

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

На правах рукописи

Аборин Степан Валериевич

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

14.01.08 — Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Д.В.Печкуров

Самара — 2019

Содержание

Список сокращений	3
Введение	5
Глава 1. Острое повреждение почек в неонатальном периоде (Обзор литературы).	
1.1. Острое повреждение почек, особенности течения в неонатальном периоде. Актуальность и современные представления	15
1.2. Диагностика острого повреждения почек в клинической практике. Традиционные методы и новые возможности	22
1.3. Профилактика прогрессирования острого повреждения почек у новорожденных	35
Глава 2. Материалы и методы исследования.	
2.1. Общая характеристика групп детей	46
Методы исследования	
2.2. Общеклинические методы исследования	50
2.3. Специальные методы исследования	52
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов	53
Глава 3. Результаты и обсуждение	
3.1. Комплексная оценка состояния здоровья недоношенных детей	57
3.2. Комплексный подход к диагностике острого повреждения почек у недоношенных детей	70
3.3. Особенности состояния здоровья недоношенных новорожденных с острым повреждением почек: патологические состояния периода новорожденности, ассоциированные с повреждением почек	91
Заключение	100
Выводы	114
Практические рекомендации	115
Список литературы	117
Приложение 1	146
Приложение 2	147

Список сокращений

АД	–	артериальное давление
АИК	–	аппарат искусственного кровообращения
АлТ	–	Аланинаминотрансфераза
АсТ	–	Аспартатаминотрансфераза
БЛД	–	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	–	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВПР	–	врожденный порок развития
ГВ	–	гестационный возраст
ЗПТ	–	заместительная почечная терапия
ИАПФ	–	ингибитор ангиотензин-превращающих ферментов
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
КОС	–	кислотно-основное состояние
МТ	–	масса тела
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства
ОЗПК	–	операция заменного переливания крови
ОМС	–	органы мочевыводящей системы
ОНМТ	–	очень низкая масса тела
ОПН	–	острая почечная недостаточность
ОПННД	–	отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОПП	–	острое повреждение почек
ОРИТН	–	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОЦК	–	объем циркулирующей крови
ПА	–	плазмаферез
РДС	–	респираторный дистресс синдром
СЗВУР	–	синдром задержки внутриутробного развития

СКФ	–	корость клубочковой фильтрации
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СРБ	–	С-реактивный белок
тХПН	–	терминальная хроническая почечная недостаточность
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
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
IL-6	–	interleukin-6
IL-10	–	interleukin-10
IL-18	–	interleukin-18
KIM-1	–	kidney injury molecule-1
NCPAP	–	nasal continuous positive airway pressure
NGAL	–	Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin-2
NTISS	-	Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System
sCr	–	сывороточный креатинин
α -TNF	–	α tumor necrosis factor

Введение

Актуальность

Распространенность заболеваний мочевой системы у детей имеет тенденцию к росту, а их течение на современном этапе характеризуется рецидивированием и прогрессированием уже в раннем возрасте [Игнатова, 2011]. Структурная незрелость и ограниченные функциональные возможности почек у глубоко недоношенных новорожденных способствуют их вовлечению в патологический процесс при многих заболеваниях и пограничных состояниях [Маковецкая Г.А., 2000].

Комплекс гипоксических и ишемических воздействий неонатального периода на почечную ткань приводит к острому повреждению почек (ОПП) – синдрому стадийного нарастающего поражения почек от минимальной почечной дисфункции и до полной её утраты. У глубоко недоношенных детей частота ОПП достигает 25-96%, приводя к острой почечной недостаточности (ОПН) у 16% [Чугунова О.Л., 2010]. По разным данным показатель летальности от ОПН среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) достигает 61% [Askenazi D.J., 2016].

На данный момент разработано несколько классификаций ОПП. Все они основаны на общих критериях оценки почечной функции: уровень сывороточного креатинина, темп диуреза и скорость клубочковой фильтрации [Bellomo R., 2004].

Существует проблема ранней диагностики ОПП у новорожденных, причинами которой является стертость симптоматики, отсутствие в рутинной клинической практике маркеров ранних стадий ОПП [Чугунова О.Л., 2010]. Это приводит к тому, что диагностика и лечение ОПП осуществляется на стадии уже развившейся почечной недостаточности и глубоких морфологических изменений.

В настоящее время ведется активный поиск дополнительных критериев, которые помогли бы распознать формирующееся ОПП на ранних стадиях. Низкая чувствительность теста на сывороточный креатинин является основной причиной поиска новых возможностей ранней диагностики ОПП. 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 биомаркеру 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 не инвазивным исследованием.

В связи с этим представляется актуальным целенаправленное исследование, направленное на изучение течения профилактики прогрессирования ОПП, а также оценка возможности использования NGAL у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ для ранней диагностики этого состояния.

Проблеме ранней диагностики ОПП у новорожденных посвящены исследования отечественных и зарубежных учёных [Макулова А.И., 2010; Hsu S.N., 2017]. Предложены доступные клинические и лабораторные тесты и предложена классификация ишемической нефропатии у новорожденных. Однако данных критериев недостаточно для ранней диагностики острого повреждения почек, особенно у глубоко недоношенных детей.

Ряд работ посвящен одному из перспективных биомаркеров ОПП – липокалину, ассоциированному с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2/NGAL), позволяющему верифицировать ОПП в ранние сроки (предиктивная диагностика) [Вельков В.В., 2011; Сафина А.И., 2015; Jetton J.G., 2017; Nada A., 2016]. Функцией NGAL является стимулирование пролиферации и дифференцировки поврежденных клеток мочевой системы, в особенности эпителиальных [Wen Y., 2017]. При повреждении структур почечных канальцев

уровень сывороточного и мочевого NGAL возрастают в течение короткого периода времени и находятся в корреляции со степенью тяжести [Dong L., 2017].

Особенность данной работы заключается в попытке пополнить и систематизировать имеющиеся данные по ОПП у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Очевидный дефицит информации в этой области является причиной недостаточной диагностики данного состояния. Работ, посвященных теме неонатального ОПП, в настоящее время недостаточно для досконального понимания проблемы и путей её решения. Изучение возможности применения мочевого NGAL, в качестве раннего маркера повреждения почек, позволит впервые оптимизировать результаты по выявлению ОПП и улучшению исходов заболевания.

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 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 С. 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, направленных на раннюю диагностику и профилактику прогрессирования острого повреждения почек у глубоко недоношенных новорождённых.

Задачи

1. Изучить уровень и динамику в течение 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 клинико-

патогенетические варианты ОПП

6. Разработать алгоритм ранней диагностики и профилактики прогрессирования ОПП у глубоко недоношенных новорожденных, включающий клинико-anamнестические и лабораторно-инструментальные критерии.

Научная новизна

В ходе исследования определена частота и структура по степени тяжести острого повреждения почек у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Впервые показано, что в большинстве случаев ОПП развивается стадийно, с минимальных проявлений, что обуславливает актуальность ранней диагностики этого состояния. Определены клинико-патогенетические варианты в раннем неонатальном периоде, приводящие к развитию ОПП.

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 участие ОПП в их течении и исходе.

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.

На основании проведенного исследования выявлена возможность диагностики ОПП до клинических проявлений и значительного снижения СКФ. Изучена и доказана диагностическая ценность uNGAL как раннего маркера ОПП у глубоко недоношенных новорожденных, обосновано его использование при начальной стадии ОПП.

Разработана тактика профилактического ведения недоношенных новорожденных с ОПП, предупреждающее дальнейшее прогрессирование повреждения почечной функции.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты данного исследования могут быть использованы в практической работе ОРИТН для определения групп риска по развитию 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.

Разработанный алгоритм диагностики и терапии ОПП будет способствовать улучшению прогноза и уменьшению риска исхода в хроническую болезнь почек в старших возрастных группах. Данный алгоритм может быть включен в клинические рекомендации диагностики и лечения нефропатий у новорожденных для врачей неонатологов и реаниматологов.

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. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов исследования; выбран объект исследования и подобран комплекс современных методов исследования. 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.

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.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях и Конгрессах: «Детский врач. Инновации. Наука. Практика» (Самара 2016); «Мы и наши дети» (Самара 2016); «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, 2019), Общероссийской конференция с международным участием «FLORES VITAE. Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Москва 2018), V Евро-азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург 2018 г), областных неонатологических конференциях и круглых столах.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, факультетской педиатрии, детских инфекций, акушерства и гинекологии №1, акушерства и гинекологии ИПО «20» декабря 2018 года.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в повседневную клиническую работу ОРИТН Самарского областного перинатального центра и педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д.Середавина в форме комплексного алгоритма ранней диагностики и профилактики прогрессирования ОПП.

Полученные в ходе работы данные внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней при преподавании раздела «неонатология», с включением соответствующих данных в учебно-методические комплексы.

Личное участие автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах работы: анализ литературы по исследуемой проблеме, составление дизайна исследования, постановка цели и задач, выбор методов, оформление публикаций по результатам исследований. Иммунологические и биохимические исследования полностью выполнены автором. Диссертантом сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

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).

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.

Публикации по теме диссертации

Автором опубликовано 18 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Получено свидетельство о государственной регистрации на программу для ЭВМ №2018615959 «NeoAKI». Определение стадии острого повреждения почек у новорожденных согласно критериям RIFLE (Приложение 1).

Структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем работы составляет 158 страниц текста и включает 22 таблицы, 20 рисунков и 2 приложения.

Глава 1. Острое повреждение почек в неонатальном периоде (Обзор литературы)

1.1. Острое повреждение почек, особенности течения в неонатальном периоде. Актуальность и современные представления

Острое повреждение почек (ОПП) – понятие, пришедшее на смену используемому более 50 лет термину «острая почечная недостаточность». Причинами такой замены являются накопление научных знаний о патофизиологии дисфункции почек и необходимость унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести этого состояния [2,11,33].

В 2002 г. группой экспертов под названием Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) была разработана и предложена концепт-модель ОПП и создана система стратификации тяжести, которая стала именоваться RIFLE. Аббревиатура RIFLE обозначает три стадии ОПП по нарастанию тяжести почечной дисфункции: «R» - Risk, «I» - Injury, «F» - Failure. Стадии R, I и F определяются на основании динамических изменений уровней креатинина сыворотки и/или темпа мочеотделения за определенный промежуток времени. Стадии «L» - Loss и «E» - End-stage renal disease определяются на основании оценки длительности утраты почечной функции [24,25]. Цель данной классификации – стандартизация выявления ОПП, но не определение причины заболевания [41].

Распространенность ОПП в общей популяции составляет около 0,25%, что сопоставимо с показателями заболеваемости инфарктом миокарда [68]. При этом она постоянно повышается. ОПП является немаловажной причиной возникновения терминальной почечной недостаточности (тХПН) и менее тяжелых стадий хронической болезни почек (ХБП). Несмотря на продолжающееся усовершенствование технологий – в первую очередь, методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) – существенного изменения в результатах терапии ОПП не происходит [70]. Показатель летальности при

тяжелом течении ОПП среди взрослых достигает 70% и более [137,188]. Терапия ОПП требует существенных материальных затрат. Все перечисленное заставляет рассматривать ОПП как одну из важнейших медико-социальных проблем.

Причина, по которой была разработана концептуальная модель ОПП с заменой устоявшейся терминологии, имеет очень важные основания. Одним из таких оснований послужило накопление научных данных о том, что даже кратковременное транзиторное повышение уровня креатинина в сыворотке крови коррелирует со значительным увеличением длительности пребывания больного в стационаре и достоверное увеличение смертности [17,24]. Такое повышение наблюдается как в раннем, так и отсроченном периоде заболевания. При этом летальный исход не всегда связан с «почечными» причинами [25,41]. Это позволило сделать предположение, что существует множество сложных патогенетических связей, объединяющие нарушения функции не только почек, но и других жизненно-важных органов [48,204].

Данные представления стали основой предложенной в дальнейшем концептуальной модели ОПП, которая предусматривает развитие нарушения функции органа и переход от «нормы», до вероятного летального исхода, при наличии этиологического и предрасполагающих факторов. Переход осуществляется через ряд стадий, некоторые из них являются потенциально обратимыми. Концептуальная модель ОПП отражает стадийный характер формирования и его связи с развитием осложнений со стороны других систем или проявлений ОПП [137].

Определяется ОПП как многокомпонентный сложный синдром, характеризующийся быстрым нарастанием концентрации креатинина: от незначительно повышенных уровней до собственно острой почечной недостаточности (ОПН) [33,52,188,190,191].

В соответствии с универсальностью критериев RIFLE и особенностей становления почечных функции у новорожденных и, особенно, недоношенных детей Аксан-Арикан и соавт. в 2007 г [149] предложили классификацию,

названную – pRIFLE модифицированную для педиатрии, в которой критерии отличались в определении клиренса креатинина по формуле Schwartz (Таблица 1) [88,150,167].

Стоит отметить, что в нескольких исследованиях в области педиатрической кардиохирургии, частота ОПП в послеоперационном периоде составляет более 42%, с потребностью в ЗПТ у 1-17% пациентов. Результаты использования критериев pRIFLE для оценки состояния и прогнозирования ОПП были удовлетворительны для практической деятельности [47,53,117]. В исследовании, проведенном Zappitelli M. и соавторами (2008) [45], было выявлено, что при проведении кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде риск развития ОПП составлял 64% [56,78,83].

В неонатологической интенсивной терапии ОПП зачастую ассоциировано с полиорганной недостаточностью. Следует понимать, что ОПП это не просто итог патологических процессов в организме ребенка или маркер тяжести течения болезни. ОПП само по себе приводит к многочисленным патологическим ответам, которые проявляются в нарушении функционирования органных систем, что в конечном итоге проявляется в виде синдрома полиорганной недостаточности [168]. При ОПП увеличивается экспрессия про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, таких субстанций как IL-6, IL-10, α -TNF, эндотелин и т.д. Нарастание концентрации данных веществ в сыворотке крови приводит к многочисленным неблагоприятным эффектам [69]. К ним относится нарушение проницаемости барьера кишечной стенки для бактериальных токсинов, кишечной микробиоты. Это способствует формированию септического процесса, который зачастую является непосредственной причиной смерти пациента [123].

Большинство исследователей фокусируют внимание на изучении сепсиса, как причины ОПП, однако в настоящее время появляются работы по проблеме сепсиса, как осложнения ОПП [128].

Кроме того, повышенная экспрессия противовоспалительных цитокинов приводит к угнетению эритропоэза, что в сочетании с воздействием других

факторов (кровотечение, гемолиз, гемодилюция, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов и коагулопатии) приводит к формированию анемии [140].

Осложнения ОПП на центральную нервную систему связаны с гипергидратацией, нарушениями электролитного гомеостаза и проницаемости гемато-энцефалического барьера, что приводит к отёку мозговой ткани и развитию церебральной недостаточности [55].

Перегрузка жидкостью является существенным, но не единственным фактором в патогенезе интерстициального отёка легких [91]. Даже в отсутствии гипергидратации за счёт увеличения проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера по отношению к альбумину происходит увеличение объема жидкости в интерстиции легочной ткани и экссудация жидкости в просвет альвеол [33,82]. Клиническая презентация этого процесса представлена в виде острого респираторного дистресс синдрома. Помимо этого в миокарде под действием противовоспалительных цитокинов развиваются апоптотические процессы и, как следствие, сердечная недостаточность [116,176].

Таким образом, ОПП представляет собой мультисистемный процесс, оказывающий дистанционное влияние на все органы и системы [219]. В патогенетическом процессе системных нарушений при ОПП нарастание уремических токсинов играет не ведущую роль. В результате экспрессии противовоспалительных и провоспалительных субстанций, нарушение функций ионных каналов клеточных мембран, угнетения клеточного метаболизма развивается дисфункция клеток и их гибель по апоптотическому механизму [57]. Описанный патофизиологический сценарий в клинике проявляется синдромом полиорганной недостаточности, существенного фактора увеличения летальности в отделениях интенсивной терапии. Кроме этого, морфофункциональная незрелость, особенно это касается недоношенных детей, создает предрасположенность для развития ОПП. Особенно это касается таких состояний, как обструктивные уropатии, тяжелые неонатальные инфекции, гипоксические состояния, а также нарушения, требующие проведения

реанимационных мероприятий [66]. Важное значение уделяется применению лекарственных средств, способных индуцировать возникновение ОПП, таких как антибактериальные и противомикотрические препараты и нестероидные противовоспалительные средства, рентген-контрастные вещества [43].

Новорожденные дети в критическом состоянии часто страдают от тяжёлых гипоксически-ишемических воздействий и находятся в группе высокого риска развития острого повреждения почек [63,67].

Гипоксия вызывает в организме ответные реакции со стороны желез внутренней секреции (гиперальдостеронизм, повышение продукции ренина, катехоламинов и антидиуретического гормона и др.), которые в итоге приводят к вазоспазму и нарушению перфузии внутренних органов, и, соответственно почек [71]. Также на тяжесть течения ОПП влияют метаболический ацидоз, гипо и гиперкоагуляция, анемия. Данные состояния, как правило, сопровождают тяжелую гипоксию [76].

Несколькими исследованиями было продемонстрировано, что церебральная ишемия является одной из важных причин развития ОПП у новорожденных в 30-40% случаев [1,8,11,151].

Снижение почечного кровотока характерно также для септического процесса [4]. Гипоперфузия почек и вазоконстрикция гломерулярного кровотока сочетаются с нарушением адекватной перфузии и доставки кислорода, прежде всего, кортикальному слою почки. В результате этого сочетания происходит неизбежное повреждение проксимальных канальцев. Эпителий канальцев гибнет и дистрофирует, что сопровождается выраженным интерстициальным отеком паренхимы, за счет утечки ультрафильтрата из просвета канальцев в интерстиций и возникновением анурии [23,35]. Другой опасной причиной является тромбоз почечных артерий, который может развиваться вследствие введения гиперосмолярных растворов в пупочную артерию, а также резкой и значительной убыли массы тела, септицемии. Последствием тромбоза в бассейне почечных артерий может являться гибель всей паренхимы почки [152].

Частота ОПП среди новорожденных по данным разных авторов варьируется от 8% до 24% [39]. Другими исследованиями продемонстрировано, что недоношенные новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (менее 1500г) страдают ОПП гораздо чаще [46]. Исследователи данной проблемы подчеркивают, что частота неонатального ОПП в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных, при этом 34,5/1000 среди пациентов ОРИТН [77]. По общемировым данным каждый третий (34%) новорожденный с ОПП является недоношенным, а летальность при ОПП среди недоношенных новорожденных составляет около 31% [101]. У новорожденных в группе с ОНМТ и ЭНМТ при рождении заболеваемость ОПП достигает 18%. Другими словами, практически каждый пятый новорожденный из этой группы в той или иной степени будет страдать от нарушения экскреторной функции почек [105]. По данным других исследователей, смертность по причине ОПП в ОРИТН колеблется от 10 до 61%. Такой широкий диапазон частоты встречаемости ОПП в неонатальной популяции может быть обусловлен недостатком единства в наших подходах к диагностике данного состояния [197].

Прогноз при ОПП зависит во многом от причины, вызвавшей снижение почечной функции, от адекватности и своевременности начала терапии. Факторы неблагоприятного прогноза: сепсис, ОПП после операции на сердце, полиорганная недостаточность, позднее начало ЗПТ; гипотензия и потребность в вазопрессорной терапии; потребность в проведении ИВЛ, тяжелый отек мозга, легких, ранний возраст больного, ОПП в стадии F (Failure) по pRIFLE [114,164].

Данные по новорожденным, получавшим ЭКМО: общая летальность составила 27,4%. При этом отмечалось развитие ОПП у 19% среди погибших. В свою очередь среди выживших частота ОПП составляла лишь 3,9 % [54,213]. Это подчеркивает важное влияние ОПП на общую тяжесть состояния пациента.

Новорожденные, перенесшие ОПП с развитием тубулярного некроза, примерно в 40% случаев имели нарушение функций почек в течение первого года жизни [232]. Переход в хроническую почечную недостаточность (ХПН) у

детей без врожденных пороков развития происходит редко, но по данным зарубежных авторов до 11% реконвалесцентов имеют высокий риск хронизации процесса почечной дисфункции. При развитии острого кортикального некроа около 50-70% детей впоследствии развивают ХПН [90,92,129,148].

На сегодняшнее время существуют проблемы в диагностике ОПП в отделениях реанимации [29,39].

В периоде новорожденности встречаемость ОПП, требующей проведения заместительной почечной терапии, составляет 1:5000 живорожденных [14]. Однако, в настоящее время этот показатель требует пересмотра в многоцентровых исследованиях. В большинстве случаев (85%) случаев ОПП обусловлено преренальными причинами, на втором месте (12%) — поражением непосредственно почечной паренхимы (ренальные причины), на обструктивные уropатии приходится около 3% случаев [15,35]. Как уже упоминалось, важную роль в развитии ОПП играют лекарственные препараты, широко используемые в современной работе отделений, оказывающих помощь новорожденным детям, таких как: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), аминогликозидовы, петлевых диуретиков, гликопептиды, ингибиторов АПФ и некоторые другие [22,46,60].

В 2013 году Zaccaria Ricci и Claudio Ronco предложили модифицировать имеющуюся классификацию с учетом особенностей неонатального периода, получившую название nRIFLE. Авторы предложили считать адекватным темп диурез, когда он превышает 1,5 мл/кг/час [40]. Однако в настоящее время не достигнуто соглашение по поводу правильной интерпретации критерия креатинина для шкалы nRIFLE.. Учитывая все особенности почек, характерные для неонатального периода, группа экспертов в 2011 году предложила адаптацию шкалы AKIN для новорожденных [62,189].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость использования единой классификации и подходов к диагностике ОПП у новорожденных детей. В большинстве случаев диагностика развивающейся ОПП происходит с

некоторым запозданием. В настоящее время в арсенале диагностики отсутствуют специфические тесты и индикаторы ранних стадий повреждения почек, а изменения в таких рутинных показателях, как мочевины и креатинин могут быть расценены как транзиторные [192,208].

Раннее выявление ОПП у новорожденных детей позволит врачам оптимизировать и улучшить исходы при лечении пациентов. А добиться этого можно будет путём своевременного изменения жидкостного режима, снижением концентрации калия в парентеральном питании, урегулированием дозы или частоты использования нефротоксических препаратов и назначением адекватной терапии. В связи с этим сейчас во всём мире проводятся исследования по поиску более точных маркёров ранней диагностики ОПП для данной категории пациентов.

1.2 Диагностика острого повреждения почек в клинической практике: традиционные методы и новые возможности.

Диагноз ОПП устанавливается на основании анамнеза, а также характерных клинических и лабораторных данных. Верификация данного состояния трудна, так как проявления могут быть не только явными, но и субклиническими, а также быть замаскированы симптомами сопутствующих заболеваний [177].

В настоящее время существует ряд критериев, на основании которых можно предположить повреждение почек у новорожденного ребёнка. Большое значение имеет семейный анамнез [5,6]. Необходимо выяснить возраст родителей, течение беременности, характер питания, образ жизни, прием лекарственных препаратов до и во время беременности, вредные привычки, характер работы родителей, особенности родов. Семейный анамнез позволяет выделить наследственный характер заболевания или предрасположенность к таковому [16]. Во время осмотра врачу следует обратить внимание на наличие признаков жидкостной перегрузки, нарастание размеров живота, задержку мочи и дизурические расстройства.

По данным биохимических и клинических анализов крови и мочи можно обнаружить мочевой синдром в виде бактериурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, протеинурии, цилиндрурии, а также наличие изменений мочевого осадка, смещение pH мочи с кислой на щелочную [28]. Возможно выявление воспалительной реакции крови в виде нейтрофилеза, лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, увеличение нейтрофильного индекса, увеличение СОЭ [38]. Оценка биохимических показателей может выявить нарастание продуктов азотистого обмена и дисэлектrolитемии (изменение уровня калия, натрия, кальция и фосфора), увеличение С-реактивного белка [73].

При ультразвуковом исследовании почек обращается внимание на размер и положение органа, структуру паренхимы, ширину чашечно-лоханочной системы. Последствия острой гипоксии может быть визуализировано как повышение эхогенности в области коркового или мозгового слоев [3,181]. Усиление эхогенности пирамид может быть следствием ишемического поражения мозгового слоя почек в результате перенесенной тяжелой асфиксии [12,13]. Ультразвуковая диагностика помогает провести морфологическую оценку состояния почек у детей, однако ряд изменений имеют неспецифические и сходные морфологические проявления. Необходима оценка всего комплекса обследований, включающая анализ клинических проявлений, результаты лабораторных и инструментальных методов, которые позволяют верифицировать диагноз ОПП [28]. УЗИ может использоваться в качестве скрининга, способом исключения тяжелой нефрологической патологии (мультикистозной деформации, поликистоза почек, гидронефроза и мегауретера) всем новорожденным детям, в анамнезе которых имеются указания на перенесенную гипоксию, асфиксию и реанимационные мероприятия в неонатальном периоде [75,162]. Отделения реанимации новорожденных, как правило, оснащены портативными аппаратами УЗИ для оперативного обследования. Однако, необходимо наличие аппаратуры для ультразвукового исследования экспертного уровня, для осуществления более детальной диагностики в тяжелых случаях.

Определение уровня выделения с мочой ферментов перспективно для диагностики преимущественно заболеваний почек, так как основным источником ферментурии является эпителий почечных канальцев, влияние же других причин незначительно [21]. При повреждении различных участков нефрона увеличивается проницаемость клеточных мембран и разрушаются клетки, что в свою очередь вызывает выделение разных ферментов из клеток в мочу [30]. Определение активности этих ферментов в моче позволяет оценить степень повреждения компонентов нефрона, уточнить преимущественную локализацию патологического процесса и судить о возможном прогнозе заболевания [87,184].

Так называемые транзиторные состояния, встречающиеся у новорожденных детей, связаны с постнатальной адаптацией, проявляются на уровне почек в виде мочевого синдрома. Транзиторная олигурия возникает по причине недостаточного поступления жидкости в организм и становления лактации у матери. Данное состояние встречается в первые трое суток жизни у большинства здоровых новорожденных [13]. Транзиторная протеинурия, проявляющаяся увеличением содержания белка в моче является следствием высокой проницаемости почечных клубочков, канальцев, капилляров для плазменных белков. Транзиторные состояния у новорожденных, в большинстве случаев, купируются к концу раннего неонатального периода. При наличии коморбидного фона и тяжелых повреждающих факторы у новорожденного ребенка происходит срыв механизмов адаптации новорожденного, тогда на фоне транзиторных состояний развивается нефропатия [26,27].

