендациями по ведению новорожденных [17].

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, β -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).

2.2.1. Клинико-anamнестические методы исследования

Исходным этапом настоящего исследования являлся этап сбора первичных данных. Основой для сбора послужили ключевые документальные источники медицинского характера, включающие медицинскую карту стационарного пациента (формат учетной записи № 003), историю развития младенца (учётная форма № 112), а также опросники, заполненные пациентами непосредственно в ходе индивидуальной консультации.

Особое внимание при формировании **анамнеза** обращалось на изучение особенностей течения гестационного процесса и родоразрешения, подробный семейный анамнез, выявление потенциального влияния известных факторов риска, приводящих к формированию ОПП у новорождённого в первые дни жизни.

Дополнительно оценивались обстоятельства, обуславливающие возникновение преждевременных родов.

Комплексная оценка текущего состояния здоровья детей выполнялась персонально путём тщательного физикального осмотра каждого участника исследования в строгом соответствии с общепринятыми протоколами диагностики.

Интегральная оценка тяжести состояния новорождённых основывалась на применении специальной шкалы NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System), предложенной авторами Gray J.E., Richardson D.K. и коллегами в 1992 году специально для оценки ситуации в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Показатели по шкале NTISS находятся в прямой взаимосвязи с продолжительностью госпитализации ребёнка в отделение реанимации. Подробная инструкция по применению шкалы приведена в Приложении 1. Суммарная оценка рассчитывается путём простого суммирования набранных баллов. Возможные пределы итогового балла варьируются от минимума в 0 пунктов до максимального уровня в 100 пунктов.

Физическое развитие новорождённых оценивалось с использованием шкалы INTERGROWTH-21 (Приложение 2), предназначенной для недоношенных детей. Масса тела фиксировалась с шагом 100 г, длина и окружность головы — с шагом 1 см, временной интервал составил 1 неделю. Кривые INTERGROWTH-21 позволяют сопоставлять показатели роста с данными внутриутробного развития начиная с 22-й недели гестации и до 10-й недели постнатального периода. Номограммы представлены отдельно для мальчиков и девочек и включают 3-й, 10-й, 50-й, 90-й и 97-й перцентили массы, длины и окружности головы. Интервал 10–90-го перцентилей принят за нормативный диапазон. В соответствии с этим недоношенные дети классифицируются как: соответствующие сроку гестации (10–90-й перцентиль), малые для срока гестации (<10-го перцентиль) и крупные для гестационного возраста (>90-го перцентиль).

Оценка **объема интенсивной терапии** производилась с учетом наличия и длительности применения аппаратной ИВЛ и ее режимов, кардиотонической

терапии, сроков назначения и длительности приема нефротоксичных антибактериальных препаратов, объема инфузионной терапии.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Проведение лабораторного мониторинга участников исследования осуществлялось силами специализированных клиничко-биохимических подразделений «ГБУЗ НО ГKB №40 ОПЦ» г. Нижнего Новгорода. Осуществлялась комплексная диагностика образцов, включающая клиничко-лабораторные анализы крови и мочи, а также соответствующие биохимические тесты.

Отбор материала для последующих исследований соответствовал требованиям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4-2008 «Клинические лабораторные технологии. Организация качественного контроля процессов лабораторных исследований» [4].

Капиллярная кровь для проведения общего анализа крови забиралась посредством скарификатора или автоматического ланцета. Полученный материал проходил обработку на автоматизированном гематологическом анализаторе марки Urilit-500с, дополненном системой сканирования MRISKAн-БК.

Сбор первой порции суточной мочи для последующего анализа происходил утром естественным способом при свободном мочеиспускании. Предварительная подготовка пациентов предусматривала гигиеническую обработку области промежности. Забор мочи производился в специализированные контейнеры одноразового пользования, оснащённые антибактериальным покрытием.

Биохимический анализ крови подразумевал использование венозной крови, полученной в утреннее время до приёма пищи из периферических сосудов пациента, которую размещали в специальных одноразовых вакуумированных контейнерах с добавлением активаторов, стимулирующих формирование кровяного сгустка. Биохимические исследования проводились на

полуавтоматизированном оборудовании производства фирмы MINDRAY модели BS-240pro.

В биохимическом анализе крови определялись показатели аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаргатаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровня глюкозы крови, уровня общего белка, уровня билирубина, уровня креатинина, мочевины.

Отдельно проводили исследования кислотно-основного баланса и газового состава крови, осуществляемые путём забора капиллярной крови в объёме 95 мкл, с последующим проведением тестов на устройстве EasyStat Medica.

Оценка функций почек осуществлялась в соответствии с международными критериями острого повреждения почек (KDIGO). В данном случае использовались показатели уровня креатинина и темпа диуреза у новорожденного. Вопрос о единых значениях сывороточного креатинина у глубоко недоношенных новорожденных остается нерешенным. Для оценки показателей сывороточного креатинина важен не только срок гестации, но и, в большей степени, динамика нарастания концентрации маркера. [57,95].

2.2.3. Специальные методы исследования

Одновременно с общепринятыми методами оценки функции почек всем пациентам проводилось измерение уровня β 2-микроглобулина мочи и цистатина С в плазме крови.

Для анализа концентрации цистатина С в сыворотке крови в дни проведения лабораторного контроля (1, 3 и 7 сутки жизни) использовались образцы цельной крови, помещённые в пробирки с добавлением стабилизатора, предназначенного для проведения биохимических исследований (дополнительного забора крови на исследование не требовалось). После центрифугирования крови на скорости 3000 оборотов в минуту, полученная сыворотка крови в количестве 500-1000 мкл забиралась в эппендорф без стабилизатора. Эппендорфы помещались в низкотемпературную камеру при -20С. Референсные интервалы сывороточного

цистатина С для недоношенных новорожденных были выбраны согласно литературным данным и составили 1,34-2,57 мг/л [65].

Для определения β 2-микроглобулина собирали мочу на 1, 3, 7 сутки жизни в объеме 500-1000мкл, для хранения биоматериал помещался в эппендорф без стабилизатора. Эппендорфы находились в низкотемпературной камере при температуре -20С. При накоплении достаточного биоматериала производилось определение цистатина С в плазме крови и β 2-микроглобулина мочи на аппарате Thermo Scientific Konelab PRIME 60 analyser. Учитывая, о наличии литературных данных об отсутствии разницы нормальной концентрации β 2-микроглобулина мочи у детей разного гестационного срока, расчет производился по нормативным показателям для доношенных новорожденных (1,0-2,3мг/л) [75,111].

2.3. Методы статистической обработки полученных результатов

При проведении статистического анализа данных использовались методы непараметрического анализа. Обработка и последующая графическая интерпретация осуществлялись посредством специализированных приложений Microsoft Office Excel версии 2007 и программы Prism 9 GraphPad Software. Для обоснования корректности выбора конкретного метода анализа предварительно оценивалась нормальность распределения данных каждой группы с использованием теста Колмогорова–Смирнова, который рекомендуется при размере выборки более 60 наблюдений. Дополнительно выполнялся расчёт критерия Фишера (F-тест) для проверки однородности дисперсий между сравниваемыми группами, что является необходимым условием для применения параметрических статистических методов. По итогам проведенного анализа было установлено, что все рассматриваемые группы демонстрируют отклонение от закона нормального распределения, вследствие чего предпочтение отдавалось методам непараметрического характера. Дополнительное подтверждение этому факту дало изучение индексов асимметрии и эксцесса распределений, подтвердивших нерегулярность формы распределения.

Статистическое представление полученных результатов представлено в формате $Me [Q1;Q3]$, где Me обозначает медиану, тогда как $Q1$ и $Q3$ соответствуют первому (нижнему квартилю, соответствующему нижней четверти значений) и третьему (верхнему квартилю, охватывающему верхнюю четверть диапазона значений) квартилям. Для выявления различий между двумя независимыми выборками использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Статистическая значимость различий фиксировалась при уровне вероятности $p < 0,05$.

Номинальные данные сравнивались посредством χ^2 -квадрат теста Пирсона, предназначенного для проверки значимых расхождений между фактически зафиксированными показателями частоты определенных категорий и ожидаемыми результатами, соответствующими принятой нулевой гипотезе. Использование данного теста обосновывалось наличием минимальных ожидаемых частот не менее пяти случаев. Если же хотя бы одна ячейка таблицы оказалась заполненной частотой меньше пяти, использовался тест Фишера.

Анализируя относительные величины, применялся показатель Odds Ratio (OR), характеризующий вероятность проявления определенного события среди испытуемых, подверженных влиянию исследуемого фактора риска, относительно аналогичных показателей контрольной группы. Доказательная сила фактора устанавливалась, если доверительный интервал не включал единицу, свидетельствующую об отсутствии какого-либо воздействия.

Чтобы определить степень взаимосвязи между факторами и зависимой переменной, была проведен корреляционный анализ. Поскольку наши данные демонстрировали отклонения от нормальной кривой распределения, расчеты проводились с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Величина тесноты связи трактовалась согласно общепринятым критериям шкалы Чеддока:

- Менее 0,1 – отсутствие связи,
- 0,1–0,3 – слабая связь,
- 0,3–0,5 – умеренная связь,

- 0,5–0,7 – существенная связь,
- 0,7–0,9 – сильная связь,
- 0,9–0,99 – чрезвычайно сильная связь.

Прогностическая модель риска возникновения острого повреждения почек создавалась на основании метода бинарной логистической регрессии. Такой выбор обусловлен дихотомичностью результата («есть заболевание / нет заболевания») и разнообразностью типов предикторов (качественных и количественных). Подбор ключевых признаков осуществлялся поэтапно прямым методом отбора, используя Вальдовскую статистику для критериев удаления переменных. Значимость построенной модели была подтверждена посредством теста χ^2 , а уровень объяснимой вариабельности представлен показателем псевдодетерминации Найджелкерка. Эффективность разработанной модели оценивалась через вычисление ее чувствительности и специфичности, а качество – долей верных прогнозов относительно всех проанализированных наблюдений. Критические точки показателей функционирования почек, ассоциированные с повышенным риском появления патологии и неблагоприятного исхода, выявляли с помощью методики построения ROC-кривых.

Исследования динамики изменения параметров («до-после») проводили с привлечением теста Фридмана, представляющего собой непараметрический эквивалент однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями.

Вычисления продолжительности жизни пациентов с острым повреждением почек, дифференцированные по срокам беременности, массе тела новорожденных и ключевым показателям нарушения функций почек, проводились с помощью алгоритма Каплана-Мейера. Все полученные различия признаются значимыми при величине $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ АНТЕНАТАЛЬНЫХ И ИНТРАНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И РОЛЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

3.1. Оценка факторов риска развития ОПП у недоношенных новорожденных

3.1.1. Характеристика течения антенатального периода

Для выявления потенциальных факторов, способствующих развитию ОПП у недоношенных новорожденных, был осуществлён сравнительный анализ антенатального и интранатального периодов у пациентов основной группы и группы сравнения. Полученные данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Особенности течения антенатального и интранатального периодов у матерей пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа сравнения n=72	Основная группа n=28	p
Воспалительные болезни женских тазовых органов (абс., %)	2 (2,7%)	4 (14,3%)	0,030* ОШ= 5,8
Инфекции мочевыводящих путей у женщин (абс., %)	12 (16,7%)	1(3,6%)	0,080
Гестационный сахарный диабет (абс., %)	3 (4,2%)	4 (14,3%)	0,075
Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) (абс., %)	50 (69,4%)	2 (7,1%)	p<0,001
Тяжелая преэклампсия (абс., %)	21 (29,7%)	4 (14,3%)	0,123
Острая гипоксия плода (абс., %)	7 (9,7%)	3 (10,7%)	0,882
Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (абс., %)	18 (25%)	2(7,14%)	0,045
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (абс., %)	7 (9,7%)	5 (17,8%)	0,261

*– различия статистически значимы.

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа сравнения n=72	Основная группа n=28	p
Длительный безводный промежуток (более 18 часов) (абс., %)	9 (12,5%)	4 (14,3%)	0,831
Экстренное кесарево сечение (абс., %)	18 (25%)	17 (60,7%)	0,001* ОШ=4,64

*– различия статистически значимы.

В группе пациентов с ОПП достоверно чаще выполнялось родоразрешение путем экстренного кесарева сечения (в 60,7% по сравнению с группой без ОПП – 25%, $p=0,001$). Данный метод использовался в экстренных ситуациях, угрожающих жизни матери и/или ребенка (тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая гипоксия плода). Также у матерей пациентов в группе с ОПП чаще встречались воспалительные болезни женских тазовых органов (эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит) (14,3%, $p=0,030$, ОШ=5,8).

Беременность, возникшая после ЭКО, не влияла на риск развития ОПП у ребенка в дальнейшем.

Масса тела при рождении у детей, зачатых методом ЭКО, была статистически значимо выше, чем у пациентов, зачатых естественным способом (медианы составили 1155,0 [950,0;1315,0] грамм и 990,0 [830,0;1185,0] грамм соответственно, $p=0,040$). Срок гестации у пациентов в группе ЭКО также был больше (29,0 [27,0;31,0] дней, при естественном зачатии 28,0 [26,0;29,5] дней, $p=0,009$). Данные показатели можно объяснить наличием специализированных протоколов ведения беременности, возникшей в результате ЭКО, включающих в себя методики и препараты, направленные на пролонгирование беременности [12, 19].

3.1.2. Характеристика течения раннего неонатального периода

При оценке течения раннего неонатального периода, были выявлен ряд особенностей, проиллюстрированных в Таблице 5.

Таблица 5 – Оценка факторов риска неонатального периода у новорожденных основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа n=28	Группа сравнения n=72	p
Вес при рождении, грамм [Q1;Q3]	990,0[810,0;1100,0]	1145,0[945,0;1340,0]	p=0,008*
Длина тела при рождении, см [Q1;Q3]	35,0[31,5;38,0]	37,0[34,5;40,0]	p=0,014*
Тяжелая асфиксия (оценка по шкале АПГАР 3 балла и менее на 1 минуте) (абс., %)	9(32,1%)	15(20,8%)	0,234
ЭНМТ (абс., %)	20 (71,4%)	26 (36,1%)	0,001* ОШ=0,226

*– различия статистически значимы.

Примечания: шкала АПГАР – шкала оценки состояния новорожденного в родовом зале

В группе недоношенных новорожденных с ОПП чаще встречались пациенты с ЭНМТ (p=0,001). Медиана массы тела при рождении в группе пациентов без ОПП составила 1145,0[945,0;1340,0] грамм, в группе с ОПП 990,0 [810,0;1100,0] грамм, различия статистически значимы (p=0,008). Полученные результаты соответствуют литературным данным о более частом развитии ОПП у детей с крайне низкой массой тела, что связано с меньшим количеством функционирующих нефронов.

По наличию или отсутствию тяжелой асфиксии (оценка по шкале АПГАР 3 и менее баллов) статистически значимых различий среди обследуемых выявлено не было. Медиана шкалы APGAR на 1 минуте в основной группе составила 3,0[3,0;4,0] баллов, в группе сравнения – 4,0[3,0;5,0] баллов, (p=0,190). На 5-ой минуте медиана оценки по шкале APGAR составила в группе в основной группе

7,0[6,0;7,0] баллов, в группе сравнения – 6,0[5,0;6,0] баллов, ($p=0,374$). На 10-ой минуте в основной группе 6,0[6,0;7,0] баллов, в группе сравнения – 7,0[6,0;7,0] баллов, ($p=0,565$). Полученные данные могут быть связаны с тем, что предложенная шкала АПГАР изначально была создана для оценки наличия асфиксии у доношенного ребенка. Предлагаемые критерии неинформативны для проведения оценки состояния недоношенных, особенно глубоко недоношенных, новорожденных, что связано с выраженной морфофункциональной незрелостью органов и систем.

При оценке состояния новорожденных по шкале NTISS (Приложение1) было выявлено, что в основной группе 14,3% ($n=4/28$) новорожденных имели риск смертности ниже умеренного (10-19 баллов по шкале NTISS); 60,7% ($n=17/28$) – умеренный риск (20-29 баллов) и 25% ($n=7/28$) – высокий риск (30 и более баллов). В группе сравнения 5,6% ($n=4/72$) имели низкий риск смертности, 29,2% ($n=21/72$) ниже умеренного, 56,9% ($n=41/72$) – умеренный и 8,3% ($n=6/72$) – высокий. Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по степени тяжести состояния по шкале NTISS представлено на рисунке 5.

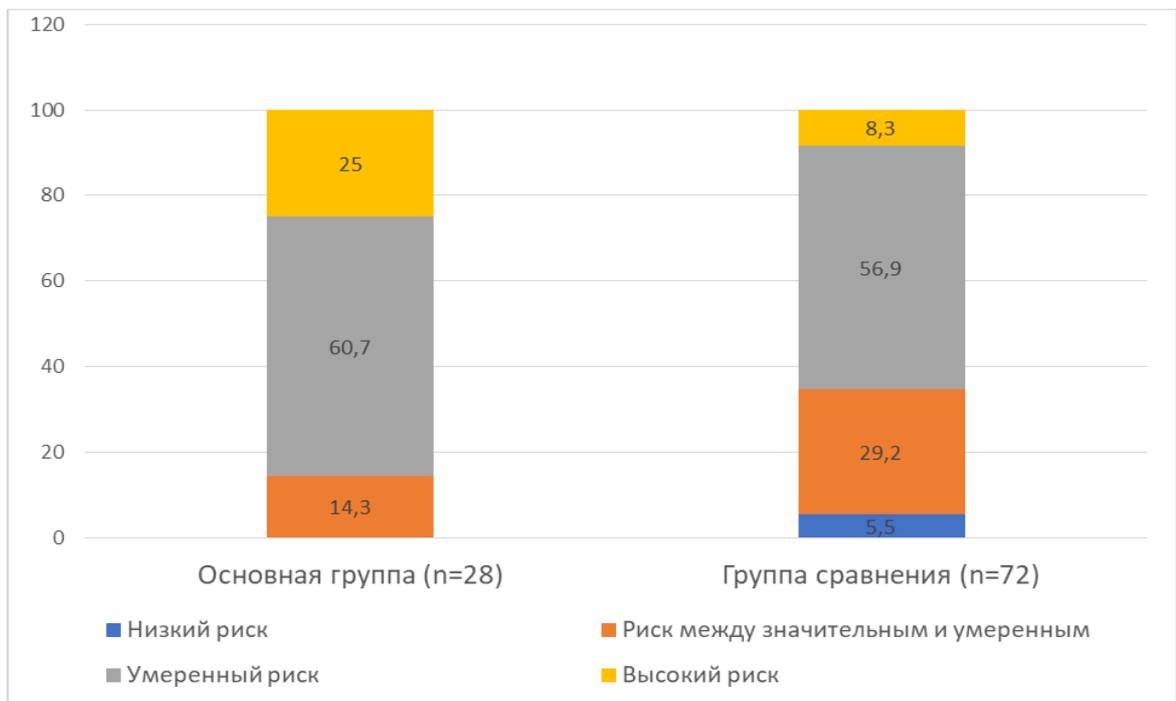


Рисунок 5 – Распределение (в процентах) пациентов основной группы и группы сравнения по степени тяжести состояния по шкале NTISS

Была обнаружена статистически значимая положительная корреляция слабой степени между развитием ОПП и тяжестью состояния новорожденного, оценённого по шкале NTISS ($p=0,007$; $r=0,267$).

