

**Аборин Степан Валериевич**

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ГЛУБОКО  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.**

14.01.08 — Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Самара — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Печуров Дмитрий Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Сафина Асия Ильдусовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Амирова Виктория Радековна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

Защита состоится «19» апреля 2019 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «    »

2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

**Жирнов Виталий Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** С проблемой острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных новорожденных сталкиваются все учреждения, оказывающие специализированную медицинскую помощь. Согласно литературным данным особую группу риска составляют недоношенные новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ. Этому способствует морфо-функциональные особенности органов, в том числе мочевыделительной системы, воздействие гипоксии, сопутствующей патологии в виде обструктивных уропатий [Амирова В.Р., 2014]. Важную роль в развитии ОПП у недоношенных детей играет нейротоксическое воздействие лекарственных средств, таких как гликопептиды, аминогликозиды, контрастные вещества и нестероидные противовоспалительные средства [Сафина А.И., Даминова М.А., 2013]

Распространенность ОПП достигает 56%, среди пациентов отделений реанимации новорожденных [Chien-Chung Lee et al., 2017]. При этом доказано, что развитие ОПП напрямую ассоциировано с увеличением длительности госпитализации, семикратном увеличении летальности, а также увеличением частоты бронхолегочной дисплазии [Schwartz A et al., 2018]. На данный момент разработано несколько классификаций ОПП. Все они основаны на общих критериях оценки почечной функции: уровня сывороточного креатинина, темпа диуреза и скорости клубочковой фильтрации. Однако, существует серьезная проблема ранней диагностики ОПП у недоношенных новорожденных, причинами которой являются стертость симптоматики, особенности метаболизма креатинина и отсутствие в рутинной клинической практике маркеров ранних стадий ОПП [Савенкова Н.Д., Панков Е.А., 2015]. Это приводит к тому, что диагностика и лечение ОПП осуществляется на стадии уже сформировавшейся почечной недостаточности и тяжелых, зачастую необратимых, нарушений выделительной функции [Daqa A et al., 2016].

Низкая чувствительность теста на сывороточный креатинин является основной причиной поиска новых возможностей ранней диагностики ОПП [Pejović B et al., 2015]. В настоящее время ведется активный поиск дополнительных критериев, которые помогли бы распознать формирующееся ОПП на ранних стадиях. В качестве биомаркеров состояния предлагаются различные соединения, продуцируемые в клетках канальцевого эпителия и выделяющиеся в кровь и мочу при развитии ОПП. Одним из наиболее перспективных подходов является тест на липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Причинами повышенного интереса к липокалину-2 являются его специфичность для ишемического и нефротоксического повреждения канальцев, кроме того нарастание уровня NGAL в моче опережает нарастание сывороточного креатинина на 24-48 часов, а сам тест является

неинвазивным [Wen, Y et al, 2017].

Раннее выявление ОПП у новорожденных детей позволит оптимизировать и улучшить исходы при лечении пациентов, в частности путём своевременного изменения жидкостного режима, снижением концентрации калия в парентеральном питании, регулированием дозы или частоты использования нефротоксических препаратов. В связи с этим актуальны исследования по поиску более точных маркёров ранней диагностики ОПП для данной категории пациентов.

#### **Степень научной разработанности проблемы.**

За последние 10 лет исследования неонатального ОПП улучшили понимание в отношении факторов риска, эпидемиологии и исходов этого состояния. В работах отечественных ученых Е.Н. Байбариной, О.Л. Чугуновой, Г.А. Маковецкой А.И. Сафиной, Д.В. Зверева, А.И. Макуловой, а также ведущих иностранных учёных Askenazi D, Andreoli S.P., Jetton J.D., достаточно полно описаны особенности ОПП, характерные для новорожденных, а также клинические проявления и методы терапевтического воздействия. Авторами описано влияние ОПП на неблагоприятные исходы у критически больных новорожденных и подчеркнута важность изучения новых биомаркеров ОПП, которые могли бы позволить идентифицировать это состояние гораздо раньше.

В 2017 году завершилось многоцентровое исследование «AWAKEN», в котором принимало участие 24 научных центра в 4 странах, оно касалось новорожденных, поступавших в ОРИТН. Частота ОПП составила практически 30% среди 2022 новорожденных. Многофакторный анализ продемонстрировал четкую и достоверную связь между ОПП и исходами, включая летальность и длительность пребывания в ОРИТН. Важным выводом данного исследования явилась широкая вариабельность уровня сывороточного креатинина за время пребывания в ОРИТН. В 2016 году группой ученых во главе с Stoops C. было показана взаимосвязь ОПП у недоношенных новорожденных и частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний 2 и более стадии.

Многие публикации последних лет направлены на изучение потенциала биомаркеров для диагностики ОПП, в том числе у новорожденных. М. Hanna, 2016 была продемонстрирована высокая диагностическая значимость биомаркера NGAL в моче у недоношенных новорожденных с ОПП.

Таким образом, в настоящее время существуют предпосылки для решения проблемы диагностики острого повреждения почек на ранних стадиях, своевременной профилактики данного состояния, что получило развитие в данном исследовании.

**Цель** исследования разработать комплекс мероприятий, направленный на раннюю диагностику и профилактику прогрессирования острого повреждения почек у глубоко

недоношенных новорожденных.

**Задачи:**

1. Изучить уровень и динамику в течение первых двух недель жизни экскреторной функции почек у глубоко недоношенных новорожденных по сывороточному креатинину и темпу диуреза;
2. Оценить диагностическую ценность uNGAL в качестве раннего маркера ОПП у глубоко недоношенных новорожденных;
3. Определить частоту и структуру по степени тяжести острого повреждения почек у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ;
4. Выявить перинатальные факторы риска ОПП у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, определить группы риска по развитию этого состояния;
5. Выделить клинические синдромы, ассоциирующиеся с ОПП у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, описать основные клиничко-патогенетические варианты ОПП
6. Разработать алгоритм ранней диагностики и профилактики прогрессирования ОПП у глубоко недоношенных новорожденных, включающий клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные критерии.

**Теоретико-методологическую основу исследования** составили труды отечественных и зарубежных ученых, занимающихся теоретическими и практическими вопросами эпидемиологии, диагностики и терапии неонатального ОПП. В процессе исследования применялись методы системного анализа, статистических группировок и другие.

**Научная новизна** выполненного исследования состоит в изучении частоты и структуры по степени тяжести ОПП у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Впервые показано, что в большинстве случаев ОПП развивается стадийно, начиная с минимальных проявлений, что обуславливает актуальность ранней диагностики этого состояния. Выявлены перинатальные факторы риска ОПП у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, что позволило определить группы риска по развитию этого состояния. Определены клинические синдромы, ассоциирующиеся с ОПП у глубоко недоношенных новорожденных, что доказывает взаимосвязь ОПП с патологией других органных систем.

Изучение уровня и динамики в течение двух недель жизни экскреторной функции почек у глубоко недоношенных новорожденных по сывороточному креатинину и темпу диуреза теоретически обосновало необходимость поиска новых маркеров ранних стадий ОПП.

Изучена и доказана диагностическая ценность uNGAL как раннего маркера ОПП у глубоко недоношенных новорожденных, обосновано его использование в диагностике начальной стадии ОПП.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.08 – Педиатрия, как области клинической медицины, изучающей физиологию и патологию детского возраста, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, в частности острого повреждения почек у глубоко недоношенных новорожденных, а так же особенностей функционального состояния почек при данном заболевании.