Таким образом, все транзиторные состояния, возникающие в неонатальном периоде, могут стать основой формирования патологического процесса. При сохранении у новорожденного старше семи суток жизни признаков переходных состояний необходимо рассматривать их как патологические. Требуется проведение дополнительного обследования с целью установления характера нефропатии и выбора тактики лечения [36,40].

Следовательно, любой патологический процесс в перинатальном

периоде способен оказывать влияние на работу мочевыводящей система. В то же время, низкая специфичность клинической симптоматики, а также ограниченность информативности применяемых методов обследования новорожденных детей существенно затрудняет своевременное выявление почечной дисфункции в неонатальном периоде [43,49]. Последствием запоздания диагностики является развитие тяжелых стадий ОПП, сопровождающихся прекращением мочеотделения, выраженной гипергидратацией и угрожающими нарушениями гомеостаза [75,79].

В настоящее время для диагностики ОПП в повседневной работе большинства учреждений используется определение содержания креатинина в сыворотке крови, а также темп диуреза, выражаемый в мл/кг/час [81,161]. С точки зрения практической работы ОРИТН, точно судить о точном количестве выделяемой мочи не всегда возможно, так как не всегда у новорожденных, даже в условиях реанимации используется мочевого катетер. Кроме того, под понятием олигурия неонатологи обычно подразумевают ситуацию, когда в 48-72 часа жизни темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч, а до конца 1-й недели менее 1 мл/кг/ч [101,115]. Однако, исследователями Jetton и Askenazi в 2012 году продемонстрировано, что темп диуреза у новорожденного менее 0,5 мл/кг/ч является нечувствительным критерием ОПП, по причине того, что в 60% случаев характер течения ОПП является «неолигурическим» [76,77]. А диурез новорожденного менее 1 мл/кг/ч следует интерпретировать как склонность к олигурии [64,136,138].

По мнению Zaccaria Ricci, Claudio Ronco и Matteo Di Nardo опубликованному в 2014 году систематическом обзоре посвященному проблеме неонатального ОПП, диурез у новорожденных допустимо считать нормальным только тогда, когда он превышает 1,5 мл/кг/час [189,192,194]. Пациенты с меньшими значениями темпа диуреза должны обратить на себя внимание врача в плане риска развития ОПП,

Важным разделом возрастной физиологии является изучение роли гестационной незрелости почек, и особенности ее функционирования [42]. У

недоношенных новорожденных уровень креатинина в сыворотке крови в течение первых 48-96 часов жизни повышается. Далее происходит постепенное снижение креатинина до 0,4 мг/дл ко 2-3 неделе постнатальной жизни. Предположительной причиной этого явления принято считать повышенную тубулярную реабсорбцию креатинина [80]. Кроме того, остается дискуссионным вопрос о нормативных границах для недоношенных новорожденных разных сроков гестации. Показательным является ретроспективное исследование трех групп недоношенных детей, в котором в первую группу включены дети с ГВ 24-27 недель, во вторую – 28-29 недель и в третью – 30-32 недели. Креатинин сыворотки составлял: 1,6, 1,1 и 1,0 мг/дл соответственно. Также было указано, что уровни креатинина, превышающие указанные критические значения (2,06; ДИ 1,26 –3,36), были достоверно ассоциированы с повышением летальности в течение двух лет [95]. Авторы указывают, что нарастание уровня сывороточного креатинина не информативно в отношении определения момента наступления ОПП и в отношении корреляции с тяжестью клубочкового или канальцевого поражения [118]. Связано это обстоятельство с несколькими причинами.

Известно, что молекулы креатинина ввиду своей небольшой молекулярной массы свободно фильтруются в почечных клубочках. Мы можем рассчитать скорость фильтрации исходя из его концентрации, но этот показатель не будет отражать эффективность экскреторной функции почек, поскольку креатинин активно секретруется клетками проксимальных канальцев [172]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) будет сопровождаться повышением фракции креатинина, секретиремого канальцами в ультрафильтрат, это приводит к ложно завышенным значениям СКФ примерно на 10-40% по сравнению экзогенными маркерами (инулин, иогексол и др.) [97,141].

Кроме этого, результат биохимического исследования сывороточного креатинина находится в зависимости от применяемого метода (Яффе или энзиматического), имеющих отличия в своей точности. Известно, что реакция

Яффе дает интерференцию при наличии у ребенка гипербилирубинемии, триглицеридемии, что приводит к завышению показателей СКФ. Энзиматический метод более предпочтителен [104].

Лабораторное определение уровня сывороточного креатинина должно производиться с использованием методов, имеющих калибровку, стандартизованную к эталонному методу измерения IDMS (масс-спектрометрия с изотопным разбавлением isotopic dilution mass spectrometry) и соответствующий сертификационный код NIST. Для креатинина этот код NIST SRM 967. Если уровень креатинина определяется с помощью метода Яффе на фотометре без калибровки IDMS, то уровень сывороточного креатинина, как правило, на 26,7 мкмоль/л выше, чем определяемый энзиматическим методом или методом со стандартизацией IDMS. Это обстоятельство может быть причиной неадекватной оценки уровня сывороточного креатинина клиницистом и зависит от лабораторной службы. Для корректной оценки показателя следует уточнить в лаборатории кодировку стандартизации для применяемого метода определения креатинина [159].

В повседневной практике сбор суточной мочи у пациентов ОРИТН для прямого определения клиренса креатинина применяется редко, поскольку занимает много времени и является недостаточно точным по сравнению с клиренсом по экзогенному маркеру [178].

Отличительной особенностью новорожденных, в особенности это касается недоношенных детей, является факт, что сывороточный креатинин в течение первых 48-72 часов после рождения отражает в большей степени уровень креатинина в сыворотке крови матери [96,120,125]. Имея молекулярную массу всего лишь 113 Дальтон, беспрепятственно проникает через плацентарный барьер. Другим примером является то, что у детей старше 2 лет уровень креатинина возрастает по мере роста тела и увеличения мышечной массы, однако при этом средние значения СКФ, определяемые с помощью экзогенного маркера, сохраняются на том же уровне около 104 мл/мин/1,73м². Для оценки экскреторной функции у новорожденных

необходима корректировка значения референтных границ, связанная с возрастом. Важно помнить о том, что множество факторов, таких как белковая диета, снижение мышечной массы, нарушения питания, печеночной дисфункции и при некоторых других патологических процессах уровень креатинина может изменяться независимо от СКФ, не отражая ее реальных значений [141,156].

Неоднократно продемонстрировано, что клинически значимое повышение уровня креатинина сыворотки происходит, когда 25-50% массы действующих нефронов уже не функционирует. То есть, ориентирование на уровень креатинина не позволяет зафиксировать снижение экскреторной функции почек до момента, пока патологический процесс не установится окончательно. При этом теряется около 2-3 дней для начала ЗПТ [22,196,199,200,205].

Резюмируя вышесказанное можно заключить, что уровень креатинина сыворотки и темп диуреза у новорожденных в условиях ОРИТН не позволяют своевременно заметить наступление ОПП и обладают необходимой чувствительностью и специфичностью для оперативного изменения терапевтических мероприятий [84,116]. Являясь, прежде всего показателями функционального нарушения, данные критерии не могут считаться ранними маркерами ОПП. Всё это должно учитываться в комплексе клинικο-лабораторной оценки состояния ребенка [195].

Существуют определенные сложности в интерпретации значений СКФ у новорожденных. К сожалению, снижение СКФ не сопровождается пропорциональным нарастанием креатинина в сыворотке. Вариативность значений СКФ в популяции новорожденных весьма высока, что в некоторой степени объясняется такими факторами, как ГВ, вес при рождении, постанатальный возраст, применение фармацевтических препаратов и факторы, влияющие на точность метода Яффе [113].

В качестве скринингового метода определение креатинина будет ограничено у пациентов с фактически субнормальной СКФ, так как при этом

уровень креатинина вероятно будет находиться в нормальном диапазоне. Это, в определенной степени, ограничивает применение расчета СКФ по креатинину для объективной оценки ренальной дисфункции у новорожденных и недоношенных детей. [136]. Для оценки СКФ по клиренсу креатинина у детей применяется расчет с помощью формулы Шварца (Schwartz GJ). Эта формула дает приемлимое соответствие расчетных значений, с показателями, определенными по экзогенным маркерам у детей с нормальным весом и с нормальной или незначительно сниженной почечной функцией. Но при снижении ренальной функции от умеренного до тяжелого - эта формула дает ложно завышенные значения СКФ относительно истинных [199].

Модифицированная формула Шварца позволяет оценить СКФ, основываясь на уровень сывороточного креатинина, определенный по методу Яффе. Расчет СКФ, основанный на уровне сывороточного креатинина по энзиматическому методу, также показывает завышенные значения СКФ [170]. Для уточнения СКФ был предложен вариант формулы Шварца, при использовании энзиматического метода изменения уровня креатинина сыворотки

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = (0,413 x рост (см)) / креатинин сыворотки (мг/дл),

Эта формула продемонстрировала приемлимую точность при сравнении с клиренсом экзогенных маркеров у детей с нормальной функцией почек [45]. По рекомендациям сообщества United States National Kidney Disease Education Program (NKDEP) – модифицированная формула Шварца является наиболее оптимальной формулой расчета СКФ по креатинину в педиатрии [199].

Итак, особенности физиологии почек, характерные для новорожденных детей, не позволяют нам своевременно зафиксировать дебют ОПП в первые сутки жизни с помощью традиционных методик. [30,39,65,193,221,229].

В связи с этим, сейчас во всём мире проводятся исследования по поиску более точных маркёров ранней диагностики ОПП у новорожденных для данной категории пациентов [10,44]. Поиск новых биомаркёров ОПП быстро

развивается наряду с достижениями в области современных технологий. Обширные научные исследования в течение последнего десятилетия были направлены на открытие и проверку многочисленных биомаркёров ОПП (в настоящее время более 28) [72].

Чтобы называться ранними биомаркёрами ОПП и использоваться в практическом здравоохранении, необходимо соответствие некоторым требованиям. А это – малоинвазивность метода диагностики и возможность оценки по полученным данным: риска развития ОПП; тяжести патологического процесса; длительности необходимой терапии; динамики нарушения функций почек [202,203].

В последнее время ведётся активное изучение мочевых биомаркеров ОПП на основе применения функциональной геномики и протеомики человека, которые проверены на созданных моделях ОПП у животных. У взрослого населения эти показатели являются как диагностически, так и прогностически значимыми для определения ОПП различной этиологии. По результатам ROC–анализа этих биомаркёров, данные параметры обладали хорошей диагностической ценностью (AUC в пределах 0,7-0,74) при определении ОПП [31,44,51,86].

Имеющиеся на сегодняшний день публикации исследований указывают на важную роль некоторых белков в моче, рассматриваемых в качестве биомаркёров острого повреждения почек, которые могли бы помочь в наиболее ранний срок верифицировать ОПП, чтобы своевременно применить лечебные и профилактические мероприятия по предупреждению развития хронической болезни почек [17,33].

Перспективным и активно развивающимся направлением изучения диагностики ОПП является исследования белка под названием NGAL.. NGAL (Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или липокалин-2) первоначально был определен и описан как компонент специфических нейтрофильных гранул. NGAL обладает небольшой молекулой, массой 25кДа, состоит из 178 аминокислот [108,145].

Впоследствии была доказана способность NGAL экспрессироваться и в других клетках организма человека, в частности, в адипоцитах, респираторном эпителии, гепатоцитах, клетках канальцевого эпителия и некоторых других. Синтез данного белка, в том числе и клетками проксимальных канальцев, стимулируется при воспалении. По мнению Р. Devarajan этот маркер можно назвать «ренальным тропонином». – по аналогии с тропониновым тестом [100]. При развитии ОПП уровень NGAL в моче повышается так же быстро, как и уровень тропонинов в крови при остром инфаркте миокарда. При повреждении почек, индуцированном искусственным кровообращением, токсическим воздействием, повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев приводит к резкому повышению концентрации NGAL в моче и сыворотке [74,85].

Физиологическая роль NGAL определяется тем, с какими молекулами он связывается. Свободный NGAL быстро связывает внутриклеточное железо, что ведет к подавлению процессов пролиферации и индукции апоптоза. NGAL, связанный с сидерофорами и железом, активирует внутриклеточный транспорт железа, что наоборот, повышает пролиферацию и эпителиальную трансформацию. Непосредственная функция NGAL заключается в стимулировании пролиферации подвергшихся повреждению клеток канальцевого эпителия и противодействие бактериальному росту (то есть, обладает бактериостатическими свойствами) [126,131].

Экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов в биологических средах организма. Первый называется системным и определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови. При повреждении почек повышается синтез вещества во всех тканях организма, что, как считается, принимает участие в запуске природного механизма защиты почек и определяется цитопротективными свойствами NGAL [102]. Повышение концентрации NGAL в сыворотке крови обусловлено накоплением вследствие снижения фильтрационной функции почек, так и возросшей реабсорбцией данного белка в проксимальных канальцах, которая осуществляется по

механизму мегалин-опосредованного эндоцитоза, обеспечивая рециркуляцию NGAL. Второй пул называется мочевым и обусловлен увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под действием повреждающего фактора [182,183,224].

При ОПП уровень NGAL в сыворотке постепенно возрастает пропорционально тяжести патологического процесса. В то же время повышается синтез NGAL в гепатоцитах, альвеоцитах, и клетках иммунной системы. При этом в сыворотке повышается уровень s-NGAL (s-serum, сывороточный), который подвергается реабсорбции в проксимальных канальцах. Функция s-NGAL заключается в ограничении и уменьшении тяжести повреждения клеток проксимальных канальцев [134,154].

В свою очередь, функция u-NGAL (u-urinary), образующегося непосредственно в почках при развитии ОПП заключаются в бактериостатическом воздействии на мочевыделительный тракт и стимулирование пролиферации подвергшихся повреждению, которые обычно гибнут путем апоптоза. Рядом исследований продемонстрировано, что при повреждении канальцев происходит резкое нарастание NGAL в сыворотке в 7-16 раз от нормы, и «драматическое» повышение концентрации NGAL в моче в 25-1000 раз. Измерение s-NGAL и u-NGAL может дать специфичную, прогностическую и своевременную информацию о наступлении у пациента ОПП [228,233].

NGAL – является наиболее изучаемым в настоящее время биомаркером ОПП. Первые исследования были выполнены в педиатрии, у детей после кардиохирургических вмешательств. Была показана диагностическая ценность NGAL в качестве предиктора развития ОПП в послеоперационном периоде вмешательства с применением искусственного кровообращения. [225,226,227]. По данным метаанализа 2009 г, в который были включены 19 исследований (n=2538 человек), проходивших в восьми разных странах, сделан вывод о диагностической пользе определения уровня NGAL в сыворотке и в моче для раннего ОПП. Также было показано, что метод обладает весьма высокой

чувствительностью (95%) и специфичностью (95%) в отношении диагностики ОПП, а также имеется возможность прогнозировать потребность в применении заместительной почечной терапии [32,44]. Среди многочисленных субстанций, являющихся потенциальными биомаркерами ОПП, именно NGAL считается наиболее ценным и чувствительным показателем [93,99].

Нормативные значения уровня NGAL в моче для новорожденных составляют 5,2-137,4 нг/мл; В исследованиях, посвященных изучению NGAL у недоношенных детей, авторы сделали заключение, что референтные уровни u-NGAL у недоношенных новорожденных ОНМТ и ЭНМТ сходны с таковыми для детей и взрослых [102,131,145].

По результатам исследования Mishra (2006), NGAL является одним из наиболее надежно индуцированных белков в почках после экспериментального ишемического или нефротоксического повреждения почки. Исследования, проведенные на сегодняшний день, продемонстрировали более высокую корреляцию повышения уровня NGAL в моче и/или крови с развитием ОПП в различных клинических ситуациях, например, после операции на сердце, в критических состояниях, при сепсисе, при рентген-контрастных нефропатиях, после трансплантации печени, чем другие клинико-лабораторные данные [155,163,165,185].

Преимущество метода определения мочевого NGAL заключается в том, что его уровень нарастает быстро, на 1-2 дня раньше, чем начинается эскалация уровня креатинина, а также позволяет судить о тяжести развившейся дисфункции. Сывороточный и мочевой уровень NGAL имеют сопоставимую диагностическую значимость. Это означает, что возможно использование биомаркера в моче, не прибегая к излишним заборам крови, что является важным преимуществом при работе с недоношенными новорожденными с ОНМТ и ЭНМТ [214,215,218].

В одном из имеющихся исследований среди недоношенных новорожденных ($ГВ \leq 37$ недель) у 34% детей, перенесших асфиксию в родах, имели достоверно более высокий уровень s-NGAL в пуповинной крови 122,5

нг/мл против 24,3 нг/мл в контрольной группе. Авторы предположили, что показатель s-NGAL «может быть ранним маркером перинатальной асфиксии новорожденных». Эти результаты были подтверждены в исследованиях Krawczeski (2011) и Sarafidis (2012), при наблюдении и обследовании доношенных и недоношенных новорожденных в критических состояниях. У доношенных новорожденных, перенесших операцию на сердце, увеличение уровня NGAL в моче происходило на 1 день раньше, чем повышение уровня сывороточного креатинина, что послужило критерием диагностики ОПП. Но авторы этих исследований утверждают, что необходимы более масштабные исследования в данной области [222,223].

В 2008 году в исследовании Lavery была показана чувствительность 31% и специфичность 90% при прогнозировании состояния олигурии на основании повышения уровня NGAL в моче. Кроме этого, был проведен ещё ряд исследований Huynh (2009) и Parravicini (2009), в которых были установлены пороговые значения для NGAL в моче у новорожденных с низкой массой тела при рождении, но в обоих этих исследованиях была очень низкая выборка исследуемых, что ставит под сомнение достоверность полученных данных. Кроме того, в обоих этих исследованиях определялись только абсолютные значения, без учёта факторов, которые могли бы оказать влияние на полученные данные [31,224,225].

Метаанализ исследований у детей и взрослых, проведённый Bellomo R и соавт. (2009) показал, что определение NGAL в моче имеет лучшее прогностическое значение в педиатрической практике по сравнению со взрослыми в отношении раннего выявления ОПП (коэффициент по AUC – ROC 0.815) [100,126,214].

M.Zappitelli с соавт. В 2013 году оценили ценность определения NGAL в моче для прогнозирования ОПП и оценке тяжести среди пациентов ОРИТ в возрасте от 1 месяца до 21 года. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности и после трансплантации почки были исключены из исследования. Согласно опубликованным результатам, средние и пиковые

значения концентрации NGAL в моче увеличивались пропорционально прогрессированию стадий ОПП по шкале pRIFLE до максимальных значений с достоверной разницей ($p < 0,05$). В стадии F концентрация NGAL в моче была выше более чем в 6 раз по сравнению с контрольной группой и диагностировалась на 2 дня раньше повышения уровня креатинина сыворотки более 50%, разумеется в контрольной группе при этом не наблюдалось изменений. [72, 192].

Стоит отметить, что NGAL является также производным нормальных дистальных канальцев клеток и внепочечных тканей при тяжелых воспалительных процессах [201].

Таким образом, наличие системного инфекционного процесса и других сопутствующих заболеваний, которые вызывают внепочечное производство NGAL, может повлиять на прогностическую значимость NGAL в моче для развития ОПП.

Проведенные исследования других биомаркёров ОПП выявили ряд недостатков, снижающих возможность их признания в клинической практике. Существующие исследования недостаточны для определения порогового значения данных биомаркёров, которое может являться предиктором ОПП, особенно у пациентов в тяжёлом состоянии [110, 211].

Также в настоящее время существует дефицит информации относительно возможности использования биомаркеров для установления причины ОПП. Поэтому увеличение числа и расширение географии отдельных исследований необходимо для установления и последующего согласования нормативных значений биомаркеров ОПП и их роли в раннем выявлении ОПП и дальнейшем прогнозировании исхода [25]. Одному из этих маркеров посвящена основная глава настоящей работы.

1.3 Профилактика прогрессирования острого повреждения почек у новорожденных

Ранняя диагностика ОПП позволяет своевременно начать профилактику

его прогрессирования. Уже антенатально можно выделить группу детей, которые после рождения будут иметь повышенный риск развития ОПП. В группу риска по развитию ОПП необходимо включать новорожденных детей, имеющих указания в анамнезе на эпизоды гипоксии, нестабильной гемодинамики. По реализации хронической почечной недостаточности (ХПН) – маловодие во время беременности, любые врожденные пороки развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС), приводящие к гибели нефрона. Особенного внимания требуют дети, рожденные от матерей, принимавших во время беременности ряд препаратов (барбитураты, НПВС, ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов и др.) [34,37].

Дети, включенные в группу риска, должны находиться под круглосуточным мониторингом следующих параметров: темп диуреза; показатели азотистого обмена; водно-электролитный баланс; кислотно – основное состояние (КОС); обязательно проведение УЗИ почек и мочевыводящих путей с оценкой почечного кровотока. По возможности рекомендуется определение биомаркеров почечного повреждения NGAL, KIM-1 и IL-18 в моче. [133,143]

В национальных рекомендациях «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии» (2015 г.) профилактика ОПП заключается в своевременном выявлении, минимизации и устранении факторов риска и сопутствующих состояний (Уровень доказательности 1А). [24,25]

В настоящее время тактика ведения пациентов с ОПП в педиатрии выстраивается с учетом основного заболевания, стадии ОПП. S. Goldstein и M. Zappitelli (2009) в своих работах считают, что на современном этапе не существует единой стратегии лечения и профилактики ОПП у детей, а отсутствие согласия является результатом трудностей диагностики ОПП на ранних стадиях. Сама по себе формулировка педиатрических аспектов профилактики и лечения ОПП у детей сложна, поскольку дети и подростки ранжируются по возрасту от недоношенных новорожденных до 25-летних пациентов, с соответствующей разницей по массе тела. Кроме того

этиологические факторы и эпидемиология ОПП существенно меняется в разных возрастных группах [77,103].

Тем не менее, общая стратегия ведения детей с ОПП предполагает соблюдение тех же принципов, что описаны в рекомендациях KDIGO и национальных рекомендациях по острому повреждению почек:

- лечение основного заболевания;
- коррекция электролитных нарушений;
- предупреждение/устранение жидкостной перегрузки;
- предупреждение дальнейшего повреждения почки;
- обеспечение адекватной нутритивной поддержки;
- коррекция доз лекарственных препаратов с потенциальной нефротоксичностью;
- заместительная почечная терапия [137].

Мы считаем, что практические рекомендации KDIGO не в полной мере отражают особенности течения ОПП у новорожденных. Также требует более детального освящения определение показаний к заместительной почечной терапии, методика проведения процедур ЗПТ в неонатологии. Это является областью для наших дальнейших исследований.

По этиологическому принципу различается преренальное, ренальное и постренальное ОПП. Основной задачей лечения постренальной формы ОПП является устранение причин, вызвавших обструкцию мочевыводящих путей. Адекватной мерой является экстренная консультация детского уролога [157].

При подозрении на преренальную ОПП лечение необходимо начинать как можно быстрее, не ожидая результатов лабораторных исследований. Направление терапии определяется факторами, вызвавшими гипоперфузию почек. При значительной кровопотере и проявлении симптомов гемической гипоксии показано экстренное переливание эритроцитов. Вопрос о выборе между кристаллоидными и коллоидными растворами для восстановления ОЦК до сих пор остается дискуссионным. Согласно клиническим гайдлайнам KDIGO при отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском

его развития, в качестве начальной терапии для поддержания эффективного внутрисосудистого объема предлагается использовать главным образом изотонические кристаллоидные растворы (Уровень доказательности 2B) [137].

Несмотря на то, что дефицит ОЦК является важным и весьма значимым фактором риска развития ОПП, рандомизированные контролируемые исследования, в которых убедительно продемонстрировано преимущество и безопасность данных растворов в предотвращении ОПП в настоящее время отсутствуют. Оптимизация гемодинамики и восполнение дефицита эффективного внутрисосудистого объема оказывает положительное влияние на почечную функцию и помогает минимизировать дальнейшее повреждение. В то же самое время, множество публикаций последних лет, а также большие многоцентровые исследования показывают, что положительный водный баланс является важным и независимым фактором повышенной летальности [166,198].

При олигурическом ОПП и появлении симптомов перегрузки жидкостью важнейшим компонентом терапии является ограничение объема вводимой жидкости [187]. При олигурии следует назначать жидкость по диурезу, с учетом водного баланса. Коррекция количества вводимой жидкости производится каждые 4-6 часов, а не один раз в 24 часа [121].

К этому объему прибавляется объем неощутимых потерь жидкости, составляющий 30 мл/кг/сут для доношенных новорожденных и 50-70 мл/кг/сут для недоношенных детей. Неощутимые потери следует уменьшить, с помощью увлажнения воздуха в условиях инкубатора и увлажнения вдыхаемой кислородо-воздушной смеси в контуре ИВЛ. Для обеспечения строгого контроля темпа диуреза предпочтительно использование мочевых катетеров с закрытой системой сбора мочи [122]. Производится регулярная оценка динамики массы тела, считается, что в острой фазе ОПП необходимо добиться около 0,5% убыли массы тела в сутки. При неолигурической форме ОПП дотация жидкости может соответствовать физиологической потребности [137].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) на любой стадии ОПП показано обеспечение суточного калоража на уровне 20-30 ккал/кг/сут и

коррекция потребляемого белка. При ведении ОПП без диализа рекомендовано назначать 0,8-1,0 г/кг/сут, а при проведении ЗПТ – 1,0-1,5 г/кг/сут. Пациентам, получающим продолжительную ЗПТ, рекомендуется использовать дозу белка не более 1,7 г/кг/час [132,157].