3.1.3. Анализ факторов риска у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации

Еще одним, не менее важным критерием состояния недоношенных новорожденных, является срок гестации, в связи с чем данный показатель также требует анализа взаимосвязи с потенциальными факторами риска ОПП.

Все пациенты были разделены на 2 группы соответственно срокам гестации. Группу новорожденных, появившихся на свет до 28 недели, составили 49 пациентов (1 группа), рожденных на 29 неделе и старше (2 группа) – 51 пациент. По половой принадлежности группы были однородными ($p=0,313$), количество мальчиков и девочек в 1 группе составило 42,9% и 57,1%; в группе 2 – 52,9% и 47,1% соответственно.

При анализе были выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости ОПП в зависимости от сроков гестации ($p=0,001$, ОШ=0,123). В 1 группе частота встречаемости ОПП составила 46,9% ($n=23/49$), в группе 2 – 9,8% ($n=5/51$). Пациенты 1 группы чаще рождались путем кесарева сечения ($p=0,034$). У женщин, родивших на сроке 29 недель гестации и больше (2 группа новорожденных), чаще диагностировалась тяжелая преэклампсия ($p=0,041$) (в 33,3% случаев), что и являлось причиной преждевременных родов. Другие факторы риска перинатального периода представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Оценка факторов риска перинатального периода в зависимости от сроков гестации новорожденных

Показатели	Группа 1 n=49	Группа 2 n=51	p
Вес при рождении, грамм [Q1;Q3]	905,0[730,0;1065,0]	1160,0 [1100,0;1315,0]	
Длина тела при рождении, см [Q1;Q3]	33,5[32,0;38,0]	37,0[37,0;38,0]	
Срок гестации, нед [Q1;Q3]	27,0[25,0;27,0]	30,0[29,0;31,0]	
ЭКО (абс., %)	19 (38,8%)	33 (64,7%)	0,008
Кесарево сечение (абс., %)	22(44,9%)	13(25,5%)	0,034
Воспалительные болезни женских тазовых органов	4(8,2%)	2(3,9%)	0,432
ГСД у матери	5(10,2%)	2(3,9%)	0,202
Инфекция мочевыделительной системы у матери	4(8,2%)	9(17,6%)	0,133
Тяжелая преэклампсия	8(16,3%)	17(33,3%)	0,041
Острая гипоксия плода	4(8,2%)	6(11,8%)	0,396
НМППК	7(14,3%)	13(25,5%)	0,125
Отслойка НРП	5(10,2%)	7(13,7%)	0,409
Длительный безводный промежуток (более 18 часов) (абс., %)	7(14,6%)	6(11,8%)	0,453
АПГАР 1 минута, [Q1;Q3]	4,0[3,0;5,0]	3,0[2,0;5,0]	0,089
АПГАР 5 минут, [Q1;Q3]	6,0[5,0;6,0]	5,0[4,5;6,0]	0,019
Наличие ОПП (абс., %)	23(46,9%)	5(9,8%)	0,001 ОШ=0,123
Тяжелая асфиксия (оценка по АПГАР 3 и менее) (абс., %)	36(73,5%)	40(78,4%)	0,364
ИВЛ (абс., %)	43(87,8%)	31(60,8%)	0,002 ОШ=10,103
Кардиотоническая поддержка (абс., %)	20(40,8%)	10(19,6%)	0,018 ОШ=5,353

*– различия статистически значимы.

Примечание: НМППК – нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока, ГСД – гестационный сахарный диабет, ИМВП – инфекция мочевыводящих путей, отслойка НРП – отслойка нормально расположенной плаценты.

В ходе анализа было выявлено, что новорожденные 1 группы чаще нуждались в проведении инвазивной ИВЛ (в 87,8% случаев, $p=0,002$) и кардиотонической поддержке (40,8% случаев, $p=0,018$). На момент рождения новорожденные обеих групп имели сопоставимые показатели по шкале APGAR на 1-й минуте. Однако к 5-й минуте жизни состояние детей во 2-й группе оставалось более тяжёлым по сравнению с показателями 1-й группы, что было статистически значимо ($p=0,019$).

Таким образом, малый срок гестации также является фактором риска развития ОПП у недоношенных новорожденных. Новорожденные, родившиеся на сроке гестации менее 29 недель, находятся в группе повышенного риска по развитию ОПП ($p=0,001$).

3.1.4. Прогнозирование высокого риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде

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

Также была выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты с инфекциями женских тазовых органов во время беременности ($p=0,030$, $\rho=0,218$), экстренным кесаревым сечением ($p=0,001$, $\rho=0,336$), а также со 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.

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 экстренного 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).

Согласно результатам множественного логистического регрессионного анализа, выявлены ключевые факторы, повышающие риск развития острого поражения почек (ОПП) у новорожденных детей. Эти факторы включают тяжесть состояния ребенка при рождении, выражаемую шкалой NTISS, наличие тяжелой преэклампсии у роженицы, случаи преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, экстремально низкую массу тела при рождении, уменьшение срока гестации и проведение родов путем кесарева сечения.

Критериальное значение суммарной функции составило 50%. Превышение данного порога, согласно расчетам, свидетельствует о высоком риске осложнений.

Чувствительность предложенной модели составляет 81,9%, а специфичность достигает 61,0%, статистическая значимость $p < 0,001$.

Коэффициент детерминации Найджелкера (R^2), используемый для измерения качества моделирования, показывает, что в итоговую модель включены 61,2% факторов, существенно влияющих на развитие ОПП у преждевременно рожденных младенцев.

Кроме того, для дополнительной верификации надежности и точности предложенной модели был построен график ROC-кривой, отражающий предсказательную способность модели (см. рисунок 6). Рассчитанная площадь под ROC-кривой равна 0,836 (95% ДИ: 0,754—0,917), что подтверждает высокую диагностическую ценность модели. Полученные результаты показывают, что чувствительность модели достигает 85,7%, а специфичность — 62,5%. Оптимальным пороговым значением, позволяющим эффективно разделить здоровых и больных пациентов, признано значение предсказанной вероятности равное 0,174.

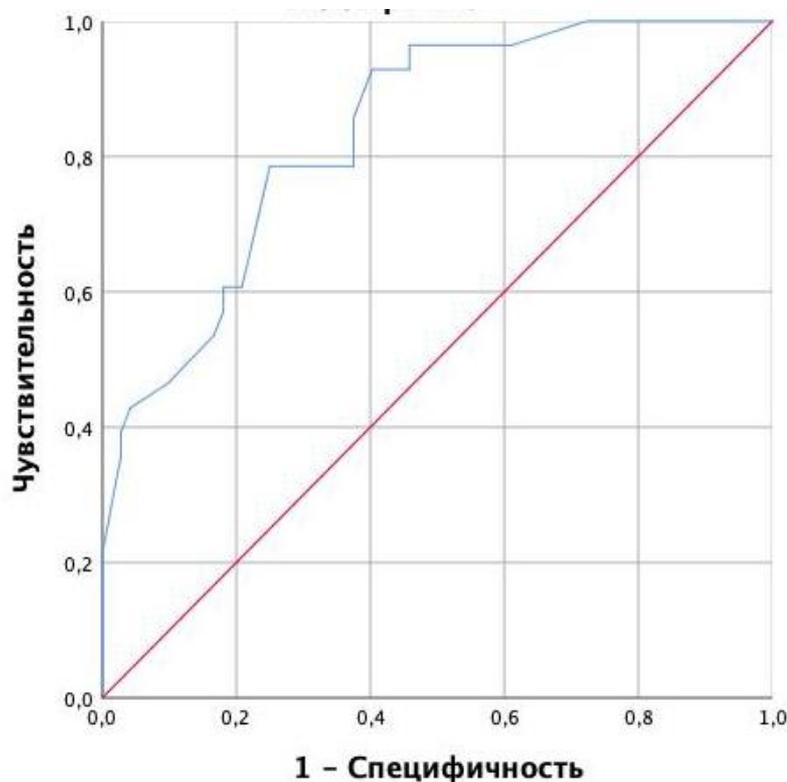


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая чувствительность и специфичность предложенной модели развития ОПП у недоношенных новорожденных

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.

Резюме: таким образом, в ходе проведенного анализа анте-, интранатальных, а также, ранних неонатальных особенностей у недоношенных новорожденных основной группы и группы сравнения было показано, что возможными факторами риска развития ОПП является наличие у матери во время беременности воспалительных болезней женских тазовых органов: ОПП у данных детей развивалось в 5,8 раз чаще ($p=0,030$). Родоразрешение путем экстренного 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 возрастает у новорожденных с ЭНМТ ($p=0,001$).

3.2. Оценка проводимой интенсивной терапии у недоношенных новорожденных на первой неделе жизни

3.2.1. Респираторная терапия

Тактика респираторной терапии определялась в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению новорождённых с респираторным дистресс-синдромом (2016 г.) и методическим письмом *«Реанимация и стабилизация новорождённых детей в родильном зале»* (2020 г.).

При проведении инвазивной вентиляции в качестве основного режима использовался SIMV-PC. В случаях высокого уровня среднего давления в

дыхательных путях ($MAP > 10$ см вод. ст. у новорождённых с массой 1000–1500 г и $MAP > 8$ см вод. ст. у детей с массой менее 1000 г) выполнялся перевод на высокочастотную осцилляторную вентиляцию (ВЧО-ИВЛ). При неинвазивной респираторной поддержке режимом выбора являлся Duo-пар.

Все дети требовали проведения респираторной поддержки. В основной группе: 3 пациента Duo-пар (11,5%), 20 пациентов – ИВЛ (32,3%), 5 пациентов – ВЧО ИВЛ (41,7%). В группе сравнения: 23 пациента Duo-пар (32%), 42 – ИВЛ (58,3%), 7 пациентов – ВЧО ИВЛ (9,7%). У пациентов основной группы в 89,3% случаев (статистически значимо чаще ($p=0,023$), чем в группе сравнения) применялась инвазивная ИВЛ. В группе сравнения у трети больных респираторная поддержка ограничилась неинвазивной вентиляцией легких. Шансы возникновения ОПП при проведении инвазивной ИВЛ увеличивались в 3,912 раза. Основные параметры вентиляции отражены в Таблице 7.

У детей основной группы, находившихся на инвазивной ИВЛ, параметры PIP и p-среднее были статистически значимо ниже, что может быть связано с меньшим сроком гестации. У пациентов на ВЧО в основной группе отмечалась тенденция к большему MAP.

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.

Таблица 7 – Основные параметры вентиляции у пациентов основной группы и группы сравнения на первой неделе жизни

	Основная группа	Группа сравнения	p
Инвазивная ИВЛ			
PEEP, ммН ₂ O, [Q1;Q3]	5,00[5,00;5,00]	5,00[5,00;5,00]	0,656
PIP, ммН ₂ O, [Q1;Q3]	16,66[15,66;17,00]	17,16[16,66;18,00]	0,040*
T _{in} , с [Q1;Q3]	0,28[0,28;0,28]	0,29[0,28;0,29]	0,045*
ЧД в l' [Q1;Q3]	42[38;60]	34[32;48]	0,745
FiO ₂ % [Q1;Q3]	28,33[27,00;30,33]	30,00[25,33;33,66]	0,637
P среднее [Q1;Q3]	5,31[5,29;5,32]	5,35[5,31;5,39]	0,009*
ВЧО ИВЛ			
MAP, [Q1;Q3]	19,00[16,00;20,00]	17,00[15,00;18,00]	0,068
ΔP, [Q1;Q3]	31,5[22,0;36,4]	32,5[26,0;34,0]	0,549
ГЦ, [Q1;Q3]	12[10;14]	11[9;12]	0,745
I:E	1:2	1:2	
FiO ₂ , [Q1;Q3]	41,6[35,83;47,50]	33,50[28,66;35,00]	0,543
Duo-ppr			
PIP, mmH ₂ O, [Q1;Q3]	12,40[10,0;14,50]	11,50[10,0;10,00]	0,348
PEEP, mmH ₂ O, [Q1;Q3]	6,50[6,00;7,50]	5,50[5,00;6,50]	0,327
T _{in} , с, [Q1;Q3]	0,68[0,65;0,77]	0,75[0,70;0,85]	0,560
ЧД в l', [Q1;Q3]	44[20;50]	36[20;42]	0,749
FiO ₂ %, [Q1;Q3]	25,33[22,33;28,33]	27,00[26,16;28,50]	0,800

*– различия статистически значимы.

3.2.2. Инфузионная терапия

Все недоношенные дети с первых суток жизни получают инфузионную терапию. Это связано с особенностями гомеостаза жидкости и ее перераспределения в межклеточном пространстве, которое происходит в первые дни жизни, интенсивностью роста, наличием неощутимых потерь жидкости из-за

незрелости кожи, а также течением сопутствующих патологических процессов. Объем инфузии у недоношенного новорожденного находится в диапазоне 80-200 мл/кг/сутки и подбирается каждому пациенту индивидуально, исходя из потребностей, с учетом клинической картины. Некорректное назначение объема инфузионной терапии может привести как к гипергидратации, так и дегидратации, которые могут повлиять на развитие ОПП. Также у всех новорожденных, которые получали инфузионную терапию, дополнительно контролировался уровень натрия для своевременной коррекции электролитных нарушений и гипо-/гипергидратации, ежедневно производилась оценка наличия отеков, контроль массы тела. Дотация электролита проводилась с третьих суток жизни с учетом концентрации натрия в крови.

Объем инфузионной терапии у пациентов основной группы и группы сравнения на 1,3,7 не имел статистически значимых различий, постепенно увеличиваясь к 7 суткам. Данные отражены в Таблице 8.

Таблица 8 – Объем инфузионной терапии в основной группе и группе сравнений на 1,3,7 сутки жизни

	Основная группа	Группа сравнения	р
Объем жидкости (мл/кг/сут)			
1 сутки, [Q1;Q3]	90,00[80,00;100,00]	90,00[80,00;100,00]	0,305
3 сутки, [Q1;Q3]	120,00[120,00;130,00]	120,00[110,00;130,00]	0,145
7 сутки, [Q1;Q3]	170,00[155,00;190,00]	170,00[160,00;180,00]	0,788
р	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₃ =0,001	

*– различия статистически значимы.

3.2.3. Особенности инфузионной терапии у недоношенных новорожденных с ОПШ в зависимости от гестационного возраста

Нами был произведен анализ объема инфузионной терапии и концентрации натрия в крови, как маркера гипергидратации, в зависимости от срока гестации. Статистически значимых различий в объеме получаемой инфузионной терапии выявлено не было (Таблица 9). Но была обнаружена тенденция к развитию гипонатриемии на 7-ые сутки жизни у пациентов с сроком гестации более 29 недель. Данные результаты могут свидетельствовать о гипергидратации вследствие избыточной инфузионной терапии и/или нарушениях выведения жидкости. При сопоставлении лабораторных данных с клинической картиной у данных пациентов явных отеков выявлено не было. Таким образом, для определения гипергидратации одних клинических проявлений может быть недостаточно.

Таблица 9 – Объем инфузионной терапии в зависимости от срока гестации в сравнении на 1,3,7 сутки жизни

	До 29 недель	29 недель и более	p
Объем жидкости (мл/кг/сут)			
1 сутки, [Q1;Q3]	90,00[80,00;100,00]	90,00[80,00;100,00]	0,739
3 сутки, [Q1;Q3]	120,00[110,00;130,00]	120,00[110,00;130,00]	0,876
7 сутки, [Q1;Q3]	170,00[150,00;190,00]	170,00[160,00;180,00]	0,539
p	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	

*– различия статистически значимы.

3.2.4. Особенности инфузионной терапии у недоношенных новорожденных с ОПП в зависимости от массы тела при рождении

Статистически значимых различий в объёме проводимой инфузионной терапии в зависимости от массы тела при рождении не зафиксировано, однако у детей с ОНМТ наблюдалась тенденция к гипонатриемии, указывающая на наличие гипергидратации (Таблица 10).

Таблица 10 – Объем инфузионной терапии в зависимости от веса тела при рождении в сравнении на 1,3,7 сутки жизни

	ЭНМТ	ОНМТ	р
Объем жидкости (мл/кг/сут)			
1 сутки, [Q1;Q3]	90,00[80,00;100,00]	90,00[80,00;100,00]	0,524
3 сутки, [Q1;Q3]	120,00[115,00;130,00]	120,00[110,00;130,00]	0,196
7 сутки, [Q1;Q3]	170,00[150,00;190,00]	170,00[160,00;180,00]	0,914
р	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	

*– различия статистически значимы.

3.2.5. Особенности инфузионной терапии у умерших и выживших недоношенных новорожденных с ОПП на первой неделе жизни

Учитывая, что гипонатриемия и гипер-/гипогидратация могут являться самостоятельными предикторами летального исхода, была проведена оценка объема инфузионной терапии и уровня натрия в сыворотке крови среди умерших и выживших недоношенных новорожденных с ОПП, развившимся на первой неделе жизни. В течение года из 28 пациентов основной группы умерло 9 детей. Медиана наступления летального исхода у данных пациентов составила 25,00[12,00;41,00] день. Дотация натрия у всех детей проводилась с 3-х суток жизни под контролем его содержания в крови. На первой неделе жизни отеков

и/или патологических прибавок в весе у данных пациентов не выявлено. Сравнительные данные по объему инфузионной терапии отражены в Таблицах 11 и 12.

Таблица 11 – Объем инфузионной терапии у умерших и выживших пациентов с ОПП в динамике

	Выжившие с ОПП (n=19)	Умершие с ОПП (n=9)	р
Объем жидкости (мл/кг/сут)			
1 сутки, [Q1;Q3]	90,00[90,00;100,00]	80,00[80,00;90,00]	0,142
3 сутки, [Q1;Q3]	120,00[120,00;130,00]	120,00[110,00;120,00]	0,048*
7 сутки, [Q1;Q3]	180,00[165,00;195,00]	150,00[140,00;170,00]	0,034*
р	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001	

*– различия статистически значимы.

В группе умерших пациентов объем инфузионной терапии был меньше по сравнению с пациентами выжившими.

Таблица 12 – Уровень натрия в динамике у выживших и умерших детей основной группы

	Выжившие с ОПП (n=19)	Умершие с ОПП (n=9)	р
Динамика уровня натрия, ммоль/л			
1 сутки, [Q1;Q3]	134,20[130,990;135,90]	132,40[130,50;135,00]	0,357
3 сутки, [Q1;Q3]	139,90[137,05;142,40]	141,30[129,35;143,10]	0,876
7 сутки, [Q1;Q3]	134,60[128,50;142,20]	130,40[125,30;138,50]	0,636
р	0,011* p ₁₋₂ =0,011 p ₂₋₃ =0,048 p ₁₋₃ =0,875	0,368	

*– различия статистически значимы.

В группе детей без летального исхода к 3 суткам уровень натрия нарастал, а затем к 7 суткам снижался (уровень на 1 и 7 сутки был примерно одинаковым).

В группе с летальным исходом таких изменений не было, сохранялась тенденция к сниженной концентрации натрия, несмотря на ежедневную коррекцию гипонатриемии. Таким образом, именно гипонатриемия, а не олигурия или клинически видимые отеки, могут свидетельствовать о гипергидратации у детей данной группы.