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

Результаты данного исследования использованы в практической работе ОРИТН для определения групп риска по развитию данного ОПП, планированию профилактических и лечебных мероприятий.

Выделение состояний, ассоциированных с ОПП, позволит проводить комплексную терапию, с учетом нарушения выделительной функции почек и других витальных систем.

Внедрение метода определения мочевого NGAL позволит оптимизировать диагностические мероприятия по выявлению ОПП. Предложенный алгоритм диагностики и терапии ОПП будет способствовать улучшению прогноза и уменьшению риска исхода в хроническую болезнь почек в старших возрастных группах.

Использование в повседневной практике разработанной нами программы «NeoAKI. Определение стадии острого повреждения почек у новорожденных согласно критериям pRIFLE» позволило оперативно отслеживать нарушения выделительной функции почек среди пациентов ОРИТН.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных посвященных острому повреждению почек у недоношенных новорожденных, оценке степени разработанности и актуальность темы. Объектом данного исследования являются недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В процессе исследования использованы методы стандартного клинического осмотра новорожденного ребенка, лабораторные методы исследования, инструментальные методы исследования. Специальным методом исследования является определение уровня NGAL в моче. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ**

Работа выполнена в соответствии с основным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава России, комплексной темой кафедры детских болезней: «Возрастная эволюция и патогенетические особенности сочетанной патологии органов и систем у детей» (регистрационный номер 01201352006).

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

1. Уровень сывороточного креатинина и темп диуреза не являются достоверными критериями начальных стадий ОПП в связи с особенностями метаболизма в раннем неонатальном периоде и преимущественно неолигурическим характером ОПП, что требует поиска ранних маркеров этого состояния.

2. Измерение уровня NGAL в моче позволяет оперативно судить о наличии у недоношенного ребенка нарушения выделительной функции почек уже при поступлении ребенка в отделение, что позволяет использовать его в качестве раннего маркера повреждения почки, своевременно скорректировать терапию для предотвращения дальнейшего повреждения.

3. Острое повреждение почек развивается у 42,3% недоношенных новорожденных, госпитализированных в ОРИТН, на I стадию ОПП приходится 77,27%, однако, что позволяет при своевременном распознании дебюта ОПП предупредить прогрессирование патологического процесса.

4. Наличие ОПП у недоношенного ребенка достоверно ассоциировано с поражением дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, что клинически проявляется симптомокомплексом полиорганной недостаточности, ведущим клинико-патогенетическим вариантом развития ОПП является гипоксический.

5. Использование предложенного нами комплексного алгоритма, включающего клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные, позволяет обеспечить раннюю диагностику ОПП у глубоко недоношенных детей.

#### **Апробация работы и использованные результаты**

Основные положения работы доложены и обсуждены на межрегиональных научных форумах: «Детский врач. Инновации. Наука. Практика» (Самара 2016); «Мы и наши дети» (Самара 2016); научно-практической конференции «Аспирантские чтения» (Самара 2017); «Современные проблемы акушерства, гинекологии и неонатологии» (Самара 2017); X Всероссийском образовательном конгрессе "Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии". Москва 2017; IV Общероссийская конференция с международным участием "Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству" (Санкт-Петербург 2018), Общероссийской конференция с международным участием «FLORES VITAE. Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Москва 2018), V Евро-азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург, 2018 г), XI Всероссийском образовательном конгрессе

"Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии" (Москва 2018), а также областных неонатологических конференциях и круглых столах.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, детских инфекций, госпитальной педиатрии, акушерства и гинекологии №1 и кафедры педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 20 декабря 2018г.

**Личный вклад автора** заключается в динамическом наблюдении, лечении пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей; проведении исследования и интерпретации его результатов; разработке диагностического алгоритма, положенного в основу разработанной программы для ЭВМ.

**Публикации по теме диссертации.** Всего опубликовано 18 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615959.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы, приложения. Работа изложена на 158 страницах текста, иллюстрирована 20 рисунками, 22 таблицами, содержит 3 клинических примера. Список литературы содержит 233 источника (38 отечественных и 195 зарубежных авторов).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

**Дизайн работы** - проспективное когортное исследование типа «случай-контроль». В исследование методом сплошной выборки были включены недоношенные новорожденные массой тела менее 1500 г, проходившие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей.

Работа проводилась в течение 2015-2016 гг. на базе педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина». Дети поступали в ОРИТН и ОПННД из городских и областных родильных домов Самарской области в возрасте 2-5 суток жизни. Транспортировка осуществлялась выездной неонатологической бригадой реанимационно-консультативного центра и не ухудшала общего состояния детей. При поступлении в ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина производился осмотр, общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование в соответствии со стандартами и протоколами РАСПМ.

Причиной госпитализации являлись нарушения жизненно-важных функций. После обследования были установлены диагнозы: перинатальное поражение центральной нервной системы (P91.0), врожденная пневмония (P23.0), респираторный дистресс-синдром (P22.0), сердечная недостаточность (P29.0). По мере наблюдения производилось распределение детей по признаку «ОПП+» или «ОПП-». Для выявления ОПП (N17.0) общепринятым методом использовались практические рекомендации KDIGO, принятые в 2012 году. Согласно неонатальной шкале KDIGO, критерием первой стадии ОПП является повышение уровня креатинина сыворотки на 26 мкмоль/л в течение 48 часов, либо подъем более 1,5-1,9 мкмоль/л от самого низкого предыдущего значения сывороточного креатинина в течение 7 дней, либо снижение темпа диуреза  $\leq 1$  мл/кг/час (в течение 12 часов).

Изначально в исследование включено 140 новорожденных, однако, 36 из них в дальнейшем было исключено по причине перевода в другие стационары, выявления врожденных аномалий органов мочевыводящей системы, летального исхода. Проведение исследования было одобрено на заседании этического комитета ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (протокол № 164 от 21.10.2015). С законными представителями всех детей, включенных в исследование, проведена беседа и подписано добровольное информированное согласие.

**Критерии включения пациентов в исследование:** масса тела при рождении менее 1500 г, и/или срок гестации менее 32 недель; согласие родителей на участие в данном исследовании.

**Критерии исключения из исследования:** несогласие родителей на участие ребёнка в данном исследовании; врождённые пороки развития органов мочевой системы; перевод ребенка в другой стационар; летальный исход в течение первых 72 часов жизни.

Таким образом, объект исследования составили 104 недоношенных, новорожденных в возрасте от 2 до 14 суток. В основную группу («ОПП+») вошли 44 ребенка, в группу сравнения («ОПП-») 60 детей.

**Методы исследования.** Нами проведено изучение ante- и интранатального анамнеза по формализованной карте, особенностей состояния ребенка при рождении и течение первых двух недель жизни. Клиническое и функционально-лабораторное наблюдение проводилось в соответствии с принятыми протоколами и рекомендациями РАСПМ. Параллельно с общепринятыми методами оценки функции почек определяли в моче уровень биомаркера ОПП NGAL, для этой цели использовался набор Human Lipocalin-2/NGAL (ELISA).