Рекомендации для неонатологической практики, предложенные в проекте протокола «Диагностика и лечение новорожденных детей с острым повреждением почек и острой почечной недостаточностью» (2016), существенно отличаются в силу значительных отличия физиологии новорожденных детей. Рекомендуемый калораж не должен быть менее 100 ккал/кг/сут, некоторыми авторами рекомендуется 120 ккал/кг/сут. Поскольку новорожденный ребенок в тяжелом состоянии, как правило, не способен усваивать достаточные объемы энтерального питания, оставшийся калораж восполняется за счет внутривенного введения растворов глюкозы и внутривенных липидов. Введение липидов обосновывается в разных исследованиях тем, что они являются основным источником энергии для эпителиальных клеток почечных канальцев.

Также необходимо учитывать, что при гипертермии, признаках сердечной недостаточности, сепсисе метаболические потребности существенно возрастают. При этом поступление белка в организм для новорожденных ограничивается до 1 г/кг/сут, а для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела - 2-3 г/кг/сут. Полная отмена белковых препаратов считается необоснованной, поскольку ограничивается поступление незаменимых аминокислот [34,157].

Большинство исследователей проблемы неонатального ОПП поддерживают позицию сохранения энтерального питания. Состав молочных смесей не должен содержать большое количество белка. Специализированных смесей для энтерального питания новорожденных с ОПП в настоящее время не существует. Оптимальным подходом следует считать использование нативного грудного молока. Недостаточное содержание кальция при этом может быть компенсировано дополнительным парентеральным назначением препаратов

кальция под контролем электролитного состава крови [59].

Другим важным моментом в терапии ОПП у новорожденных следует считать применение диуретиков. Согласно имеющимся в настоящее время рекомендациям, использование диуретических препаратов для лечения и профилактики ОПП не показано. Исключением является ОПП с гипергидратацией, при сохраненном диурезе. Единственным препаратом, который может быть использован у новорожденных с ОПП, является петлевой диуретик – Фуросемид [130]. Механизм действия фуросемида основан на угнетении транспорта ионов натрия и хлора в петле Генле. Однако, фуросемид является препаратом, обладающим нефротоксическим эффектом (реализующимся через нарушение транспорта ионов кальция), поэтому сочетание фуросемида с другими нефротоксичными препаратами, такими как антибиотики из групп аминогликозидов и гликопептидов, индометацин, а также амфотерицин В существенно повышает риск развития ОПП [104,112,142].

Абсолютным противопоказанием для применения петлевых диуретиков является анурия в течение 12 часов и более. Так же показано, что использование фуросемида недопустимо до восполнения объема циркулирующей крови. [130]

В то же время чётких рекомендаций по кратности и длительности диуретической терапии на данный момент не существует. Большинство авторов считает оправданным применение разовых доз фуросемида 1-2 мг/кг, при условии наличия ответа на введение препарата [111].

Другим часто используемым в отделениях интенсивной терапии препаратом для лечения острого повреждения почек является допамин. Ранее допамин в низких дозах широко назначался с целью протекции почек от повреждения при критических состояниях. При введении здоровым людям в дозе 1-3 мкг/кг/мин допамин вызывает дилатацию почечных сосудов, увеличивает СКФ и натрийурез. В действующих рекомендациях KDIGO указано, что использование низких доз допамина для профилактики или лечения ОПП не рекомендуется (Уровень доказательности 1A) [137]. В мета-

анализе Friedrich и соавт., включавшим 61 рандомизированное и квази-рандомизированное исследование по применению низких доз допамина и не обнаружено уменьшения потребности в ЗПТ, улучшения почечной функции и снижения летальности. Значимое повышение диуреза отмечалось только в первые сутки терапии допамином [147].

Следующим важным компонентом ведения новорожденных детей с ОПП является антибактериальная терапия. Поскольку ОПП зачастую развивается на фоне септического процесса, а в 50-70% случаев осложняется инфекцией, вопрос о назначении антибактериальных препаратов является чрезвычайно актуальным [127]. При этом многие препараты, используемые в неонатологической практике, не подвергаются метаболизму в печени и выводятся через почки в неизмененном виде. В условиях ОПП, когда часть нефронов не функционирует, элиминация антибактериальных препаратов осуществляется оставшимися функционирующими нефронами с сопутствующим увеличением токсического воздействия [98]. При выборе антибактериальной терапии должны использоваться наименее нефротоксичные препараты, необходима коррекция кратности и доз их введения с учетом фармакокинетики в периоде новорожденности. По данным Rhone Et (2014) 87% новорожденных в неонатологических стационарах получают 1 и более нефротоксичный препарат [104,142].

Перспективным компонентом профилактики неонатального ОПП является использование антагонистов аденозиновых рецепторов. Механизм воздействия на тубулогломерулярную обратную связь в ответ на повышение концентрации ионов хлора в просвете дистальных канальцев происходит на ранних стадиях развития ишемического ОПП [94]. Аденозин, являющийся частью механизма тубулогломерулярной обратной связи взаимодействует с аденозиновыми рецепторами A1, что приводит к спазму афферентных артериол и прогрессирующему снижению почечного кровотока, СКФ, также к ретенции натрия и свободной воды. Этот эффект аденозина послужил стимулом к изучению способности препаратов группы антагонистов аденозина

предотвращать или оказывать терапевтическое воздействие при ОПП и при синдромах с высоким риском развития ОПП: перинатальная асфиксия, кардиоренальный синдром и контраст-индуцированное ОПП [220].

В рекомендациях KDIGO указано, что новорожденным, перенесшим тяжелую асфикию, имеющим высокий риск развития ОПП, возможно однократное назначение теофиллина (Уровень доказательность 2B), являющегося неселективным антагонистом рецепторов ангиотензина. Потенциальное благоприятное влияние теофиллина в качестве нефропротективного средства при перинатальной асфиксии описано в трёх рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, включавших 171 доношенного новорожденного ребёнка. Теофиллин вводился в первый час жизни, однократно в дозе 5 мг/кг или 8 мг/кг. По результатам всех трёх исследований наблюдалось достоверное повышение СКФ и темпа диуреза (с отрицательным водным балансом) по сравнению с группой плацебо. Терапия теофиллином во всех исследованиях была ассоциирована с достоверным снижением риска ОПП (17-25% и 55-60% в плацебо-группе, OR 0,3-0,41). Несмотря на это, эффект оказался селективным для почечной функции, в то время как частота осложнений со стороны центральной нервной системы, респираторного статуса и системной гемодинамики оставалась без достоверно значимых изменений. Таким образом, терапия не повлияла на выживаемость больных.

Дальнейшее изменение почечной функции исследовалось в течение первого года жизни Bhat и соавт. Описана сохранность гломерулярной и канальцевой функции в обеих группах на протяжении 6 последующих недель. Таким образом, несмотря на достоверное положительное влияние теофиллина на функцию почек, преимущество данного метода у новорожденных детей в отделениях интенсивной терапии не очевидно в аспекте отдаленного исхода и восстановления функции почек. Для установления значимости применения антагонистов аденозина у новорожденных требуются дальнейшие исследования [89,105].

Важным моментом терапии ОПП у новорожденных детей является поддержание водно-электролитного гомеостаза. Нарушение экскреторной функции почек может приводить к существенным изменениям концентрации электролитов. Гиперкалиемия более 7,5 ммоль/л является абсолютным показанием к проведению заместительной почечной терапии. Концентрация ионов калия 6,0-7,5 ммоль/л может быть консервативно компенсирована ограничением введения калия, назначением антагонистов (кальция глюконат), коррекцией метаболического ацидоза, использованием глюкозо-инсулиновой смеси, а также пероральным назначением ионообменных смол [209].

У недоношенных новорожденных существует вероятность развития гиперкалиемии без сопутствующей олигурии, связанной с нарушением внутреннего баланса калия между водными секторами [109]. Данное состояние является опасным из-за возникающей трансмембранной разности потенциалов и нарушения возбудимости и проводимости в миокардиоцитах (риск развития тяжелых нарушений ритма). Другим значимым расстройством электролитного баланса является гипокальциемия. Особенно важен при ОПП контроль уровня ионизированного кальция, изменение которого возможно при повышении рН крови. Уровень кальция находится в зависимости от выраженности гиперфосфатемии, способности вырабатывать активные метаболиты витамина D и сохранности реабсорбции кальция в канальцах. Экстренная коррекция проводится парентеральным назначением препаратов кальция [119,153].

Возникающее при ОПП накопление во внеклеточном секторе осмотически свободной воды зачастую приводит к снижению плазменной концентрации натрия. Коррекция гипонатриемии проводится при снижении уровня натрия менее 125 ммоль/л, более того, восполнение дефицита должно производиться чрезвычайно осторожно, во избежании резких колебаний осмолярности. Целевой концентрацией является достижение уровня натрия 125 ммоль/л, далее дотация натрия производится по физиологической суточной потребности [107]. В рекомендациях указано, что использование гипертонических растворов натрия не желательно, из-за опасности развития

осмотического демиелинизирующего синдрома [124].

В случае прогрессирования ОПП возникает необходимость в применении заместительной почечной терапии. В научной литературе отражен небольшой опыт проведения ЗПТ у доношенных новорожденных [106,231]. Относительно недоношенных детей эти работы единичные [206]. Отмечается, что проведение ЗПТ возможно в виде перитонеального диализа и продленной вено-венозной гемофильтрации (диафильтрации). При выборе модальности учитывается тяжесть состояния ребенка, метаболических нарушений и противопоказаний к определенному виду ЗПТ. Наиболее цитируемыми показаниями к экстренному диализу в периоде новорожденности являются [216,217,230];

- Анурия, продолжающаяся более 24 часов;
- Олигурия, осложненная присоединением гипергидратации, церебральной дисфункцией, сердечной недостаточностью, декомпенсированным метаболическим ацидозом и приростом креатинина более 120 мкмоль/л/сут, гиперкалиемией более 7,5 ммоль/л.

Целью ЗПТ является удаление эндогенных и экзогенных токсинов, нормализация водно-электролитного гомеостаза до тех пор, пока не восстановится выделительная функция почек [139]. Перитонеальный диализ является методом выбора из-за технической простоты процедуры, лучшей переносимости пациентами в тяжелом состоянии, отсутствии потребности в центральном венозном доступе [169,217]. Однако данный метод имеет существенные ограничения при наличии дефектов передней брюшной стенки, перфорации кишечника или спаечном процессе, сообщении между грудной и брюшной полостью [206,212].

Однако, несмотря на техническую возможность выполнения процедуры перитонеального диализа у новорожденных с любой массой тела, летальность по данным разных авторов варьируется от 54,8 до 80% [175] в зависимости от тяжести состояния и срока гестации. Также сама по себе процедура имеет осложнения, такие как утечка диализата, обструкция перитонеального катетера,

перитонит и риск перфорации кишечника [158,207,210].

Разработан алгоритм ведения новорожденных после перенесенного острого почечного повреждения. Он включает в себя: мониторинг физического развития (рост, масса тела); мониторинг артериального давления; контроль выпитой и выделенной жидкости; контроль лабораторных показателей: общий анализ крови (целевой уровень гемоглобина 120 г/л), общий анализ мочи 1 раз в 14-30 дней и при интеркуррентных заболеваниях, биохимический анализ крови (К, Na, Са, Р, мочевины, креатинин, общий белок, щелочная фосфатаза) 1 раз в 1-3 месяца; ультразвуковое исследование почек с оценкой почечного кровотока 1 раз в 6 месяцев; оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца 1 раз в 3 месяца [173,180].

По рекомендациям S. Goldstein и P. Devarajan (2011) дети, получавшие лечение в неонатальных и педиатрических отделениях интенсивной терапии, после эпизода ОПП должны находиться под наблюдением педиатра-нефролога в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и оценки формирования ХБП [144,171].

Резюмируя вышеизложенное, представляется актуальным исследование, посвященное описанию острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с описанием клинико-лабораторных особенностей, изучения диагностической значимости биомаркеров для верификации диагноза ОПП в условиях многопрофильного стационара.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика групп детей

Для реализации поставленной цели нами проведено обследование и наблюдение недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ на базе отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (ОРИТН и ОПННД) в течение 2015-2017 104 недоношенных ребенка менее 32 недель гестации. Работа проводилась на базе педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (главный врач – Д.Н. Купцов, заместитель главного врача по педиатрии – к.м.н. Н.И. Куликова). Дизайн исследования сформулирован как проспективное когортное исследование типа «случай-контроль». В исследование методом сплошной выборки были включены недоношенные новорожденные массой тела менее 1500 г, получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей.

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.

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. В динамике исследования были установлены диагнозы: перинатальное поражение центральной нервной системы (Р 91.0), врожденная пневмония (Р 23.0), респираторный дистресс-синдром (Р22.0), сердечная недостаточность (Р 29.0). По мере наблюдения производилось распределение детей по признаку «ОПП+» или «ОПП-». Для выявления ОПП 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 течении 48 часов, либо подъем более 1,5-1,9 от самого низкого предыдущего значения сывороточного креатинина в течение 7 дней, либо снижение темпа диуреза ≤ 1 мл/кг/час (в течение 12 часов) (Таблица 1.) [137].

Таблица 1. Критерии ОПП KDIGO (2012) для недоношенных новорожденных.

Стадия	Показатели креатинина	Почасовой диурез
1	Повышение sCr > 26 мкмоль/л в течение 48 часов или повышение sCr > 1,5-1,9 x справочных значений.	> 0,5 мл/кг/час и < 1 мл/кг/час (в течение 12 часов)
2	Повышение sCr > 2-2,9 x справочных значений sCr	> 0,3 мл/кг/час и < 0,5 мл/кг/час (не более 12 часов)
3	Повышение sCr > 3 x справочных значений sCr или диализ:	< 0,3 мл/кг/час (24 часа) или анурия более 12 часов

Изначально в исследование включено 140 новорожденных, однако, 36 из них в дальнейшем было исключено по причине летального исхода, перевода в другие стационары и выявления врожденных аномалий органов мочевыводящей системы (Рисунок 1).

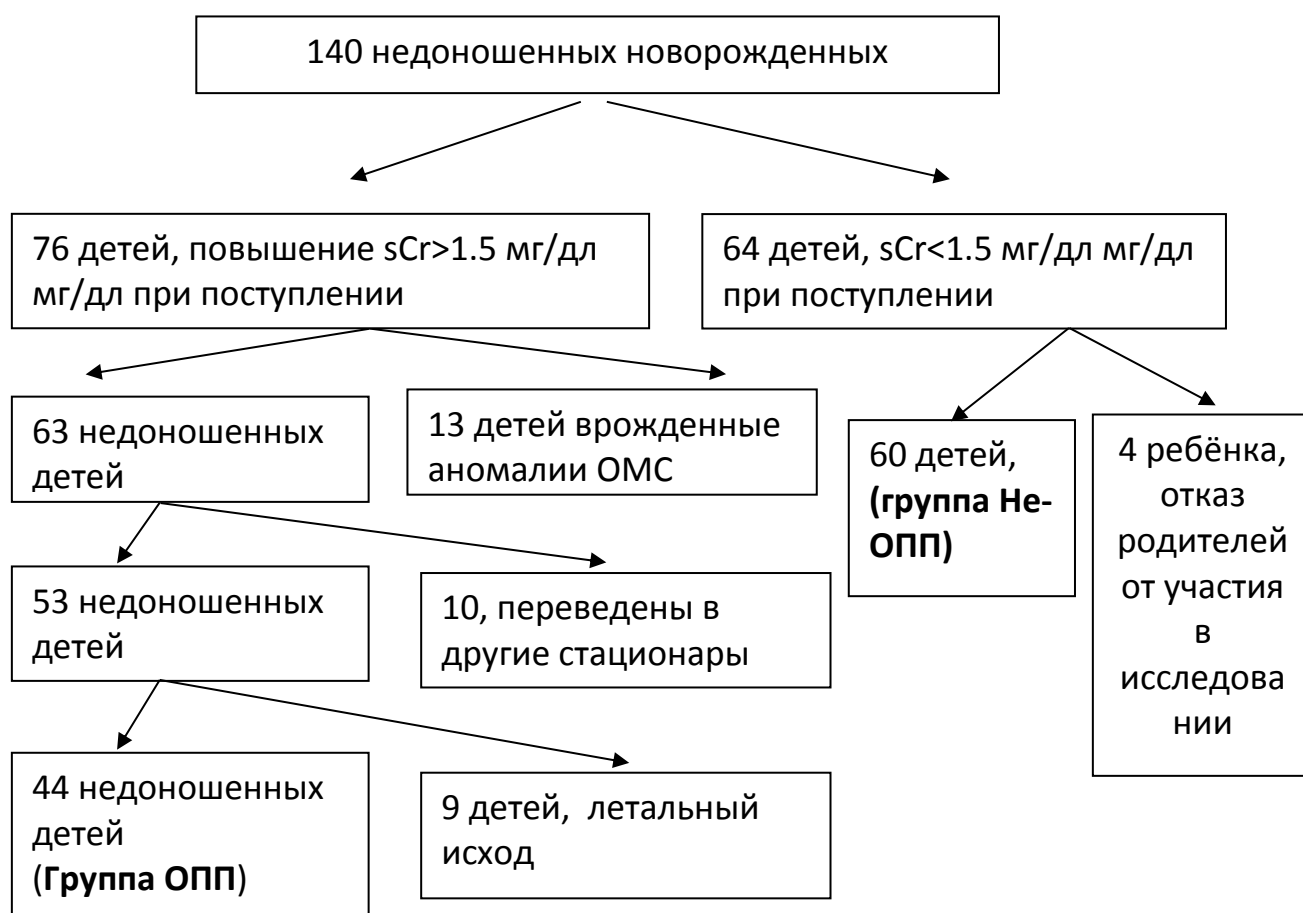


Рисунок 1. Процесс формирования двух групп наблюдения (основной «ОПП+» и сравнения «ОПП-»).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Масса тела при рождении менее 1500 г, и/или срок гестации менее 32 недель.
2. Согласие родителей на участие в данном исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Несогласие родителей на участие ребёнка в данном исследовании;
2. Врождённые пороки развития органов мочевой системы;
3. Перевод ребенка в другой стационар;
5. Летальный исход в первые 72 часа 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.

При сравнении исследуемых групп по срокам гестации выявлено, что в группе «ОПП+» преимущественно входили дети 26-28,6 недель гестации (50,0%) тогда как в группе «ОПП-» наибольшая доля приходилась на сроки 29-32,6 недель (61,65%) (Рисунок 2). Это подтверждает данные других исследователей о предрасположенности наименее зрелых недоношенных новорожденных к развитию ОПП. [152,201,218]

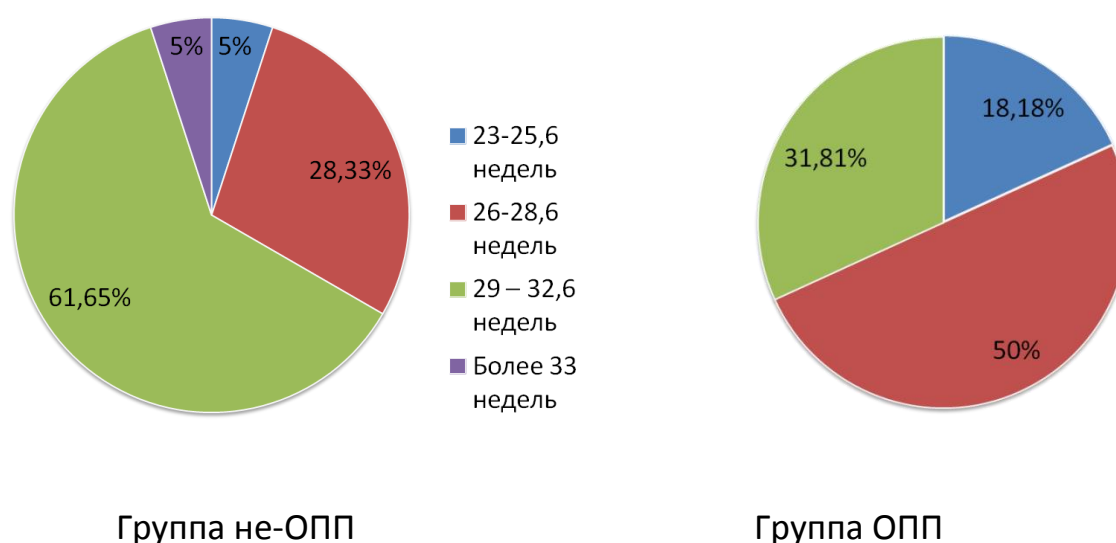


Рисунок 2. Распределение двух групп наблюдения по сроку гестации.

При сравнении групп по массе тела также не выявлено достоверных различий, однако в группе не-ОПП масса тела была несколько выше, что также свидетельствует о большей степени зрелости этих детей. Значимых различий в гендерном составе групп нами не выявлено (Таблица 2).

Для стандартизованного подхода оценки тяжести состояния новорожденных нами применялась шкала NTISS (The Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [136]. Она представляет собой 63 признака, распределенных на 7 групп таким образом, что суммарные значения варьируются в пределах от 0 до 100 баллов. Значение оценки по NTISS на момент поступления в ОРИТН коррелирует с тяжестью состояния, длительностью пребывания в ОРИТН, а также позволяет прогнозировать

летальность. Данная шкала позволяет судить о тяжести состояния пациента, прогнозировать возможную летальность.

Таблица 2. Сравнение групп по полу и сроку гестации.

	ОПП+, n=44	ОПП-, n=60	P
Мальчики	24 (54,54%)	29 (48,33%)	P>0,05
Девочки	20 (45,46%)	31 (51,67%)	P>0,05
Срок гестации, нед	28,3±2,0	29,5±1,9	P>0,05
Масса тела, г	1084,1±252,3	1254,3±215,7	P>0,05

Поскольку одной из задач данного исследования являлась оценка значимости NGAL в качестве раннего маркера ОПП у недоношенных новорожденных, существовала необходимость выбора критериев диагноза ОПП. Согласно классификации KDIGO критерием возникшего ОПП является повышение уровня сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл в течение 48 часов или повышение креатинина $\geq 1,5$ мг/дл не ранее 48 часов после рождения.

Методы исследования

2.2 Общеклинические методы исследования

Всем детям проводились лабораторные и функциональные обследования согласно стандартам оказания медицинской помощи новорожденным в отделении реанимации и интенсивной терапии. (Таблица 3).

Оценка состояния детей включала ежедневный клинический осмотр, лабораторно-инструментальные методы, применяемые в обычной практике ОРИТН, а также специальные методы исследования. Особое внимание уделялось течению антенатального и неонатального периодов, анализу материнских факторов риска беременности и родов, объему реанимационной помощи при рождении, длительности искусственной вентиляции легких. Оценивались выделительная функция почек, наличие отёчного синдрома, олигурии, применение нефротоксичных лекарственных препаратов.

Таблица 3. Перечень и количество обследований.

Вид обследования	Кратность обследований	Число исследований
Биохимический анализ крови (Общий белок, Альбумин, С-реактивный белок, Креатинин, Мочевина)	1 раз в 7 дней	208
Определение уровня NGAL в моче	1 раз в 7 дней	208
Общий анализ крови	1 раз в 10 дней	208
Общий анализ мочи	1 раз в 10 дней	208
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек	1 раз при поступлении	104
Нейросонография	1 раз при поступлении	104
Эхокардиография	1 раз при поступлении	104

Из традиционных методов исследования нами анализировались: общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, кислотно-основное состояние крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек. Для оценки морфометрических характеристик использовался аппарат Sono Scare с конвексным датчиком и частотой 2,5-5,0 мГц. с измерением кровотока. Анализировались также данные ЭхоКГ, результаты нейросонографии.

Диагностику ОПП у новорожденных проводили в динамике двукратно: на момент поступления, что соответствовало 3-5 суткам жизни и через 7 дней - на 10-14 сутки жизни. Выбранный интервал соответствует клиническим рекомендациям KDIGO (2012), а также Национальным рекомендациям по диагностике и профилактике ОПП (2015). Критерием ОПП является нарастание sCr от исходного значения, которое зафиксировано или предполагается в течение 7 суток [137].

Кроме этого, важным исследованием было определение показателей суточного и почасового диуреза (мл/кг/час). Для определения темпа диуреза использовали трансуретральный катетер Фолея. Величину диуреза измеряли путем прямого измерения объема мочи в течение суток с расчетом темпа мочеотделения за сутки.

Для определения в сыворотке концентрации креатинина фотометрически-колориметрическим методом по реакции Jaffe. Определение мочевины проводилось ферментативно-колориметрическим методом.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по модифицированной формуле Шварца:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = 0,33 * \text{L/sCr}$$

L – рост в сантиметрах

sCr –концентрация креатинина в мг/дл

Согласно рекомендациям United States National Kidney Disease Education Program (NKDEP) – модифицированная формула Шварца является лучшей педиатрической формулой, основанной на креатинине [19,77,171].

2.3 Специальные методы исследования

Параллельно с общепринятыми методами оценки функции почек определяли в моче уровень биомаркера ОПП липокалина-2, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL). Для этой цели использовался набор Human Lipocalin-2/NGAL (ELISA).

Пробы мочи для определения NGAL собирались двукратно – на 3-5 сутки жизни и на 10-14 сутки жизни. Образцы мочи подвергались центрифугированию в течение 15 минут на скорости 1500 оборотов в минуту. Далее происходила заморозка проб в морозильной камере при температуре - 30°C. Непосредственно перед проведением иммуноферментного анализа пробы подвергались разморозке.

Все исследования по определению NGAL в моче проводились в СПИД-

лаборатории ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» (заведующая лабораторией Краснова Н.А.). Для определения уровня NGAL в моче использован количественный метод, основанный на иммуноферментном анализе по методу «сэндвич». С помощью набора, BioVendors Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, стандарт или образец инкубировали в покрытых поликлональными антителами к NGAL лунках микропланшета. По завершению инкубации в течение часа и тщательной промывки в лунки добавлялись биотинилированные поликлональные антитела к NGAL человека, и инкубация повторялась также в течение часа. После повторения цикла инкубации и промывки в лунки добавлялся конъюгат стрептавидина-HRP с последующей инкубацией в течение получаса.