Полученные данные подтверждают важное значение инфузионной терапии при риске развития ОПП. Гипергидратация с гипонатриемией повышают риск развития летального исхода у недоношенных новорожденных. У пациентов данной группы необходимо проводить мониторинг концентрации натрия в крови.

3.2.6. Анализ проводимой антибактериальной терапии

У всех недоношенных новорожденных проводились определение маркеров воспаления в крови (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ)), развернутого общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, бактериологического исследования (зев, отделяемое из эндотрахеальной трубки (ЭТТ), желудочное содержимое), а также оценка общей клинической картины для выявления признаков инфекции.

Всем детям, угрожаемым по реализации инфекции, была назначена эмпирическая антибактериальная терапия согласно внутренним протоколам ОРИТН с учетом результатов бактериологического мониторинга. Наиболее часто в первые сутки жизни у недоношенных детей выделялись энтерококки, а также кишечная палочка и другие грамотрицательные кишечные бактерии, соответствующие флоре родовых путей женщин. Учитывая это, стартовая схема антибактериальной терапии включала в себя ампициллин/сульбактам и амикацин. Дозы и кратность применения назначались согласно инструкции.

К критериям риска реализации внутриутробной инфекции относились наличие отягощенного акушерского анамнеза (острый воспалительный процесс

тазовых женских органов во время беременности, длительный безводный период), наличие клинических и лабораторных (лейкоцитоз/лейкопения с сдвигом формулы в сторону юных форм, тромбоцитопения, повышенное содержание СРБ, ПКТ в сыворотке крови) проявлений инфекционного процесса у новорожденного. После получения результатов бактериологических исследований и оценки клинико-лабораторной картины пациента в динамике, происходила отмена или смена препарата с учетом чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Из 100 детей в первую неделю жизни стартовую эмпирическую терапию (ампициллин/сульбактам и амикацин) получил 91 пациент (85,8%), другие антибактериальные препараты (с учетом специфической флоры матери) применялись у 5 пациентов (4,7%) (Рисунок 7).

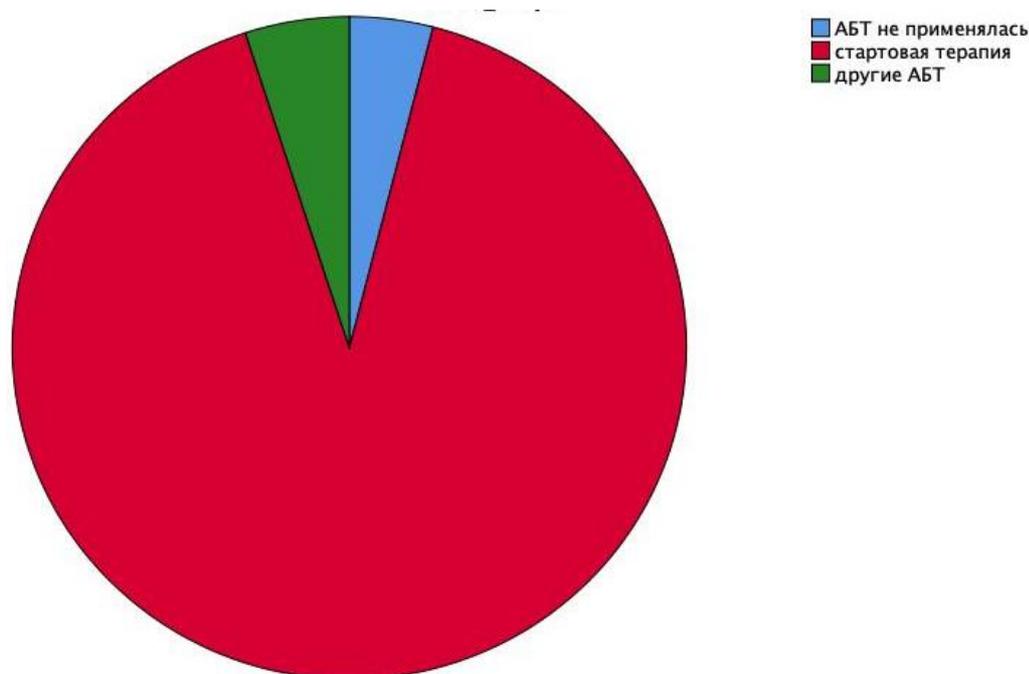


Рисунок 7 – Антибактериальная терапия у недоношенных новорожденных на первые сутки жизни

Смена антибактериальной терапии на 3 сутки была проведена у 71 пациента (67,0%) (Рисунок 8), учитывая чувствительность возбудителей к антибиотикам (при положительном бактериологическом исследовании), а также отрицательную

клинико-лабораторную картину. Чаще всего выставлялись такие диагнозы, как врожденная пневмония, ранний неонатальный сепсис.

По внутреннему протоколу ОРИТН при клиническом ухудшении пациента, отсутствии положительной динамики на фоне проводимой медикаментозной терапии, а также отрицательных бактериологических исследований, проводился повторный забор биологических сред на анализ.

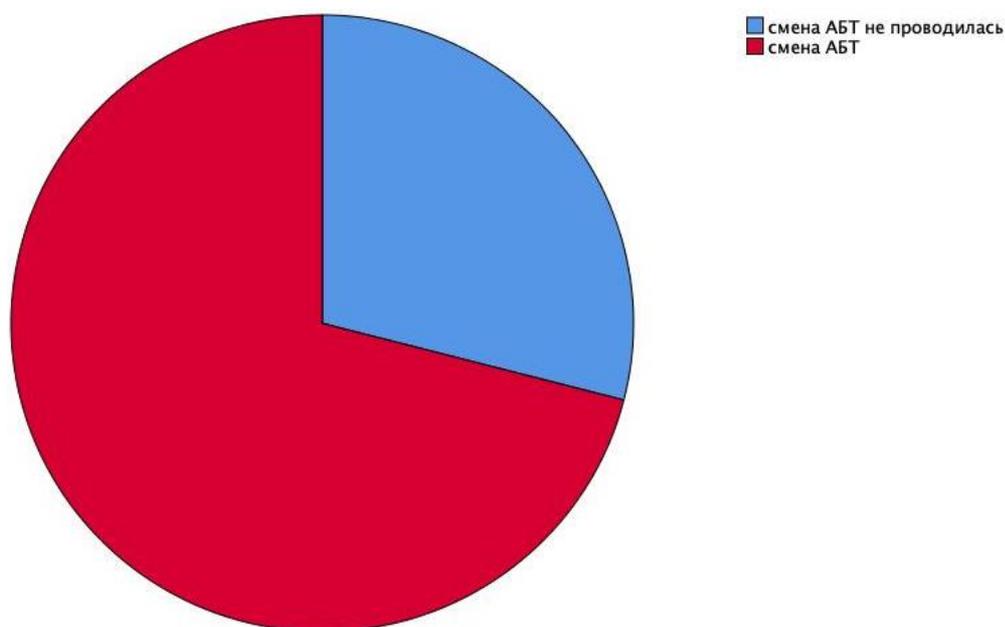


Рисунок 8 – Антибактериальная терапия у недоношенных новорожденных на третьей сутки жизни

К седьмым суткам жизни смена антибактериальной терапии потребовалась 56 новорожденным (52,8%), учитывая клинико-лабораторные данные. В посевах чаще всего выделялись метициллин-резистентный золотистый стафилококк и грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Наиболее часто диагностировались вентилятор-ассоциированная пневмония, некротизирующий энтероколит, бактериальный менингит.

На 7-е сутки, у 26 недоношенных, которые получали антибактериальную терапию, с учетом положительной клинико-лабораторной картины было принято решение о ее прекращении (Рисунок 9).

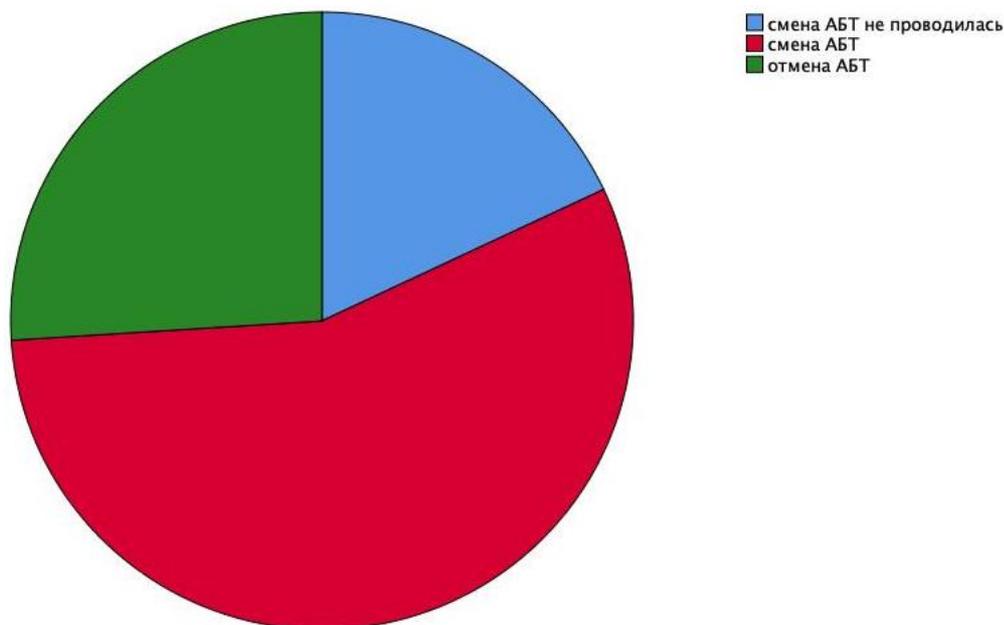


Рисунок 9 – Антибактериальная терапия у недоношенных новорожденных на седьмые сутки жизни

В целом, хотя бы один нефротоксичный антибактериальный препарат (ванкомицин и амикацин) на первой неделе жизни получил 91 новорожденный (85,8%).

Также было выявлено, что пациенты с развившимся ОПП чаще получали нефротоксичные антибактериальные препараты. Шансы возникновения ОПП на фоне применения нефротоксичных препаратов к 7 суткам возрастали в 12,05 раз. В динамике к 7 суткам отмечается, что более половины пациентов (53,6%) продолжали их получать. Количественная оценка частоты применения нефротоксичных антибактериальных препаратов представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Частота использования нефротоксичных антибиотиков у пациентов основной группы и группы сравнения

	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Основная группа (n=28)	17(60,7%)	23(82,1%)	15(53,6%)
Группа сравнения (n=72)	27 (37,5%)	65 (99,3%)	62 (86,1%)
p	0,031* ОШ=2,58	0,213	0,001* ОШ=12,05

*– значения статистически значимы.

Коореляционный анализ показал, что пациенты основной группы имеют прямую связь между применением нефротоксичных антибиотиков в первые сутки и развитием ОПП ($p=0,036$, $p=0,210$). Связь была статистически значимой, имела прямое направление и слабую тесноту по шкале Чеддока.

Частота назначения нефротоксичных антибактериальных препаратов не демонстрировала зависимости от массы тела и срока гестации новорождённых. Эти параметры не рассматривались в качестве определяющих критериев при выборе группы антибактериальных средств. Подробные результаты анализа представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Частота использования нефротоксичных антибиотиков у пациентов с ОПП в зависимости от массы тела при рождении

	1 сутки	3 сутки	7 сутки
ЭНМТ (n=20)	12(60,0%)	17(85,0%)	10(50,0%)
ОНМТ (n=8)	5(62,5%)	6(75,0%)	5(62,5%)
p	0,624	0,448	0,431

Таблица 15 – Частота использования нефротоксичных антибиотиков у пациентов с ОПП в зависимости от срока гестации

Срок гестации	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Менее 29 недель n=23	14 (60,9%)	20 (87,0%)	13 (56,5%)
29 недель и более n=5	3(60,0%)	3(60,0%)	2(40,0%)
p	0,671	0,207	0,428

Полученные данные подтверждают, что наличие самого инфекционного процесса за счет интоксикации, кислотно-основных и электролитных нарушений, гемодинамических расстройств влияет на развитие ОПП. Активное применение нефротоксичных антибактериальных препаратов в данной ситуации многократно усиливает повреждение почечной ткани.

3.2.7. Анализ кардиотонической терапии

Всем новорожденным проводилась оценка гемодинамического профиля: аускультация сердца, оценка пульсовой волны, симптом реперфузии капилляров на грудине, оценка артериального давления, величина диуреза.

Критерием назначения кардиотонической поддержки являлась нестабильность гемодинамического профиля, тенденция к снижению среднего артериального давления. Не допускалось снижение среднего артериального давления ниже 30 мм.рт.ст.

При сохранении рН венозной крови больше 7,15 препаратом выбора был допамин 0,5% в стартовой дозе 4-5 мкг/кг/мин с постепенным увеличением дозы до 15 мкг/кг/мин при необходимости. Применялись комбинации допамин 0,5% в дозировке 5-15 мкг/кг/мин и добутамин 1,25% 5-10 мкг/кг/мин. При выраженном метаболическом ацидозе (рН меньше 7,15) препаратом выбора являлся адреналин 0,1% в стартовой дозе 0,1 мкг/кг/мин с коррекцией дозы по необходимости. В нашем исследовании назначение адреналина детям не потребовалось.

Из 100 детей 28 пациентов потребовали назначения кардиотонических препаратов. Монотерапию препаратом «допамин» получили 23 пациента, комбинацию препаратами «допамин» и «добутамин» 5 пациентов.

При этом дети с ОПП требовали применения кардиотонической поддержки в 46,4%, т.е. статистически значимо чаще ($p=0,025$), чем пациенты группы сравнения (23,6%). Соответственно, нестабильность гемодинамики, предшествовавшая назначению кардиотропных препаратов, могла внести свой вклад в развитие преренальных расстройств.

Резюме: таким образом, объем интенсивной терапии в основной группе был больше, чем в группе сравнения. Прежде всего, у пациентов наблюдалось более частое использование инвазивной вентиляции лёгких ($p=0,023$), назначение кардиотонической терапии ($p=0,025$) и применение нефротоксичных антибактериальных средств ($p=0,031$), а также выявлялись последствия избыточной инфузионной терапии, проявляющиеся гипонатриемией 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 ($p=0,001$).

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ КЛУБОЧКОВЫХ И КАНАЛЬЦЕВЫХ ФУНКЦИЙ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК. АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПП И КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

4.1. Оценка клубочковых функций у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде

Выявление нарушений функции клубочкового аппарата у недоношенных новорожденных играет ключевую роль в диагностике острого повреждения почек (ОПП). Именно уровень креатинина и оценка темпа диуреза у новорожденных является основой критериев повреждения почек KDIGO. В настоящем разделе будет проведен анализ показателей клубочковых функций у недоношенных новорожденных основной группы и группы сравнения.

При оценке взаимосвязи креатинина матери и показателей клубочковых функций почек у новорожденных с помощью корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая связь умеренной тесноты креатинина матери с уровнем креатинина ($p=0,001$, $r=0,460$) новорожденного в первые сутки жизни, что еще раз доказывает факт плацентарной передачи.

Изменение уровня сывороточного креатинина характеризовалось следующей динамикой. Уже в первый день жизни у пациентов основной группы наблюдалась существенно сниженная концентрация креатинина в сравнении с группой контроля ($p=0,004$). Согласно современным протоколам по ведению преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдрома при жизнеугрожающем состоянии у женщины со сроком гестации менее 28 недель рекомендуется провести экстренное оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Полученные низкие показатели креатинина могут быть связаны с тем, что в основная группа преимущественно состоит из глубоко недоношенных новорожденных с низкой мышечной массой. Диагностика жизнеугрожающих, быстро прогрессирующих

патологических процессов была своевременной, беременность не пролонгировалась, уровень креатинина не успевал достигать критических показателей у женщин и перейти трансплацентарно к ребенку. В то же время цистатин С сыворотки крови в основной группе в первые сутки был достоверно выше ($p < 0,001$). Сравнение показателей представлено в Таблице 16.

Таблица 16 – Оценка показателей функций почек у пациентов исследуемых групп в первые сутки

Показатели	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=72)	p
Креатинин, мкмоль/л, [Q1;Q3]	38,00[28,00;42,50]	42,50[33,50;46,50]	0,004*
Цистатин С нг/мл, [Q1;Q3]	1,85[1,72;2,02]	1,57[1,34;1,94]	<0,001*
Диурез мл/кг, [Q1;Q3]	3,10[2,55;4,15]	3,75[2,77;4,55]	0,809
Креатинин матери, мкмоль/л, [Q1;Q3]	62,5[52,5;66,5]	64,0[55,5;76,0]	0,282

* – различия статистически значимы

Динамика уровня показателей клубочковой функции почек в основной группе и группе сравнения на 1, 3, 7 сутки жизни

Полученные результаты показали, что у новорождённых основной группы уровень креатинина в первые сутки жизни был ниже по сравнению с группой сравнения, однако начиная с третьих суток происходил его подъём с дальнейшим нарастанием к 7-м суткам (124,50 [79,00; 155,00] ммоль/л; $p < 0,001$). Концентрация цистатина С в основной группе изначально была статистически значимо выше и также демонстрировала дальнейшее увеличение к концу первой недели жизни.

При этом показатели диуреза между группами статистически значимых различий не имели. Эпизодов олигурии и анурии в обеих группах зарегистрировано не было, что подтверждает ограниченную чувствительность данных параметров для ранней диагностики ОПП. Косвенным признаком гипергидратации у пациентов основной группы выступала гипонатриемия, детально рассмотренная в главе 3.

На третий день наблюдения была обнаружена значимая положительная связь между наличием ОПП и уровнем креатинина ($p=0,001$; $\rho=0,505$), а также цистатина С ($p=0,001$; $\rho=0,624$). К седьмому дню прочность этих корреляций увеличилась, что подчёркивает высокую диагностическую ценность данных биомаркеров: установлена сильная корреляционная связь между ОПП и концентрацией креатинина ($p=0,001$; $\rho=0,688$) и цистатина С ($p=0,001$; $\rho=0,689$).

Таким образом, уровень цистатина С может быть информативным в диагностике ОПП уже в первые сутки жизни недоношенного новорожденного, тогда как уровень креатинина становятся более информативными к 3 суткам жизни. Информативность 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. Подробная информация о результатах исследований представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Динамика показателей клубочковой функции почек у пациентов основной группы и группы сравнения

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика уровня креатинина, мкмоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа (n=28)	38,00[28,00;42,50]	91,00[70,00;103,00]	124,50[79,00;155,00]	<0,001 $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Группа сравнения (n=72)	42,50[33,50;46,50]	57,00[52,00;70,0]	52,50[41,00;67,50]	0,155
p	0,004*	<0,001*	<0,001*	
Динамика уровня цистатина С, нг/мл [Q1;Q3]				
Основная группа (n=28)	1,85[1,72;2,02]	2,06[1,74;2,16]	2,27[2,07;2,66]	<0,001* $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Группа сравнения (n=72)	1,57[1,34;1,94]	1,52[1,32;1,90]	1,84[1,40;2,12]	<0,001* $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,014$ $p_{1-3}<0,001$
p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

* – различия статистически значимы

Продолжение Таблицы 17

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика диуреза, мл/кг [Q1;Q3]				
Основная группа (n=28)	3,10[2,55;4,15]	5,00[4,50;5,80]	5,70[4,20;6,40]	<0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,419 p ₁₋₃ <0,001
Группа сравнения (n=72)	3,75[2,79;4,30]	4,95[4,40;5,45]	5,65[5,25;6,50]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,007 p ₁₋₃ <0,001
p	0,809	0,850	0,340	

*– различия статистически значимы

Высокий уровень креатинина характерен для недоношенных новорожденных и, в первую очередь, обусловлен незрелостью почек, но стоит обратить внимание на имеющиеся различия в его нарастании в основной группе и группе сравнения. Очевидно, уровень креатинина в первые сутки жизни новорожденного отражает материнскую функцию почек в связи с плацентарной передачей, в связи с чем его информативность может снижаться.