Статистическая обработка полученных данных проведена с позиции доказательной медицины (Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012) на персональном компьютере, с

использованием операционной системы Windows 7 Professional Edition, с помощью прикладного пакета программ Microsoft Office: Excel 2010, Biostatistics, STATISTICA 10-RUS (Лицензия №СТА999К347156W). Анализ полученных данных проводился методами параметрического и непараметрического анализа. Данные объединялись в вариационные ряды, в которых вычислялись средняя арифметическая величина ( $M$ ), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ) и средняя ошибка средней арифметической ( $m$ ). Достоверность различия в выборке по качественному признаку проверялась с использованием критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). Для этого требовалось составлять таблицу сопряженности по результатам измерения состояния изучаемого признака у объектов в двух выборках.

Для выявления возможных факторов риска развития ОПП нами рассчитывалось отношение шансов (OR) для данного события (развитие ОПП) в группе с наличием фактора риска к шансу события в группе без фактора риска. По результатам моделирования для каждого признака рассчитывалась их статистическая значимость, отношение шансов и 95% доверительные интервалы. Также рассчитывалась достоверность метода с помощью таких показателей, как чувствительность и специфичность (Флетчер Р. и соавт., 2004г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционным на сегодняшний день методом диагностики ОПП является определение уровня сывороточного креатинина и темп диуреза. По нашим данным у глубоко недоношенных новорождённых, эти показатели нельзя отнести к ранним и чувствительным методам. Сравнение групп по критериям KDIGO выявило достоверно более высокий средний уровень креатинина. Критерий темпа диуреза при этом не имел достоверных различий в сравниваемых группах. Это подтверждает преимущественно неолигурический характер течения ОПП у недоношенных новорожденных на ранних стадиях. Таким образом, ориентирование только лишь на выделение мочи является недостаточным для своевременного распознавания ОПП у недоношенных новорожденных. (Таблица 1).

**Таблица 1.** Сравнение групп по критериям ОПП, KDIGO 2012.

Критерий ОПП	Группа ОПП+, n=44	Группа ОПП-, n=60	P
Креатинин сыворотки	157.88±25.93	98.31±15.46	P<0,01
Темп диуреза	3.97±1.01	3.75±0.81	P>0,05

Анализ выделительной функции почек на 3-5 сутки жизни показывает достоверную разницу в концентрации сывороточного креатинина в группе ОПП- и группе детей с ОПП в совокупности (Таблица 2). Однако разница между 1 стадией ОПП и в группе детей без ОПП

оказалась недостоверной. Причиной повышенного уровня сывороточного креатинина в раннем неонатальном периоде принято считать зависимость от материнского креатинина (свободный трансплацентарный транспорт), незрелость почечной ткани и неспособность к быстрой экскреции в первые дни постнатальной жизни. Кроме того на уровень сывороточного креатинина влияют степень гидратации, развитие мышечной массы и метода измерения. Расчёт скорости клубочковой фильтрации показывает незначительное снижение данного показателя при 1 стадии ОПП+ по сравнению с группой ОПП- ( $9,4 \pm 0,93$  и  $11,9 \pm 2,8$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> соответственно), что так же не позволяет верифицировать диагноз на ранней стадии.

**Таблица 2.** Сравнение уровней сывороточного креатинина, темпа диуреза, СКФ и uNGAL в сравниваемых группах на 3-5 сутки жизни.

Показатели	Недоношенные новорожденные, n=104						P
	Стадия 0, n=60	Стадия 1, n=34	P	Стадия 2, n=8	Стадия 3, n=2	Всего ОПП, n=44	
sCr, мкмоль/л	$98,31 \pm 15,46$	$123,69 \pm 8,04$	$P > 0,05$	$174,04 \pm 8,04$	$264,2 \pm 14,28$	$157,88 \pm 25,9$	$P < 0,01$
Темп диуреза, мл/кг/час	$3,75 \pm 0,81$	$3,77 \pm 0,78$	$P > 0,05$	$3,62 \pm 0,63$	$2,13 \pm 0,4$	$2,97 \pm 1,01$	$P > 0,05$
uNGAL, нг/мл	$105,92 \pm 25,8$	$210,2 \pm 51,08$	$P < 0,01$	$241 \pm 70,46$	$322,0 \pm 12,73$	$221,34 \pm 59,4$	$P < 0,01$

Таким образом, ранние стадии ОПП у недоношенных новорожденных зачастую протекают без снижения диуреза и являются потенциально обратимыми, при своевременном распознавании и применении нефропротективной стратегии.

В свою очередь изменение уровня NGAL в моче демонстрирует двукратное повышение среднего показателя уже при 1 стадии ОПП по сравнению с контрольной группой ( $210,2 \pm 51,1$  и  $105,9 \pm 25,8$  нг/мл соответственно), что позволяет верифицировать диагноз ОПП и произвести коррекцию терапии. Следует отметить, что уровень NGAL в моче коррелирует с нарастанием стадии ОПП, что при регулярном контроле может служить индикатором динамики патологического процесса.

Нами не выявлено достоверных различий по темпу диуреза на 1 и 2 стадиях ОПП+ и в группе ОПП- ( $3,75 \pm 0,81$ ;  $3,62 \pm 0,63$  и  $3,77 \pm 0,78$  мл/кг/ч соответственно). Это указывает на неолигурический вариант течения заболевания. Ориентация клинициста только на скорость мочеотделения в данном случае окажется нецелесообразной и не позволит выявить ОПП, пока процесс не перейдет в третью стадию.

При повторном обследовании выделительной функции почек в конце второй недели постнатальной жизни отмечается постепенное снижение показателя сывороточного креатинина в группе ОПП- ( $76,87 \pm 22,1$  мкмоль/л), связанное с постепенным становлением диуреза, процессов канальцевой реабсорбции и секреции (Таблица 3). В то же время значимого снижения креатинина у детей с 1 стадией ОПП не происходит.

**Таблица 3.** Сравнение уровней сывороточного креатинина, темпа диуреза, СКФ и uNGAL у исследуемых детей на 10-14 сутки жизни.

Показатели	Недоношенные новорожденные, n=104						P
	Стадия 0, n=60	Стадия 1, n=34	P	Стадия 2, n=8	Стадия 3, n=2	Всего ОПП, n=44	
sCr, мкмоль/л	$76,87 \pm 22,1$	$117,41 \pm 32,1$	<0,05	$131,27 \pm 45,26$	$145,1 \pm 12,02$	$122,32 \pm 35,6$	<0,05
Темп диуреза, мл/кг/час	$3,99 \pm 0,97$	$4,14 \pm 1,21$	>0,05	$3,17 \pm 0,38$	$2,28 \pm 0,11$	$2,91 \pm 1,18$	>0,05
uNGAL, нг/мл	$87,0 \pm 40,07$	$203,41 \pm 71,8$	<0,01	$205,58 \pm 41,21$	$318,5 \pm 12,02$	$212,22 \pm 75,9$	<0,01

При этом также отмечается разница в показателях скорости клубочковой фильтрации в этих группах. Следовательно, основываясь лишь на динамике изменения концентрации сывороточного креатинина верифицировать диагноз ОПП у недоношенного ребенка возможно только к концу второй недели постнатальной жизни. Темп диуреза в сравниваемых группах также достоверно не различался, тенденция к снижению наблюдалась лишь у детей с 2 и 3 стадией ОПП.