Затем в лунки добавлялся субстрат тетраметилбензидин, с которым вступал во взаимодействие связавшийся конъюгат. Данная реакция останавливается добавлением раствора кислоты, и абсорбция полученного раствора (макроскопически он должен быть жёлтого цвета) определяется спектрофотометрическим методом с длиной волны 450 нм. Концентрация NGAL пропорциональна абсорбции в исследуемом образце. Кривая калибровки строится на основании значений ОП, полученных для стандартов NGAL, то есть стандартов маркёров, поставляемых вместе с набором. Концентрация биомаркёра в исследуемых образцах определялась с использованием построенной калибровочной кривой. Минимальная определяемая концентрация липокалина-2 в образце мочи составляет 0,02 нг/мл [155,203,214].

2.4 Методы статистической обработки полученных результатов

Для решения поставленных целей и задач нами использовались принятые в доказательной медицине методы количественного и качественного анализа данных [9].

Материалы данного исследования были статистически обработаны с использованием методов вариационной статистики с позиции доказательной медицины (Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012). Накопление,

корректирование, систематизация полученных данных и визуализация результатов осуществлялась 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 №STA999K347156W).

Данные объединялись в вариационные ряды, в которых вычислялись средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ) и средняя ошибка средней арифметической (m) по формулам:

Средняя арифметическая (среднее значение признака X в данной совокупности) - применяется для обобщения числовой характеристики признака, рассчитывается в вариационном ряду, где каждая варианта встречается только один раз и рассчитывается по формуле:

$$\bar{X}_a = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n};$$

Для оценки рассеяния наблюдаемого значения количественного признака выборки вокруг среднего значения выводится **дисперсия** – средний квадрат отклонений индивидуальных значений признака от средней арифметической:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X}_a)^2}{n};$$

Степень варьирования вариационного ряда определяется с помощью вычисления **среднего квадратического отклонения (стандартное отклонение)**, которое определяется по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}.$$

Следующим этапом являлась оценка достоверности различий между средними величинами с помощью t-критерия Стьюдента:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где: $M1$ и $M2$ – сравниваемые средние величины, $m1$ и $m2$ – средние ошибки средних величин, соответственно.

При сравнении относительных показателей t-критерий Стьюдента рассчитывался по следующей формуле:

$$t = \frac{P1 - P2}{\sqrt{m1^2 - m2^2}}$$

где: $P1$ и $P2$ – сравниваемые относительные показатели, $m1$ и $m2$ – средние ошибки относительных показателей, соответственно.

Рассчитанные значения t-критерия Стьюдента сравнивались с критическими значениями, указанными в справочных таблицах с учетом числа степеней свободы. Данный показатель вычислялся по формуле:

$$f = n1 + n2 - 2$$

где n – число наблюдений в данной выборке.

Если рассчитанный t-критерий был больше стандартного значения при заданной доверительной вероятности $p \leq 0,05$, рассматриваемый параметр считался достоверным и значимым (значимость 95%, вероятность ошибки 5%).

Достоверность различия в выборке по качественному признаку проверялась с использованием критерия Пирсона (χ^2). Для этого требовалось составлять таблицу сопряженности по результатам измерения состояния изучаемого признака у объектов в двух выборках (Таблица 4).

Таблица 4. Таблица сопряженности для расчета критерия Пирсона

		Категория 1	Категория 2		Категория С	
С	Группа сравнения	F_1 ГС	F_2 ГС		F_C ГС	n ГС
Г	Основная группа	F_1 ОГ	F_2 ОГ		F_C ОГ	n ОГ
		$F_1 \text{ ГС} + F_1 \text{ ОГ}$	$F_2 \text{ ГС} + F_2 \text{ ОГ}$		$F_C \text{ ГС} + F_C \text{ ОГ}$	$N = n_{\text{ГС}} + n_{\text{ОГ}}$

Где F – частота исследуемого признака в данной категории

n – объем выборки

Далее рассчитывался критерий χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = (n_{\text{ГС}} \cdot F_{\text{ОГ}} + n_{\text{ОГ}} \cdot F_{\text{ГС}})^2$$

$$\chi^2 = \frac{\sum (n_{gc} \cdot n_{ог} - \frac{n_{gc}^2}{N})}{F_{ог} + F_{gc}}$$

Статистически достоверными являлись различия по исследуемому качественному признаку, если величина критерия χ^2 превышала критические значения данного критерия (χ^2 крит) для заданной доверительной вероятности (p). Если $\chi^2 < \chi^2$ крит, различие считалось недостоверным. Значения χ^2 крит определялось в соответствии с таблицей критических значений с учетом числа степеней свободы (df). Показатель df вычислялся по формуле:

$$df = (R - 1) * (C - 1),$$

где R – количество строк в таблице, а C – количество столбцов.

Если же расчётная величина критерия χ^2 превышала критическое значение χ^2 крит при заданной доверительной вероятности $p \leq 0,05$, вычисляемый параметр считался достоверным и характеризовался как значимый (значимость 95%, вероятность ошибки 5%).

Для определения необходимой численности выборки в ходе исследования, нами была использована формула, условием которой является доля признака в качестве предмета изучения:

$$n = \frac{z^2 pq N}{\Delta^2 N + z^2 pq}$$

где: z – коэффициент доверия ($z = 1,96$ для 95% надежности);

n – объем выборки;

s^2 - выборочная дисперсия;

N – объем генеральной совокупности;

p - доля признака в выборочной совокупности.

Для нахождения необходимого размера выборки необходимо знать выборочное значение дисперсии данного признака. Для биномиального распределения $S^2 = pq$, где p - доля признака, $q = (1 - p)$. Произведение pq максимально, когда $p = 0,5$.

Глава 3. Результаты исследования и обсуждение

3.1. Комплексная оценка состояния здоровья недоношенных детей

Клиническая характеристика наблюдаемых детей проводилась по комплексу данных в динамике раннего и позднего неонатального периода. Внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу, массе тела при рождении, структуре заболеваемости, оценке возможных факторов риска развития ОПП, клинико-лабораторных и функциональных проявлений ОПП.

При анализе материнского анамнеза выявлено, что у большинства женщин в обеих группах имелось преобладание таких факторов риска, как, оперативное родоразрешение методом кесарева сечения, угроза прерывания беременности (УПБ), хроническая фето-плацентарная недостаточность (ХФПН), хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ). По своему влиянию в группе детей с ОНМТ выявлено достоверное преобладание инфекционных заболеваний половых путей матери ($\chi^2=21,47$, $p=0,001$) и перенесенное ОРВИ во время беременности ($\chi^2=5,45$, $p=0,013$). Следует отметить, что в группе детей с ЭНМТ относительно чаще, чем в группе с ОНМТ, отмечалась роль сосудистой патологии (артериальная гипертензия) и ХВУГ плода, без достоверной значимости различий ($p>0,05$). (Таблица 5)

Согласно полученным данным, перечисленные факторы риска играют важную роль в нарушении связей в комплексе «мать-плацента-плод», а также в формировании перинатальной патологии, характерной для недоношенных новорожденных. Указание в материнском анамнезе существующих и перенесенных инфекционных заболеваний следует рассматривать как очень серьезный фактор риска, оценить возможные показания для начала антибактериальной терапии и дополнительного обследования. ХФПН и ХВУГ также являются очень важными факторами, которые усугубляют нарушения гистогенеза во внутриутробном периоде. После рождения следует иметь настороженность насчет нарушений респираторного статуса, нарушений нутритивного статуса и неврологической дисфункции [160].

Таблица 5. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, родивших детей ранее 32 недель гестации в зависимости от массы тела при рождении.

Патология	ОНМТ n=69		ЭНМТ n= 35		P
	Абс.	%	Абс	%	
Артериальная гипертензия	3	4,34 (-0,5-9,1%)	4	11,4(0,9-21,9%)	P>0,05
Угроза прерывания беременности	14	29,28(18,5-40,0%)	7	20,0(6,7-33,3%)	p>0,05
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	39	56,52(44,8-68,2%)	16	45,71(29,2-62,2%)	p>0,05
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	11	15,94(7,3-24,6%)	8	22,85(13,5-43,5%)	p>0,05
Инфекции половых путей	45	65,21(54,0-76,4%)	6	17,14(4,7-29,6%)	p<0,05
Кесарево сечение	31	44,92(33,2-56,7%)	11	31,4(16,0-46,8%)	P>0,05
Длительный безводный период	15	21,73(12,0-31,5%)	4	11,4(0,9-21,9%)	P>0,05
ОРВИ во время беременности	25	36,23(24,9-47,6%)	5	14,28(2,7-25,9%)	p<0,05

При анализе динамики массы тела, как интегративного показателя постнатальной адаптации, мы получили следующие данные. Масса тела при рождении детей с ОНМТ составила в среднем 1281 ± 142 г, детей с ЭНМТ $821 \pm 106,5$ г ($p < 0,05$). Убыль массы тела в течение первой недели жизни составила в группе детей с ОНМТ $11,0 \pm 7,6\%$, в группе детей с ЭНМТ $9,2 \pm$

5,8% и достоверно не различалась ($p>0,05$) (Таблица 6).

Таким образом, наши данные соответствуют данным литературы о том, что особенностью постнатальной адаптации недоношенных новорожденных является более выраженная убыль массы тела, которая достигает 10-12%, при 5-7% у доношенных. К окончанию раннего неонатального периода, разница в средней массе тела между группами несколько уменьшилась, но различия остались достоверными.

Таблица 6. Показатели убыли массы тела в возрасте 2 и 7 суток в группах детей двух групп наблюдения.

		ОНМТ, n=69	ЭНМТ, n=35	P
МТ при рождении, г.		1281,3±142	821,7±106,5	$p<0,05$
Убыль МТ за первые 48 часов.	Абс., г	25,2±34,6	12,3±25,3	$p>0,05$
	Отн., %	1,96%	1,5%	
Убыль МТ за первую неделю жизни	Абс., г	141±34,5	75,8±12,4	$p>0,05$
	Отн., %	11,0%	9,2%	
МТ через неделю, г. (М±m)		1140±107,5	746±94,1	$p<0,05$

Достижение показателя МТ при рождении было достигнуто к 10-14 дню жизни в обеих группах, что соответствует физиологическим особенностям недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. В то же время нельзя не отметить в целом позитивную динамику МТ у глубоко недоношенных детей в нашем исследовании, связанную с приверженностью, в возможных случаях, к кормлению материнским молоком, а при его отсутствии использованию современных высокотехнологичных заменителей грудного молока, а также нормативным расчетом потребности детей в основных нутриентах.

Диагностика синдрома задержки внутриутробного развития (СЗВУР) при рождении производилась нами по шкале Fenton [1]. Согласно полученным нами данным 31,9% детей с ОНМТ и 45,7% с ЭНМТ при рождении имели признаки СЗВУР. В группе детей с ЭНМТ достоверно чаще встречался диагноз

СЗВУР II степени ($\chi^2 = 4,51$, $p=0,034$) (Рисунок 3).

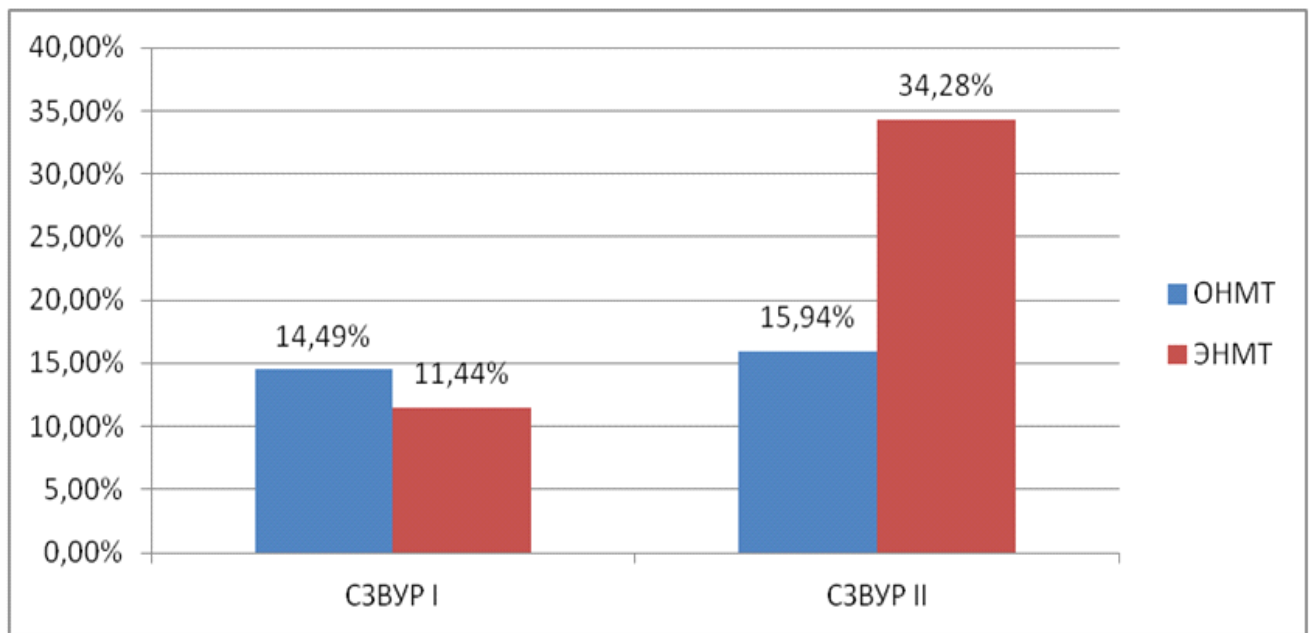


Рисунок 3. Частота СЗВУР при рождении у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Наличие СЗВУР свидетельствует о неблагополучии плода во внутриутробном периоде, а также во многом, предрасполагает к недостаточной прибавке массы тела, по крайней мере, в первые месяцы жизни, неблагоприятное течение постнатальной адаптации, развитие в периоде новорожденности патологии органов и систем.

Оценивая состояние детей за весь период пребывания в ОРИТН по шкале NTISS, мы выявили, что в группе детей с ОНМТ превалировал II класс тяжести состояния ($\chi^2=5,933$, $p=0,01$), тогда как в группе детей с ЭНМТ у большей части детей определялся III класс ($\chi^2=21,09$, $p<0,001$) (Рисунок 4). Эти различия подтверждают большую тяжесть нарушений витальных функций у детей с ЭНМТ и высокую потребность пациентов этой категории в интенсивных терапевтических вмешательствах, таких как респираторная терапия, гемодинамическая поддержка с тщательным мониторингом витальных функций.

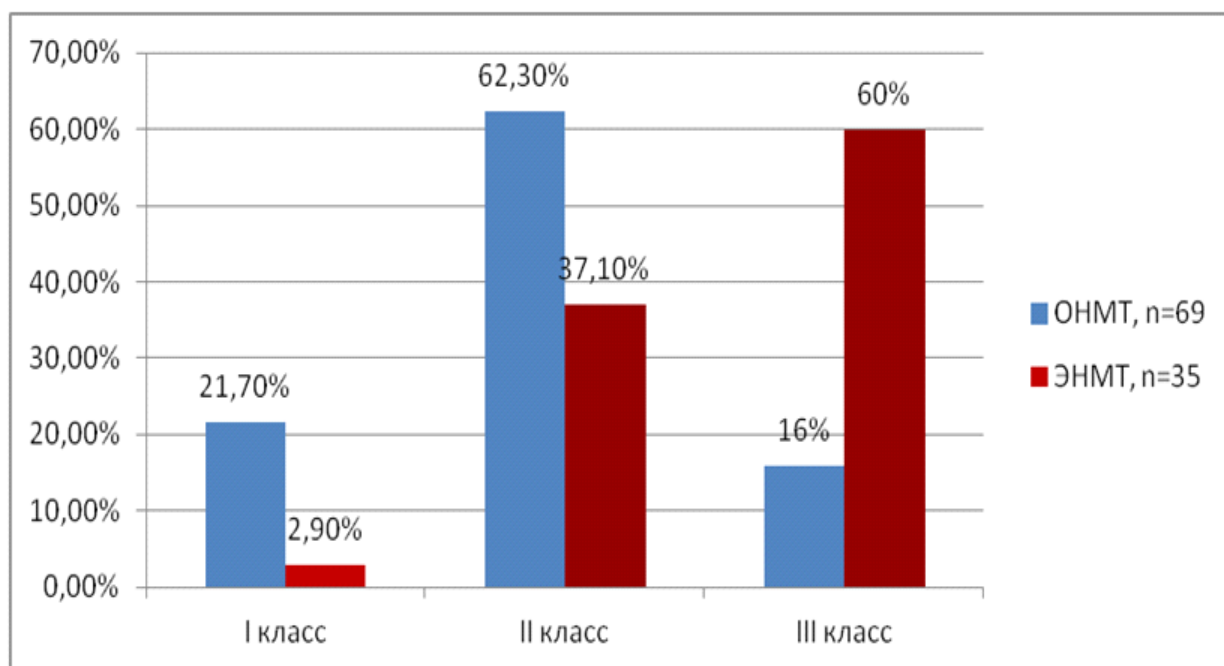


Рисунок 4. Структура тяжести состояния недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ по классам шкалы NTISS.

Характеризуя выраженность патологических синдромов с первых дней наблюдения, мы установили, что у всех недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ тяжесть общего состояния была обусловлена сочетанными нарушениями функций, дыхательной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы.

В обеих сравниваемых группах ведущим неврологическим синдромом является церебральная депрессия, что обусловлено преобладанием механизмов торможения, как защитной реакции при тяжелом поражении ЦНС (Рисунок 5). Клинически значимыми проявлениями депрессии были нарушения регуляции дыхания, угнетение сосательного рефлекса, что делает необходимым применение инвазивных методов респираторной поддержки, зондового питания и инфузионной терапии. Нарушения ЦНС с синдромом повышения нейро-рефлекторной возбудимости и вегето-висцеральных расстройств отмечались значительно реже.

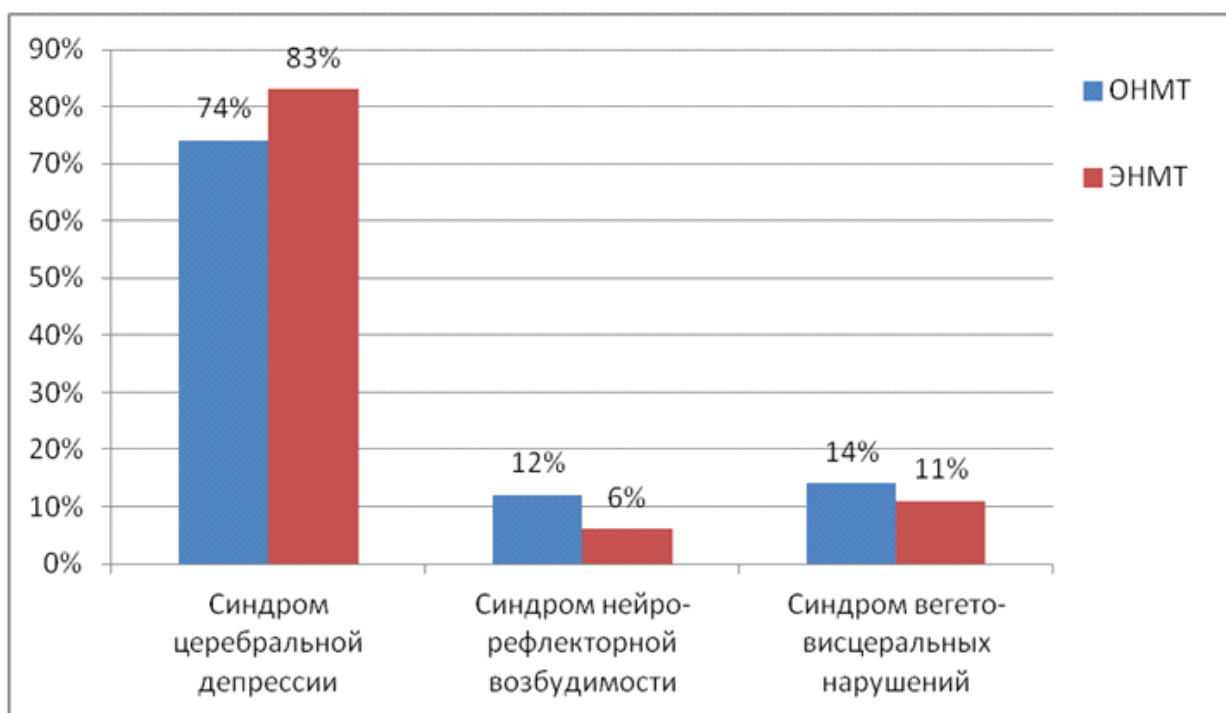


Рисунок 5. Неврологические нарушения в сравниваемых группах.

По данным нейросонографического исследования у всех детей верифицировался диагноз перинатального поражения ЦНС, преимущественно ишемически-геморрагического генеза. Наиболее частыми находками были признаки незрелости мозговых структур и внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени. Анализ структуры ВЖК по степени тяжести не выявил достоверных различий между группами, хотя можно отметить, что ВЖК 2 и 3 степени чаще встречались в группе детей с ЭНМТ (Таблица 7).

Среди антенатальных факторов риска развития ВЖК наибольшая роль принадлежит внутриутробной инфекции, постнатально - ИВЛ с высоким положительным давлением на вдохе, массивным внутривенным инфузиям гиперосмолярных растворов, инвазивным исследования [55].

Оценка дыхательных расстройств проводилась по шкале Silverman [26]. При этом установлено, что в группе ОНМТ чаще встречалась легкая степень начальная степень дыхательной недостаточности ($\chi^2=7,625$; $p=0,03$), а в группе ЭНМТ тяжелая степень ($\chi^2=15,46$; $p=0,001$), в обоих случаях различия достоверны.

Таблица 7. Структура поражений ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Группы исследования	ОНМТ n=69		ЭНМТ n= 35		P
Синдромы	А бс	%	Абс	%	
Перинатальное поражение ЦНС	69	100	35	100	-
1) Гипоксически-ишемическое	19	28 (17,4-38,6%)	11	31 (15,7-46,3%)	p>0.05
2) Ишемически-геморрагическое	50	72 (61,4-82,6%)	24	69 (53,7-83,3%)	p>0.05
Ведущий синдром неврологических нарушений					
1) Церебральная депрессия	51	74 (63,7-84,3%)	29	83 (70,6-95,4%)	p>0.05
2) Нейро-рефлекторная возбудимость	8	12 (4,3-19,7%)	2	6 (-1,9-13,9%)	p>0.05
3) Вегето-висцеральный синдром	10	14 (5,8-22,2%)	4	11 (0,6-21,4%)	p>0.05
ВЖК					
1 степень	24	48 (36,2-59,8%)	8	33 (17,4-48,6%)	p>0.05
2 степень	20	40 (28,4-51,6%)	12	50 (33,4-66,6%)	p>0.05
3 степень	5	10 (2,9-17,1%)	3	13 (1,9-24,1%)	p>0.05
Респираторный дистресс-синдром	45	65 (53,7-76,4%)	16	46 (29,5-62,5%)	P>0.05
Пневмония	17	25 (14,8-34,2%)	18	51 (34,4-67,6%)	P<0.05
1) Ранняя неонатальная	12	17 (8,1-25,9%)	13	37 (21,0-53,0%)	p>0.05
2) Врожденная	5	7 (1,0-13,0%)	5	14 (2,5-25,5%)	p>0.05

Анемия	14	20 (10,6-29,4%)	6	17 (4,6-29,4%)	p>0.05
Дыхательная недостаточность по шкале Silverman					
Отсутствует	8	12 (4,3-19,7%)	1	3 (2,7-8,7%)	p>0.05
1-3 балла	25	36 (24,7-47,3%)	4	11 (0,6-21,4%)	p<0.05
4-5 баллов	23	33 (21,9-44,1%)	10	29 (14,0-44,0%)	p>0.05
>5 баллов	13	19 (9,7-28,3%)	20	57 (40,6-73,4%)	p<0.05
Сердечная недостаточность по классификации Kirklin					
I степень	36	52(40,2-63,8%)	7	20(6,7-33,3%)	p<0.05
II степень	17	25(14,8-35,2%)	13	37(21,0-53,0%)	p>0.05
III степень	16	23(13,1-32,9%)	15	43(26,6-59,4%)	p<0.05

Очевидно, с этим связано то, что дети с ЭНМТ чаще нуждаются в респираторной терапии. В обеих группах дети получали различные виды респираторной поддержки, но ее длительность отличалась. Если у детей с ОНМТ длительность ИВЛ составила в среднем $4,7 \pm 4,5$ дня, то у детей с ЭНМТ она достигла $8,9 \pm 4,5$ дня ($p < 0,05$). Длительность ИВЛ является одним из важных факторов формирования в дальнейшем у данной категории пациентов бронхолегочной дисплазии, а также является фактором риска развития ОПП.

Продолжительность респираторной поддержки в режиме СРАР в группе детей с ЭНМТ также оказалась больше, чем в группе ОНМТ ($10,3 \pm 3,4$ и $5,3 \pm 3,4$ дней соответственно). Более глубокая незрелость альвеолярных структур у детей с ЭНМТ предрасполагает к ателектазированию легких и длительной

потребности в поддержанию положительного давления в дыхательных путях (Таблица 8).

Таблица 8. Показатели, характеризующие тяжесть респираторных и гемодинамических нарушений у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Группы детей	ОНМТ, n=69	ЭНМТ, n=35	P
Показатели			
ИВЛ-дни	4,72±4,59	8,85±4,55	P<0.05
НСРАР-дни	5,31±3,44	10,34±3,44	P<0.05
Потребность в инотропных ЛС, дни	3,72±1,65	5,07±1,58	P>0.05

Среди обследованных нами детей диагноз ранней неонатальной пневмонии достоверно чаще фигурировал в группе ЭНМТ ($\chi^2=5,13$; $p=0,027$). Это согласуется с данными других авторов, свидетельствующих, что неонатальная пневмония является одной из наиболее тяжелых причин дыхательной недостаточности у детей с ОНМТ и ЭНМТ и имеет как морбидную, так и танатогенную роль. Также увеличивается риск хронических заболеваний лёгких у детей. Так в 2011 году в мире из 4,4 млн. случаев младенческой смертности инфекционной этиологии, пневмония заняла первое место (1,4 млн).