Оценка показателей клубочковых функций почек в зависимости от срока гестации

Таблица 18 отражает особенности показателей функции почек у недоношенных новорожденных с ОПП в зависимости от гестационного возраста.

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 достоверно ниже, чем у пациентов, родившихся на сроке гестации 29 недель и более.

Таблица 18 – Особенности показателей клубочковых функций почек у пациентов с ОПП в зависимости от срока гестации

Срок гестации	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Динамика уровня креатинина				
Менее 29 недель	31,00[28,00;37,00]	88,00[72,00;104,00]	105,00[84,50;130,50]	0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₃ <0,001
29 недель и более	37,50[35,00;46,50]	115,00[75,00;144,00]	157,00[112,00;180,00]	0,015* p ₁₋₂ =0,043 p ₂₋₃ =0,078 p ₁₋₃ =0,043
р	0,094	0,215	0,107	
Динамика уровня цистатина С, нг/мл [Q1;Q3]				
Менее 29 недель	1,75[1,70;1,89]	1,98[1,91;2,14]	2,34[2,08;2,96]	0,001* p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
29 недель и более	1,98[1,68;1,99]	2,08[1,72;2,48]	3,58[2,64;4,06]	0,007* p ₁₋₂ =0,043 p ₂₋₃ =0,043 p ₁₋₃ =0,043
р	0,816	0,816	0,027*	
Динамика диуреза, мл/кг [Q1;Q3]				
Менее 29 недель	3,1[2,45;3,80]	5,10[4,10;5,60]	4,90[4,22;6,15]	0,001* p ₁₋₂ =0,002 p ₂₋₃ =0,692 p ₁₋₃ =0,001
29 недель и более	4,50[4,30;5,60]	4,30[4,00;6,50]	6,20[5,40;6,90]	0,247
р	0,013*	0,908	0,318	

*– различия статистически значимы

Оценка показателей клубочковых функций почек в зависимости от массы тела при рождении

С учётом того, что новорождённые основной группы имели различную массу тела при рождении, проведена оценка клубочковой функции в зависимости от данного параметра. Результаты анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Оценка клубочковых функций у пациентов с ОПП в зависимости от массы тела при рождении

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Динамика уровня креатинина, мкмоль/л [Q1;Q3]				
ЭНМТ (n=20)	41,00[40,00;42,50]	94,00[81,00;104,0]	132,00[78,50;152,00]	p<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,009 p ₁₋₃ <0,001
ОНМТ (n=8)	37,00[34,50;45,50]	66,00[61,00;68,00]	117,0[104,00;148,50]	p=0,002* p ₁₋₂ =0,017 p ₂₋₃ =0,017 p ₁₋₃ =0,012
р	0,150	0,672	0,199	
Динамика уровня цистатина С, нг/мл [Q1;Q3]				
ЭНМТ (n=20)	1,89[1,73;2,17]	2,09[1,86;2,15]	2,14[2,06;2,50]	<0,001* p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ <0,001
ОНМТ (n=8)	1,75[1,78;1,92]	1,95[1,75;2,21]	2,51[2,64;3,27]	p=0,001 p ₁₋₂ =0,050 p ₂₋₃ =0,012 p ₁₋₃ =0,012
р	0,784	0,636	0,308	
Динамика диуреза, мл/кг [Q1;Q3]				
ЭНМТ (n=20)	3,10[2,65;3,80]	5,10[4,70;5,95]	5,90[5,10;6,30]	p=0,001* p ₁₋₂ =0,006 p ₂₋₃ =0,575 p ₁₋₃ =0,002
ОНМТ (n=8)	3,30[3,00;3,90]	3,70[4,00;4,55]	4,20[4,15;5,55]	p=0,135
р	0,328	0,636	0,823	

*– различия статистически значимы

При анализе клубочковой функции у новорождённых основной группы на 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни в зависимости от массы тела статистически значимых различий между исследуемыми показателями установлено не было. Вместе с тем динамическое наблюдение показало, что у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) к 7 суткам зафиксировано значимое увеличение концентрации креатинина (в 2,6 раза) и цистатина С (в 1,13 раза). Параллельно у данной подгруппы отмечалось двукратное увеличение диуреза на фоне проводимой терапии.

В группе пациентов с очень низкой массой тела (ОНМТ) к 7-м суткам также наблюдалось повышение уровня креатинина (в 2 раза) и цистатина С (в 1,4 раза). При этом показатели диуреза в этой подгруппе оставались стабильными и статистически значимых изменений не продемонстрировали.

Согласно результатам проведенного исследования наиболее информативным показателем, изменяющимся уже с первых суток жизни, является уровень цистатина С, причем в динамике, к 3 и 7 суткам, степень корреляционной связи с наличием ОПП усиливается. Учитывая то, что в первые сутки уровень креатинина может отражать материнские показатели, наиболее информативным является его определение с 3-х суток жизни новорожденного, в то время как уровень цистатина С повышается уже в первые сутки после рождения (при этом корреляционная связь с уровнем креатинина матери отсутствует). В связи с этим критерии KDIGO не могут быть своевременно (на 1-3 сутки жизни) применены в полной мере к недоношенным новорожденным.

4.2. Оценка канальцевых функций у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде

Учитывая, что повышенная экскреция β 2-микроглобулина указывает на поражение канальцевого аппарата почек, была проанализирована возможная связь между уровнем β 2-микроглобулина, риском возникновения ОПП и другими показателями, влияющими на состояние недоношенного новорожденного. Также был проведен анализ летальности пациентов и поиск возможных предикторов его наступления. Оценка показателей общего анализа мочи у пациентов основной группы и группы сравнения не выявила каких-либо статистических отклонений. Данные отражены в Таблице 20. Отмечается тенденция к более низкой плотности мочи у пациентов группы сравнения ($p=0,055$).

У части пациентов основной группы в общем анализе мочи была выявлена протеинурия.

Таблица 20 – Показатели общего анализа мочи у детей основной группы и группы сравнения

Динамика уровня диуреза, мл/кг [Q1;Q3]				
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Основная группа	3,40 [2,60;4,55]	5,00 [3,85;5,75]	5,40[4,22;6,30]	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,419 p ₁₋₃ =0,001
Группа сравнения	3,65 [2,6;4,4]	4,85[4,05;5,65]	5,60[4,95;6,60]	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,007 p ₁₋₃ =0,001
p	0,809	0,850	0,340	
Динамика уровня pH мочи [Q1;Q3]				
Основная группа	6,50[6,00;7,00]	6,00[5,00;7,00]	5,00[4,50;5,75]	0,013* p ₁₋₂ =0,014 p ₂₋₃ =0,043 p ₁₋₃ =0,019
Группа сравнения	7,00[6,25;7,00]	6,00[5,50;7,00]	5,00[5,00;5,50]	0,001* p ₁₋₂ =0,023 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
p	0,419	0,401	0,954	
Динамика уровня плотности мочи, г/л [Q1;Q3]				
Основная группа	1,015[1,013;1,015]	1,010[1,000;1,015]	1,000[1,000;1,000]	0,001* p ₁₋₂ =0,021 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
Группа сравнения	1,013[1,010;1,015]	1,010[1,000;1,015]	1,000[1,000;1,000]	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
p	0,055	0,484	0,215	
Динамика уровня белка мочи, г/л [Q1;Q3]				
Основная группа	0	0	0	0,446
Группа сравнения	0	0[0;0,15]	0	0,166
p	0,234	0,088	0,832	
Динамика количества лейкоцитов мочи, п/зр [Q1;Q3]				
Основная группа	0	0	0	0,356
Группа сравнения	0[0;1]	0[0;1]	0[0;1]	0,224
p	0,054	0,561	0,319	
Динамика количества эритроцитов мочи, п/зр [Q1;Q3]				
Основная группа	0[0;1]	0[0;1]	0[0;1]	0,531
Группа сравнения	0[0;2]	0[0;1]	0[0;1]	0,966
p	0,495	0,897	0,894	

*– различия статистически значимы

Для уточнения генеза протеинурии было проведено сравнение уровня протеинурии и β 2-микроглобулина мочи. Однако, уровень β 2-микроглобулина не отличался в зависимости от наличия или отсутствия протеинурии, также не было выявлено корреляционной связи между уровнем протеинурии и β 2-микроглобулина мочи. Медиана уровня β 2-микроглобулина в первые сутки у пациентов с протеинурией и ОПП составила 10,54[8,10;11,20] мг/л, а у пациентов без протеинурии 5,32[3,79;10,93] мг/л ($p=0,498$). На 3 и 7 сутки различий также выявлено не было.

В первые сутки жизни показатели цистатина С и креатинина у новорождённых обеих групп не демонстрировали статистически значимых различий. На 3-и сутки у пациентов с протеинурией и признаками острого повреждения почек отмечалась тенденция к более высоким значениям цистатина С (медиана 2,07 [1,82; 2,32] нг/мл) по сравнению с детьми без протеинурии (1,98 [1,83; 2,15] нг/мл; $p=0,067$). Аналогичная динамика сохранялась и к 7-м суткам: 3,37 [2,47; 3,78] нг/мл против 2,25 [2,10; 2,95] нг/мл ($p=0,079$). Эти данные позволяют предположить, что механизм формирования протеинурии у новорождённых основной группы требует дальнейшего уточнения.

Уровень β 2-микроглобулина у детей основной группы уже в первые сутки жизни оказался значительно выше (6,24 [4,16; 11,56] мг/л; $p=0,001$), чем у новорождённых группы сравнения (2,55 [1,05; 5,65] мг/л). К 7-м суткам в основной группе отмечалось дальнейшее повышение этого показателя при сохранении относительно стабильных значений в группе сравнения, что представлено в таблице 21.

Таблица 21 – Динамика уровня β 2-микроглобулина мочи (мг/л)

Группа	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Основная группа, мг/л [Q1;Q3]	6,24[4,16;11,56]	6,66[4,58;11,45]	6,90[5,33;12,50]	<0,001* p ₁₋₂ =0,053 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,003
Группа сравнения, мг/л [Q1;Q3]	2,55[1,05;5,65]	4,27[0,95;15,90]	2,33[0,94;6,92]	0,026* p ₁₋₂ =0,808 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₃ =0,273
p	0,001*	0,001*	<0,001*	

*– результаты статистически значимы

Динамика показателей канальцевых функции почек в зависимости от срока гестации

По результатам проведённого анализа установлено отсутствие существенных отличий в уровнях β 2-микроглобулина в первые сутки жизни и на протяжении всего периода наблюдения среди пациентов основной группы вне зависимости от гестационного срока (таблица 22). Тем не менее, дети, рожденные до 29-й недели гестации, характеризуются значительно более выраженным ростом концентрации к 7 суткам жизни.

Таблица 22 – Динамика уровня β 2-микроглобулина мочи (мг/л) недоношенных новорожденных основной группы в раннем неонатальном периоде в зависимости от срока гестации

Срок гестации	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Менее 29 недель, мг/л [Q1;Q3]	6,24[3,94;11,38]	8,80[4,89;12,1]	10,82[5,85;13,67]	<0,001* p ₁₋₂ =0,064 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,003
29 недель и более, мг/л [Q1;Q3]	5,87[4,27;10,31]	5,94[6,87;12,33]	7,08[6,21;13,56]	0,074
p	0,816	0,641	0,862	

*– различия статистически значимы

Динамика показателей канальцевых функции почек в основной группе в зависимости от веса тела при рождении на 1, 3, 7 сутки жизни

Статистически значимых отличий уровня β 2-микроглобулина у детей с разной массой тела при рождении выявлено не было (Таблица 23). В обеих группах отмечалось увеличение экскреции β 2-микроглобулина к 7 суткам жизни.

Таблица 23 – Динамика уровня β 2-микроглобулина мочи (мг/л) недоношенных новорожденных основной группы в раннем неонатальном периоде в зависимости от массы тела при рождении

Группа	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
ЭНМТ, мг/л [Q1;Q3]	6,24[4,17;12,07]	8,21[4,89;11,70]	10,74[5,85;12,91]	<0,001* p ₁₋₂ =0,145 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,007
ОНМТ, мг/л [Q1;Q3]	3,57[2,55;4,72]	5,21[3,93;5,61]	5,33[4,17;6,17]	0,005* p ₁₋₂ =0,161 p ₂₋₃ =0,012 p ₁₋₃ =0,161
p	0,862	0,823	0,709	

*– различия статистически значимы

Ранее было показано, что прием нефротоксичных препаратов у недоношенных новорожденных повышает риск развития ОПП. Поэтому нами был проанализирован уровень β 2-микроглобулина у новорожденных, получавших и не получавших нефротоксичные препараты.

Статистически значимая прямая корреляционная связь слабой силы между приемом нефротоксичных антибиотиков и уровнем β 2-микроглобулина (p=0,035, r=0,211) была выявлена уже в первые сутки жизни и продолжала нарастать в динамике к седьмым суткам жизни. Статистически значимое различие по уровню β 2-микроглобулина также отмечалось между пациентами, которым с первых суток жизни назначались нефротоксичные антибиотики, и теми, кто их не получал (p=0,036), причём эта разница усиливалась в динамике. Медиана концентрации β 2-микроглобулина у детей, получавших нефротоксичные препараты, составила

4,46 [2,62; 9,65] мг/л, тогда как у пациентов без такой терапии — 2,96 [1,16; 7,73] мг/л.

Таким образом, проведенный анализ данных показал, что определение экскреции β 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, β 2-микроглобулин является чувствительным маркером почечного повреждения у пациентов, получающих терапию нефротоксичными антибиотиками, что позволяет своевременно ее прекратить при выявлении риска развития ОПП.

Показатели кислотно-основного состояния у пациентов основной группы и группы сравнения

Для дифференциальной диагностики ОПП и оценки течения заболевания, его осложнений и прогнозов, необходима оценка кислотно-основного состояния (КОС) крови новорожденных с обязательным контролем электролитов плазмы крови (калий, натрий, хлор). В Таблице 24 представлено сравнение показателей КОС у пациентов основной группы и группы сравнения.

Установлено, что у новорождённых основной группы сохранялся метаболический ацидоз без признаков восстановления кислотно-щелочного равновесия к 7-м суткам жизни, тогда как у детей группы сравнения показатели рН нормализовались к указанному сроку. Данный факт обусловлен функциональной незрелостью и ограниченными компенсаторными возможностями, наличием сопутствующей патологии, а также проявлениями почечной дисфункции в основной группе.

Кроме того, к концу первой недели жизни у пациентов основной группы определялся более высокий уровень калия, однако выраженной динамики его повышения по сравнению с первыми сутками не отмечалось. У части новорождённых этой группы также сохранялась гипонатриемия, что может быть связано как с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона,

характерным для глубоко недоношенных детей, так и с избыточным объёмом проводимой инфузионной терапии.

Таблица 24 – Оценка показателей КОС у пациентов основной группы и группы сравнения

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика pH крови, [Q1;Q3]				
Основная группа	7,29[7,25;7,38]	7,36[7,28;7,42]	7,37[7,29;7,43]	0,121
Группа сравнения	7,28[7,22;7,37]	7,33[7,29;7,39]	7,40[7,32;7,47]	0,005*
p	0,623	0,932	0,845	
Динамика BE, ммоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	-9,9[-12,3;(-8,1)]	-9,85[-11,00;(-7,10)]	-10,40[-11,50;(-6,00)]	0,717
Группа сравнения	-10,1[-11,5;(-8,7)]	-9,5[-11,4;(-8,1)]	-4,2[-6,2;(-2,8)]	0,564
p	0,962	0,877	0,935	
Динамика уровня HCO₃, ммоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	14,60[12,65;16,75]	14,40[11,80;16,50]	15,00[11,40;19,00]	0,625
Группа сравнения	14,45[12,60;17,30]	15,00[12,40;16,40]	21,3[20,40;23,10]	0,786
p	0,947	0,453	0,712	
Динамика уровня Na, ммоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	133,10[130,55;135,90]	140,10[135,00;142,60]	134,50[126,4;140,5]	0,642
Группа сравнения	132,6[129,9;135,9]	138,20[134,30;142,70]	134,5[131,6;140,2]	0,001*
p	0,966	0,574	0,621	
Динамика уровня K, ммоль/л [Q1;Q3]				
Основная группа	4,26[3,89;4,71]	4,44[3,77;4,90]	4,87[4,20;6,00]	0,264
Группа сравнения	4,38[3,939;4,82]	4,19[3,80;4,66]	4,18[3,75;4,72]	0,429
p	0,972	0,491	0,012*	

*– различия статистически значимы

Особенности кислотно-основного состояния в зависимости от гестационного возраста

Анализ кислотно-основных показателей у новорождённых из основной группы продемонстрировал, что дети с гестационным возрастом менее 29 недель имели повышенную склонность к развитию метаболического ацидоза в первые

сутки жизни, а его компенсация происходила медленнее в течение первой недели после рождения. При этом были выявлены статистически значимые различия по величине избытка основания (ВЕ) ($p=0,023$) и концентрации бикарбонатов (HCO_3) ($p=0,027$), что отражено в Таблице 25.