Уровень NGAL в моче при повторном измерении в группе ОПП+ в отличие от группы ОПП- оставался на высоком уровне, что свидетельствует о сохранении патологического процесса, происходящего в почечной ткани. Диагностическая значимость определения NGAL в моче в сравнении с сывороточным креатинином определялась методом четырехпольных таблиц сопряженности. В качестве фактора риска принято повышение sCr и NGAL выше нормативных границ, исходом являлось развитие ОПП. Повышение уровня NGAL в моче, измеренное на 3-5 сутки жизни сопровождается значительным увеличением относительного риска развития ОПП по сравнению с измерением уровня сывороточного креатинина, 54,786 и 4,800 (95% ДИ 2,161-10,661) (Таблица 4).

Следует отметить, что тест на uNGAL демонстрирует значительно превосходящую чувствительность (97,5% и 88,9% соответственно) и специфичность (95,1% и 81,5% соответственно). Из этого следует, что определение уровня NGAL в моче является более

**Таблица 4.** Сравнение относительного риска, чувствительности и специфичности диагностики ОПП по показателям сывороточного креатинина и uNGAL.

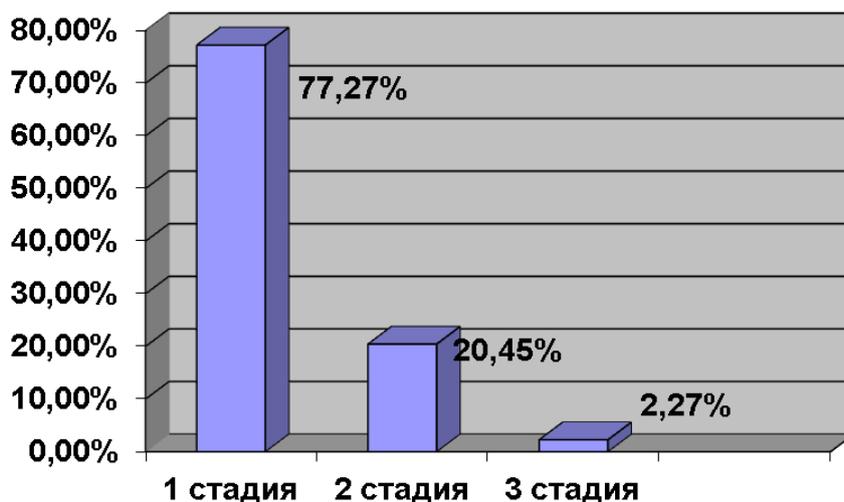
Наименование критерия	Креатинин	uNGAL
Относительный риск (RR)	4,800	54,786
Чувствительность (Se)	88,9%	97,5%
Специфичность (Sp)	81,5%	95,1%

достоверным чувствительным и специфичным признаком развития ОПП у недоношенных детей. Возможно, это связано с тем, что на уровень сывороточного креатинина оказывают влияние такие уникальные факторы физиологии новорожденного ребёнка, как материнский уровень креатинина, незрелость экскреторной функции почек, период постнатальной адаптации и становления темпа диуреза.

Учитывая тот факт, что для измерения уровня сывороточного креатинина необходимо собирать венозную кровь, регулярное выполнение биохимического анализа в клинической практике становится затруднительным из-за относительно небольшого объема циркулирующей крови у недоношенных новорожденных и опасности возникновения анемии. Использование в качестве диагностического критерия uNGAL имеет важные преимущества. Данный показатель определяется в моче, что делает его более удобным в неонатологической практике. Кроме того, по сравнению с общепринятым методом измерения NGAL позволяет достоверно верифицировать наличие ОПП на ранних стадиях. Динамическое измерение NGAL позволяет отслеживать течение патологического процесса в паренхиме почки и оценить эффективность проводимой терапии.

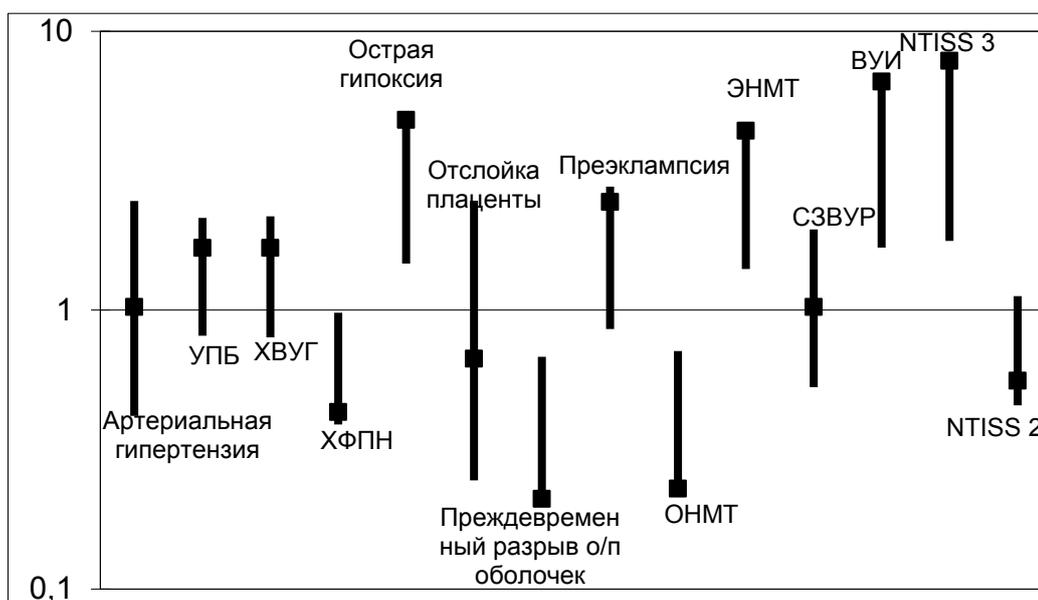
Диагноз ОПП выставлен нами у 44 недоношенных новорожденных, что составило 42,3% (ДИ 32,8-51,8%) от общего числа детей. Подавляющее большинство выявленных случаев (34 ребенка или 77,27%) приходилось на 1, начальную стадию ОПП, реже диагностировались 2 и 3 стадии ОПП - 20,45% и 2,27% соответственно (Рисунок 1).

Риск развития ОПП в неонатальном периоде у недоношенного ребенка связан с факторами течения беременности, родов и постнатального периода. По полученным нами данным (Рисунок 2) выделены наиболее важные - острая гипоксия в родах (OR 4,8; 95% ДИ 1,468-3,501), преэклампсия (OR 2,4; 95% ДИ 0,854-2,772), экстремально низкая масса тела (OR 4,4; 95% ДИ 1,405-3,318), внутриутробная инфекция (OR 6,58; 95% ДИ 1,677-4,013); III-й класс



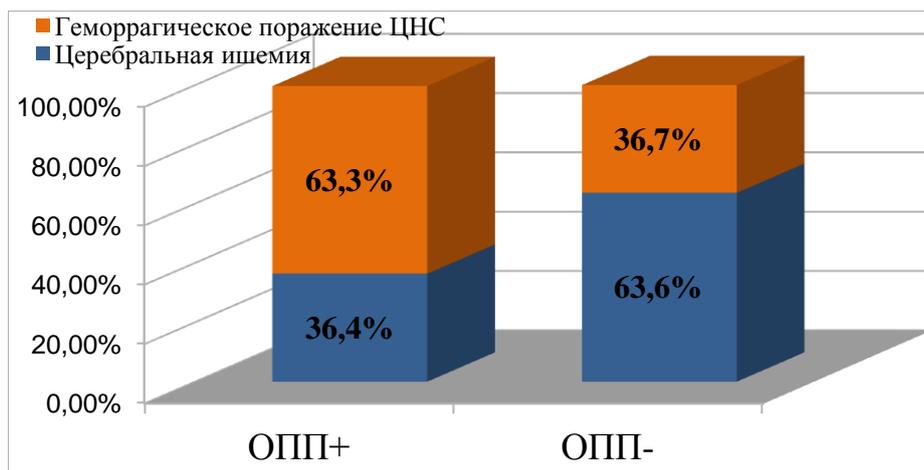
**Рисунок 1.** Распределение по стадиям ОПП в группе исследования (n=44).