Это подтверждает подверженность глубоко незрелой респираторной системы ребенка к манифестации тяжелой инфекции в первые дни жизни, предопределяет более длительные сроки респираторной поддержки и антибактериальной терапии ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$).

Поддержание адекватного органного кровотока является основной целью инотропной терапии. Ограниченные возможности миокарда и сосудистой стенки, низкое системное сосудистое сопротивление у детей с ОНМТ и ЭНМТ являются причинами назначения вазопрессорных препаратов (допамин, добутамин, адреналин). У наблюдаемых нами больных эти препараты назначались в минимально необходимой дозировке с подбором дозы

для достижения необходимого эффекта. Потребность в поддержке гемодинамики с помощью инотропных лекарственных средств сохранялся дольше в группе детей с ЭНМТ ($5,1 \pm 1,6$ дней), по сравнению с ОНМТ ($3,72 \pm 1,65$ дней), но достоверной разницы не отмечено ($p > 0,05$). Это указывает на сходство нарушений сердечно-сосудистой системы у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении и обосновывает необходимость строгого мониторинга гемодинамических показателей.

Сердечная недостаточность II-III степени по классификации Kirklin чаще отмечалась у детей с ЭНМТ, в то время как у детей с ОНМТ преимущественно встречалась недостаточность I-II степени, что указывает на большую гемодинамическую нестабильность детей с ЭНМТ, потребность в тщательном назначении программы инфузионной терапии, инотропной поддержки и тщательного гемодинамического мониторинга.

Оценка выделительной функции почек проводилась у всех детей с помощью рутинных показателей (мочевина и креатинин сыворотки крови). (Таблица 9). Уровень мочевины не отличался у детей с ОНМТ и ЭНМТ, это связано с тем, что он зависит не только от выделительной функцией почек, но и от механизмов концентрирования и разведения мочи [6].

Таблица 9. Показатели мочевины, креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Группы Показатели	ОНМТ, n=69	ЭНМТ, n=35	P
Мочевина, ммоль/л	$7,45 \pm 2,42$	$7,7 \pm 1,88$	$P > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	$119,9 \pm 33,1$	$143,3 \pm 30,0$	$P < 0,05$
СКФ, мл/мин/м ²	$10,5 \pm 3,58$	$7,64 \pm 1,52$	$P < 0,05$
Темп диуреза мл/кг/час	$3,67 \pm 0,79$	$4,28 \pm 0,88$	$P > 0,05$

При оценке почечных функций нами выявлено, что средние уровни креатинина при рождении у детей с ЭНМТ и ОНМТ составляют $119,9 \pm 33,1$ и

143,3±30,0 соответственно, что превышает нормативные значения для данного гестационного возраста. Это обстоятельство говорит о наличии нарушений выделительной функции почек у недоношенных новорожденных, включенных в исследование. Показатели СКФ в группе детей с ЭНМТ были достоверно ниже ($p<0,05$), что связано с комплексом причин: незрелостью выделительной функции почек, а также тяжелым общим состоянием. Темп диуреза не отличался в сравниваемых группах. Это необходимо учитывать при оценке состояния недоношенного ребёнка и составлении программы инфузионной терапии.

Таким образом, при комплексной оценке состояния детей с ОНМТ и ЭНМТ обнаруживается сходство основных клинических проявлений и характера нарушений жизненно-важных функций. Общее состояние в обеих группах, как правило, определяется сочетанными нарушениями респираторного статуса, гемодинамики, метаболизма, состояния ЦНС.

Ведущими факторами риска рождения детей с ОНМТ и ЭНМТ являются хронические заболевания и состояния матери, приводящие к длительным нарушениям трофики плода: соматическая патология, инфекции урогенитального тракта, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия. Неблагополучие внутриутробного периода приводит к СЗВУР, который более выражен у детей с ЭНМТ, в этой группе более тяжело протекает постнатальная адаптация.

Тяжесть состояния, обусловленная глубокой незрелостью органов, внутриутробными инфекциями, которые реализуются и постнатально, а так же гипоксией определяет необходимость проведения интенсивного терапевтического воздействия. Ведущими проявлениями неврологических нарушений в обеих группах являются синдром церебральной депрессии, ВЖК II-III степени. Тяжесть дыхательных нарушений у детей с ЭНМТ выше, а длительность респираторной терапии достоверно дольше.

Использование шкалы NTISS может быть полезным для стандартизации подходов к терапии и объективизации клинической оценки состояния

новорожденного с ОНМТ и ЭНМТ, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Следует отметить, что несвоевременная ОПП у недоношенных новорожденных может стать причиной ухудшения общего состояния недоношенного ребенка. Актуальность данной проблемы продемонстрирована следующим клиническим примером.

Клинический случай 1.

Вера Б. поступила в ОРИТН педиатрического корпуса СОКБ в возрасте 3 суток жизни. Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Беременность протекала на фоне ОРВИ в 12 недель, повышения АД, ХФПН 2 степени, вызванные беременностью отёки, протеинурия. В анамнезе матери хроническая герпес вирусная инфекция, lues, ВИЧ инфекция, кольпит, бесплодие в течение 14 лет. Гипертоническая болезнь 2 стадия, 2 степень, хронический пиелонефрит. Ребенок родился с массой тела 890 г с оценкой по Апгар 5-6 баллов, с рождения на респираторной поддержке в режиме НСРАР, проводилась заместительная терапия сурфактантом.

В динамике состояние ребенка ухудшается на 7 сутки жизни в виде проявлений полиорганной недостаточности: в неврологическом статусе синдром угнетения, судороги, снижение темпа диуреза до анурии, дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода ребенка на ИВЛ. Отмечаются выраженные отёки, патологическая прибавка массы тела (Рисунок 6).

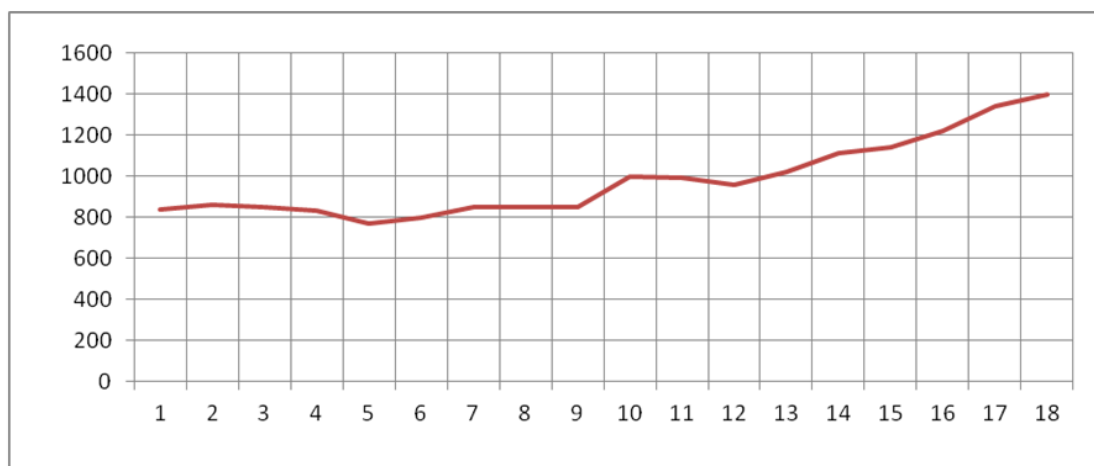


Рисунок 6. Динамика массы тела ребенка Б. по суткам жизни.

По решению консилиума проведена имплантация перитонеального катетера, начато проведение перитонеального диализа. В течение 4 дней острого перитонеального диализа возобновляется диурез, переход к полиурической стадии. Биохимические показатели на момент начала заместительной почечной терапии – мочевины 38,4 ммоль/л, креатинина 334,3 мкмоль/л. В динамике отмечается снижение мочевины до 14,4 ммоль/л, креатинина до 150,6 мкмоль/л (Таблица 10). Однако сохраняется тяжелая дыхательная недостаточность, осложнившаяся легочным кровотечением, ребенок переводится на высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких. Также отмечается ухудшение лабораторных показателей: лейкоцитоз, повышенный уровень СРБ. Выставлен диагноз: Сепсис. Пневмония. Полиорганная недостаточность. Острое повреждение почек, стадия 3. Состояние ребенка в динамике с нарастанием проявлений полиорганной недостаточности. Присоединяется кишечная недостаточность, вздутие живота, патологическое отделяемое из желудка. Данное обстоятельство сделало невозможным дальнейшее проведение ЗПТ. Несмотря на проводимое лечение ребёнок погиб на 23 сутки после рождения.

Таблица 10. Динамика биохимических показателей

	Мочевина	Креатинин	СРБ	Калий	Натрий
3 сутки	6,7	80,5	0,52	4,9	145
8 сутки	38,4	334,3		4,1	160
10 сутки	39,1	281,1	3,37	2,4	157
13 сутки		213,5	6,81		
15 сутки		159,6	96,81	4,4	135
17 сутки	18,3		92,02	3,5	149

Патологоанатомический диагноз: Сепсис новорожденного с поражением почек (инфекционно-токсическое повреждение с развитием двустороннего пиелонефрита), тонкой кишки (некротизирующий энтероколит), легких (двусторонняя очаговая межсусточная пневмония), миокарда (очаговый

межуточный миокардит), печени (очаговый межуточный гепатит, фиброз портальных трактов), головного мозга (очаговый менингоэнцефалит и вентрикулит). Осложнения: Септический шок. Острая легочно-сердечная и печеночно-почечная недостаточность. Совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов. Смерть ребенка признана непредотвратимой на всех этапах.

Данный клинический случай подтверждает тот факт, что новорожденные, в особенности недоношенные дети с ОПП представляют собой тяжелейшую категорию пациентов. Нарастание уровня креатинина произошло к 8 суткам жизни, одновременно с резким снижением диуреза. Перитонеальный диализ в данном случае эффективно позволил бороться с интоксикацией и жидкостной перегрузкой, однако ухудшение состояния пациента сделало невозможным дальнейшее проведение процедуры. Это подчёркивает необходимость диагностики ОПП на ранних стадиях, поскольку 3 стадия ОПП, как правило, приводит к летальному исходу за счет полиорганной недостаточности. Прогрессирующая задержка жидкости является серьезным фактором, ухудшающим прогноз. Отек головного мозга, паренхимы легких и периферические отёки приводят к тяжёлым нарушениям витальных функций, клинически проявляясь в виде дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и неврологических нарушений.

К сожалению, существует весьма серьезная проблема диагностики и лечения ОПП у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ. В настоящее время клинические рекомендации по ведению новорожденных детей с ОПП существуют только в качестве проекта.

3.2. Комплексный подход к диагностике острого повреждения почек у недоношенных детей

Учитывая неспецифичность клинической симптоматики развивающегося ОПП, а также трудности в интерпретации лабораторных данных у недоношенных новорожденных в первые дни жизни нами был проведен анализ

возможных причин развития ОПП среди факторов, отягощающих течение беременности, родов и раннего неонатального периода.

Наиболее часто встречались состояния, отягощающие течение беременности, родов, а также осложняющие состояние новорожденного в первые дни жизни были распределены на три основные группы. В первую группу были включены такие состояния как артериальная гипертензия, угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода и фето-плацентарная недостаточность.

Диагностическая ценность вышеперечисленных факторов для прогноза ОПП в неонатальном периоде оказалась невысокой. Произведен расчет критерия сопряженности Пирсона (Рисунок 7), однако нами не обнаружено связи между вышеобозначенными факторами и развитием ОПП.

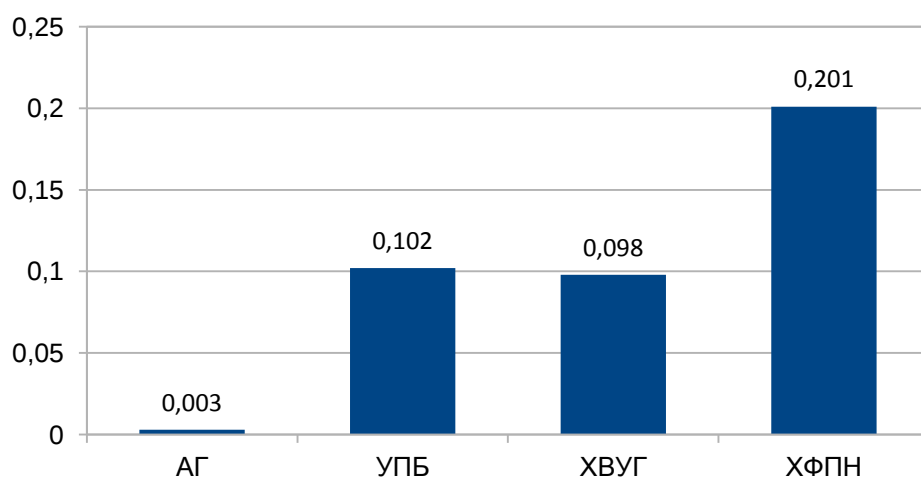


Рисунок 7. Критерий сопряженности Пирсона и факторов риска беременности на развитие ОПП в неонатальном периоде.

Обладая крайне низкой чувствительностью, такие факторы первой группы как артериальная гипертензия, угроза прерывания беременности и хроническая внутриутробная гипоксия показывают более высокую специфичность (Рисунок 8).

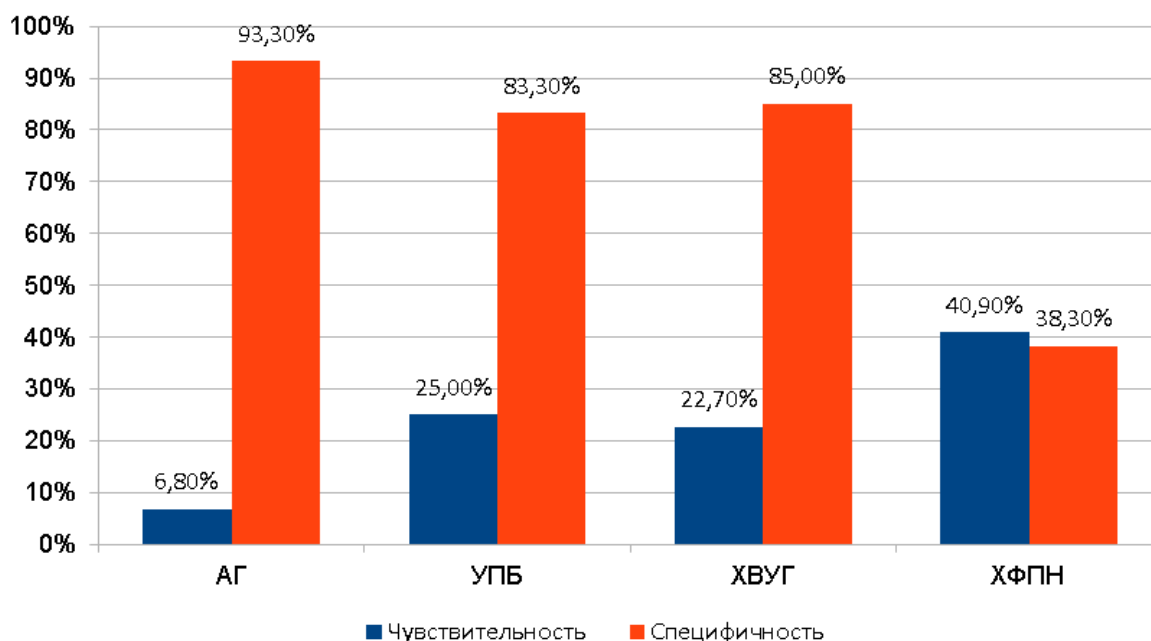


Рисунок 8. Показатели чувствительности и специфичности факторов риска беременности для прогнозирования ОПП.

Так как данные факторы риска чаще всего встречаются врачу-неонатологу при сборе анамнеза ребенка или в сопроводительной документации важной диагностической ценностью для подозрения на раннее развитие ОПП они не имеют, но могут рассматриваться в комплексе данных.

Второй группой рассматриваемых факторов риска были выбраны такие состояния, осложняющие течение родов как отслойка плаценты, острая гипоксия в родах, преждевременный разрыв околоплодных оболочек и преэклампсия. Наиболее ценным прогностическим признаком, ассоциированным с последующим развитием ОПП, оказалась острая гипоксия в родах. Являясь важнейшим патогенетическим механизмом, острый дефицит кислорода является мощным повреждающим фактором на органы новорожденного ребенка, в том числе и почечную ткань. Прогностическая ценность положительного результата составила 66,67%, а прогностическая ценность отрицательного результата 70,59% (Рисунок 9).

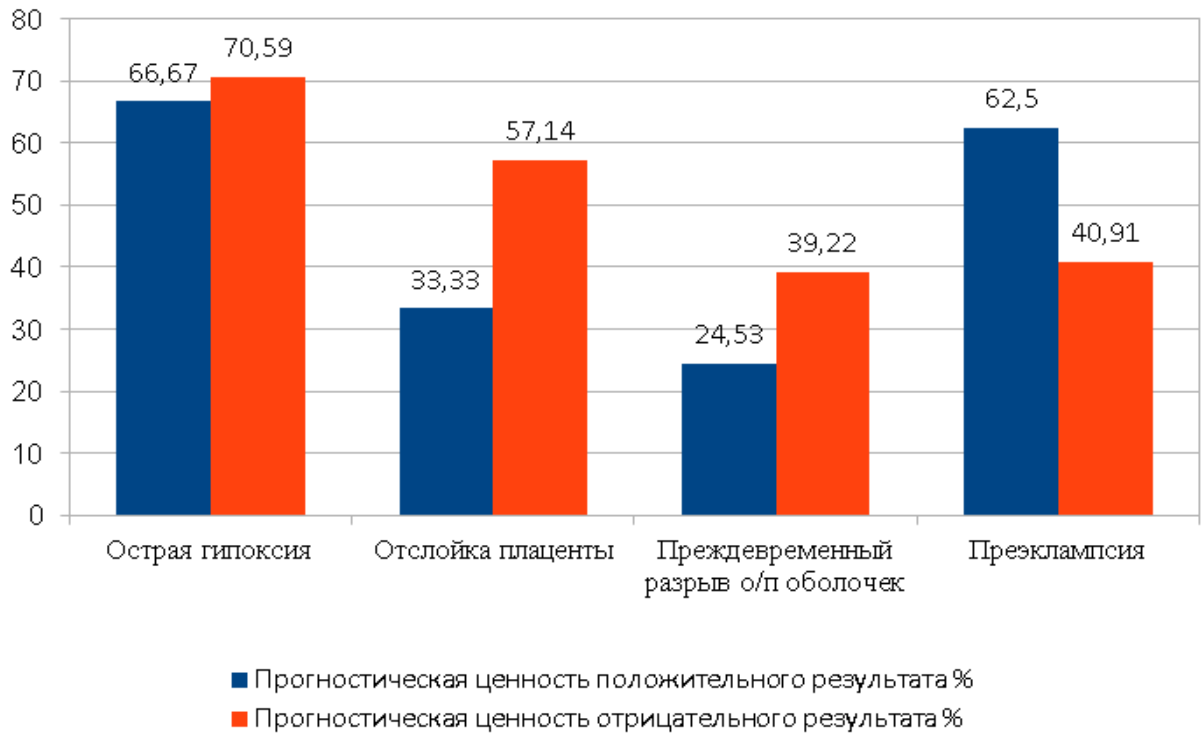


Рисунок 9. Прогностическая ценность факторов риска течения родов на развитие ОПП.

В свою очередь чувствительность и специфичность среди факторов риска второй группы не была высокой (Рисунок 10). Вероятно это связано с тем, что оценка перенесенной интранатальной гипоксии носит субъективный характер и далеко не во всех родовспомогательных учреждениях может быть подтверждена (например анализом газового состава пуповинной крови). Однако, для прогнозирования развития у новорожденного ребенка ОПП данный фактор должен быть принят во внимание. Относительно невысокая диагностическая значимость других факторов может быть связана с невысокой частотой встречаемости в данной выборке.

Среди факторов риска раннего постнатального периода наибольшей прогностической значимости нами выбраны прежде всего степень недоношенности и наличие задержки внутриутробного развития, ранние проявления внутриутробной инфекции и оценка по шкале NTISS. Следует

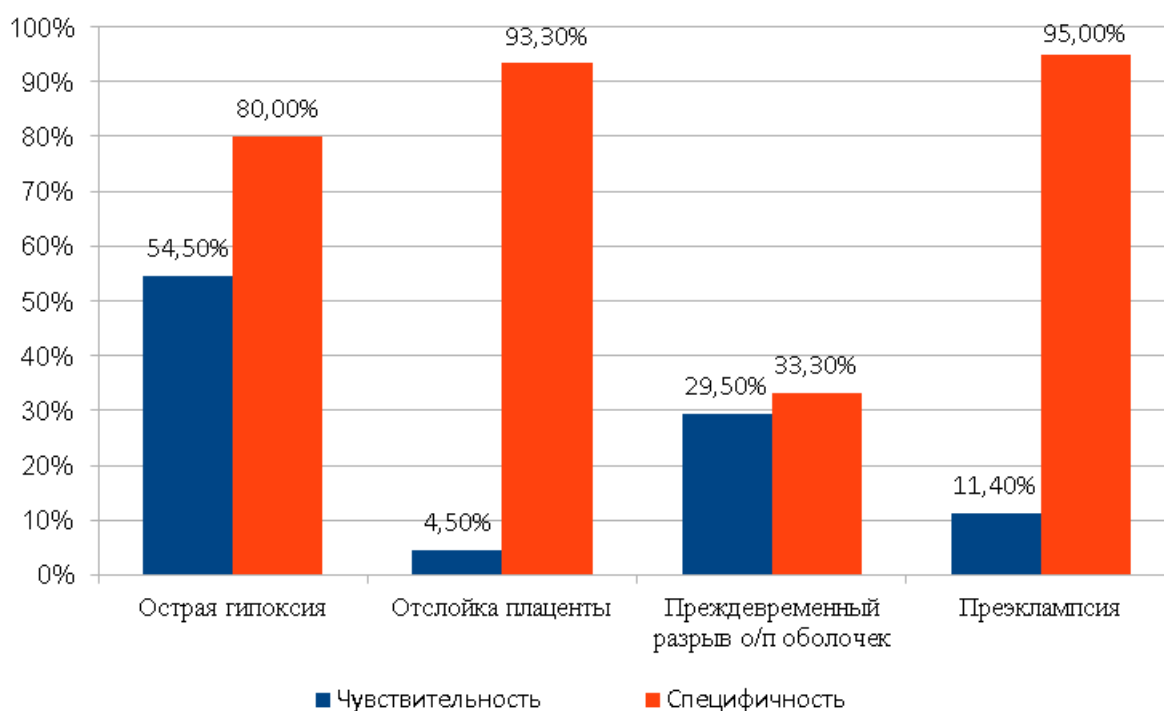


Рисунок 10. Показатели чувствительности и специфичности факторов риска родов на развитие ОПП.

отметить, что более прогностически ценным фактором являлась экстремально низкая масса тела (Рисунок 11). По-видимому это связано с более выраженной морфо-функциональной незрелостью, незавершенным нефрогенезом и, соответственно, восприимчивостью к возможному повреждению.

Другим значимым фактором являлось наличие у ребенка признаков внутриутробной инфекции в первые дни жизни. Течение инфекционного процесса у недоношенных новорожденных, как правило, протекает с выраженной интоксикацией, нередко сочетается с синдромом системного воспалительного ответа. Манифестация в раннем постнатальном периоде обычно свидетельствует о тяжелом течении заболевания, в том числе осложняющимся развитием ОПП. Показатели Sp и Se составляют 56,8% и 86,7% соответственно.

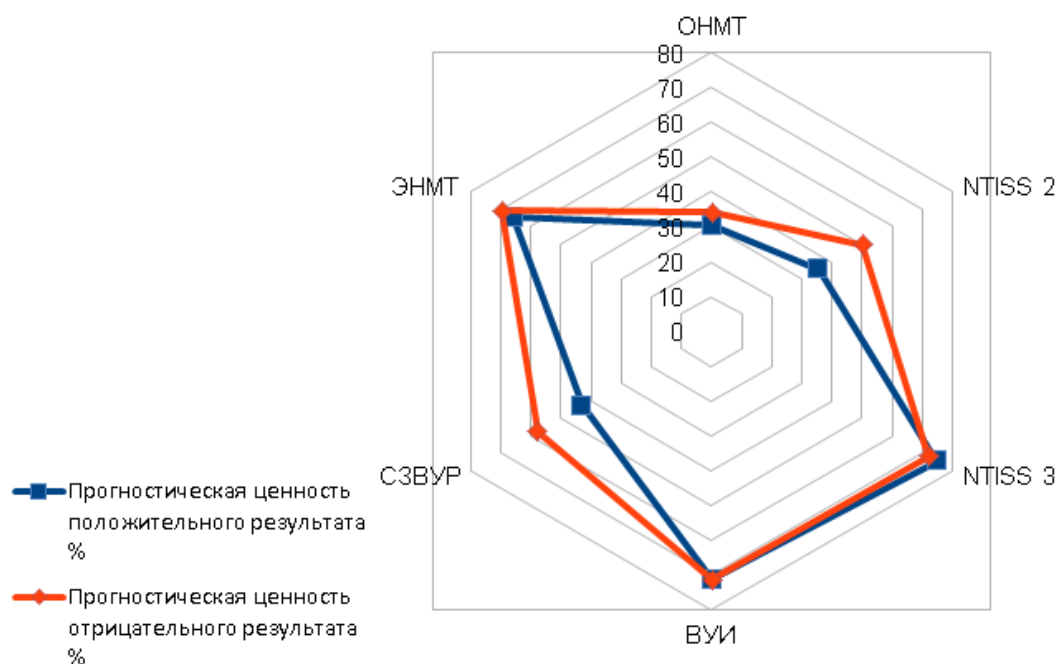


Рисунок 11. Прогностическая ценность факторов риска раннего постнатального периода на развитие ОПП.

Кроме этого, значительной прогностической ценностью обладал III класс тяжести по шкале NTISS. Поскольку суть данной шкалы состоит в оценке степени нарушения витальных функций и потребности в агрессивном вмешательстве для их коррекции, III классу тяжести соответствуют наиболее тяжелым состояниям новорожденного ребенка. В клиническом проявлении III класс тяжести, как правило соответствует тяжелому полиорганному поражению, включающему в себя ОПП (Рисунок 12).