Таблица 25 – Оценка показателей КОС у пациентов основной группы в зависимости от срока гестации

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Динамика pH крови [Q1;Q3]				
Менее 29 недель n=23	7,185[7,120;7,250]	7,311[7,268;7,382]	7,354[7,289;7,396]	0,179
29 недель и более n=5	7,300[7,250;7,388]	7,365[7,280;7,451]	7,438[7,432;7,445]	0,223
p	0,600	0,059	0,238	
Динамика ВЕ, ммоль/л [Q1;Q3]				
Менее 29 недель n=23	-14,1[-17,5;(-10,7)]	-12,9[-20,7;(-5,2)]	-10,4[-11,5;(-7,0)]	0,692
29 недель и более n=5	-9,7[-9,9;(-7,9)]	-10,2[-11,0;(-7,5)]	-9,0[-11,0;(-7,0)]	0,988
p	0,023*	0,569	0,952	
Динамика уровня HCO_3, ммоль/л [Q1;Q3]				
Менее 29 недель n=23	13,6[10,90;16,30]	11,20[6,40;17,00]	12,75[10,50;15,00]	0,595
29 недель и более n=5	15,40[14,30;17,10]	15,20[12,40;16,80]	15,00[11,95;19,00]	0,977
p	0,027*	0,486	0,533	
Динамика уровня Na, ммоль/л [Q1;Q3]				
Менее 29 недель n=23	133,20[130,75;135,90]	140,60[138,10;143,00]	134,70[129,45;141,35]	0,054
29 недель и более n=5	131,40[130,00;134,20]	136,00[123,50;139,20]	124,50[124,20;124,80]	0,607
p	0,521	0,067	0,114	
Динамика уровня K, ммоль/л [Q1;Q3]				
Менее 29 недель n=23	4,35[4,16;4,71]	4,30[3,81;4,79]	4,97[4,23;6,16]	0,657
29 недель и более n=5	4,30[3,81;4,79]	4,71[4,52;4,90]	3,89[3,44;4,35]	0,324
p	0,816	0,850	0,190	

*— различия статистически значимы

Особенности кислотно-основного состояния в зависимости от веса при рождении

При анализе показателей КОС у пациентов основной группы в зависимости от массы тела при рождении статистически значимых различий не обнаружено; результаты представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Оценка показателей КОС у пациентов основной группы в зависимости от веса тела при рождении

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Динамика рН крови, [Q1;Q3]				
ЭНМТ	7,275[7,185;7,358]	7,295[7,257;7,380]	7,35[7,28;7,38]	0,150
ОНМТ	7,300[7,250;7,360]	7,344[7,270;7,386]	7,41[7,39;7,43]	0,368
р	0,980	0,144	0,120	
Динамика ВЕ, ммоль/л [Q1;Q3]				
ЭНМТ	-9,7[-10,0;(-7,9)]	-10,3[-11,0;(-8,0)]	-10,4[-11,5;(-6,0)]	0,662
ОНМТ	-9,5[-14,1;(-8,1)]	-8,35[-15,2;(-6,1)]	-9,0[-11,7;(-5,9)]	0,992
р	0,136	0,311	0,958	
Динамика уровня НСО₃, ммоль/л [Q1;Q3]				
ЭНМТ	15,40[14,20;17,10]	14,30[12,40;16,50]	12,75[9,90;17,00]	0,559
ОНМТ	15,45[12,75;16,85]	16,20[10,40;18,55]	15,00[12,50;19,00]	0,993
р	0,089	0,892	0,462	
Динамика уровня Na, ммоль/л [Q1;Q3]				
ЭНМТ	133,20[131,20;136,00]	140,60[138,10;142,60]	136,30[130,40;142,20]	0,009* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,118 p ₁₋₃ =0,407
ОНМТ	128,50[125,45;132,40]	139,30[129,40;141,20]	126,65[124,50;131,60]	0,368
р	0,199	0,102	0,144	
Динамика уровня К, ммоль/л [Q1;Q3]				
ЭНМТ	4,31[4,12;4,50]	4,12[3,77;4,69]	4,97[4,26;6,32]	0,133
ОНМТ	4,85[4,18;5,55]	4,71[4,41;4,90]	4,02[3,57;5,17]	0,779
р	0,165	0,765	0,203	

*– различия статистически значимы

При анализе данных, представленных в таблице следует, что пациенты с ОПП склонны к развитию метаболического ацидоза, сохраняющегося в течение всего раннего неонатального периода, а также гипонатриемии и гиперкалиемии, что требует своевременной коррекции для предотвращения неблагоприятных исходов.

4.3. Прогнозирование наступления летального исхода у пациентов с острым повреждением почек

Вне сомнений остается тот факт, что наличие ОПП у недоношенных новорожденных повышает риск наступления летального исхода в данной когорте. В связи с этим был проведен поиск предикторов неблагоприятного исхода с учетом значений маркеров ОПП

Медиана наступления летального исхода у пациентов с ОПП составила 25,00[12,00;41,00] день. В Таблицах 27, 28, 29 отражена динамика показателей маркеров почечного повреждения у умерших пациентов основной группы и группы сравнения.

Таблица 27 – Динамика уровня креатинина (в мкмоль/л) на 1, 3 и 7 сутки у умерших пациентов основной группы и группы сравнения

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Основная группа, умершие (n=9), [Q1;Q3]	41,00[39,50;44,00]	105,00[97,00;115,00]	129,00[112,00;149,00]	0,002* p ₁₋₂ =0,011 p ₂₋₃ =0,069 p ₁₋₃ =0,008
Группа сравнения, умершие (n=8) [Q1;Q3]	33,00[29,75;36,00]	36,9[42,00;84,50]	76,50[61,00;84,00]	0,798
p	0,321	0,002*	0,002*	

*– различия статистически значимы

Таблица 28 – Динамика уровня цистатина С (в нг/мл) на 1, 3 и 7 сутки у умерших пациентов основной группы и группы сравнения

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Основная группа, умершие (n=9) [Q1;Q3]	1,72[1,65;1,89]	1,98[1,89;2,33]	2,95[2,07;3,75]	0,001* p ₁₋₂ =0,008 p ₂₋₃ =0,008 p ₁₋₃ =0,008
Группа сравнения, умершие (n=8) [Q1;Q3]	1,52[1,46;1,69]	1,38[1,26;1,58]	1,40[1,06;1,63]	0,030* p ₁₋₂ =0,012 p ₂₋₃ =0,575 p ₁₋₃ =0,093
р	0,093	0,002*	0,001*	

*– различия статистически значимы

Таблица 29 – Динамика уровня β2-микроглобулина (мг/л) в моче на 1, 3 и 7 сутки у умерших пациентов основной группы и группы сравнения

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Основная группа, умершие (n=9) [Q1;Q3]	11,57[11,20;14,68]	12,20[11,20;13,56]	14,50[12,55;16,87]	0,016* p ₁₋₂ =0,859 p ₂₋₃ =0,008 p ₁₋₃ =0,110
Группа сравнения, умершие (n=8) [Q1;Q3]	2,49[1,14;9,63]	3,67[1,76;5,12]	2,34[2,25;4,89]	0,798
р	0,027*	0,001*	0,001*	

*– различия статистически значимы

Умершие пациенты основной группы демонстрировали более значительное повреждение почек по сравнению с аналогичными показателями у пациентов группы контроля. Основные различия проявлялись начиная с третьих суток, однако повышенный уровень β2-микроглобулина фиксировался уже с первого дня жизни у пациентов с ОПП.

При анализе летальности в основной группе пациентов относительно маркеров почечного повреждения были получены следующие данные, отраженные в Таблицах 30, 31 и 32.

Таблица 30 – Динамика уровня креатинина (в мкмоль/л) на 1, 3 и 7 сутки у пациентов основной группы в зависимости от наличия/отсутствия летального исхода

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Летальный исход наступил (n=9) [Q1;Q3]	41,00[30,00;46,50]	105,00[97,00;115,00]	129,00[112,00;149,00]	0,002* p ₁₋₂ =0,011 p ₂₋₃ =0,069 p ₁₋₃ =0,008
Летальный исход не наступил (n=19) [Q1;Q3]	32,00[29,50;37,50]	80,30[70,00;98,50]	99,00[84,50;127,00]	0,001* p ₁₋₂ =0,022 p ₂₋₃ =0,054 p ₁₋₃ =0,001
р	0,629	0,105	0,129	

*– различия статистически значимы

Таблица 31 – Динамика уровня цистатина С (в нг/мл) на 1, 3 и 7 сутки у пациентов основной группы в зависимости от наличия/отсутствия летального исхода

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	р
Летальный исход наступил (n=9) [Q1;Q3]	1,72[1,65;1,89]	1,98[1,89;2,33]	2,95[2,07;3,75]	0,001* p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,002 p ₁₋₃ =0,001
Летальный исход не наступил (n=19) [Q1;Q3]	1,78[1,73;1,97]	2,03[1,82;2,11]	2,35[2,13;2,81]	0,001* p ₁₋₂ =0,012 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
р	0,595	0,498	0,438	

*– различия статистически значимы

Таблица 32 – динамика уровня β -микроглобулина в моче на 1, 3 и 7 сутки у пациентов основной группы в зависимости от наличия/отсутствия летального исхода

	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Летальный исход наступил (n=9) [Q1;Q3]	11,57[11,20;14,68]	12,20[11,20;13,56]	14,50[12,55;16,87]	0,016* p ₁₋₂ =0,859 p ₂₋₃ =0,008 p ₁₋₃ =0,110
Летальный исход не наступил (n=19) [Q1;Q3]	5,32[3,44;7,35]	6,01[4,24;8,91]	7,02[4,73;10,82]	0,001* p ₁₋₂ =0,018 p ₂₋₃ =0,002 p ₁₋₃ =0,014
p	0,005*	0,002*	0,001*	

*– различия статистически значимы

Анализ почечных функций у пациентов с ОПП в зависимости от наличия/отсутствия летального исхода показал, что у умерших новорожденных уровень β 2-микроглобулина был значительно ($p=0,005$) выше уже с первых суток.

Для анализа факторов, влияющих на риск летального исхода у пациентов с ОПП, был использован метод бинарной логистической регрессии. Учитывая, что основные различия, а также статистически значимые корреляции были выявлены в основном в лабораторных показателях на 3 сутки жизни новорожденных, именно данный период времени учитывался при анализе. Также в модель были включены и факторы риска неонатального периода, такие, как оценка по шкале АПГАР, вес при рождении, срок гестации, которые гипотетически могли бы повлиять на выживаемость. Исходя из полученных данных, были выделены следующие независимые предикторы летального исхода у недоношенных новорожденных с ОПП: масса тела новорожденного (ЭНМТ/ОНМТ) и уровень β 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 β_2 -микроглобулина (единицы измерения), X_2 – вес новорожденного (0 – ЭНМТ/ 1 – ОНМТ).

Регрессионный анализ позволил выявить два основных фактора, значительно повышающих риск смерти у пациентов с острым поражением почек (ОПП). К ним относятся повышение концентрации β_2 -микроглобулина в моче пациента и низкая масса тела новорожденного при рождении, особенно в случае крайне низкой массы тела (ЭНМТ).

Суммарное решающее значение общей функции составляло 50%. Интерпретация прогнозируемого риска следующая: если расчетный балл ниже 50%, считается, что риск смертельного исхода низкий, напротив, если балл превышает этот порог, прогнозируется повышенный риск неблагоприятных последствий. Полученный результат характеризуется высокой чувствительностью модели — 89,5%, а также значительной специфичностью — 77,8%. Статистическая значимость модели $p < 0,001$. Коэффициент детерминации Найджелкерка (R^2) показал, что в итоговом варианте модели учтен вклад 65,4% факторов, способствующих развитию фатального исхода у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Проверка эффективности и правильности функционирования прогностической модели осуществлялась путём построения ROC-кривой, отображённой на рисунке 10. Показатель площади под кривой составил 0,933 (95% ДИ: 0,837-0,987). Чувствительность и специфичность составили 88,9% и 89,5% соответственно. Предсказанное пороговое значение вероятности, соответствующее оптимальной чувствительности и специфичности модели – 0,421.

Учитывая то, что в модели предсказания риска возникновения летального исхода основную роль играет β_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

недостаточно показателен 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.

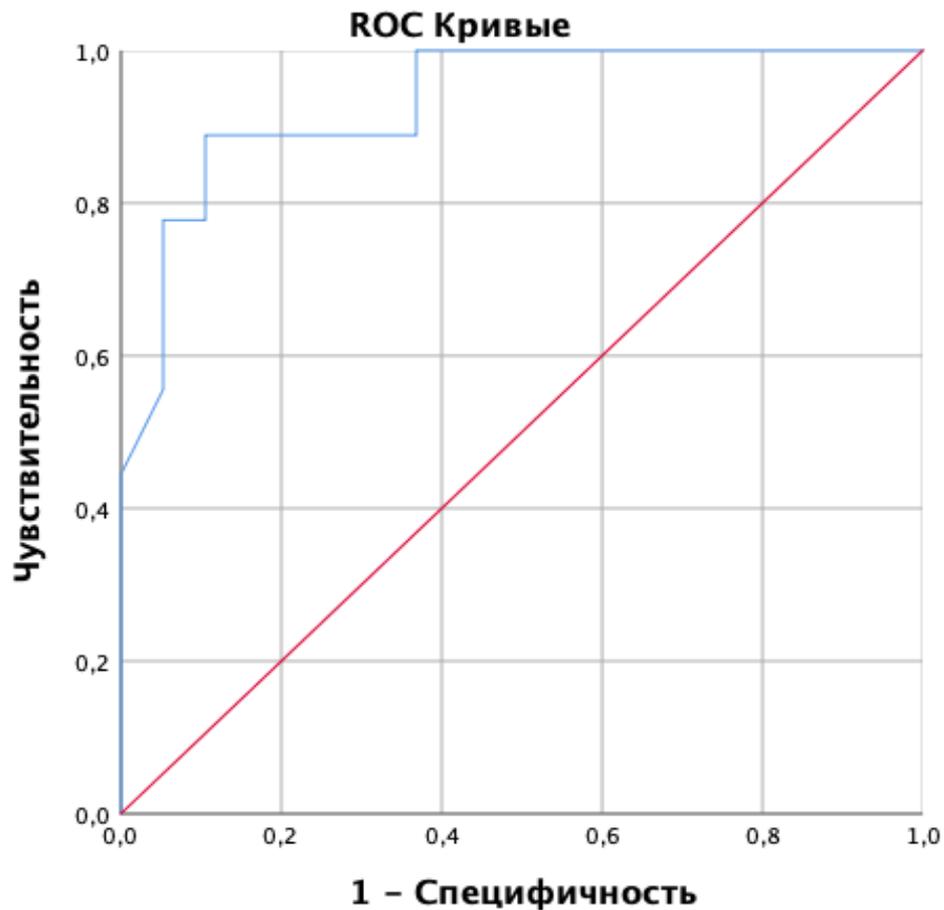


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая чувствительность и специфичность предложенной модели предсказания вероятности летального исхода

Для оценки взаимосвязи уровня $\beta 2$ -микроглобулина у новорожденных с ОПП и риска возникновения у них летального исхода была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 11):

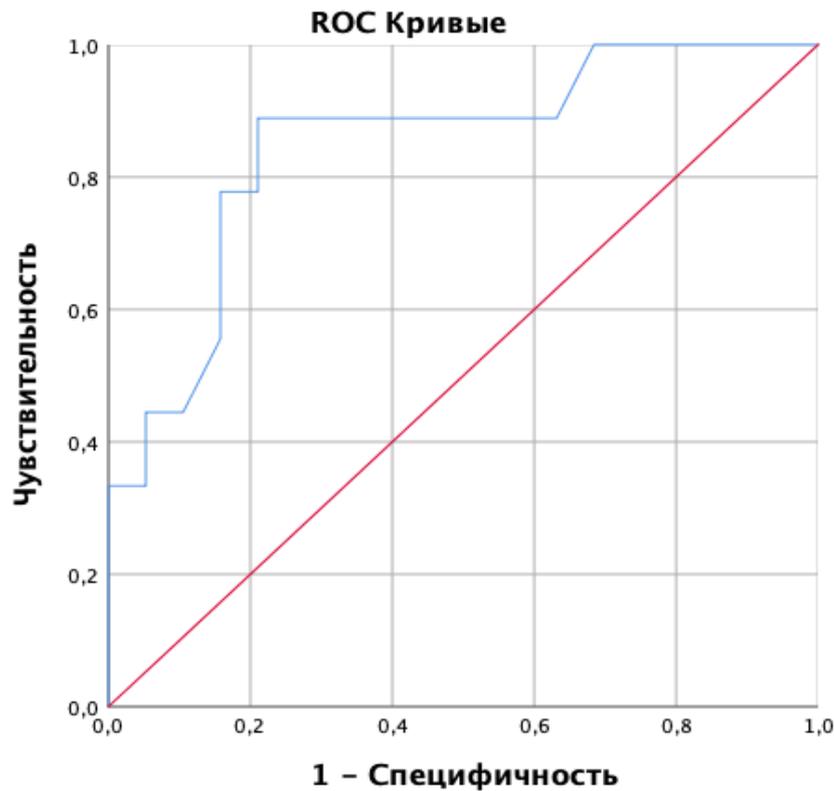


Рисунок 11 – ROC-кривая, демонстрирующая связь между уровнем $\beta 2$ -микроглобулина в моче на 3 сутки жизни и вероятностью летального исхода у недоношенных новорождённых с ОПП

ROC-анализ продемонстрировал $AUC = 0,848 \pm 0,081$ (95% ДИ: 0,69–0,98; $p=0,003$), что свидетельствует о достаточной прогностической ценности модели. Пороговое значение уровня $\beta 2$ -микроглобулина в моче составило 9,43 мг/л. У детей с концентрацией показателя ниже данного значения вероятность летального исхода оценивалась как низкая, тогда как превышение указанного уровня ассоциировалось с высоким риском неблагоприятного исхода. При этом уровне чувствительность теста достигала 88,9%, специфичность — 78,9%.

Следовательно, выявление концентрации $\beta 2$ -микроглобулина равной или превышающей 9,43 мг/л должно расцениваться как негативный признак, связанный с высоким риском летального исхода. В этом случае необходимо вести пациента как угрожаемого по летальному исходу.

4.4. Алгоритм ведения недоношенных новорожденных в зависимости от степени риска развития острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде

На основании результатов исследования представлен алгоритм раннего выявления острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, а также коррекции терапии.

При оценке антенатальных и интранатальных факторов риска наиболее значимыми оказались следующие:

- наличие у роженицы инфекции женских тазовых органов
- преэклампсия разной степени тяжести
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- родоразрешение путем экстренного кесарева сечения

Кроме того, существует четкая взаимосвязь срока гестации на момент рождения и вероятности развития ОПП. Более уязвимыми оказались дети, рожденные до 29 недели гестации.

После рождения ребенка при поступлении его в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных рекомендуется следующий алгоритм действий (см. Рисунок 12). При отсутствии факторов риска и срока гестации более 29 недель предлагается проведение терапии в соответствии с состоянием ребенка. Ограничений по лекарственным препаратам не предполагается, а исследование уровня сывороточного креатинина проводится по показаниям/протоколу отделения.

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 β 2-микроглобулина мочи. При нарастании уровня β 2-микроглобулина и/или ухудшения состояния в динамике (увеличение баллов по шкале NTISS), данному пациенту необходимо провести коррекцию терапии, согласно предложенному алгоритму (см. Рисунок 12), 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 β 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 независимую 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 β 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является одной из важных проблем при лечении пациентов отделений 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 не только в неонатальном периоде, но и в более отдаленных возрастных периодах.

Несмотря на то, что в настоящее время не существует радикального лечения ОПП, раннее выявление данной патологии позволяет своевременно скорректировать проводимую терапию, а также снизить риск развития долгосрочных последствий. Однако, на данный момент нет единых алгоритмов и диагностики повреждения почек и коррекции терапии для недоношенных новорожденных.

Необходимость решения дискуссионных задач и послужила основой для выполнения данного диссертационного 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

Исследование выполнялось в период с 2020 по 2023 годы на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40» ОП ОПЦ г. Нижнего Новгорода, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых. Протокол исследования был предварительно рассмотрен и одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ.

За указанный срок было обследовано 128 недоношенных новорождённых. В итоговую выборку, с учётом критериев включения и исключения, вошли 100 пациентов. Из исследования исключены 28 детей: у 5 новорождённых наступил летальный исход в течение первых 168 часов после рождения, у 4 были выявлены

врождённые пороки развития сердца и почек, не соответствующие условиям включения, 8 детей были переведены в иные лечебные учреждения до завершения наблюдения, а родители 11 отказались от дальнейшего участия. В результате сформированы две подгруппы: основная, включающая 28 новорождённых с установленным диагнозом ОПП, и группа сравнения, насчитывающая 72 пациента без признаков данного осложнения.