тяжести по шкале NTISS (OR 7,8; 95% ДИ 1,769-4,121). Кроме того, проведен детальный анализ патологических состояний и клинических синдромов, ассоциированных с ОПП у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.



**Рисунок 2.** Отношение шансов перинатальных факторов риска развития ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

В обеих группах детей ведущее место в структуре патологии занимало перинатальное поражение ЦНС. Однако, группе детей с ОПП+ преобладала геморрагическая форма заболевания, различие достоверно ( $p=0,007$ ) (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Формы поражения ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных.

Геморрагический синдром проявлялся внутрижелудочковыми кровоизлияниями, преимущественно II и III степени ( $p < 0,05$  и  $p < 0,005$  соответственно), которые достоверно чаще отмечались в группе ОПИ+ (Таблица 5).

**Таблица 5.** Распределение по степени ВЖК в сравниваемых группах.

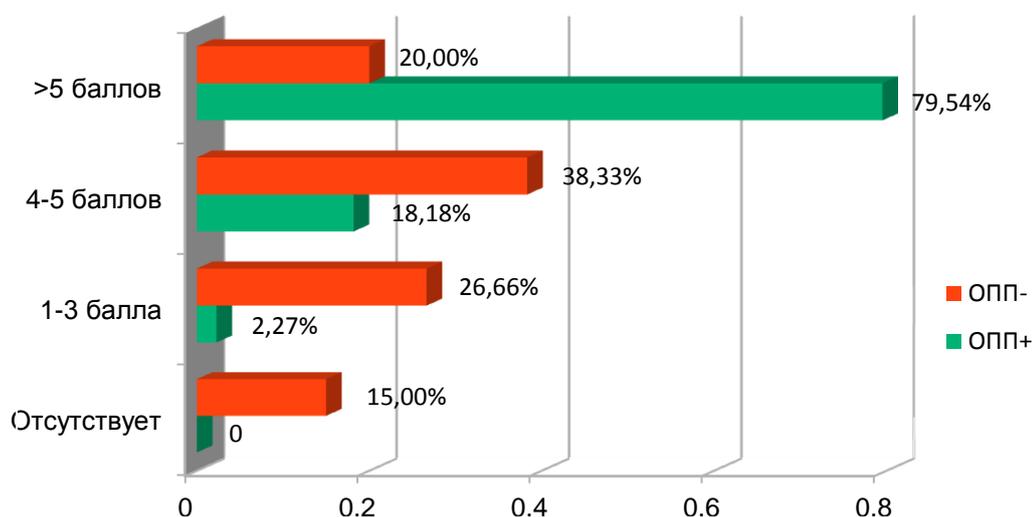
Степень ВЖК, классификация Papile	ОПИ+, n=44		ОПИ-, n=60		P
	Абс	Отн, %	Абс	Отн, %	
1 степень	8	18,18 (6,8-29,6)	16	26,66 (15,5-37,8)	>0,05
2 степень	14	31,81 (18,0-45,6)	6	10,0 (2,4-17,6)	<0,05
3 степень	5	11,36 (2,0-20,7)	0	0	<0,01
4 степень	1	2,27 (-2,1-6,7)	0	0	>0,05

Связь перинатальных нарушений ЦНС и повреждения почек в результате воздействия ante- и интранатальной гипоксии обусловлена высокой потребностью данных органов в адекватной оксигенации и перфузии. Поэтому, по нашему мнению, каждый ребенок с тяжелой асфиксией при рождении должен входить в группу риска по развитию ОПИ. Подобная настороженность, выражающаяся в отслеживании динамики суточного гидробаланса, ограничении назначений лекарственных препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, мониторинг биохимических показателей почечной функции, позволяет своевременно распознавать ОПИ на ранних стадиях.

Оценка выраженности дыхательных нарушений проводилась по общепринятой шкале Silverman. Нами установлено, что у детей из группы ОПИ- достоверно чаще встречались легкая

и средняя степень дыхательной недостаточности, в то время как в группе ОПП+ тяжелая степень ( $p<0,001$ ). Очевидно, с этим связано то, что дети с ОПП чаще страдают от полиорганной недостаточности и нуждаются в проведении респираторной терапии. В обеих группах дети получали различные виды респираторной поддержки, но ее длительность отличалась. Если у детей группы ОПП+ длительность ИВЛ составила в среднем  $6,94\pm 1,23$  дня, то у детей из группы ОПП- была достоверно ниже -  $3,4\pm 1,1$  дня ( $p<0,05$ ) (Рисунок 4).

Длительность ИВЛ является одним из важных факторов формирования в дальнейшем у данной категории пациентов бронхолегочной дисплазии (БЛД). В одном из последних исследований J.Jetton и D.Askenzi (2018) описано, что наличие у ребенка ОПП в любой стадии сопряжено с увеличением частоты заболеваемости БЛД ( $p<0,001$ ). По мнению О.Л.Чугуновой, 2010 все недоношенные дети, нуждающиеся в ИВЛ, имеют угрозу развития ОПП.



**Рисунок 4.** Тяжесть дыхательных нарушений по шкале Silwerman у недоношенных детей в сравниваемых группах

Связь ОПП и потребности в респираторной терапии, по-видимому, обусловлена задержкой жидкости и развитием интерстициального отёка легочной ткани. Длительно проводимая ИВЛ неизбежно повышает риск баро- и волюмотравмы легких, с последующим развитием рубцовых изменений легочной ткани, что в дальнейшем клинически проявляется симптомокомплексом БЛД. Своевременная диагностика ОПП позволяет рано выявить пациентов с возможными длительными респираторными нарушениями. Высокая настороженность врача в отношении неонатального ОПП позволяет обратить внимание на такие аспекты респираторной поддержки, как режим и длительность вентиляции легких, ранний перевод на неинвазивные виды вентиляции.

Продолжительность респираторной поддержки в режиме НСРАР в группе ОПП+ также оказалась больше, чем в группе ОПП- ( $7,4\pm 4,68$  и  $4,5\pm 2,12$  дней соответственно). Глубокая

незрелость альвеолярных структур у недоношенных детей предрасполагает к ателектазированию легких и длительной потребности в применении повышенного положительного давления в дыхательных путях (Таблица 6).