Риск развития ОПП в неонатальном периоде у недоношенного ребенка весьма трудно заподозрить по имеющимся факторам течения беременности, родов и постнатального периода. Однако, по полученным нами данным, при анализе отношения шансов выделены наиболее важные факторы риска, наличие которых позволяет предположить о вероятности развития у недоношенного ребенка ОПП. На рисунке 12 видно, что данными факторами являются острая гипоксия в родах, преэклампсия, экстремально низкая масса

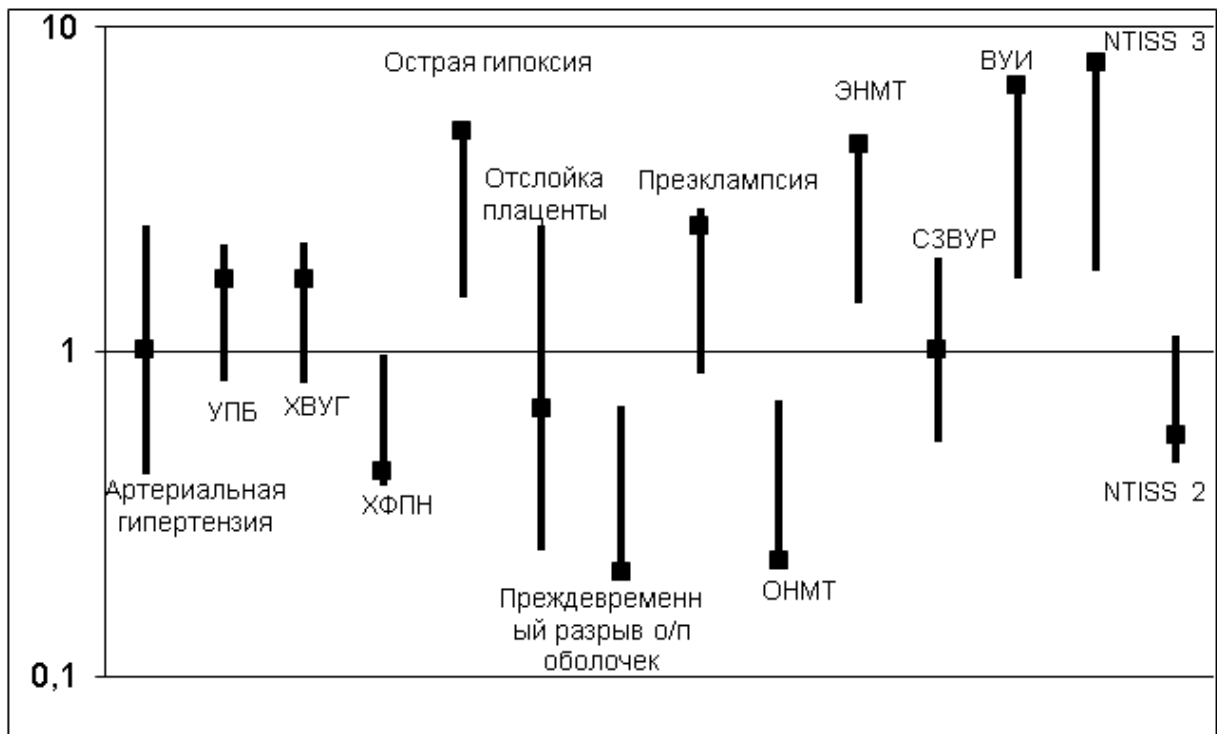


Рисунок 12. Отношение шансов факторов риска развития ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

тела при рождении, внутриутробная инфекция и оценка по шкале NTISS 3 балла. На основании полученных данных нами предложен алгоритм (Приложение 2) ведения недоношенных новорожденных. Наличие вышеуказанных факторов является поводом для более детальной диагностики выделительной функции почек с целью ранней верификации развивающегося ОПП.

После распределения пациентов по группам сравнения был проведен анализ основных клинических синдромов, ассоциированных с ОПП у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

У детей обеих групп ведущим синдромом являлось перинатальное поражение ЦНС. У детей из группы ОПП+ с достоверной разницей ($P=0,007$) выявлена ишемически-геморрагическая форма заболевания (Рисунок 13).

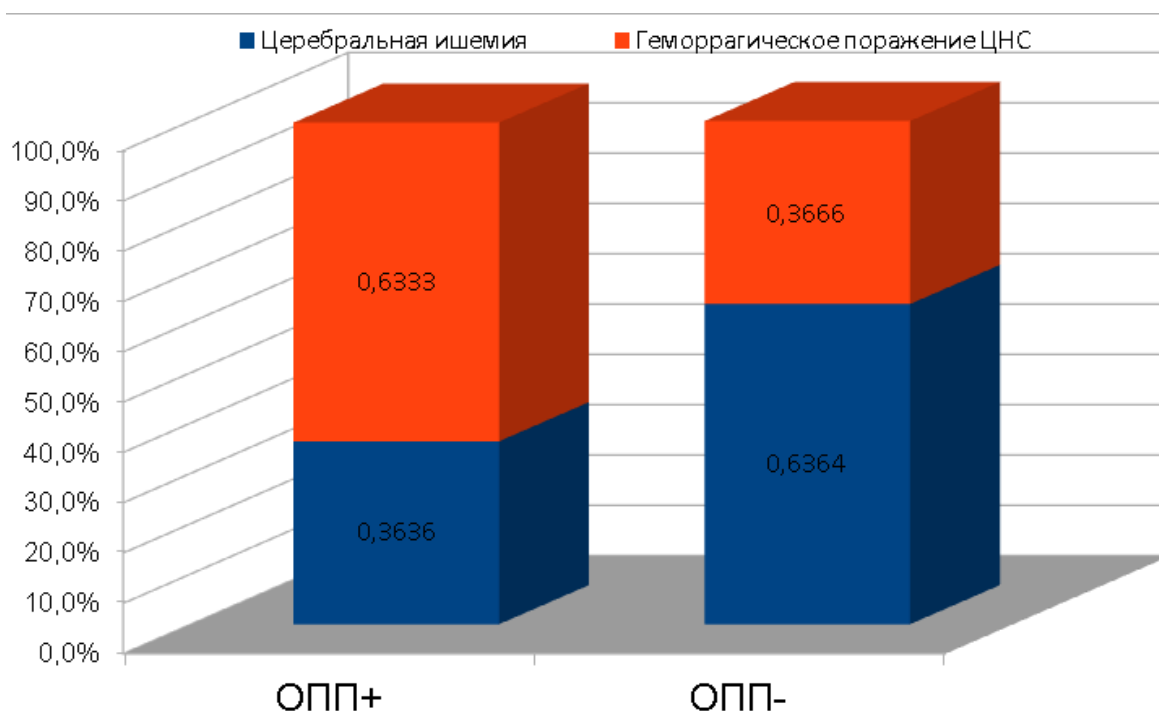


Рисунок 13. Характер неврологической дисфункции у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

При этом преобладали II и III степени внутрижелудочковых кровоизлияний (Таблица 11), преимущественно ($\chi^2=0,05$ и $\chi^2=0,007$ соответственно). Данное обстоятельство отражает тяжесть перенесенного гипоксического воздействия на ребенка в интранатальном периоде. Связь перинатальных нарушений центральной нервной системы и повреждения паренхимы почек в результате воздействия ante- и интранатальной гипоксии обусловлена высокой потребностью данных органов в адекватной оксигенации и перфузии.

Поэтому каждый ребенок с тяжелой асфиксией при рождении должен входить в группу риска по развитию ОПП. Подобная настороженность, выражающаяся в отслеживании динамики баланса жидкости, ограничении назначений лекарственных препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, мониторинг биохимических показателей почечной функции позволит своевременно распознавать ОПП на ранних стадиях.

Таблица 11. Распределение по степени ВЖК в сравниваемых группах.

Степень ВЖК, классификация Papile	ОПП+, n=44		ОПП-, n=60		χ^2
	Абс	Отн, %	Абс	Отн, %	
1 степень	8	18,18 (6,8-29,6)	16	26,66 (15,5-37,8)	0,311
2 степень	14	31,81 (18,0-45,6)	6	10,0 (2,4-17,6)	0,005
3 степень	5	11,36 (2,0-20,7)	0	0	0,007
4 степень	1	2,27 (-2,1-6,7)	0	0	0,241

Оценка выраженности дыхательных нарушений проводилась по общепринятой шкале Silverman (Рисунок 14). Нами установлено, что у детей из группы ОПП- чаще встречались легкая и средняя степень дыхательной недостаточности, в то время как в группе ОПП+ тяжелая степень, с достоверной разницей различий ($\chi^2 = 0,001$). Очевидно, с этим связано то, что дети с ОПП чаще страдают от полиорганной дисфункции и нуждаются в проведении респираторной терапии. Дети обеих групп получали разные виды респираторной терапии, но ее длительность отличалась. В то время как у детей группы ОПП+ длительность ИВЛ составила в среднем $6,94 \pm 1,23$ дня, то у детей из группы ОПП- средняя она достигла $3,4 \pm 1,1$ дня ($p < 0,05$).

Как известно, длительность ИВЛ является важным фактором формирования у ребенка бронхо-легочной дисплазии (БЛД), заболевания, существенно влияющего на последующее качество жизни. 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 ($p < 0,001$) [67]. По данным, опубликованным О.Л. Чугуновой все недоношенные дети, нуждающиеся в ИВЛ угрожаемы по

развитию ОПП. Связь ОПП и потребности в респираторной терапии, по-видимому, связана с задержкой жидкости и развитием интерстициального отёка легочной ткани [34].

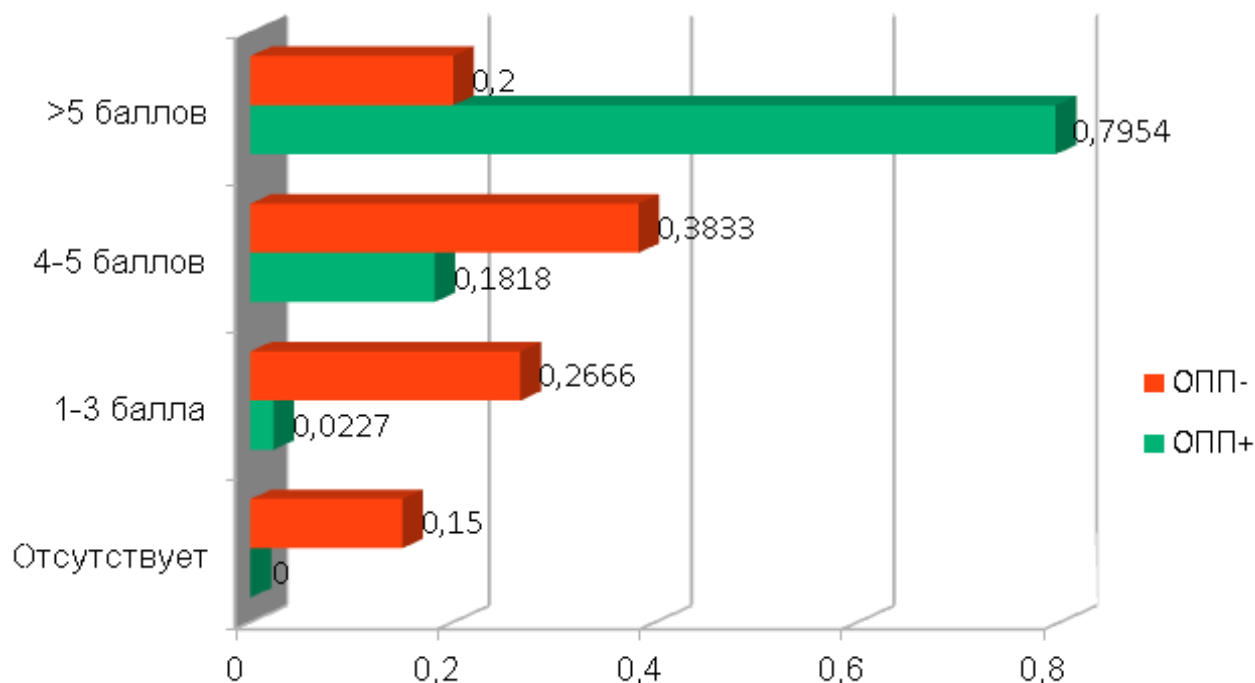


Рисунок 14. Тяжесть дыхательных нарушений по шкале Silwerman у недоношенных детей в сравниваемых группах.

Длительно проводимая ИВЛ неизбежно повышает риск возникновения баро- и волюмотравмы легких, с последующим развитием рубцовых изменений легочной ткани, что клинически проявляется симптомокомплексом БЛД. Своевременное выявление ОПП позволит рано выявить пациентов с возможными длительными респираторными нарушениями. Высокая настороженность врача в отношении неонатального ОПП позволяет обратить внимание на такие аспекты респираторной поддержки, как разновидность вентиляции легких, режим и длительность, ранний перевод на неинвазивные виды вентиляции. Продолжительность респираторной поддержки в режиме назального СРАР 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 создает предрасположенность к

ателектазированию легких и усугублению дыхательной недостаточности и потребности в использовании постоянного положительного давления в дыхательных путях (Таблица 12).

Таблица 12. Сравнительная характеристика методов респираторной поддержки и потребности в кардиотонических препаратах у детей с ОПП и без.

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
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 обследованных нами детей диагноз неонатальной пневмонии достоверно чаще фигурировал в группе ОПП+. При этом достоверной разницы в частоте диагноза респираторный дистресс синдром в наблюдаемых нами группах не выявлено. Являясь одним из наиболее грозных инфекционных заболеваний раннего неонатального периода, пневмония существенно отягчает клиническое состояние новорожденного ребенка, и требует проведения механической вентиляции легких с жёсткими параметрами (Таблица 13).

В свою очередь у детей из группы ОПП+ достоверно чаще выявлялась сердечно-сосудистая недостаточность. Для оценки данного синдрома использовалась шкала Kirklin [146].

Таблица 13. Причины дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в сравниваемых группах.

Причина	ОПП+, n=44		ОПП-, n=60		χ^2
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Пневмония	26	59,09 (44,6-73,6)	12	20,0 (9,9-30,1)	0,001
РДС	18	43,18 (28,5-57,8)	36	60,0 (47,6-72,4)	0,09

В группе ОПП+ проявления сердечной недостаточности выявлены у 86,63% детей, в группе сравнения данный синдром встречался у 36,66% ($p < 0,001$) (Рисунок 15).

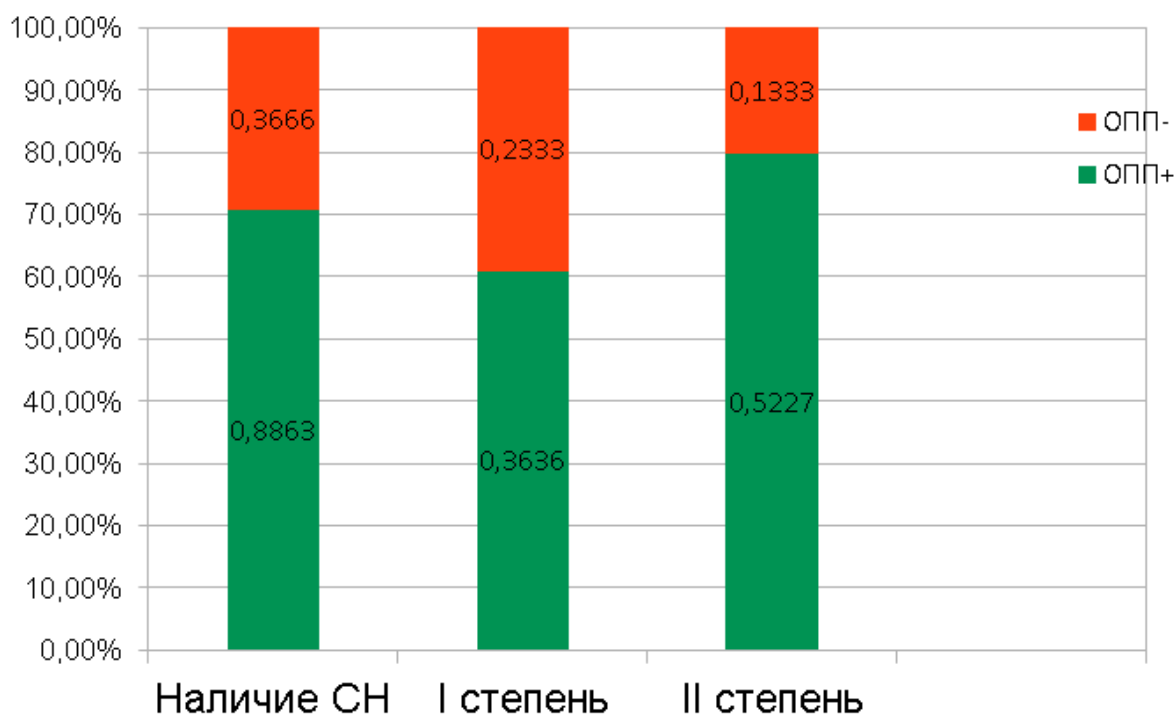


Рисунок 15. Частота и структура сердечной недостаточности по шкале Kirklin в сравниваемых группах.

Потребность в назначении кардиотоников 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 оказывает прямое негативное воздействие на почечную перфузию, но и требует 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 профилактики возможного ОПП согласно рекомендациям KDIGO. Однако особенности сердечно-сосудистой системы недоношенного ребенка предрасполагают 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.

По приведенным данным можно говорить о синдроме ОПП как проявлении полиорганной недостаточности у детей с III классом тяжести по шкале NTISS с серьезным перинатальным повреждением ЦНС, тяжелой формой синдрома дыхательных расстройств, требующей длительной ИВЛ и сердечной недостаточности, требующей проведения инотропной поддержки.

Нами проведен анализ возможных пусковых механизмов, способствующих развитию ОПП у недоношенных новорожденных (Рисунок 16). Выделено четыре превалирующих клинико-патогенетических варианта. Первым вариантом, встречавшимся у 14,29% недоношенных новорожденных являлся гемодинамический. Среди недоношенных детей, включенных в исследование, проявлениями нарушений гемодинамики являлись клиника сердечно-сосудистой недостаточности, потребность в применении кардиотонической поддержки.

В более широком понимании, гемодинамический вариант включает в себя множество состояний, приводящих к нарушению почечного кровотока, таких как тромбоз почечных сосудов, падение эффективного внутрисосудистого объема, нарушения гемодинамики в условиях врожденного порока сердца. Вторым по распространенности являлся интоксикационный клинико-патогенетический вариант, установленный у 17,85% недоношенных детей.

Проявления данного механизма обусловлены накоплением эндогенных или экзогенных патологических субстанций в сыворотке крови. В нашем исследовании интоксикация была в основном обусловлена течением

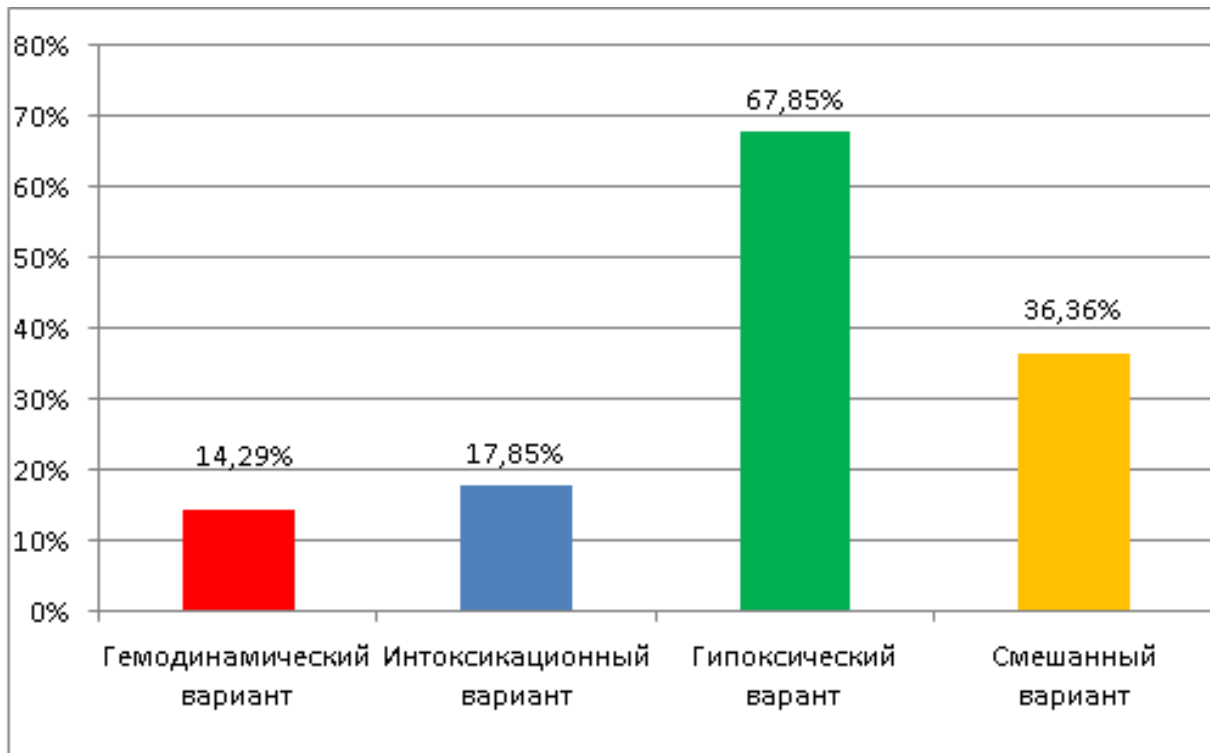


Рисунок 16. Клинико-патогенетические варианты в сравниваемых группах.

инфекционного процесса. Кроме этого, развитию ОПП может способствовать лекарственное воздействие, а также накопление продуктов обмена при ряде наследственных заболеваний, таких как дефекты цикла мочевины, органические ацидемии и т.д. Наиболее часто встречающимся клинико-патогенетическим вариантом являлся гипоксический (67,85%). Острое нарушение доставки кислорода наносит серьезный ущерб клеткам канальцевого эпителия, особенно в случае выраженной морфофункциональной незрелости. Особо следует отметить, что практически у трети недоношенных детей из группы ОПП (36,36%) встречался смешанный клинико-патогенетический вариант, обусловленный воздействием сразу нескольких пусковых механизмов.

Можно полагать, что развитие ОПП у недоношенных новорожденных происходит по трем основным механизмам, в основе которых лежат гипоксия, различные нарушения гемодинамического профиля и интоксикационное воздействие. Кроме того, пациенты ОРИТН зачастую имеют сочетанную

патологию, в своей основе имеющую несколько вышеперечисленных механизмов.

Таким образом, наличие у новорожденного ребенка ОПП сопутствует серьезным осложнениям со стороны других органов и систем, клинически проявляющихся синдромом полиорганной недостаточности. Данные нарушения зачастую рассматриваются изолированно, несвязанными с ОПП. Это обстоятельство делает чрезвычайно важным диагностику данного заболевания и формирования понимания важности своевременной терапии. В случае тяжелого состояния ребенка необходимы серьезные усилия и затраты для стабилизации состояния ребенка. Это продемонстрировано в следующем клиническом наблюдении.

Клинический пример 2

В ОРИТН СОКБ им. В.Д. Середавина нами наблюдался клинический случай раннего неонатального сепсиса с сопутствующей гемолитической болезнью новорожденного у доношенного ребенка, осложнившегося острым повреждением почек, при котором потребовалось проведение дискретного плазмафереза (ПА).

Из анамнеза: Ребенок Н. от шестой беременности, пятых родов. Беременность протекала на фоне хронической фето-плацентарной недостаточности, анемии легкой степени, резус-отрицательного генотипа крови. Во время наблюдения беременности анализы RW, ВИЧ, гепатит В и С отрицательные, TORCH-комплекс отрицательный. УЗИ без особенностей. Роды срочные, самопроизвольные в 37 недель 5 дней. Периоды родов без особенностей. Масса при рождении 3480 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 3-5 баллов. Состояние с рождения тяжелое, нарастание дыхательной недостаточности потребовало интубации трахеи и перевода на ИВЛ в родовом зале. В дальнейшем сохранялась дыхательная недостаточность, неврологическая дисфункция в виде синдрома церебральной депрессии и клонико-тонических судорог. Прогрессировала сердечно-сосудистая недостаточность, потребовавшая применения кардиотонической поддержки. По

данным клинического осмотра и лабораторного обследования в возрасте первых двух суток отмечается гепатомегалия до +6 см из-под края реберной дуги, спленомегалия. Темп диуреза с первых суток снижен, с последующим развитием олигурии. Выявлен резус-конфликт ребенка и матери, быстрое нарастание уровня непрямого билирубина ко вторым суткам послужило показанием для проведения операции заменного переливания крови (ОЗПК), с последующим снижением уровня непрямого билирубина менее 50% от исходного. Ребенку проведена вторая ОЗПК, с умеренным снижением уровня билирубина. Кроме того, у ребенка сохранялась неврологическая симптоматика в виде угнетения ЦНС, продолжалась противосудорожная терапия. Прогрессировали проявления синдрома полиорганной недостаточности, проявляющегося в виде гемодинамических нарушений, респираторного дистресса, острого повреждения почек. По лабораторным данным отмечался лейкоцитоз, смещение лейкоцитарной формулы влево и выраженная тромбоцитопения.

В возрасте третьих суток ребенок был переведен в ОРИТН педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина. Состояние очень тяжелое, III класс тяжести по NTISS . Продолжена искусственная вентиляция легких. Кожный покров иктеричный с пятнисто-папулезно-геморрагическими элементами. Выраженный отечный синдром, жидкостная перегрузка 24%. Отмечаются тонические судороги, церебральная депрессия. Гепатомегалия сохраняется +6 см из-под края реберной дуги. Снижение темпа диуреза до 1,8 мл\кг\час. По результатам проведенного консилиума сформулирован клинический диагноз: Ранний сепсис новорожденного. Пневмония. Синдром системного воспалительного ответа. Гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, желтушная форма.