Хочется обратить внимание, что по разным источникам средняя частота встречаемости ОПП у недоношенных новорожденных может варьировать в широких границах (от 18,27% до 48%) [8, 70, 86, 117]. В нашей работе не были учтены дети с ОПП из группы исключения, хотя у 4 из 5 пациентов умерших в первые 7 суток жизни сформировался СПОН, включающий в себя острое повреждение почек, а так же были дети с выявленными ВПР и переведенные в другой стационар. Данные разбросы диапазонов только подтверждают трудности диагностики данной патологии у глубоко недоношенных новорожденных. Наши результаты соответствуют статистическим критериям значимости, а численность пациентов с ОПП не отклоняется от среднего диапазона.

Работа была организована в четыре последовательных этапа. На первом этапе осуществлялся скрининг новорождённых с учётом критериев включения и исключения, после чего пациенты распределялись в группы в зависимости от наличия либо отсутствия острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде.

Второй этап включал проведение сравнительного анализа: изучались потенциальные факторы риска формирования ОПП, а также клинические и лабораторные показатели у детей основной группы и группы сравнения.

Третий этап включал в себя анализ лабораторных показателей пациентов с ОПП, в первую очередь, β 2-микроглобулина, с целью определения его критических значений, а также анализ летальности и поиск возможных предикторов летального исхода. В ходе 4 этапа, на основе полученных данных, был создан алгоритм диагностики ОПП и тактики коррекции интенсивной

терапии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде.

Обследование новорождённых пациентов проводилось комплексно и включало сбор антенатального, интранатального анамнеза, а также сведений из анамнеза жизни. Всем детям выполнялся детальный объективный осмотр, дополненный лабораторными и специализированными методами диагностики. В число лабораторных исследований входили: общий анализ крови и мочи, а также биохимическое исследование сыворотки крови, включавшее определение концентрации креатинина, мочевины, общего белка, активности ферментов АЛАТ и АСАТ, уровня щелочной фосфатазы, а также содержания глюкозы и билирубина.

Оценка функций почек выполнялась в соответствии с международными критериями острого повреждения почек (KDIGO), вошедшими в российские клинические рекомендации (уровень сывороточного креатинина, диурез). Выполнены биохимические исследования крови и мочи для определения дополнительных маркеров повреждения почек (уровень цистатина С в сыворотке крови, β 2-микроглобулина в моче), определение кислотно-основного состояния крови. Проводилась оценка объема интенсивной терапии (инфузионная, кардиотоническая терапии, проведения респираторной терапии, применение антибактериальных препаратов).

Обработка данных осуществлялась преимущественно методами непараметрического анализа. Сбор первичных данных, формирование базы данных и подготовка наглядных представлений осуществлялись средствами табличного редактора Microsoft Office Excel 2007, а также специализированного программного комплекса Prism 9 (GraphPad Software). Для выполнения непосредственно статистического анализа использовалась лицензированная версия ПО IBM SPSS Statistics v. 24.0.

Для определения необходимого объёма выборки, обеспечивающего достоверное выявление различий в уровнях β 2-микроглобулина в моче у новорождённых с острым поражением почек (ОПП), применялся метод Лера, и учитывалась мощность исследования, установленная на уровне 90% [77].

Дополнительно, в целях верификации полученных данных, был произведён расчёт минимальной выборочной совокупности с использованием общепринятой формулы для сопоставления двух средних показателей [42]. Согласно результатам, минимальное число участников, необходимое для статистически обоснованного анализа, составило по 19 новорождённых в каждой из исследуемых групп (основной и контрольной). При расчете необходимого объёма выборки отдельно оценивали уровни креатинина и цистатина С. Итоговые расчёты показали, что минимальное необходимое количество пациентов в каждой подгруппе для креатинина составляет 23, а для цистатина С — 17. Таким образом, количество детей в основной группе ($n=28$) и группе сравнения ($n=72$) больше минимального расчетного объёма выборки и позволяет считать результаты исследования достоверными.

В ходе исследования был проведен анализ особенностей течения антенатального и интранатального периода у пациентов в зависимости от наличия ОПП и их клинико-лабораторные особенности.

Было выявлено, что возможными факторами риска развития ОПП является наличие у матери во время беременности острых воспалительных заболеваний женских тазовых органов, причем шансы возникновения ОПП у данных детей повышались в 5,8 раз ($p=0,030$). Родоразрешение путем экстренного кесарева сечения также повышает риск возникновения ОПП у новорожденного ($p=0,001$), что связано в первую очередь с причинами, требующими проведения данного оперативного вмешательства. Такие показатели как пол, перенесенная асфиксия оказались менее значимыми, чем у доношенных новорожденных. Данные показатели неинформативны для недоношенных новорожденных, так как изначально разрабатывались для оценки наличия асфиксии у доношенного новорожденного. Анализ факторов риска подтвердил, что частота ОПП возрастает у новорожденных с ЭНМТ ($p=0,001$) и коррелирует со степенью недоношенности ($p=0,001$), что соответствует ранее полученным данным [1, 3, 5, 7]. Незаконченный нефрогенез у глубоконедоношенных новорожденных и обилие

незрелых нефронов приводят к быстрой декомпенсации функций почки и развитию ОПП.

При оценке проводимой интенсивной терапии было выявлено, что пациенты с ОПП имели более высокую оценку тяжести состояния по NTISS, а также получали более массивную терапию. В первую очередь, это касается более частого применения инвазивной ИВЛ ($p=0,023$), кардиотропной поддержки ($p=0,025$) и нефротоксичных антибактериальных препаратов ($p=0,031$).

Так, применение нефротоксичных антибиотиков у недоношенных пациентов является важным фактором риска развития ОПП (ОШ=2,58; $p=0,031$). Причем больше половины недоношенных новорожденных с ОПП (53,6%) продолжали получать нефротоксичные антибиотики к 7 суткам жизни ($p=0,001$). Глубоко недоношенные дети, а также пациенты в критических состояниях имеют более высокую оценку по шкале NTISS и требуют проведения более мощной интенсивной терапии для стабилизации состояния. Несвоевременное начало или же излишнее проведение необходимого варианта респираторной поддержки, кардиотонической терапии могут привести к гемодинамическим нарушениям, опосредованно приводящим к преренальной форме ОПП. Необоснованное применение антибактериальной терапии также приводит к развитию ОПП. В данной группе пациентов необходимо проводить частую оценку состояния и подбирать персонализированную стратегию терапии.

При оценке проводимой инфузионной терапии было выявлено, что у недоношенных с ОПП чаще развивалась гипергидратация с тенденцией к гипонатриемии. При сопоставлении лабораторных данных с клинической картиной прямой корреляции не было, явные отеки у пациентов отсутствовали. Таким образом, пациенты данной группы нуждаются в постоянном мониторинге уровня натрия в крови. В отличие от доношенных, у глубоконедоношенных новорожденных длительно сохраняется нормальный диурез, отеки нарастают медленно и, из-за низкого развития подкожно-жировой клетчатки, они хорошо смещаются в зависимости от изменения положения пациента. Контроль объема инфузионной терапии должен проводиться ежедневно и персонализированно,

учитывая не только уровень суточного диуреза, но и показатели электролитного состава, осмолярности крови и гемодинамического профиля

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 экстренного кесарева сечения.

Нами была разработана следующая прогностическая модель:

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

$$z = -0,913 + 0,399 * X_1 + 1,254 * X_2 + 1,961 * X_3 - 0,455 * X_4 - 1,820 * X_5 + 1,109 * X_6$$

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).

Вероятность возникновения ОПП у новорожденного повышалась при ухудшении исходного состояния ребёнка, оцениваемого по шкале NTISS, присутствии тяжёлой формы преэклампсии у матери, осложнении родов в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ЭНМТ при рождении, уменьшении срока гестации, проведении оперативного родоразрешения путём экстренного кесаревого сечения. Границей разделения вероятности события служило пороговое значение в 50%. Прогноз высокого риска

формирования ОПП устанавливался при значении ниже установленного порога (менее 50%).

Рассчитанная чувствительность построенной прогностической модели составила 81,9%, показатель специфичности – 61,0%. Площадь под кривой (ROC-AUC) для представленной прогностической модели составила 0,836, доверительный интервал для неё установлен в пределах от 0,754 до 0,917, статистически значимый уровень $p < 0,001$.

Таким образом, среди недоношенных новорожденных целесообразно выделять группу риска по формированию ОПП уже при рождении, если во время беременности у женщины наблюдался воспалительный процесс женских тазовых органов, инфекции мочеполовой системы, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а также при рождении глубоко недоношенного ребенка в тяжелом состоянии по данным шкалы NTISS, которое потребовало проведения инвазивной ИВЛ, инотропной поддержки. Необходимо ограничить применение нефротоксичных антибактериальных препаратов у пациентов, принадлежащих к высокой группе риска по формированию ОПП при рождении. Пролонгирование беременности более 29 недель, наряду с другими положительными моментами, снижает риск развития ОПП.

При оценке клубочковых функций почек определялись уровни креатинина и цистатина С в сыворотке крови.

Согласно результатам проведенного исследования наиболее информативным показателем, изменяющимся уже с первых суток жизни является уровень цистатина С ($p < 0,001$), причем в динамике, к 3 и 7 суткам, степень корреляционной связи нарастания концентрации цистатина С и наличия ОПП усиливается.

При анализе концентрации креатинина у новорождённых основной группы в первые сутки жизни отмечались более низкие значения по сравнению с контрольной группой. Подобная динамика объясняется тем, что на данном этапе уровень креатинина преимущественно отражает функциональное состояние почек

матери вследствие трансплацентарного переноса метаболита. В дальнейшем у пациентов основной группы происходило нарастание концентрации креатинина, начиная с третьих суток жизни, с сохранением тенденции к повышению до седьмых суток ($p < 0,001$).

К этому же сроку были установлены значимые корреляционные зависимости. На третьи сутки выявлялась прямая связь умеренной силы между развитием ОПП и концентрациями креатинина ($p = 0,001$; $\rho = 0,505$), а также цистатина С ($p = 0,001$; $\rho = 0,624$). К седьмым суткам теснота корреляционных связей возрастала: для креатинина ($p = 0,001$; $\rho = 0,688$) и для цистатина С ($p = 0,001$; $\rho = 0,689$), что указывает на высокую информативность данных маркеров в динамике раннего неонатального периода.

Таким образом, уровень цистатина С может быть значимым в диагностике ОПП уже в первые сутки жизни недоношенного новорожденного, тогда как уровень креатинина становится более информативными 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, динамическое наблюдение показало, что у новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) к 7-м суткам жизни фиксировалось статистически значимое увеличение концентрации креатинина — в 2,6 раза, а также цистатина С — в 1,13 раза. При этом объём диуреза у данной категории пациентов возрастал вдвое по сравнению с исходным уровнем. У детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) к концу первой недели также отмечалось повышение показателей: креатинина — в 2 раза и цистатина С — в 1,4 раза.

Уровень диуреза у данных пациентов не имел значимых колебаний.

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 значительно ниже, чем у пациентов, родившихся на сроке гестации 29 недель и более. Различия по другим показателям менее значимы.

В целом, ни у одного недоношенного ребенка с ОПП не отмечалось олиго/анурии, уровень сывороточного креатинина повышался значимо к 7 суткам жизни, что ставит под сомнение возможность использования критериев KDIGO для ранней диагностики ОПП у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Ведущим показателем, отражающим степень поражения канальцевого аппарата почек в данном исследовании, служил уровень β_2 -микроглобулина в моче. Значения данного параметра у пациентов основной группы (6,24 [4,16; 11,56] мг/л) оказались значительно выше уже с 1 дня жизни ($p=0,001$) в сравнении с больными группы сравнения (2,55 [1,05; 5,65] мг/л). По мере дальнейшего наблюдения динамика увеличения β_2 -микроглобулина продолжала наблюдаться лишь в основной группе, тогда как в группе сравнения он оставался стабильно низким.

Также отмечено статистически значимое различие ($p=0,036$) между содержанием β_2 -микроглобулина у пациентов, принимавших нефротоксичные антибактериальные средства с первых суток жизни, и теми, кому подобные медикаменты не назначались. Концентрация β_2 -микроглобулина у пациентов, проходивших терапию нефротоксическими антибиотиками, оказалась равна 4,46 [2,62; 9,65] мг/л, в то время как у пациентов без назначения подобных препаратов этот показатель составлял 2,96 [1,16; 7,73] мг/л.

Таким образом, определение экскреции β_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. Ряд исследований также показывает ценность β_2 -микроглобулина как биомаркера ранних стадий ОПП [63, 109]. К тому же, наше исследование показало, что, β_2 -микроглобулин является чувствительным

маркером почечного повреждения у пациентов, получающих терапию нефротоксичными антибиотиками в раннем неонатальном периоде, что позволяет своевременно ее прекратить при выявлении риска развития ОПП.

Для выявления факторов риска летального исхода у пациентов с ОПП было проанализировано несколько факторов.

Срок наступления летального исхода составил 25,00 [12,00; 41,00] суток. Умершие пациенты основной группы, демонстрировали заметно большее нарушение функционирования почек по сравнению с пациентами группы сравнения. Статистически значимые отличия в показателях креатинина и цистатина С стали очевидны с третьего дня жизни. Увеличение уровня β 2-микроглобулина в группе пациентов с острым нарушением функции почек регистрировалось уже с первых суток жизни.

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 β 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 β 2-микроглобулина (единицы измерения), X_2 – вес новорожденного (0 – ЭНМТ/ 1 – ОНМТ).

Регрессионный анализ показал, что риск развития летального исхода у пациентов с ОПП выше в случае высоких уровней β 2-микроглобулина в крови пациентов и при более низкой массе тела новорожденного при рождении (выше риск летального исхода наблюдался у пациентов с ЭНМТ). Разделяющее значение функции составило 50%. Чувствительность модели составила 89,5%,

специфичность 77,8%. Была установлена статистическая значимость модели ($p < 0,001$), AUC = 0,933 (95% ДИ 0,837;0,987).

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 недостаточно показателен 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).

Для установления прогностической ценности $\beta 2$ -микроглобулина в отношении летального исхода у новорождённых с ОПП был проведён ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) составила $0,848 \pm 0,081$ (95% ДИ: 0,69–0,98), что указывает на высокую дискриминантную способность модели ($p = 0,003$). Пороговое значение (cut-off) уровня $\beta 2$ -микроглобулина определено на уровне 9,43 мг/л. При данном показателе чувствительность метода достигала 88,9%, а специфичность — 78,9%.

Таким образом, концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $\geq 9,43$ мг/л может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор, указывающий на высокий риск летального исхода. Пациенты с показателями, приближенными к этому уровню, требуют особого наблюдения и ведения как группы повышенного риска.

Определение $\beta 2$ -микроглобулина в моче с целью диагностики ОПП у недоношенных новорожденных разного срока гестации, веса при рождении показало свою эффективность уже в первые сутки жизни. Удобство этого метода диагностики заключается еще и в отсутствии необходимости в дополнительном заборе крови на исследование, что крайне актуально для данной группы пациентов. Олигоурия встречается на первой неделе жизни редко, в связи с чем, мониторинг данного маркера можно проводить ежедневно. Однако в отношении

недоношенных новорожденных ситуация осложняется особенностями физиологии и метаболизма этих пациентов. В частности, у глубоко недоношенных детей незавершенный нефрогенез и сниженная способность к реабсорбции белков могут сделать интерпретацию уровней несколько затруднительной [59]. Для большей точности необходимо рассматривать рутинное массовое определение β 2-микроглобулина в моче для выявления ОПП у недоношенных, что в настоящее время затруднено из-за отсутствия единых нормативных показателей маркера, а также, невключения его в базовые рекомендации KDIGO в разделе для новорожденных.

На основании проведенного исследования и всех полученных данных был предложен алгоритм ведения пациентов из группы риска по развитию ОПП и с уже диагностированным ОПП 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 β 2-микроглобулина мочи на третьи сутки жизни больше выше 9,43 мг/л, пациента следует относить к группе высокого риска летального исхода. В таких случаях необходимо организовать интенсивный контроль жизненных показателей, корректировать проводимую терапию, привлекать консультации нефролога и рассматривать возможность назначения 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

β 2-МГ – β 2-микроглобулин

AUC – area under curve (площадь под кривой)

BE – дефицит оснований

IGFBP7 – инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 7

HCO_3 – 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 ГKB №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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина, Г.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения / Г.А. Абдуллина, А.И. Сафина, М.А. Даминова // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — № 6. — С. 9–13.
2. Аборин, С.В. Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных / С.В. Аборин, Д.В. Печуров, Н.С. Кольцова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64, № 2. — С. 57–62.
3. Аборин, С.В. Семиотика острого повреждения почек у недоношенных детей / С.В. Аборин, М.А. Прилепина и др. // Национальная ассоциация учёных. — 2015. — Т. 14, № 9-2. — С. 100–103.
4. ГОСТ Р 53079.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований : Национальный стандарт Российской Федерации. Дата введения 2010-01-01 / Лаборатория проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Росздрава, Кафедра биохимии Российской медицинской академии последиplomного образования Росздрава. — Официальное издание. — Москва: Стандартинформ, 2009. — 66 с.
5. Дервягина, О.С. Острое повреждение почек у недоношенных детей: частота, клинические особенности, ассоциированные факторы и состояния / О.С. Дервягина, М.В. Нароган, Т.Ю. Иванец и др. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2021. — Т. 34, № 4. — С. 11–19.
6. Дервягина, О.С. Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных (Обзор литературы) / О.С. Дервягина, М.В. Нароган, Н.А. Пекарева // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2021. — Т. 31, № 1. — С. 42–49.

7. Иванов, Д.О. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология / Д.О. Иванов, Н.Д. Савенкова // Нефрология. — 2019. — Т. 23, № 5. — С. 9–16.
8. Макулова, А.И. Острое почечное повреждение у новорожденных в неонатальных отделениях реанимации: результаты многоцентрового исследования / А.И. Макулова, Л.С. Золотарёва, С.В. Аборин и др. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2021. — Т. 31, № 1. — С. 8–23.
9. Миронова, А.К. Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А.К. Миронова, И.М. Османов, И.Н. Захарова и др. // Медицинский Совет. — 2021. — № 17. — С. 182–190.
10. Плотников, Е.Ю. Острое повреждение почек у новорожденных. От эксперимента к клинической практике / Е.Ю. Плотников, Д.Н. Силачев, Т.А. Павленко и др. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — Т. 18, № 4. — С. 58–63.
11. Пруткин, М.А. Парентеральное питание новорожденных / М.А. Пруткин, А.И. Чубарова, Д.С. Крючко и др. // Методические рекомендации под ред. РАН Н.Н. Володина. — Москва, 2014. — 52 с.
12. Российская ассоциация репродукции человека. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации / рабочая группа: М.Б. Аншина, Э.В. Исакова, Е.А. Калинина и др. — Санкт-Петербург, 2015. — 23 с.
13. Сафина, А.И. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно / А.И. Сафина, Г.А. Абдуллина, М.А. Даминава // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61, № 5. — С. 166–173.
14. Сафина, А.И. Формирование хронической болезни почек у детей раннего возраста, родившихся глубоко недоношенными / А.И. Сафина, Г.А. Абдуллина, М.А. Даминава // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95, № 5. — С. 8–14.