**Таблица 6.** Сравнительная характеристика методов респираторной поддержки и потребности в кардиотонических препаратах.

Показатель	ОПП+, n=44	ОПП-, n=60	P
Исходная ИВЛ	37 (85,9%)	32 (53,8%)	P<0,05
Длительность ИВЛ, дни	6,94±1,23	3,4±1,1	P<0,05
Дальнейший перевод на НСРАР	41 (94,3%)	48 (80,7%)	P>0,05
Кардиотоническая поддержка	32 (73,6%)	9 (15,4%)	P<0,001

Среди причин дыхательной недостаточности у обследованных нами детей диагноз неонатальной пневмонии достоверно чаще фигурировал в группе ОПП+, различия в частоте респираторного дистресс-синдрома (РДС) в наблюдаемых нами группах не выявлено. Являясь одним из наиболее грозных инфекционных заболеваний раннего неонатального периода, пневмония существенно отягощает клиническое состояние новорожденного ребенка, и требует проведения механической вентиляции легких с жёсткими параметрами (Таблица 7).

**Таблица 7.** Причины дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в сравниваемых группах.

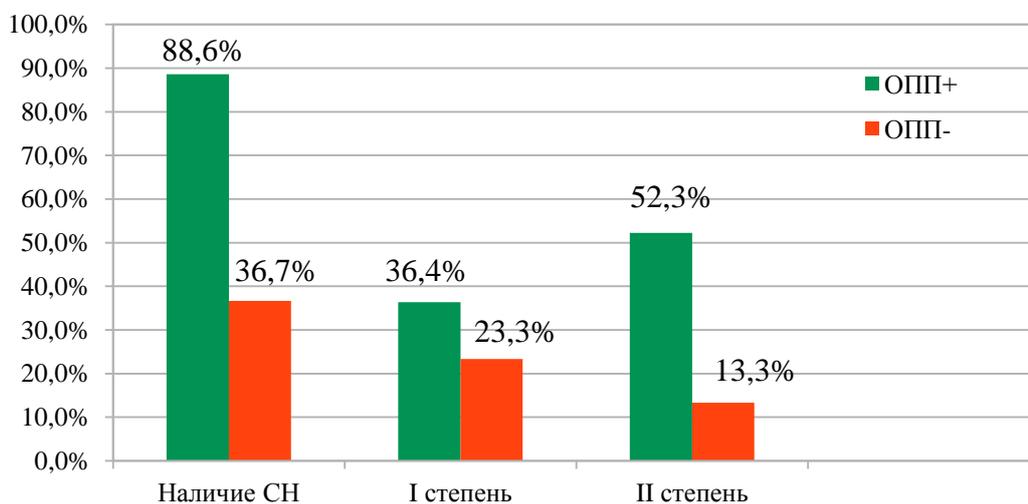
Группы исследования Синдромы	ОПП+, n=44		ОПП-, n=60		P
	Абс	Отн, %	Абс	Отн, %	
Пневмония	26	59,09 (44,6-73,6)	12	20,0 (9,9-30,1)	<0,005
РДС	18	40,9 (28,5-57,8)	36	60,0 (47,6-72,4)	>0,05

В свою очередь у детей из группы ОПП+ достоверно чаще выявлялась сердечно-сосудистая недостаточность (Рисунок 5). Для оценки данного синдрома использовалась неонатальная классификация J.K. Kirklin, (1981). В группе ОПП+ явления сердечной недостаточности выявлены у 86,63% детей, в группе сравнения данный синдром встречался у 36,66% (p<0,01). Потребность в назначении кардиотонических препаратов зафиксирована у 73,6% детей из группы ОПП+ и у 15,4% из группы ОПП- (p<0,001). Нарушение сократительной функции и снижение сердечного выброса в неонатальном периоде не только оказывают прямое негативное воздействие на почечную перфузию, но и требуют назначения кардиотонических

препаратов (таких как допамин, добутамин, адреналин).

Фармакологическое воздействие данной группы препаратов, эффект которых является дозозависимым, в свою очередь приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, снижению почечного кровотока. Эффективность применения низких доз допамина (1-3 мкг/кг/мин) для улучшения периферического кровообращения не была доказана в нескольких крупных исследованиях и не рекомендуется в качестве профилактического мероприятия в отношении ОПП (KDIGO, 2012).

Однако особенности сердечно-сосудистой системы недоношенного ребенка predisполагают к достижению кардиотонического эффекта (увеличение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, нарастание ОПСС) даже при небольших дозах допамина, что отражено в современных протоколах ведения недоношенных детей с артериальной гипотензией.