Осложнения: Полиорганная недостаточность (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность, гепатит, сердечно-сосудистая недостаточность, церебральная недостаточность). Синдром капиллярной утечки, синдром холестаза.

Сопутствующий диагноз: Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. Судорожный синдром.

Фон: Иммунодефицитное состояние. Состояние после двух ОЗПК.

По данным компьютерной томографии: признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга, умеренно выраженные. Данных за внутричерепное кровоизлияние нет.

Ультразвуковое исследование: Признаки гепатоспленомегалии, увеличение размеров поджелудочной железы, гидроперитонеум, диффузные изменения почек. Эхокардиография: признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков, функционирующее овальное окно.

Прямая проба Кумбса положительная.

Прокальцитониновый тест >10 нг/мл. По результатам бактериальных посевов из трахеи выделены гемолитический стрептококк, грибы *Candida albicans*.

Ребенок получал комплексное лечение в соответствии с протоколами РАСПМ. В связи с тяжестью состояния, наличием полиорганной недостаточности, сохраняющейся гипербилирубинемии и септического процесса, принято решение о необходимости проведения эфферентной терапии методом дискретного плазмафереза.

На четвертые сутки жизни, в условиях ОРИТН, ребенку проведен сеанс дискретного плазмафереза на центрифуге «Multifuge», скорость 2100 об/мин при температуре 5°C . Осуществлено 3 обмена по 30 мл крови, всего 90 мл крови. Удалено 45 мл плазмы, возвращено форменных элементов 45 мл с замещением свежзамороженной плазмой. Заборы производились в гемакон 200/250 мл, с консервантом СРДА-1. В возрасте пятых суток проведен второй сеанс дискретного ПА. Сделано 2 обмена по 30 мл крови, всего 60 мл. Удалено 30 мл плазмы, замещение произведено эквивалентным объемом СЗП.

Динамика лабораторных данных представлена в виде показателей красной крови и лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови. Проведена оценка изменения уровня билирубина, сравнительный анализ

уровней мочевины, креатинина и СКФ, рассчитанной по модифицированной формуле Шварца.

После проведения процедуры ПА отмечается улучшение реологических свойств крови в виде нормодилуции, роста уровня тромбоцитов с нормализацией к девятым суткам жизни (Таблица 14).

Таблица 14. Динамика показателей общего анализа крови.

Сутки жизни	Гемоглобин, г/л	RBC, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	Ht, %	Tr, $\cdot 10^9/\text{л}$
3	199	5,96	0,53	20
4	206	6,11	0,55	41
5	154	4,78	0,42	37
6	149	4,7	0,42	42
7	143	4,37	0,38	39
8	147	4,58	0,41	88
9	140	4,3	0,39	152
10	158	4,93	0,44	153
11	150	4,86		216
12	152		0,44	
13	122	4,16	0,34	304

При оценке лейкоцитарной формулы обращает внимание положительная динамика по уровню нормобластов и нейтрофильного индекса к восьмым суткам жизни. Лейкоцитоз снизился до близкого к нормативному уровню к десятым суткам (Таблица 15).

В биохимическом анализе крови отмечается инерционное нарастание уровня мочевины, сывороточного креатинина, с нормализацией показателя к тринадцатым суткам жизни.

Таблица 15. Показатели лейкоцитарной формулы, нейтрофильного индекса.

Сутки жизни	Лейкоциты *10 ⁹ /л	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Миелоциты, %	Юные, %	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Нейтрофильный индекс	Нормобласты, :100 Le
3	38,4	1	7	6	4	20	41	10	12	0,6	340
4	37,2		6		4	10	58	12	10	0,2	137
5	23,9		2	3	5	12	48	18	12	0,3	40
8	24		2			4	72	14	8	0,05	12
11	13,5		0			1	69	26	4	0,01	
13	9,6		2		4	3	37	46	8	0,15	

На фоне проводимой терапии отмечается постепенная нормализация выделительной функции почек. Уровень креатинина достиг концентрации к пятым суткам жизни (307,3 мкмоль/л) с последующим снижением до возрастной нормы к тринадцатому дню. При сравнительной оценке СКФ отмечается постепенное улучшение показателя до соответствующих возрасту величин к концу второй недели жизни (Рисунок 17).

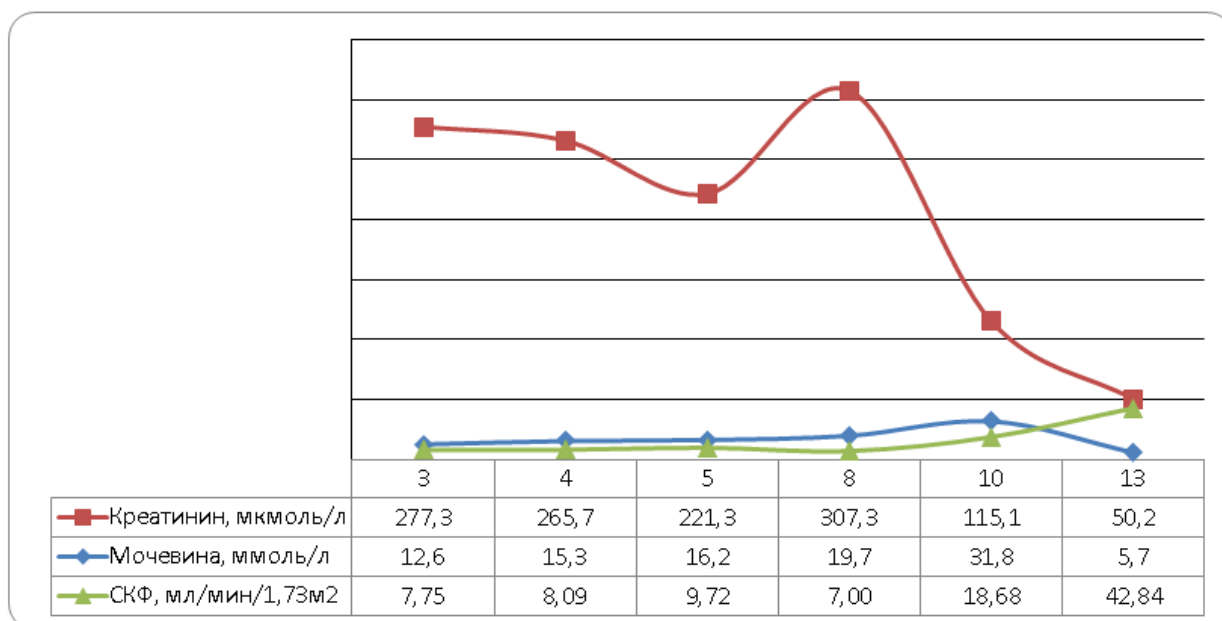


Рисунок 17. Сравнительный анализ уровней мочевины, креатинина и СКФ.

Сходная динамика отмечается по уровню С-реактивного белка, с пиковым значением на четвертые сутки жизни и последующим снижением на фоне проводимой терапии. Достигнут нормальный состав электролитов крови и уровней трансфераз (Таблица 16).

Таблица 16. Динамика показателей биохимического анализа крови.

Сутки жизни	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	СРБ, мг/л	К, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Алт, U/л	Аст, U/л
3	40,1	20,8	12,6	277,3	43,23	2,5	149	41,6	91,6
4	34,7	17,9	15,3	265,7	72,87	3,5	150		
5	45,9	23,9	19,7	307,3					
8	56,2	29,8	16,2	221,3	14,52	2,4	148	11,6	44,6
10	62,7	34,4	31,8	115,1		3,5	142	8,6	53,9
13	59	30,8	5,7	50,2	5,02	4,8	136	3	22,8

Указанные изменения свидетельствуют о купировании синдрома системного воспалительного ответа, улучшении реологических свойств крови и водно-электролитного баланса.

Динамика изменения билирубинемии показывает отчетливое снижение уровней непрямого и прямого билирубина после проведения двух сеансов ПА, в результате чего удалось избежать проведения третьей ОЗПК. Клинически это сопровождалось улучшением общего состояния ребенка снижением интенсивности желтушного синдрома, исчезновением элементов сыпи к шестым суткам жизни, что свидетельствует о снижении эндогенной интоксикации и эффективном удалении медиаторов воспаления из периферической крови (Рисунок 18).

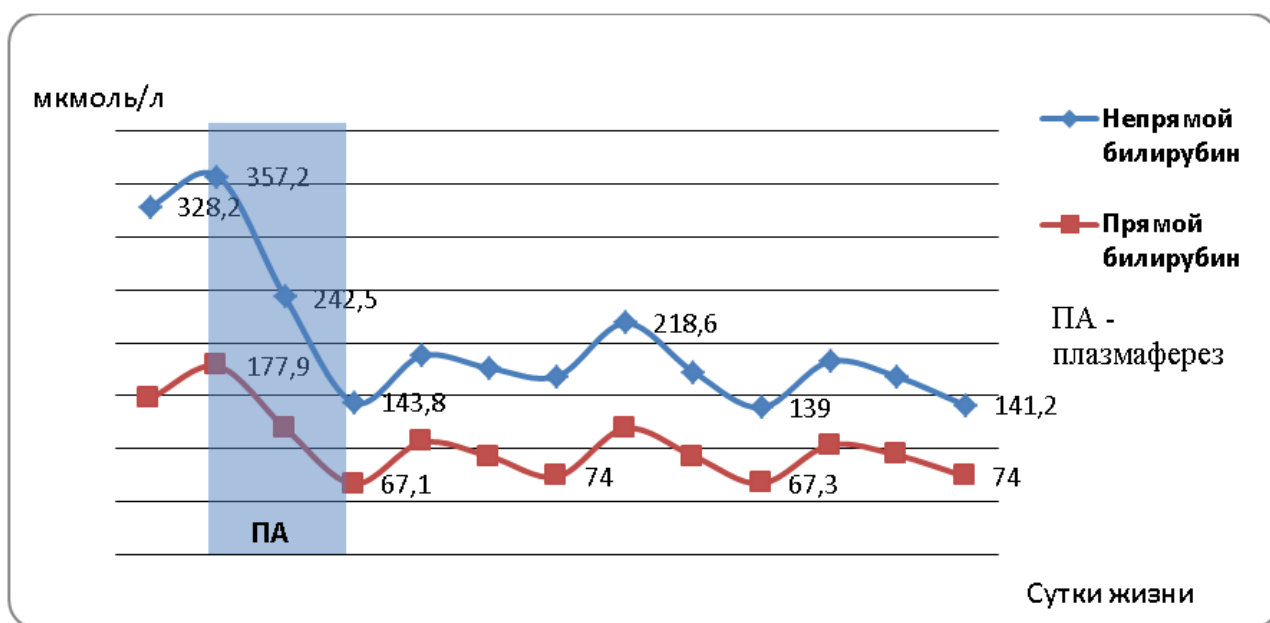


Рисунок 18. Изменение уровней билирубина в крови.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка характеризовалось положительной динамикой. Появление регулярной респираторной активности и адекватное кислотно-щелочное состояние крови позволило успешно экстубировать ребенка и перевести на спонтанное дыхание. В неврологическом статусе отмечается купирование судорожного синдрома, улучшение уровня сознания. Уменьшилась гипергидратация, отёчный синдром. Возвращение к

исходной массе тела достигнуто к концу второй недели жизни. Темп диуреза нормализовался. Начато энтеральное питание с постепенным наращиванием объема кормления. На 23 сутки жизни ребенок переведен в стабильном состоянии в отделение II этапа выхаживания.

Несмотря на то, что ПА не является методом заместительной почечной терапии, применение данного метода может быть полезным в практике ОРИТН, в условиях многопрофильного стационара. Методика может использоваться у новорожденных детей в критическом состоянии, вне зависимости от массы тела. В данном случае удалось добиться существенного снижения уровня билирубина, что позволило избежать третьей операции заменного переливания крови, а значит и массивной трансфузии препаратов донорской крови. Уменьшение эндогенной интоксикации позволило быстро купировать синдром системного воспалительного ответа и снизить тяжесть течения септического процесса. После применения данной методики отмечалось улучшение реологических свойств крови и, как результат, улучшение органной перфузии. Побочных и нежелательных реакций при применении дискретного плазмафереза не было.

3.3 Особенности состояния здоровья недоношенных новорожденных с острым повреждением почек: патологические состояния периода новорожденности, ассоциированные с повреждением почек

Диагноз ОПП выставлен у 44 недоношенных новорожденных, что составляет 42,3% (ДИ 32,8-51,8%) от общего числа детей. Частота ОПП в нашем исследовании сопоставима с данными таких исследователей как J. Jetton, D. Askenazi а также крупнейшего исследования AWAKEN 2016, включавшего 2162 новорожденных ребенка из 24 исследовательских центров [81]. Подавляющее большинство выявленных случаев (34 ребенка или 77,27%) приходилось на 1 стадию ОПП. На 2 и 3 стадию ОПП пришлось 20,45% и 2,27% соответственно. (Рисунок 17).

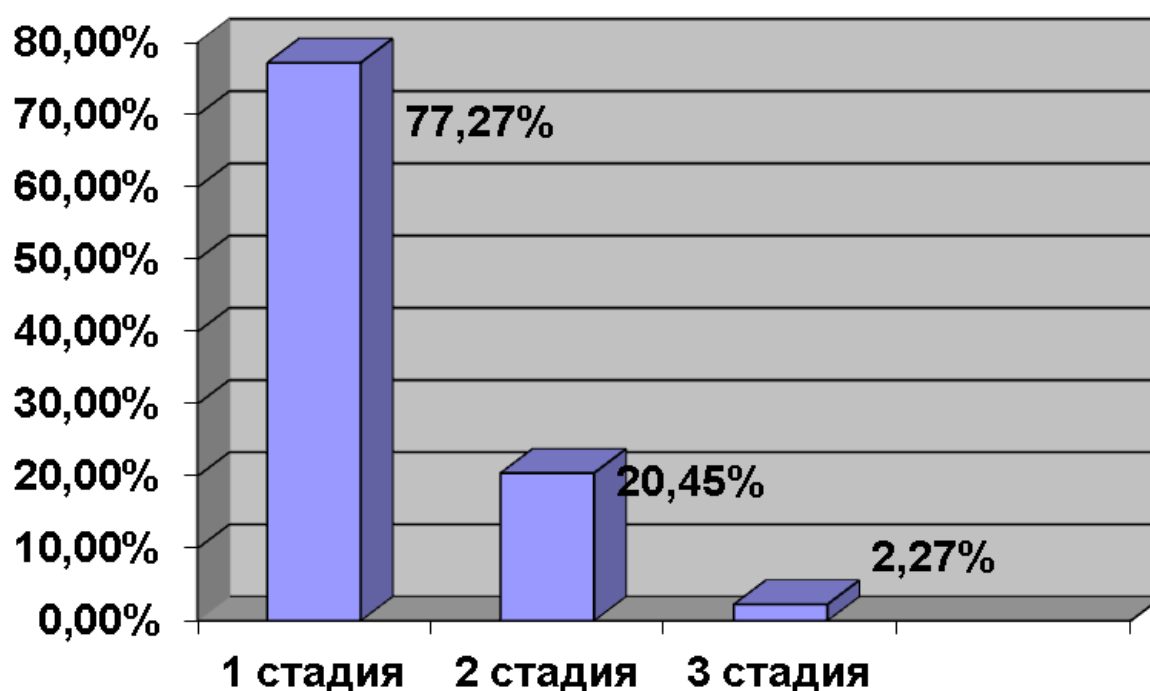


Рисунок 17. Распределение по стадиям ОПП в группе исследования (n=44).

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 17).

Таблица 17. Сравнение групп по критериям ОПП

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. 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 СКФ фильтрации показывает незначительное снижение данного показателя при 1 стадии ОПП по сравнению с группой не-ОПП ($9,4 \pm 0,93$ и $11,9 \pm 2,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ соответственно), что так же не позволяет верифицировать диагноз на ранней стадии. 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 (Таблица 18).

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 темп диуреза в данном случае окажется нецелесообразной и не позволит выявить ОПП, пока процесс не перейдет на 3ю стадию.

Таблица 18. 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	В целом по ОПП, n=44	
sCr, мкмоль/л	98,31±15,46	123,69±8,04	P>0,05	174,04±8,04	264,2±14,28	157,88±25,93	P<0,01
Темп диуреза, мл/кг/час	3,75±0,81	3,77±0,78	P>0,05	3,62±0,63	2,13±0,4	3,97±1,01	P>0,05
uNGAL, нг/мл	105,92±25,79	210,2±51,08	P<0,01	241±70,46	322,0±12,73	221,34±59,43	P<0,01

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. В то же время значимого снижения креатинина у детей с 1 стадией ОПП не происходит. 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, снижение наблюдалось лишь у детей с 2 и 3 стадией.

Уровень NGAL в моче при повторном измерении в группе ОПП+ в отличие от группы не-ОПП оставался на высоком уровне, что свидетельствует о сохранении патологического процесса, происходящего в почечной ткани. (Таблица 19)

Таблица 19. 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	В целом по группе ОПП, n=44	
sCr, мкмоль/л	76,87±22,1	117,41±32,08	P<0,05	131,27±45,26	145,1±12,02	122,32±35,64	P<0,05
Темп диуреза, мл/кг/час	3,99±0,97	4,14±1,21	P>0,05	3,17±0,38	2,28±0,11	3,91±1,18	P>0,05
uNGAL, нг/мл	87,0±40,07	203,41±71,8	P<0,01	205,58±41,21	318,5±12,02	212,22±75,86	P<0,01

Важность своевременной ранней диагностики и коррекции терапии, направленной на недопущение прогрессирования неонатального ОПП продемонстрированы в следующем клиническом наблюдении.

Клинический случай 3.

Варвара Б. поступила в ОРИТН педиатрического корпуса ГБУЗ Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина в 1 сутки жизни. Беременность IV, протекала на фоне жирового гепатоза печени, хронического холецистита, гестационного сахарного диабета. Роды IV, экстренное кесарево сечение по поводу развившегося панкреонекроза у матери. Ребенок родился на 28 неделе гестации, с массой тела 1090 г, длиной тела 33 см. Оценка по шкале Апгар 2-4 балла. Первичные реанимационные мероприятия включали в себя согревание, санация верхних дыхательных путей, интубацию трахеи и искусственную вентиляцию легких. Учитывая, что родоразрешение происходило по экстренным показаниям в гинекологическом отделении, ребенок был незамедлительно транспортирован бригадой реанимационно-консультативного центра в ОРИТН педиатрического корпуса.

При поступлении состояние очень тяжелое за счет нарастающей дыхательной недостаточности. Была проведена заместительная терапия сурфактантом, в результате которой респираторная функция стабилизировалась.

В динамике состояние ребенка остается тяжелым, проводится зондовое питание, сохраняется потребность в респираторной поддержке в режиме SIMV. К восьмым суткам жизни по стабилизации респираторного статуса стала возможной экстубация ребенка и перевод на назальный СРАР. Динамика массы тела отражена на рисунке 18. Отмечается убыль массы тела до 13 суток жизни с последующей прибавкой в соответствии со сроком гестации по шкале Fenton.

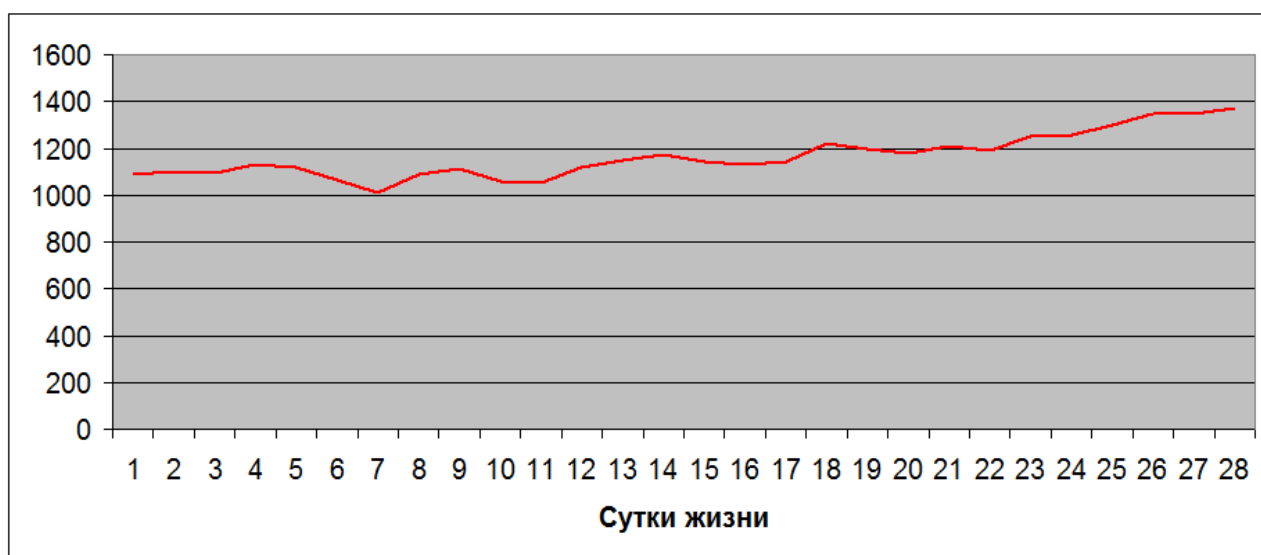


Рисунок 18. Динамика массы тела ребенка Б. в течение первого месяца жизни.

В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня креатинина более чем в 2 раза в течение раннего неонатального периоде. Выставлен диагноз острого повреждения почек 1 стадии согласно критериям неонатальной шкалы KDIGO. Примечательно, что снижения темпа диуреза не зафиксировано, что свидетельствует о неолигурическом варианте клинического течения заболевания. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца снизилась до 6,77 мл/мин/1,73м² (Рисунок 19).

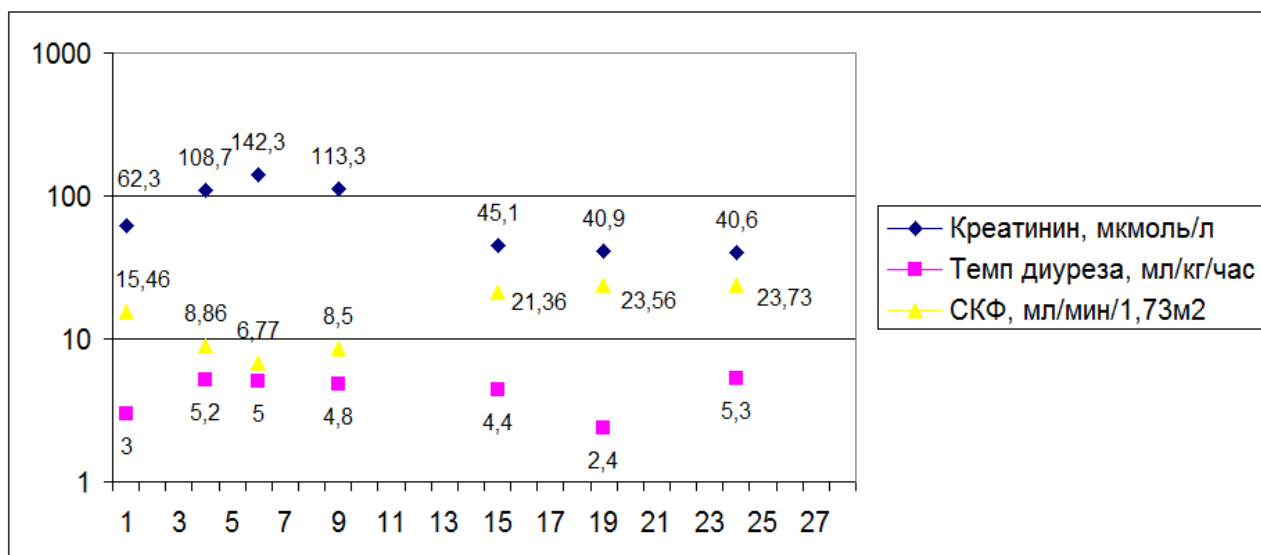


Рисунок 19. Динамика изменения сывороточного креатинина, темпа диуреза и СКФ у ребенка Б.

Предпринятые мероприятия включали в себя поддержание гемодинамики, строгий учет жидкостного баланса и коррекцию водно-электролитного дисбаланса и адекватную нутритивную поддержку. С целью уменьшения нефротоксического воздействия была скорректирована схема антибактериальной терапии. Дозировка Ванкомицина была изменена на однократное введение 15 мг/кг в интервале 72 часа под контролем уровня С-реактивного белка и общего анализа крови.

Выбранная схема антибактериальной терапии оказалась эффективной, поскольку отмечалось снижение концентрации креатинина с нормализацией к 15 суткам жизни и нарастанию показателя СКФ до физиологических значений. Ухудшения клинического состояния и лабораторных маркеров инфекционного процесса на выбранной схеме антибактериальной терапии зафиксировано не было.

В данном клиническом примере продемонстрировано, что течение ОПП может развиваться субклинически, при этом на первый план выходят симптомы основного и сопутствующего заболевания. Своевременная ранняя диагностика ОПП возможно при динамическом определении NGAL в моче и подразумевает применение нефропротективной стратегии, целью которой является

предотвращение дальнейшего повреждения почечной ткани нефротоксичными агентами, приводящего к переходу ОПП на более тяжелые стадии.

В дальнейшем состояние ребенка с положительной динамикой. Нормализация воспалительной реакции позволила отменить антибактериальную терапию к 21 суткам жизни. Респираторная функция нормализовалась к 15 суткам жизни, что позволило перевести ребенка на спонтанное дыхание. В возрасте 28 дней ребенок был переведен в отделение выхаживания недоношенных, в стабильном состоянии.

Нами был проведен анализ и интерпретация диагностической значимости определения NGAL в моче в сравнении с сывороточным креатинином методом четырехпольных таблиц сопряженности. В качестве фактора риска принято повышение sCr и NGAL выше нормативных границ. Исходом являлось развитие ОПП. По данным, представленным в таблице, следует, что 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). Показатель ЧБНЛ при определении NGAL в моче составил 1,097 по сравнению с креатинином 1,421. Также следует отметить, что несмотря на сопоставимую чувствительность сравниваемых показателей uNGAL демонстрирует значительно превосходящую чувствительность (0,975 и 0,889 соответственно) и специфичность (0,951 и 0,815 соответственно) (Таблица 20).