15. Смирнова, Н.Н. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии / Н.Н. Смирнова, О.В. Галкина, В.П. Новикова и др. // Нефрология. — 2019. — Т. 23, № 4. — С. 112–118.
16. Хусанов, Д.Р. Острое повреждение почек в неонатальном периоде / Д.Р. Хусанов, Р.А. Исмаилов // Экономика и социум. — 2022. — Т. 96, № 5-1. — С. 768–773.
17. Юдицкий, А.Д. Морфологические особенности почек плода при задержке внутриутробного развития / А.Д. Юдицкий, Ю.Г. Васильев, Т.В. Коваленко // Вятский медицинский вестник. — 2023. — Т. 77, № 1. — С. 62–67.
18. Чугунова, О.Л. Острое повреждение почек у новорожденных различного гестационного возраста: этиология, патогенез, особенности клинико-лабораторной диагностики / О.Л. Чугунова, С.В. Думова, А.А. Ханмагомедова // Практика педиатра. — 2024. — № 2.
19. Чугунова, О.Л. Острое повреждение почек у новорожденных (Проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) / О.Л. Чугунова, Д.О. Иванов, Е.М. Козлова и др. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 68–81.
20. Яковлева, О.В. Основные принципы ведения беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова, И.Е. Рогожина // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2020. — Т. 15, № 1. — С. 140–145.
21. Aggarwal, A., Kumar P., Chowdhary, G., Majumdar, S., Narang, A. Evaluation of Renal Functions in Asphyxiated Newborns // Journal of Tropical Pediatrics. — 2005. — Vol. 51, № 5. — P. 295–299.
22. Alao, M.A., Ibrahim, O.R., Ademola, A.D., Asinobi, A.O. Factors associated with mortality and long-term outcomes of pediatric acute kidney injury in a resource limited setting // Nephron. — 2023. — Vol. 147, № 6. — P. 351–361.

23. Allegaert, K., Smits, A., Mekahli, D. Creatinine at Birth Correlates with Gestational Age and Birth Weight: Another Factor of the Imbrogio in Early Neonatal Life // *Neonatology*. — 2020. — Vol. 117, № 5. — P. 637–640.
24. Ameta, P., Stoops, C., Askenazi, D. Risk of chronic kidney disease in children who developed acute kidney injury secondary to nephrotoxic medication exposure in infancy // *Ren Fail*. — 2023. — Dec.; vol. 45, no. 1. — Art. ID: 2218486.
25. Amiel-Tison, C., Levene, M.I., Chervenak, F.A., Whittle M. Clinical Assessment of the Infant Nervous System. In: Levene M.I., Chervenak F.A., Whittle M., eds. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*, 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2009.
26. Amiel-Tison, C. Clinical nephrology in neonatal units // *Croatian Med J*. — 1998. — Vol. 39. — P. 136–146.
27. Amiel-Tison, C. Clinical neurology in neonatal units // *Croat Med J*. — 1998. — June; vol. 39, no. 2. — P. 136–46.
28. Amiel-Tison, C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age // *Pediatr Neurol*. — 2002. — Vol. 27. — P. 196–212.
29. Arcinue, R., Kantak, A., Elkhwad, M. Acute kidney injury in ELBW infants (<750 g) and its associated risk factors // *J Neonatal Perinatal Med*. — 2015. — Vol. 8, № 4. — P. 349–57.
30. Askenazi, D., Patil, N.R., Ambalavanan, N. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants // *Pediatr Nephrol*. — 2015. — Vol. 30, № 9. — P. 1511–1518.
31. Askenazi, D., Griffin, R., Mcgwin, G. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birth weight infants: a matched case-control analysis // *Pediatr Nephrol*. — 2009. — Vol. 24, № 5. — P. 991–997.
32. Askenazi, D., Heagerty, P., Schmicker. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN) // *Pediatric Nephrol*. — 2020. — Vol. 35. — P. 1737–1748.

33. Askenazi, D., Koralkar, R., Hundley, H. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns // *J Pediatr.* — 2012. — Vol. 161, № 2. — P. 270–275 e271.
34. Askenazi, D., Koralkar, R., Levitan, E. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants // *Pediatr Res.* — 2011. — Vol. 70. — P. 302–306.
35. Aygün, A., Poryo, M., Wagenpfeil, G. Birth weight, APGAR scores and gentamicin were associated with acute kidney injuries in VLBW neonates requiring treatment for patent ductus arteriosus // *Acta Paediatr.* — 2019. — Vol. 108. — P. 645–653.
36. Bakhoun, C., Basalely, A., Koppel, R. Acute kidney injury in preterm infants with necrotizing enterocolitis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019. — Vol. 32. — P. 3185–3190.
37. Barbosa, D., Silva, J., Martins, A., Daher, F. Use of non-conventional biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in preterm newborns with sepsis // *J Bras Nefrol.* — 2022. — Vol. 44. — P. 97–108.
38. Barton, K., Kakajiwala, A., Dietzen, D. Using the newer Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria, β 2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury // *Clin Kidney J.* — 2018. — Vol. 11, № 6. — P. 797–802.
39. Bezerra, C.V., Lib, O. Defining reduced urine output in neonatal ICU: Importance for mortality and acute kidney injury classification // *Nephrol Dial Transplant.* — 2013. — Vol. 28. — P. 901–909.
40. Black, M., Sutherland, M., Gubhaju, L. When birth comes early: Effects on nephrogenesis // *Nephrology (Carlton).* — 2013. — Vol. 18, № 3. — P. 180–182.
41. Bland, M. *An Introduction to Medical Statistics*, 3rd ed. / M. Bland. — Oxford: Oxford University Press, 2015. — 432 p. — P. 335–347. — ISBN 0199589925.
42. Brennan, S., Watson, D., Rudd, D., Kandasamy, Y. Kidney growth following preterm birth: Evaluation with renal parenchyma ultrasonography // *Pediatr Res.* — 2023. — Vol. 93, № 5. — P. 1302–1306.

43. Carmody, J., Swanson, J., Rhone, E. Recognition and Reporting of AKI in Very Low Birth Weight Infants // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2014. — Vol. 9. — P. 2036–2043.
44. Cataldi, L., Leone, R., Moretti, U. Potential Risk Factors for Development of Acute Renal Failure in Preterm Newborn Neonates: A Case-Control Study // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2005. — Vol. 90. — P. 514–519.
45. Cavallin, F., Rubin, G., Vidal, E. Prognostic Role of Acute Kidney Injury on Long-Term Outcome in Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy // *Pediatr Nephrol.* — 2020. — Vol. 35. — P. 477–483.
46. Chen, Z., Dai, X., Li, Y. Addition of Platelet-Lymphocyte Ratio to Risk Factors to Improve the Early Prediction of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Neonates // *Ann Palliat Med.* — 2023 May; Vol. 12, № 3. — P. 538–547.
47. Coleman, C., Tambay Perez, A., Selewski, D. Neonatal Acute Kidney Injury // *Frontiers in Pediatrics.* — 2022. — Vol. 10. — P. 542–544.
48. Criss, C., Selewski, D., Sunkara, B., Gish, J. Acute Kidney Injury in Necrotizing Enterocolitis Predicts Mortality // *Pediatric Nephrol.* — 2018. — Vol. 33. — P. 503–510.
49. Daga, A., Dapaah-Siakwan, F., Rajbhandari, S. Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants // *Pediatr Neonatol.* — 2017. — Vol. 58. — P. 258–263.
50. Datta, V. Therapeutic Hypothermia for Birth Asphyxia in Neonates // *Indian J Pediatr.* — 2017. — Vol. 84. — P. 219–226.
51. Elmas, A., Karadag, A., Tabel, Y. Analysis of Urine Biomarkers for Early Determination of Acute Kidney Injury in Non-septic and Non-asphyxiated Critically Ill Preterm Neonates // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2017. — Vol. 30. — P. 302–308.
52. Elmas, A., Tabel, Y., Ozdemir, R. Risk Factors and Mortality Rate in Premature Neonates With Acute Kidney Injury // *J Clin Lab Anal.* — 2018. — Vol. 32. — Article ID: 22441.

53. Elmas, A., Tabel, Y., Elmas, O. Serum Cystatin C Predicts Acute Kidney Injury in Preterm Neonates With Respiratory Distress Syndrome // *Pediatr Nephrol.* — 2014. — Vol. 28. — P. 477–484.
54. Fernandez, F., Barrio, V., Guzman, J. Beta-2-Microglobulin in the Assessment of Renal Function in Full Term Neonates Following Perinatal Asphyxia // *J Perinat Med.* — 1989. — Vol. 17. — P. 453–459.
55. Filler, G., Priem, F., Lepage, N. B-trace Protein, Cystatin C, β 2-Microglobulin, and Creatinine Compared for Detecting Impaired Glomerular Filtration Rates in Children // *Clin Chem.* — 2002. — Vol. 48. — P. 729–736.
56. Gallini, F., Maggio, L., Romagnoli, C., Marrocco, G., Tortorolo, G. Progression of Renal Function in Preterm Neonates With Gestational Age Less Than or Equal to 32 Weeks // *Pediatr Nephrol.* — 2000. — Vol. 5, № 1–2. — P. 119–124.
57. Geffers, C., Gastmeier, A., Schwab, F. Use of Central Venous Catheter and Peripheral Venous Catheter as Risk Factors for Nosocomial Bloodstream Infection in Very-Low-Birth-Weight Infants // *Infect Control Hosp Epidemiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 395–401.
58. Ginovart, G., Gich, I., Verd, S. Formula Feeding Is Independently Associated With Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Neonates // *J Hum Lact.* — 2016. — Vol. 32. — NP111–NP115.
59. Gubhaju, L., Sutherland, M., Yoder, B. Is Nephrogenesis Affected by Preterm Birth? Studies in a Non-Human Primate Model // *Am J Physiol Renal Physiol.* — 2009. — Vol. 297, № 6. — P. F1668–F1677.
60. Gupta, B., Sharma, P., Bagla, J. Renal Failure in Asphyxiated Neonates // *Indian Pediatrics.* — 2005. — Vol. 42. — P. 928–934.
61. Harer, M., Selewski, D., Kashani, K. Improving the Quality of Neonatal Acute Kidney Injury Care: Neonatal-Specific Response to the 22nd Acute Disease Quality Initiative Conference // *J Perinatol.* — 2021. — Vol. 41. — P. 185–195.
62. Harmoinen, A., Ylinen, E., Ala-Houhala, M. et al. Reference Intervals for Cystatin C in Pre- and Full-Term Infants and Children // *Pediatr Nephrol.* — 2000. — Vol. 15, № 1–2. — P. 105–108.

63. Herrero-Morin, J., Malaga, S., Fernandez, N. Cystatin C and Beta-2-Microglobulin: Markers of Glomerular Filtration in Critically Ill Children // *Crit Care*. — 2007. — Vol. 11. — Art. r59.
64. Hirabayashi, M., Yamanouchi, S., Akagawa, S. Accuracy of Diagnosing Acute Kidney Injury by Assessing Urine Output Within the First Week of Life in Extremely Preterm Infants // *Clin Exp Nephrol*. — 2022. — Vol. 26, № 7. — P. 709–716.
65. Hoste, E., Bihorac, A., Al-Khafaji, A. Identification and Validation of Biomarkers of Persistent Acute Kidney Injury: The Ruby Study // *Intensive Care Med*. — 2020. — Vol. 46. — P. 943–953.
66. Hu, Q., Shi, Y., Hua, Z. A Prediction Nomogram for Acute Kidney Injury in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study // *Front Pediatr*. — 2021. — Vol. 8. — P. 1–9.
67. Hui, W., Chan, V., Cheung W. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in Critically Ill Children // *J Nephrol*. — 2023 Jun; Vol. 36, № 5. — P. 1425–1434.
68. Jetton, J., Askenazi, D. Update on Acute Kidney Injury in the Neonate // *Curr Opin Pediatr*. — 2012. — Vol. 24, № 2. — P. 191–196.
69. Jetton, J., Carmody, J., Charlton, J. Short-Term Gestation, Long-Term Risk: Prematurity and Chronic Kidney Disease // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 131, № 6. — P. 1168–1179.
70. Jetton, J., Boohaker, L., Sethi, S. Neonatal Kidney Collaborative (NKC) (2017) Incidence and Outcomes of Neonatal Acute Kidney Injury (AWAKEN): A Multicenter, Multinational Observational Cohort Study // *Lancet Child Adolescent Health*. — 2017. — Vol. 1. — P. 184–194.
71. Kamianowska, M., Szczepanski, M., Wasilewska, A. Tubular and Glomerular Biomarkers of Acute Kidney Injury in Newborns // *Curr Drug Metabol*. — 2019. — Vol. 20. — P. 332–349.
72. Karlo, J., Bhat, B., Koner, B. Evaluation of Renal Function in Term Babies With Perinatal Asphyxia // *Ind J Pediatr*. — 2014. — Vol. 81. — P. 243–247.

73. Kaur, S., Jain, S., Saha, A. Evaluation of Glomerular and Tubular Renal Function in Neonates With Birth Asphyxia // *Ann Trop Paediatr.* — 2011. — Vol. 31, № 2. — P. 129–134.
74. Kelly, J., Raizman, J.E., Bevilacqua, V., Chan, M.K., Chen, Y., Quinn, F., Shodin, B., Armbruster, D., Adeli, K. Complex Reference Value Distributions and Partitioned Reference Intervals Across the Pediatric Age Range for 14 Specialized Biochemical Markers in the CALIPER Cohort of Healthy Community Children and Adolescents // *Clin Chim Acta.* — 2015. — Vol. 450. — P. 196–202.
75. Khan, Z., Pandey, M. Role of Kidney Biomarkers in Chronic Kidney Disease: An Update // *Saudi J Biol Sci.* — 2014. — Vol. 21, № 4. — P. 294–299.
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Inter., Suppl.* — 2013. — Vol. 3. — P. 1–150.
77. Koralkar, R., Ambalavanan, N., Levitan, E. Acute Kidney Injury Reduces Survival in Very Low Birth Weight Infants // *Pediatr Res.* — 2011. — Vol. 69, № 4. — P. 354–358.
78. Kumar, S., Agrawal, G., Wazir, S. Neonatal Acute Kidney Injury: A Survey of Perceptions and Management Strategies Amongst Pediatricians and Neonatologists // *Front Pediatr.* — 2020. — Vol. 7. — P. 1–6.
79. Ladeiras, R., Flor-de-Lima, F., Soares, H. Acute Kidney Injury in Preterm Neonates With ≤ 30 Weeks of Gestational Age and Its Risk Factors // *Minerva Pediatr.* — 2019. — Vol. 71. — P. 404–414.
80. Lee, C., Chan, O., Lai, M. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Extremely-Low-Birth-Weight Neonates // *PLoS ONE.* — 2017. — Vol. 12. — Art. e0187764.
81. Lehr, R. Sixteen S: A Relation for Crude Sample Size Estimates // *Statist Med.* — 1992. — Vol. 11. — P. 1099–1102.
82. Majed, B., Bateman, D., Uy, N. Patent Ductus Arteriosus Is Associated With Acute Kidney Injury in the Preterm Infant // *Pediatr Nephrol.* — 2019. — Vol. 34. — P. 1129–1139.

83. Matsushita, F.Y., Krebs, V.L.J., De Carvalho, W.B. Association Between Fluid Overload and Mortality in Newborns: A Systematic Review and Meta-analysis // *Pediatr Nephrol.* — 2022. — Vol. 37, № 5. — P. 983–992.
84. Mazaheri, M., Rambod, M. Risk Factors Analysis for Acute Kidney Injury in the Newborn Neonates: Predictive Strategies // *Iran J Kidney.* — 2019. — Vol. 13. — P. 310–315.
85. Mbanefo, N.R., Uwaezuoke, S.N., Chikani, U.N., et al. The Effectiveness of Locally Prepared Peritoneal Dialysate in the Management of Children With Acute Kidney Injury in a South-East Nigerian Tertiary Hospital // *Afr Health Sci.* — 2022. — Vol. 22, № 4. — P. 679–685.
86. Mehari, S., Muluken, S., Getie, A., Belachew, A. Magnitude and Associated Factors of Acute Kidney Injury Among Preterm Neonates Admitted to Public Hospitals in Bahir Dar City, Ethiopia 2022: Cross-sectional Study // *BMC Pediatr.* — 2023 Jun 29; Vol. 23, № 1. — Art. 332.
87. Moshiro, R., Mdoe, P., Perlman, J. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation // *Front Pediatr.* — 2019. — Vol. 7. — Art. 489.
88. Munyendo, C., Admani, B., Mburugu, P. Prevalence of Acute Kidney Injury and Its Characteristics Among Neonates With Suspected Sepsis in a Tertiary Hospital in Kenya // *Afr Health Sci.* — 2023 Mar; Vol. 23, № 1. — P. 704–710.
89. Nouri, S., Mahdhaoui, N., Beizg, S., et al. Acute Renal Failure in Full Term Neonates With Perinatal Asphyxia // *Arch Pediatr.* — 2008. — Vol. 15. — P. 229–235.
90. Perlman, J., Tack, E., Martin, T. Acute Systemic Organ Injury in Term Infants After Asphyxia // *Am J Dis Child.* — 1989. — Vol. 143. — P. 617–620.
91. Polglase, G., Ong, T., Hillman, N. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia // *Clin Perinatol.* — 2016. — Vol. 43. — P. 469–483.
92. Pollak, A., Aufricht, C. Renal Failure, Comorbidity and Mortality in Preterm Neonates // *Wien Klin Wochenschr.* — 2008. — Vol. 120. — P. 153–157.
93. Polin, R.A., Spitzer, A.R. *Secrets of Fetal and Neonatal Medicine.* Philadelphia: Hayley & Belfus, 2001. — 419 p.

94. Poston, J., Koyner, J. Sepsis-associated Acute Kidney Injury // *BMJ online*. — 2019. — Vol. 364. — P. 1–17.
95. Sarafidis, K., Tsepkentzi, E., Diamanti, E. Pilot Study: Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin to Predict Acute Kidney Injury in Preterm Neonates // *Pediatr Nephrol*. — 2014. — Vol. 29. — P. 305–310.
96. Schwartz, G., Feld, L., Langford, D. Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Full-Term Infants During the First Year of Life // *J Pediatr*. — 1974. — Vol. 104. — P. 849–854.
97. Selewski, D., Charlton, J., Jetton, J. Neonatal Acute Kidney Injury // *Pediatrics*. — 2015. — Vol. 136, № 2. — P. e463–473.
98. Shin, B., Shin, S., Park, S. Factors Associated with Acute Kidney Injury Among Preterm Infants Administered Vancomycin: A Retrospective Cohort Study // *BMC Pediatr*. — 2023. — Vol. 23, № 1. — Art. 296.
99. Soares, H., Moita, R., Maneira, P. Nephrotoxicity in Neonates // *Neoreviews*. — 2021. — Vol. 22, № 8. — P. e506–e520.
100. Solévang, A., Schmolzer, G., Cheung, P. Novel Interventions to Reduce Oxidative Stress Related Brain Injury in Neonatal Asphyxia // *Free Radic Biol Med*. — 2019. — Vol. 142. — P. 113–122.
101. Srinivasan, N., Schwartz, A., John, E. Acute Kidney Injury Impairs Postnatal Renal Adaptation and Increases Morbidity and Mortality in Very Low Birth Weight Neonates // *Am J Perinatol*. — 2018. — Vol. 35. — P. 39–47.
102. Starr, M., Griffin, R., Harer, M. Acute Kidney Injury Defined by Fluid-Corrected Creatinine in Premature Neonates: A Secondary Analysis of the PenUT Randomized Clinical Trial // *JAMA Netw Open*. — 2023. — Vol. 6, № 8. — Art. e2328182.
103. Starr, M., Schmicker, R., Halloran, B. Premature Infants Born Before 28 Weeks With Acute Kidney Injury Have Increased Bronchopulmonary Dysplasia Rates // *Pediatr Res*. — 2023. — Vol. 94, № 2. — P. 676–682.