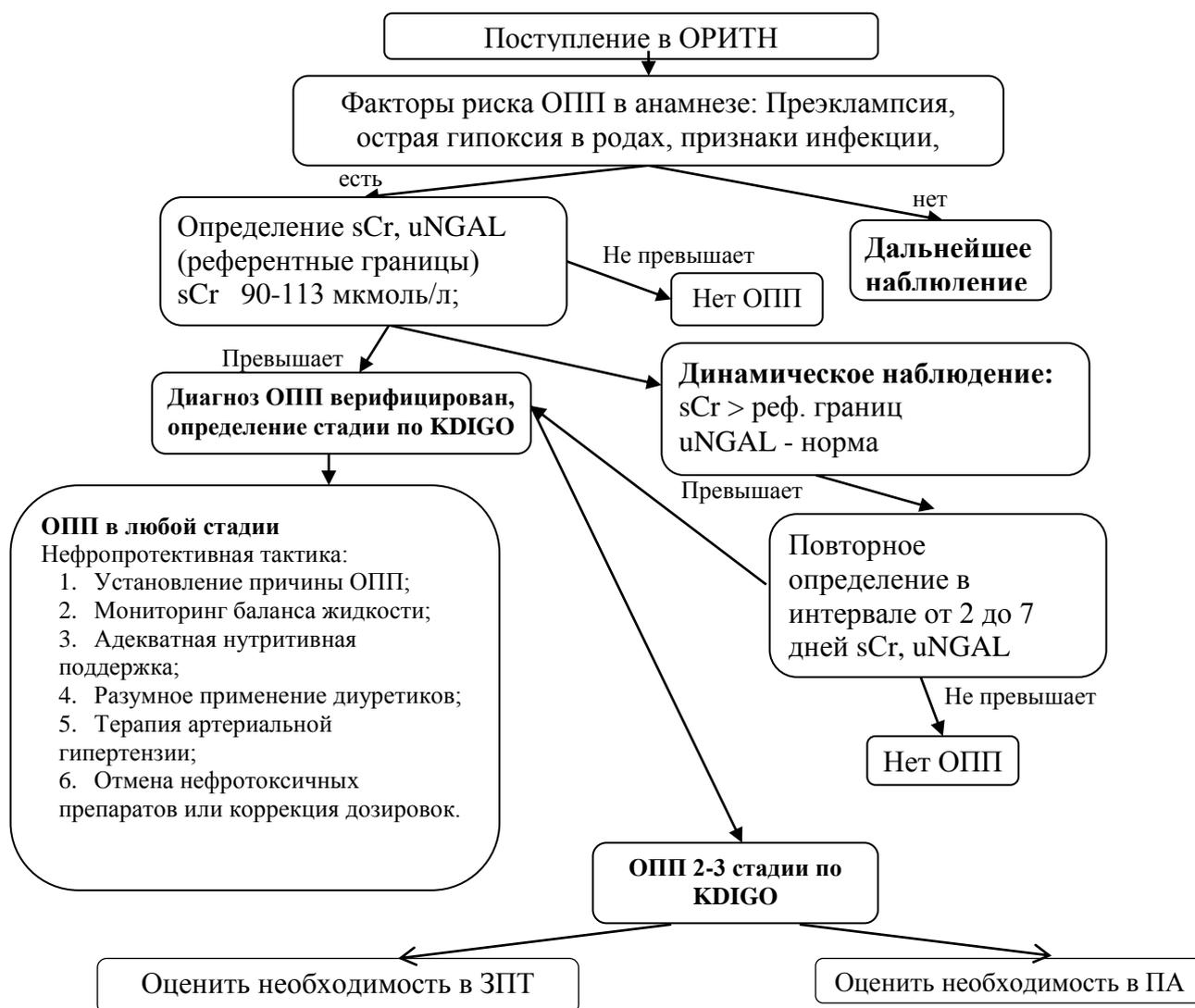


**Рисунок 5.** Частота и структура по степени тяжести сердечной недостаточности по шкале Kirklin в сравниваемых группах.

Учитывая более ранние и выраженные отклонения уровня NGAL в моче, подключение данной неинвазивной методики к комплексному обследованию недоношенных новорожденных позволяет своевременно произвести коррекцию терапии и применить методы эфферентной гемокоррекции и заместительной почечной терапии. Это позволит достичь более сохранного состояния органов мочевой системы в исходе ОПП и может быть интерпретировано как нефропротективный и прогностический метод диагностики.

С учетом имеющихся на настоящий день протоколов и клинических рекомендаций нами предложен алгоритм верификации диагноза ОПП недоношенных новорожденных с интеграцией uNGAL в клиничко-лабораторный комплекс (Рисунок 6).

Целью данного алгоритма является своевременное выявление ОПП, основанное на вероятных факторах риска, структурных и функциональных критериях. Поскольку неонатологическая помощь в Российской Федерации представлена различными вариантами структурных подразделений (перинатальные центры, ОРИТН педиатрических стационаров, профильные отделения детской реанимации, специализированные центры и т.д.) важным моментом является диагностика не только с момента рождения, а с момента поступления в ОРИТН. Первым шагом является оценка клинического статуса и анамнез ребёнка. На этом этапе принимается решение о риске развития ОПП у конкретного пациента и назначается комплекс лабораторно-клинического обследования с учетом биомаркеров повреждения почек. При повышении сывороточного креатинина, но нормальном содержании uNGAL в моче возможно дальнейшее наблюдение с последующей оценкой динамики показателей. В случае повышения и креатинина и uNGAL диагноз ОПП становится полностью подтвержденным.



**Рисунок 6.** Алгоритм диагностики и ведения недоношенных новорожденных с

подозрением на ОПП.

Для предупреждения формирования и прогрессирования ОПП в неонатальном периоде рекомендуется проводить предложенную нефропротективную стратегию, основанную на имеющихся отечественных и зарубежных источниках. Наиболее важными моментами профилактики прогрессирования ОПП следует считать:

1. Установление причины ОПП предполагает определение характера патологического процесса – ренальное, преренальное или постренальное.

2. Мониторинг баланса жидкости подразумевает осторожное назначение внутривенных жидкостей, с учетом почечных и внепочечных потерь, склонность к аккумуляции жидкости с целью недопущения прогрессирования гипергидратации.

3. Адекватная нутритивная поддержка на современном этапе не допускает значительного ограничения белковой нагрузки, а также назначения жировых эмульсий. Предпочтение следует все же отдать энтеральному питанию, как наиболее оптимальному способу доставки нутриентов.

4. Разумное применение диуретиков предусматривает использовать данную группу препаратов при наличии гипергидратации и адекватном диурезе. Использование в условиях стойкой олигурии и анурии приводит к аккумуляции препаратов, нарушению их выведения и возникновению побочных реакций, в том числе нефротоксичного характера.

5. Терапия артериальной гипертензии. Предпочтение отдается препаратам из групп блокаторов кальциевых каналов,  $\beta$ -блокаторов и вазодилататоров. Ингибиторы АПФ должны применяться с осторожностью, ввиду возможного негативного влияния на СКФ.

6. Отмена нефротоксичных препаратов или коррекция для недопущения дальнейшего повреждающего действия на почечную ткань. Особое внимание уделяется препаратам, относящимся к аминогликозидам, гликопептидам, карбапенемам, противогрибковым средствам и петлевым диуретикам.

7. Невозможность обеспечить адекватный водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс консервативными мерами должен служить поводом для инициации заместительной почечной терапии. Сохранный диурез не является достоверным критерием адекватности выделительной функции почек у новорожденных, поэтому должен оцениваться в комплексе клинической оценки состояния.

### **Выводы**

1. Диагностика ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ на основе традиционных показателей сывороточного креатинина и темпа диуреза не позволяет осуществить раннюю диагностику этого состояния, что является причиной для поиска другого маркера повреждения почек; достоверное различие между недоношенными детьми с ОПП и без

ОПП по уровню креатинина формируется только к 10-му дню жизни ( $p < 0,05$ ), по темпу диуреза достоверной разницы не выявлено ( $p > 0,05$ ).

2. Уровень NGAL в моче при ОПП достоверно повышается на 3-5 сутки жизни по сравнению с группой детей без ОПП, что позволяет использовать его в качестве раннего маркера повреждения почки ( $221,2 \pm 59,43$  и  $105,92 \pm 25,79$  нг/мл,  $P < 0,01$ ), выявлена более высокая чувствительность и специфичность uNGAL ( $Se = 97,5\%$ ,  $Sp = 95,1\%$ ) по сравнению с уровнем сывороточного креатинина ( $Se = 88,9\%$  и  $Sp = 81,5\%$ ).

3. Частота острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ составляет 42,3% (ДИ 32,8-51,8%), в структуре ОПП на I стадию приходится 77,27% случаев, на II и III по 20,45% и 2,27% соответственно.

4. Перинатальными факторами риска развития ОПП в неонатальном периоде для недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ являются хроническая фетоплацентарная недостаточность – 52,56% ( $p = 0,006$ ), острая гипоксия в родах – 47,43% ( $p < 0,05$ ), угроза прерывания беременности – 23,07% ( $p < 0,05$ ), наличие этих факторов в анамнезе позволяет относить недоношенных новорожденных к группе риска по развитию ОПП.

5. Наличие ОПП у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ ассоциируется с такими состояниями, как: церебральная ишемия, с синдромом угнетения (63,63%,  $p < 0,01$ ), сердечная недостаточность (88,63%,  $p < 0,01$ ), ВЖК 2 и 3 степени (31,81%,  $p < 0,05$  и 11,36%,  $p < 0,01$ ), внутриутробная пневмония (59,09%,  $p < 0,005$ ), дыхательная недостаточность 2 и 3 степени ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ); ведущим клинико-патогенетическим вариантом развития ОПП является гипоксический (67,85%) при этом у 36,4% недоношенных новорожденных выделен смешанный вариант, включающий гемодинамические и интоксикационные механизмы.

#### **Практические рекомендации**

1. Для ранней диагностики ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ рекомендуется определять уровень NGAL в моче при поступлении в ОРИТН, в случае повышения уровня uNGAL выше 135 нг/мл следует считать диагноз ОПП подтвержденным.

2. Для оценки динамики степени повреждения почки целесообразно проводить повторный анализ uNGAL через 7-10 дней с последующей коррекцией терапии.

3. Для более точной диагностики ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ рекомендуется использовать разработанный нами алгоритм, а также программу для ЭВМ «NeoAKI. Определение стадии острого повреждения почек у новорожденных согласно критериям pRIFLE».

4. Для предупреждения формирования и прогрессирования ОПП в неонатальном периоде рекомендуется проводить предложенную нефропротективную стратегию.

### **Перспективы дальнейшего исследования**

Исследование данной темы открывает перспективу повышения доступности заместительной почечной терапии новорожденным детям. Низкая распространенность применения неонатального диализа существует не только в Самарской области, но и по всей территории Российской Федерации. В настоящее время ведется работа по внедрению методик перитонеального диализа, продленной вено-венозной гемофильтрации, дискретного и мембранного плазмафереза в повседневную практику ОРИТН. Другим перспективным направлением является исследование возможности применения биомаркеров в практике детской кардиохирургии. Верификация диагноза непосредственно после кардиохирургического вмешательства делает возможным раннее применение ЗПТ.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Аборин С.В., Баринов В.Н., Катков И.В. Клинический случай проведения перитонеального диализа при острой почечной недостаточности у недоношенного ребенка на фоне внутриутробной генерализованной инфекции [Текст] / Аборин С.В., Баринов В.Н., Катков И.В. // Тольяттинский медицинский консилиум. -Тольятти 2013. -N 5-6. -С.52-56.
2. Аборин С.В., Печкуров Д.В. Перинатальные истоки заболеваний органов мочевой системы у детей [Текст] / Аборин С.В., Печкуров Д.В. //Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им. М.И. Калинина. -Самара 2015. -С 157-158.
3. Аборин С.В., Шустров В.А. Клинический случай интерстициальной легочной эмфиземы лёгких у недоношенного ребёнка с экстремально низкой массой тела [Текст] / Аборин С.В., Шустров В.А. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им. М.И. Калинина. -Самара 2015. -С 277-286.
4. Аборин С.В., Прилепина М.А. Частота и структура острого повреждения почек у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела [Текст] / Аборин С.В., Прилепина М.А. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина. -Самара 2015. -С.4-13.
5. Аборин С.В. Семиотика острого повреждения почек у недоношенных детей [Текст] / Аборин С.В. // Журнал Национальная ассоциация ученых. 9-2 (14) 2015. -С.100-103..
6. Аборин С.В. Диагностика острого повреждения почек у глубоко недоношенных детей в тяжелом состоянии с помощью липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой [Текст] / Аборин С.В. // Аспирантские чтения, 2016. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению». –Самара: ООО «Аэропринт». -2016. -С.143-144.
7. Аборин С.В., Шустров В.А. Применение липокалина-2 для диагностики острого повреждения почек у новорожденных [Текст] / Аборин С.В., Шустров В.А. // Материалы научно-практической конференции, посвященной открытию перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. –Самара. -2016. -С.5-7.

8. Маковецкая Г.А., Баринов В.Н., Баринов И.В., Шарикова Е.А., Моринец П.В., Аборин С.В., Ушакова О.В. Применение дискретного лечебного плазмафереза в терапии новорожденных [Текст] / Маковецкая Г.А., Баринов В.Н., Баринов И.В., Шарикова Е.А., Моринец П.В., Аборин С.В., Ушакова О.В. // Материалы научно-практической конференции, посвященной открытию перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. –Самара. -2016. –С/103-104.

**9. Аборин С.В. Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных: клиническое значение, механизм развития, возможности ранней диагностики [Текст] / Аборин С.В. // Аспирантский вестник Поволжья. -2016. №1-2. -С.44-50.**

10. Аборин С.В., Печкуров Д.В. Острое повреждение почек у недоношенных детей [Текст] / Аборин С.В., Печкуров Д.В. // Материалы XXIII международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». –М. -2016. -С.258-261.

**11. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И. Комплексная характеристика глубоко недоношенных детей на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных по данным сплошной выборки [Текст] / Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И. // Журнал «Практическая медицина». -2017. № 7 (108). -С.119-125.**

**12. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Катков И.В., Баринов В.Н. Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных [Текст] / Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Катков И.В., Баринов В.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2017; 62:(5). -С.49-54.**

13. Аборин С.В. Печкуров Д.В. Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиной в диагностике острого повреждения почек у глубоко недоношенных детей [Текст] / Аборин С.В. Печкуров Д.В. // Аспирантские чтения 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технического развития страны». –Самара: ООО «Офорт». -2017. -С.122-123.

14. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Катков И.В. Верификация острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с помощью липокалина-2 [Текст] / Аборин С.В., Печкуров Д.В., Катков И.В. // Сборник научных работ научно-практической конференции перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. -2017. -С.5-7.

**15.Аборин С.В. Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных. Возможности ранней диагностики [Текст] / Аборин С.В. // Аспирантские чтения 2018. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики», -Самара: ООО «Офорт». -2018. -С.85-86.**

16. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Макулова А.И., Баринов В.Н., Шавкин А.Л., Катков И.В. Острое повреждение почек в практике отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных [Текст] / Аборин С.В., Печкуров Д.В., Макулова А.И., Баринов В.Н., Шавкин А.Л., Катков И.В. // Сборник научных работ научно-практической конференции, посвященной 110-летию СОКБ им. В.Д. Середавина и 100-летию Самарского государственного медицинского университета. -2018. -С.21-23.

17. Аборин С.В., Шорохов С.Е., Козева И.Г., Хохлунов М.С., Бухарева О.Н., Волкова С.В., Щербакова Л.А. Применение продленной вено-венозной гемофильтрации у ребенка с острым повреждением почек в послеоперационном периоде кардиохирургической коррекции

врожденного порока сердца [Текст] / Аборин С.В., Шорохов С.Е., Козева И.Г., Хохлунов М.С., Бухарева О.Н., Волкова С.В., Щербакова Л.А. // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2018. -Т.6. –N.2. -С.87-90.

18. Аборин С.В, Печкуров Д.В., Захарова Л.И. Ранняя диагностика острого повреждения почек у глубоко недоношенных новорожденных с использование мочевого биомаркера NGAL [Текст] / Аборин С.В, Печкуров Д.В., Захарова Л.И. // Наука и инновации в медицине. -2017. –N.4 (8). - С.47-51.

### Список сокращений

АД	-	артериальное давление
БЛД	-	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	-	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПР	-	врожденный порок развития
ГВ	-	гестационный возраст
ДИ	-	доверительный интервал
ЗПТ	-	заместительная почечная терапия
ИАПФ	-	ингибитор ангиотензин-превращающих ферментов
ИВЛ	-	искусственная вентиляция легких
МТ	-	масса тела
НПВС	-	нестероидные противовоспалительные средства
ОМС	-	органы мочевыводящей системы
ОНМТ	-	очень низкая масса тела
ОПН	-	острая почечная недостаточность
ОПСС	-	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОПП	-	острое повреждение почек
ОРИТН	-	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПА	-	плазмаферез
РДС	-	респираторный дистресс синдром
СЗВУР	-	синдром задержки внутриутробного развития
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СН	-	сердечная недостаточность
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ХВУГ	-	хроническая внутриутробная гипоксия
ХФПН	-	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦНС	-	центральная нервная система
ЧБНЛ	-	число больных, которых необходимо лечить
ЭНМТ	-	экстремально низкая масса тела
NCPPAP	-	nasal continuous positive airway pressure
NGAL	-	Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin-2
NTISS	-	Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System
OR	-	odds ratio
sCr	-	сывороточный креатинин