104. Steflik, H., Charlton, J., Briley, M. Neonatal Nephrotoxic Medication Exposure and Early Acute Kidney Injury: Results From the AWAKEN Study // *J Perinatol.* — 2023. — Vol. 43, № 8. — P. 1029–1037.
105. Stojanović, V., Barišić, N., Milanović, B. Acute Kidney Injury in Preterm Neonates Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit // *Pediatr Nephrol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 2213–2220.
106. Sun, J., Sun, H., Sun, Z. Intra-abdominal Hypertension and Increased Acute Kidney Injury Risk: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Int Med Res.* — 2021. — Vol. 49. — Art. 3000605211016627.
107. Tabel, Y., Elmas, A., İpek, S. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Biomarker for Prediction of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates // *Am J Perinatal.* — 2014. — Vol. 31. — P. 167–174.
108. Tabel, Y., Öncül, M., Elmas, A.T., Güngör, S. Evaluation of Renal Functions in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome // *J Clin Lab Anal.* — 2014. — Vol. 28, № 4. — P. 310–314.
109. Tack, E.D., Perlman, J.M., Robson, A.M. Renal Injury in Sick Newborn Infants: Prospective Evaluation Using Urinary Beta-2 Microglobulin Concentrations // *Pediatrics.* — 1988. — Vol. 81, № 3. — P. 432–440.
110. Traynor, J., Mactier, R., Geddes, C. How to Measure Renal Function in Clinical Practice // *British Medical Journal.* — 2006. — Vol. 333. — P. 733–737.
111. Velázquez, D., Reidy, K., Sharma, M., Kim, M. Hemodynamic Significant Patent Ductus Arteriosus Impact on Acute Kidney Injury and Systemic Hypertension in Extremely Low Gestational Age Neonates // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019. — Vol. 32. — P. 3209–3214.
112. Viswanathan, S., Manyam, B., Azhibekov, T. Risk Factors Associated with Acute Kidney Injury in Extremely Low Birth Weight Infants // *Pediatr Nephrol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 303–311.
113. Waldherr, S., Fichtner, A., Beedgen, B. Urinary Acute Kidney Injury Biomarkers in Very Low Birth Weight Neonates on Indomethacin for Patent Ductus Arteriosus // *Pediatr Res.* — 2019. — Vol. 85. — P. 678–686.

114. Weintraub, A., Connors, J., Carey, A. Spectrum of Onset of Acute Kidney Injury in Premature Neonates Less Than 30 Weeks' Gestation // *J Perinatol.* — 2016. — Vol. 36. — P. 474–480.
115. White, S., Perkovic, V., Cass, A. Is Low Birth Weight an Antecedent of Chronic Kidney Disease Later in Life? A Systematic Review of Observational Studies // *Am J Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54. — P. 248–261.
116. Wieczorek, M., Abualrous, E., Sticht, J. Major Histocompatibility Complex Class I and II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation // *Front Immunol.* — 2017. — Vol. 8. — Art. 292.
117. Wu, Y., Wang, H., Pei, J. Acute Kidney Injury in Premature and Low Birth Weight Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis // *Pediatr Nephrol.* — 2022. — Vol. 37, № 2. — P. 275–287.
118. Xu, X., Nie, S., Xu, H. Detecting Neonatal Acute Kidney Injury by Serum Cystatin C // *J Am Soc Nephrol.* — 2023. — Vol. 34, № 7. — P. 1253–1263.
119. Zaleska-Kocięcka, M., Skrobisz, A., Wojtkowska, I. et al. Serum Beta-2 Microglobulin Levels for Predicting Acute Kidney Injury Complicating Aortic Valve Replacement // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* — 2017. — Vol. 25, № 4. — P. 533–540.
120. Zhang, Y., Zhang, B., Wang, D. et al. Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study // *Med Princ Pract.* — 2020. — Vol. 29, № 3. — P. 285–291.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Неонатальная шкала эффективности лечения Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS)

Параметр	Перечень	Баллы
Респираторный	Дополнительный кислород	1
	Применение сурфактанта	1
	Уход за трахеостомой	1
	Наложение трахеостомы	1
	Применение постоянного положительного давления в дыхательных путях	2
	Эндотрахеальная интубация	2
	Механическая вентиляция легких	3
	Механическая вентиляция легких с мышечной релаксацией	4
	Высокочастотная вентиляция легких	4
	Экстракорпоральная мембранная оксигенация	4
Кардиоваскулярный	Введение индометацина	1
	Нагрузка объемом (болюсное введение растворов ≤ 15 мл/кг)	1
	Использование вазопрессоров (1 препарат)	2
	Нагрузка объемом (>15 мл/кг)	3
	Использование вазопрессоров (больше 1 препарата)	3
	Резервный пейсмекер	3
	Функционирующий пейсмекер	4
	Кардиопульмональная реанимация	4
Мониторинг	Частое определение состояния витальных функций	1
	Кардиореспираторный мониторинг	1
	Венесекция (забор от 5 до 10 проб крови)	1
	Строгая терморегуляция окружающей среды	1
	Неинвазивный мониторинг оксигенотерапии	1
	Мониторинг артериального давления	1
	Мониторинг центрального венозного давления	1
	Мочевой катетер	1
	Строгий количественный учет введенного и выведенного	1
	Активная венесекция (более 10 заборов проб крови)	2
Метаболизм/питание	Зондовое питание	1
	Внутривенные жировые эмульсии	1
	Внутривенные аминокислотные растворы	1
	Фототерапия	1

	Использование инсулина	2
	Инфузия концентрированных растворов калия	3
Трансфузия	Внутривенный иммуноглобулин	3
	Трансфузия эритроцитарной массы (≤ 15 мл/кг)	2
	Частичная обменная трансфузия	2
	Трансфузия эритроцитарной массы (≤ 15 мл/кг)	3
	Трансфузия тромбовзвеси	3
	Трансфузия лейкозвеси	3
	Повторная обменная трансфузия	3
	Процедуры	Транспортировка пациента
Один дренаж в грудной клетке		2
Малое оперативное вмешательство		2
Несколько дренажей в грудной клетке		3
Торакоцентез		3
Большое (полостное) оперативное вмешательство [12]		4
Перикардиоцентез		4
Перикардальный дренаж		4
Диализ		4
Сосудистый доступ		Периферический венозный катетер
	Артериальная линия	2
	Центральный венозный катетер (линия)	2

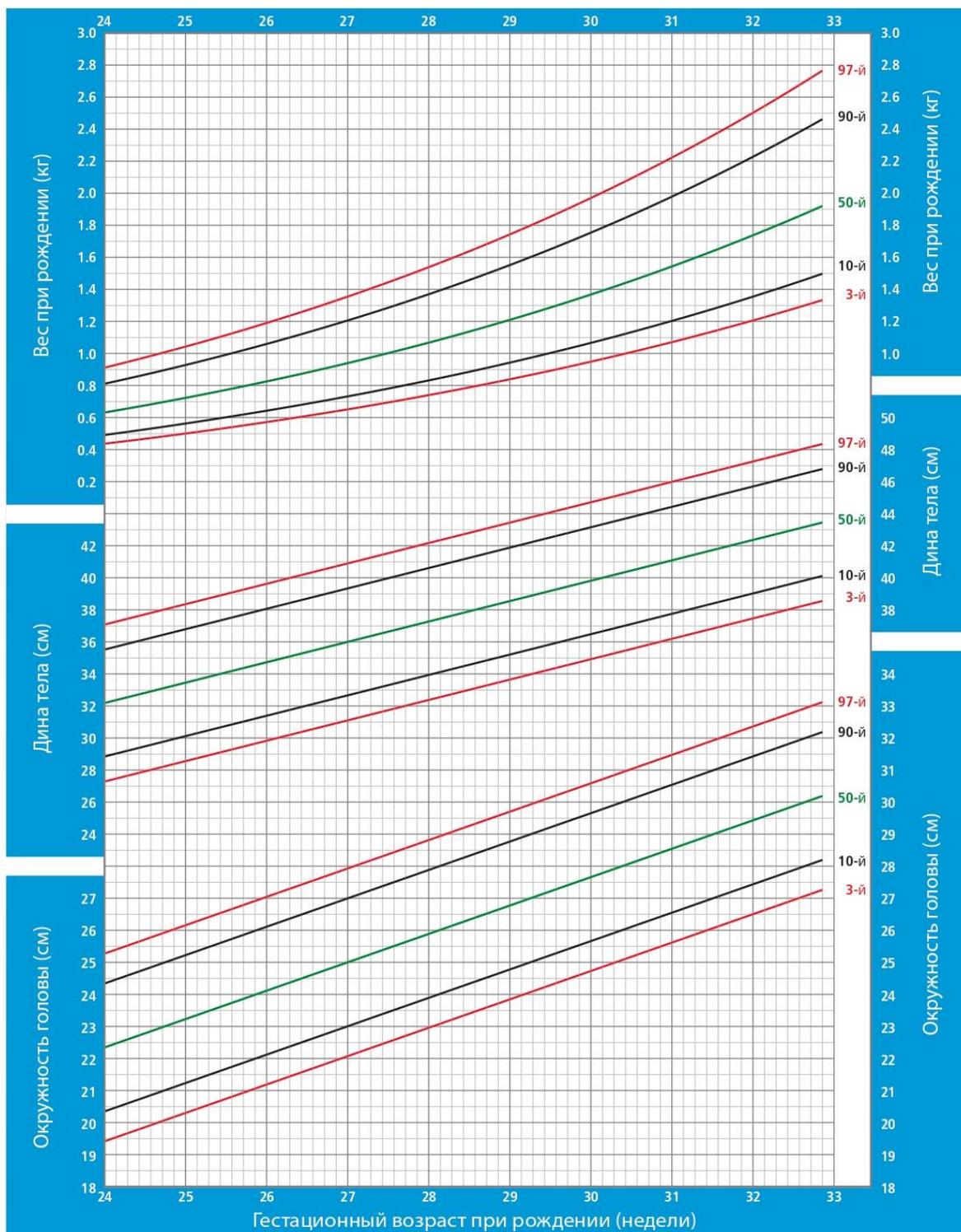
Общая оценка по шкале NTISS равна сумме оценок всех показателей. Минимальное значение 0 баллов, максимальное значение 100 баллов.

NTISS	Оцениваемый риск	Смертность (1992г.),%
0-9	Низкий	1
10-19	Между незначительный и умеренным	4-5
20-29	Умеренный	18-19
>30	Высокий	20-30

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

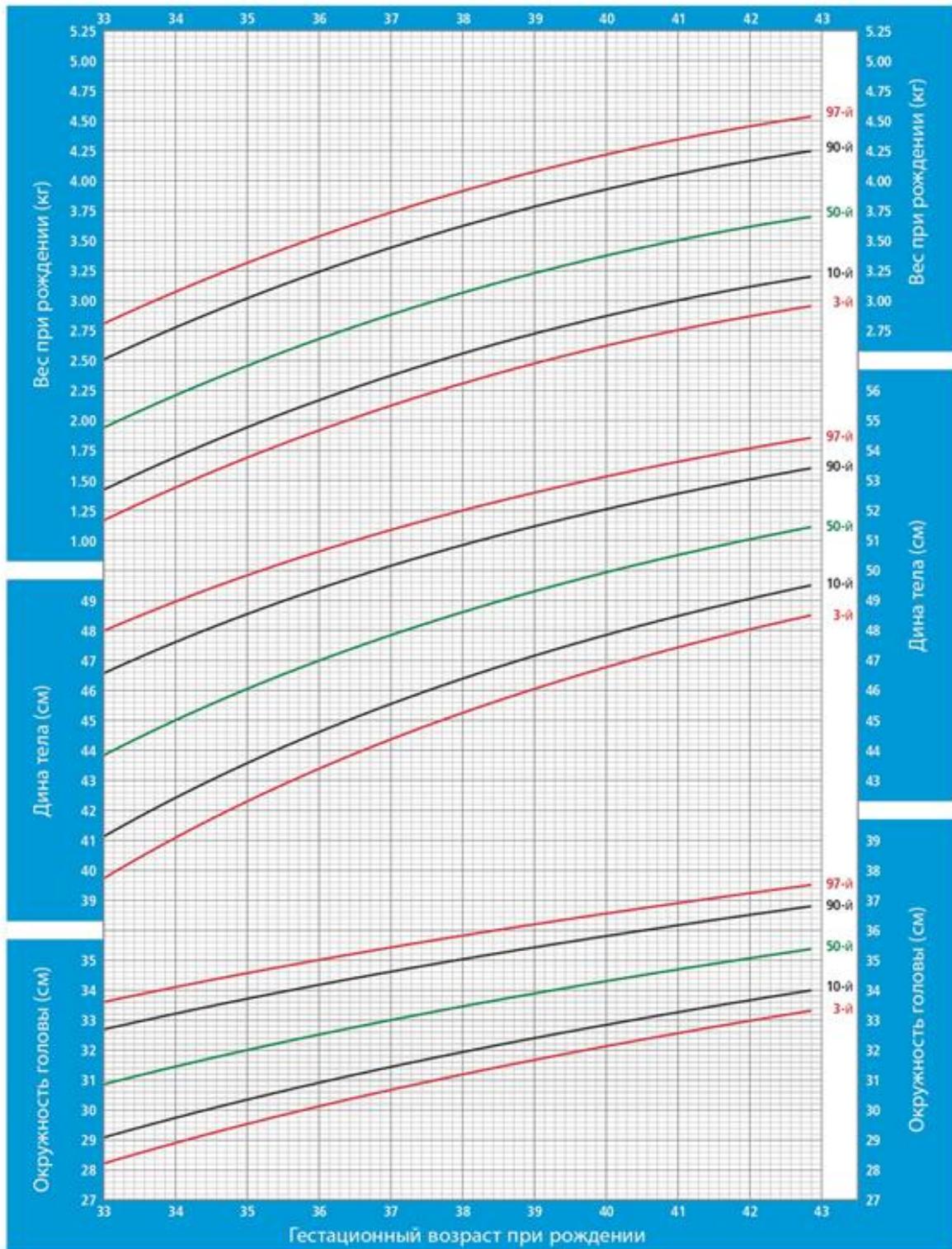


Международные референсные стандарты физического развития очень недоношенных новорожденных детей (мальчики)



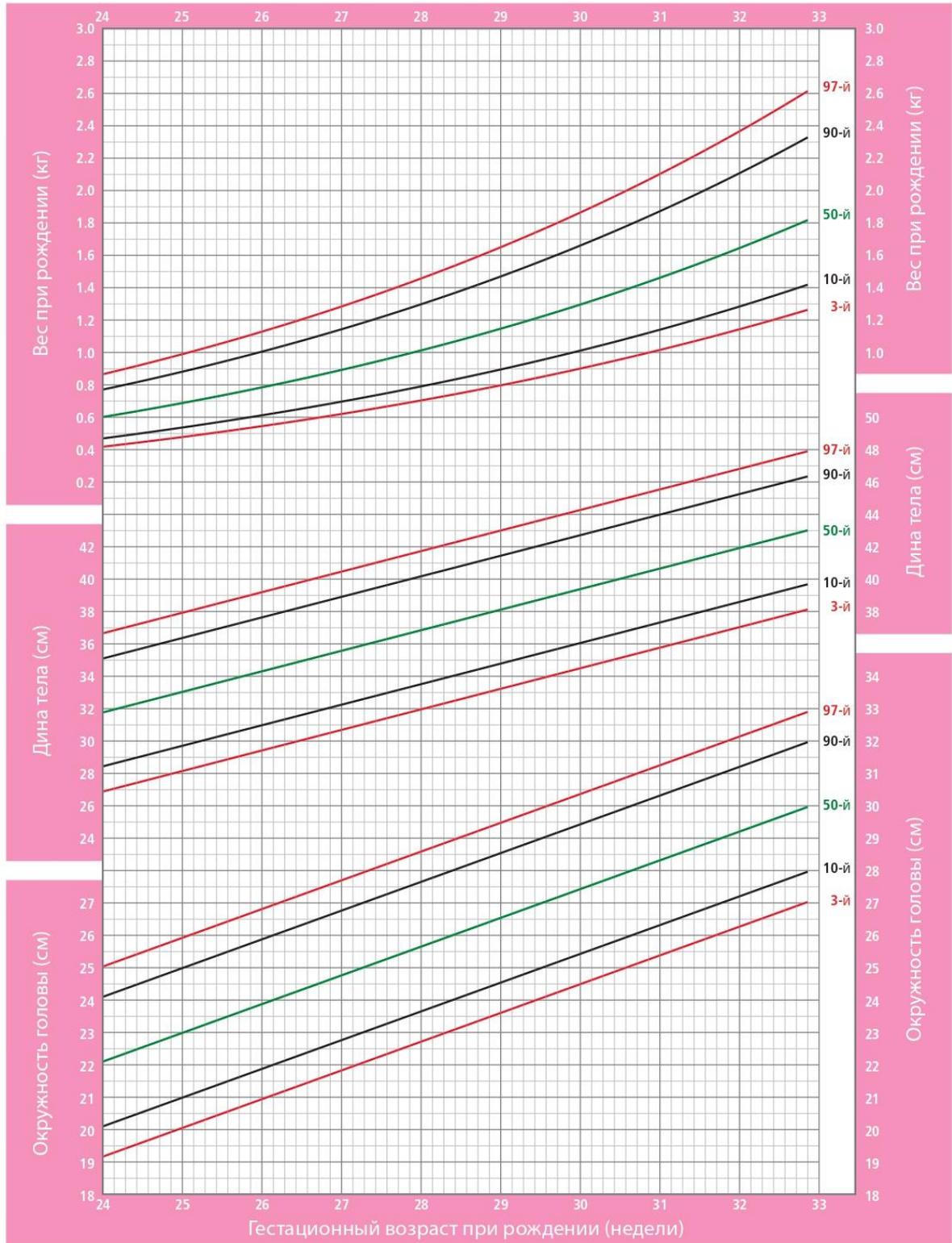


Международные стандарты физического развития новорожденного (мальчики)

INTERGROWTH-21st



Международные референсные стандарты физического развития очень недоношенных новорожденных детей (девочки)





Международные стандарты физического развития новорожденного (девочки)

INTERGROWTH-21st