Из вышеописанного следует, что определение уровня NGAL в моче является более достоверным чувствительным и специфичным признаком развития ОПП у недоношенных детей. Возможно, это связано с тем, что на уровень сывороточного креатинина оказывают влияние такие факторы, как материнский уровень креатинина, незрелость экскреторной функции почек, период постнатальной адаптации и становления темпа диуреза.

Таблица 20. Сравнение относительного риска, ЧБНЛ, чувствительности и специфичности по показателю сывороточного креатинина и uNGAL.

Наименование критерия	Креатинин	uNGAL
Относительный риск (RR)	4,800	54,786
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,421	1,097
Чувствительность (Se)	0,889	0,975
Специфичность (Sp)	0,815	0,951

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 оценить течение патологического процесса в паренхиме почки и оценить эффективность проводимой терапии.

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.

Заключение

Целью данного исследования являлась разработка комплекса мероприятий по ранней диагностике и профилактике ОПП у глубоко недоношенных детей. Актуальность проблемы обоснована высокой распространенностью данной патологии среди пациентов отделений реанимации новорожденных.

Новорожденные дети, находящиеся в критическом состоянии часто страдают от тяжёлых гипоксически-ишемических воздействий и находятся в группе высокого риска развития постгипоксического ОПП. Кроме того, ОПП может развиваться в качестве осложнения тяжелого инфекционного процесса. Особенно подвержены ОПП недоношенные новорожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Другой проблемой является трудность в диагностике и верификации диагноза ОПП по используемым в рутинной практике показателям – темп диуреза, уровень сывороточного креатинина. Особенности физиологии почек в неонатальном периоде обычно не позволяют диагностировать ОПП у новорожденных в первые сутки жизни, учитывая физиологическую олигурию в периоде постнатальной адаптации. И лишь при сохраняющемся снижении диуреза и прогрессировании гиперкреатининемии можно предположить развитие ОПП.

В настоящее время ведется активное исследование ранних биомаркеров повреждения почек. Количество публикаций, посвященных использованию биомаркеров в неонатологической практике, ограничено, однако такие исследования проводятся по всему миру.

Одним из наиболее перспективных биомаркеров повреждения почек, активно исследуемых в настоящее время, является липокалин-2, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). Данный биомаркер является одним из наиболее надежно индуцированных белков в почках после экспериментального ишемического или нефротоксического повреждения

почки. Исследования, проведенные на сегодняшний день у взрослых людей, продемонстрировали более высокую корреляцию повышения уровня NGAL в моче и/или крови с развитием ОПП в различных клинических ситуациях, например, после операции на сердце, в критических состояниях, при сепсисе, при рентген-контрастных нефропатиях, после трансплантации печени, по сравнению с рутинными исследованиями.

Преимуществом данного метода являются высокая чувствительность и специфичность при ОПП, более раннее подтверждение диагноза ОПП по сравнению с показателем сывороточного креатинина. Следует учитывать тот факт, что для измерения уровня креатинина необходимо собирать венозную кровь и регулярное выполнение биохимического анализа в клинической практике становится затруднительным для новорожденных из-за относительно небольшого объема циркулирующей крови и неизбежного возникновения анемии. Использование в качестве диагностического критерия NGAL имеет важные преимущества. Данный показатель определяется в моче, что делает его более удобным в неонатологической практике. Измерение уровня NGAL в моче актуально в условиях ОРИТН, а также послеоперационного ведения новорожденных после коррекции врожденных пороков сердца [7,17,145], поскольку позволяет определить наличие ОПП в течение 2-х часов после кардиохирургического вмешательства. В противоположность этому уровень сывороточного креатинина начинает нарастать инерционно, в течение нескольких дней.

Важность ранней диагностики ОПП определяет начало профилактических мероприятий, цель которых не допустить дальнейшее повреждение почки. Несмотря на развитие технологий заместительной почечной терапии, данный вид помощи остается малодоступным в неонатологии из-за технических сложностей процедур ЗПТ, необходимости специального оборудования и высокой квалификации специалистов.

При этом летальность от ОПП остается очень высокой. Эти обстоятельства делают профилактику ОПП крайне важной.

Для реализации поставленной цели нами в 2015-2016 годах на базе ОРИТН и ОПННД педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» было проведено наблюдение, выхаживание и обследование 104 детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

При комплексной оценке состояния детей обнаружено сходство основных клинических проявлений и характера нарушений жизненно-важных функций. Общее состояние пациентов в обеих группах, как правило, определяется сочетанными нарушениями респираторного статуса, гемодинамики, метаболизма, состояния ЦНС.

Ведущими факторами риска рождения детей с ОНМТ и ЭНМТ являются хронические заболевания и состояния матери, приводящие к длительным нарушениям трофики плода: соматическая патология, инфекции урогенитального тракта, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия. Неблагополучие внутриутробного периода приводит к СЗВУР, который более выражен у детей с ЭНМТ, в этой группе более тяжело протекает постнатальная адаптация. Наличие данных факторов риска в анамнезе матери необходимо расценивать, как риск развития ОПП в неонатальном периоде. Следует также ожидать респираторных нарушений и неврологической дисфункции, метаболических нарушений и как можно раньше произвести коррекцию терапевтических мероприятий.

Тяжесть состояния, обусловленная глубокой незрелостью органов, влиянием гипоксии, внутриутробным инфицированием, которые реализуются постнатально - определяет необходимость проведения интенсивного терапевтического воздействия. Ведущими проявлениями неврологических нарушений в обеих группах являются синдром церебральной депрессии, ВЖК II-III степени. Тяжесть дыхательных нарушений у детей с ЭНМТ выше, а длительность респираторной терапии достоверно дольше.

Согласно полученным нами данным, 31,9% детей с ОНМТ и 45,7% с ЭНМТ при рождении имели признаки СЗВУР. В группе детей с ЭНМТ достоверно чаще встречался диагноз СЗВУР II степени. Наличие СЗВУР не

только свидетельствует о неблагополучии плода во внутриутробном периоде, но и во многом, «программирует» недостаточные прибавки массы тела, по крайней мере, в первые месяцы жизни, неблагоприятное течение постнатальной адаптации, развитие в периоде новорожденности патологии органов и систем.

Для комплексной оценки тяжести состояния новорожденных мы использовали шкалу NTISS. Оценивая состояние детей за весь период пребывания в ОРИТН по шкале NTISS, мы выявили, что в группе детей с ОНМТ превалировал II класс тяжести состояния, тогда как в группе детей с ЭНМТ у большей части детей определялся III класс. Эти различия подтверждают большую тяжесть нарушений витальных функций у детей с ЭНМТ и высокую потребность пациентов этой категории в интенсивных терапевтических вмешательствах, таких как респираторная терапия, гемодинамическая поддержка с тщательным мониторингом витальных функций. Данная шкала успешно внедрена в практику нашего отделения для оценки тяжести состояния новорожденных стандартизированным способом.

В ходе проведенного исследования определена частота ОПП у глубоко недоношенных новорожденных. По данным нашего исследования диагноз ОПП установлен у 43% новорожденных, что сопоставимо с данными других исследований в этой области. Наиболее часто определялась 1 стадия ОПП - 77,27%, являющаяся потенциально обратимой при применении нефропротективной стратегии. На 2 и 3 стадию ОПП пришлось 20,45% и 2,27% соответственно.

Нами выявлены перинатальные факторы риска ОПП у глубоко недоношенных детей, определены группы риска по развитию этого состояния. При оценке факторов риска материнского анамнеза обращает на себя внимание преобладание у детей ОПП острой асфиксии в родах. Данное обстоятельство указывает на значительное влияние интранатальной гипоксии на незрелую почечную ткань, как пусковой фактор ОПП.

Нами выявлено, что предрасположенность к ОПП ассоциирована с низким сроком гестации. В группе ОПП преимущественно входили дети 26-

28,6 недель (50,0%), в то время как в группе не-ОПП наибольшая доля приходилась на сроки 29-32,6 недель (61,65%). Степень морфофункциональной зрелости, в том числе и почечной паренхимы, является важным фактором риска развития ОПП. Значимых различий по гендерному составу нами не выявлено. При сравнении групп по массе тела также не выявлено достоверных различий, однако в группе не-ОПП масса тела была несколько выше, что также свидетельствует о большей степени зрелости этих детей.

Проведен анализ основных патологических синдромов у недоношенных новорожденных, с развившимся ОПП. Нами установлено, что наиболее распространенными диагнозами в исследуемых группах являлись: перинатальное поражение ЦНС, синдром дыхательных расстройств, сердечно-сосудистая недостаточность.

Ведущим патологическим синдромом у детей из исследуемых групп являлось перинатальное поражение ЦНС. Выявлена достоверная разница преобладания ишемически-геморрагической формы заболевания у детей с ОПП, проявляющаяся в виде внутрижелудочковых кровоизлияний, преимущественно II и III степени. Основным проявлением данного нарушения являлась церебральная депрессия, обусловленная механизмами торможения ЦНС. Связь перинатальных нарушений центральной нервной системы и повреждения паренхимы почек в результате воздействия ante- и интранатальной гипоксии обусловлена высокой кислородной потребностью данных органов. Таким образом, каждый ребенок с тяжелой асфиксией при рождении должен рассматриваться как угрожаемый по развитию ОПП.

Подобная настороженность, выражающаяся в отслеживании динамики суточного гидробаланса, ограничении назначений лекарственных препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, мониторинг биохимических показателей почечной функции позволит своевременной распознавать ОПП на ранних стадиях.

Также нами установлено, что при развитии ОПП у исследуемых недоношенных новорожденных достоверно чаще развивались тяжелые

дыхательные нарушения. Данная категория пациентов чаще страдает от полиорганной дисфункции и нуждаются в проведении респираторной терапии. Недоношенные новорожденные с ОПП требовали более продолжительной вентиляции. Длительность ИВЛ является одним из важных факторов формирования в дальнейшем у данной категории пациентов бронхолегочной дисплазии. Своевременное выявление ОПП позволит рано выявить пациентов с возможными длительными респираторными нарушениями. Высокая настороженность врача в отношении неонатального ОПП позволяет обратить внимание на такие аспекты респираторной поддержки, как разновидность вентиляции легких, режим и длительность, ранний перевод на неинвазивные виды вентиляции.

Среди причин дыхательной недостаточности обследованных нами детей диагноз неонатальной пневмонии достоверно чаще фигурировал среди недоношенных детей с ОПП. При этом достоверной разницы в частоте диагноза респираторный дистресс синдром в наблюдаемых нами группах не выявлено. Являясь одним из наиболее грозных инфекционных заболеваний раннего неонатального периода, пневмония существенно отягчает клиническое состояние новорожденного ребенка, и требует проведения механической вентиляции легких с жесткими параметрами.

Недоношенные новорожденные с ОПП достоверно чаще страдали от сердечно-сосудистой недостаточности. В группе ОПП проявления сердечной недостаточности выявлены у 86,63% детей. Потребность в назначении кардиотоников зафиксирована у 73,6% детей из группы ОПП. Нарушение сократительной функции и снижение сердечного выброса в неонатальном периоде не только оказывает прямое негативное воздействие на почечную перфузию, но и требует кардиотонической поддержки.

Фармакологическое воздействие кардиотонических препаратов, эффект которых является дозозависимым, приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и снижению почечного кровотока. Эффективность применения низких доз допамина (1-3 мкг/кг/мин),

широко применяемая в практике отделений интенсивной терапии для улучшения периферического кровообращения не была доказана в нескольких крупных исследованиях и не рекомендуется в качестве профилактики возможного ОПП согласно рекомендациям KDIGO. 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 гипотензией.

Таким образом, клинико-лабораторная оценка состояния недоношенных новорожденных с ОПП свидетельствует о связи данного состояния с развитием серьезных осложнений со стороны других органов и систем, клинически проявляющихся синдромом полиорганной недостаточности. Это обстоятельство подчеркивает чрезвычайную важность раннюю диагностику ОПП. В случае тяжелого состояния ребенка необходимы серьезные усилия и затраты для стабилизации состояния.

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.

Анализ выделительной функции почек показывает достоверную разницу в концентрации сывороточного креатинина у детей с ОПП. 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.

При повторном обследовании фильтрационной функции почек в конце

второй недели постнатальной жизни нами выявлено снижение показателя сывороточного креатинина в недоношенных детей без ОПП, связанное с постепенным становлением диуреза, других почечных функций. В то же время значимого снижения креатинина у детей с 1 стадией ОПП не происходит. 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.

В свою очередь измерение уровня NGAL в моче демонстрирует двукратное отклонение от нормы среднего показателя уже при 1 стадии ОПП, 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 был проведен анализ и интерпретация диагностической значимости определения NGAL в моче в сравнении с сывороточным креатинином методом четырехпольных таблиц сопряженности. Нами показано, что повышение уровня NGAL в моче, измеренное на 3-5 сутки сопровождается значительным увеличением относительного риска развития ОПП по сравнению с креатинином. Показатель ЧБНЛ при определении NGAL (1,097) более эффективно по сравнению с креатинином (1,421). Также следует отметить, что несмотря на сопоставимую чувствительность сравниваемых показателей uNGAL демонстрирует значительно превосходящую специфичность. (0,951 и 0,815 соответственно).

Итак, определение уровня NGAL в моче является более достоверным и специфичным признаком развития ОПП у недоношенных детей. Поскольку на сывороточный уровень креатинина оказывают влияние такие факторы как материнский уровень креатинина, незрелость экскреторной функции почек, период постнатальной адаптации и становления темпа диуреза.

Определение уровня NGAL в моче является более достоверным и специфичным признаком развития ОПП у недоношенных детей. Поскольку на сывороточный уровень креатинина оказывают влияние такие факторы как материнский уровень креатинина, незрелость экскреторной функции почек, период постнатальной адаптации и становления темпа диуреза.

Учитывая тот факт, что для измерения уровня креатинина необходимо собирать венозную кровь, регулярное выполнение биохимического анализа в клинической практике становится затруднительным из-за относительно небольшого объема циркулирующей крови и неизбежного возникновения анемии. Использование в качестве диагностического критерия NGAL 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 оценить течение патологического процесса в паренхиме почки и оценить эффективность проводимой терапии.

С учетом имеющихся на настоящий день протоколов и рекомендаций терапии ОПП нами предложен алгоритм ведения недоношенных новорожденных с ОПП (Рисунок 20).

Целью данного алгоритма является своевременное выявление ОПП, основанное на вероятных факторах риска, структурных и функциональных критериях. Поскольку неонатологическая помощь в Российской Федерации

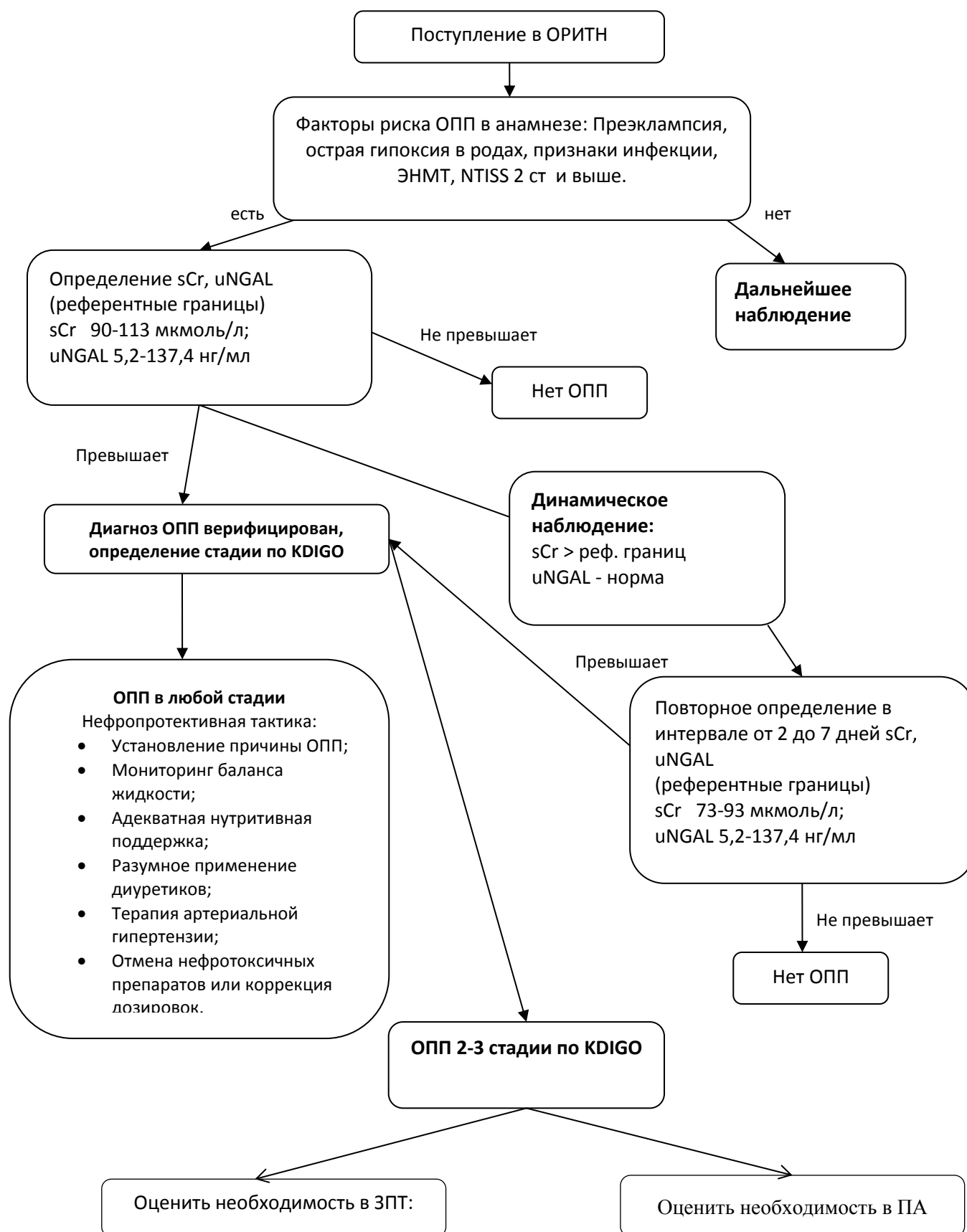


Рисунок 20. Алгоритм диагностики и ведения недоношенных новорожденных с подозрением на ОПП.

представлена различными вариантами структурных подразделений (перинатальные центры, ОРИТН педиатрических стационаров, профильные отделения реанимации, специализированные центры и т.д.) важным моментом является диагностика не только с момента рождения, а с момента поступления в ОРИТ. 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. В случае установления диагноза цель терапии направлена на поддержание гомеостаза до восстановления выделительной функции почек, а также недопущение дальнейшего повреждения почек. Терапия ОПП основана на поддержании адекватного водно-электролитного баланса, нутритивной поддержки и поддержания компенсированного кислотно-основного состояния. Основными принципами предлагаемой нами стратегии являются установление причины ОПП, с целью выявления возможного пре- и постренального механизма возникновения, мониторинг баланса жидкости и борьба с гипергидратацией, являющейся важным и независимым фактором увеличения летальности тяжёлых пациентов; определение потребности в жидкости на основании оценки неощутимых потерь и объема выделяемой мочи; нутритивная поддержка, являющейся неотъемлемой частью в терапии тяжелых состояний, диуретическая терапия, коррекция артериальной гипертензии, особенности применения кардиотонических препаратов.

Использование ЗПТ для лечения ОПП у новорожденных, особенно глубоконеодошенных новорожденных, является технически сложной задачей. Тем не менее, проведение диализа возможно, преимущественно в виде перитонеального диализа и продленного вено-венозного гемодиализа

(гемофильтрации). В наблюдаемых нами случаях перитонеальный диализ позволял эффективно справляться с гипергидратацией. К сожалению, летальность у новорожденных, состояние которых требует проведения ЗПТ, остается высокой. Отчасти это связано с отсроченным началом диализа и отсутствием утвержденных показаний к ЗПТ в данной категории. Применение продленной ЗПТ технически более сложно и требует дорогостоящей аппаратуры, значительных материальных затрат и наличия квалифицированного персонала. Однако применение этой методики возможно у доношенных новорожденных и должно внедряться в практику ОРИТН в крупных многопрофильных учреждениях.

При развитии ОПП, обусловленной асфиксией в родах, септическим процессом, когда за счет развития ДВС-синдрома происходит окклюзия почечных сосудов микротромбами, раннее применение ПА обосновано с точки зрения детоксикации и улучшения реологических свойств крови. Интоксикация исключает возможность нормализации функции гепатоцитов, нейронов, нефронов, альвеоцитов. Тем самым ингибируются процессы восстановления естественной детоксикации, выделительной функции и эффективного газообмена. Разумеется, проведение ПА не позволяет значительно повлиять на азотемию, но позволяет восполнить дефицит факторов свертывания крови, удалить из кровотока медиаторы воспаления, среднемолекулярные олигопептиды, продукты перекисного окисления, что приводит к прерыванию течения ДВС-синдрома и восстановлению адекватного кровоснабжения почек и последующему уменьшению азотемии.

Ограничение дозировок потенциально нефротоксичных препаратов, являющееся неотъемлемой частью нефропротекции. К основным препаратам, обладающим нефротоксическим воздействием, которые преимущественно используются в практике ОРИТН относятся антибиотики из групп аминогликозидов, гликопептидов, карбапенемов, антимикотические препараты: амфотерицин В, ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприл; нестероидные противовоспалительные средства: индометацин, ибупрофен, диуретики

(фуросемид), внутривенные рентгенконтрастные вещества.

Существуют перспективы для дальнейшей разработки данной темы. Прежде всего, это касается изучения потребности в экстракорпоральной гемокоррекции и эфферентной терапии среди неонатологической популяции.

Исследование данного вопроса открывает перспективу повышения доступности диализной помощи новорожденным детям. Низкая распространенность применения неонатального диализа существует не только в Самарской области, но и по всей территории Российской Федерации. В настоящее время ведется разработка утвержденного протокола показаний к проведению ЗПТ в неонатальном периоде. Ведется работа в направлении внедрения методик перитонеального диализа, продленной вено-венозной гемофильтрации, дискретного и мембранного плазмафереза в повседневную практику ОРИТН. Другим перспективным направлением является исследование возможности применения биомаркеров непосредственно в практике детской кардиохирургии. Верификация диагноза непосредственно после кардиохирургического вмешательства делает возможным раннее применение ЗПТ.

Итак, острое повреждение почек в неонатальном периоде является не просто обособленным процессом, а важной составляющей комплекса нарушений витальных функций у новорожденного ребёнка. Развитие ОПП ассоциировано с нарушениями со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и респираторного статуса. Наиболее подвержены этому состоянию глубоко недоношенные дети с низким сроком гестации. Особенности течения ОПП в неонатальном периоде предполагают стадийный, нарастающий процесс ухудшения состояния ребенка. Нарушение выделительной функции почек приводит к гипергидратации, азотемии, что неблагоприятно сказывается на функциях других органов. Несвоевременная диагностика данного состояния приводит к задержке профилактических мероприятий и, в тяжелых случаях, началу заместительной почечной терапии, что существенно ухудшает прогноз для ребёнка.

Таким образом, поставленные задачи исследования решены, цель достигнута, сформулированы научно обоснованные выводы и составлен перечень практических рекомендаций. Результаты работы внедрены в практику отделения и учебный процесс подготовки специалистов.

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%, $\chi^2 < 0,01$), сердечная недостаточность (88,63%, $\chi^2 = 0,001$), ВЖК 2 и 3 степени (31,81%, $\chi^2 < 0,01$ и 11,36%, $\chi^2 < 0,01$), внутриутробная пневмония (59,09%, $\chi^2 < 0,01$), дыхательная недостаточность 2 и 3 степени ($\chi^2 < 0,05$ и $\chi^2 < 0,01$); 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 ранней диагностики ОПП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ рекомендуется использовать предложенный алгоритм (Рисунок 19), 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 (Приложение 2). Наиболее важными моментами профилактики прогрессирования ОПП следует считать:

- Установление причины ОПП предполагает определение характера патологического процесса. Следует учитывать важную роль гипоксии в развитии ОПП у недоношенных новорожденных, особенно сочетающейся с интоксикацией и гемодинамическими нарушениями.
- Мониторинг баланса жидкости подразумевает разумное назначение внутривенных жидкостей, с учетом почечных и внепочечных потерь, склонность к аккумуляции жидкости с целью недопущения прогрессирования гипергидратации.
- 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.

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

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 литературы

1. Ахмадеева, Э.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния [Текст] / Э.Н. Ахмадеева, А.Я. Валиулина, Н.Н. Кривкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 12–16.
2. Ахмадеева, Э.Н. Острая почечная недостаточность [Текст] / Э.Н. Ахмадеева, Л.Д. Панова, Р.Д. Каусаров // Фармакотерапия отдельных состояний и заболеваний новорожденных: руководство для врачей. – Уфа, 2001. – С. 162–167.
3. Байбарина, Е.Н. Ведение новорожденных с острой почечной недостаточностью [Текст] / Е.Н. Байбарина. – Москва: Сфера, 2000. – 42 с.
4. Байбарина, Е.Н. Нарушение функции почек при критических состояниях у новорожденных детей [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 : 14.00.37 / Байбарина Елена Николаевна. – Москва, 1999. – 33 с.
5. Баранов, А.А. Достижения и перспективы нефрологии детского возраста [Текст] / А.А. Баранов, Т.В. Сергеева // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 20–24.
6. Великанова, Л.К. Формирование механизмов регуляции функции почек в процессе онтогенеза [Текст] / Л.К. Великанова // Возрастные особенности морфологии и физиологии почек человека: сб. науч. тр. – Новосибирск, 1981. – С. 129.
7. Вельков, В.В. NGAL - «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии [Текст] / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – №4(40). – С. 24–43.
8. Вильчук, К.У. Функциональное состояние почек у новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию [Текст] / К.У. Вильчук // Мед. панорама. – 2008. – № 12. – С. 24–28.

9. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину [Текст] / В.В. Власов. – Москва: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
10. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (НГАЛ) в кардиологии (обзор литературы) [Текст] / К.С. Шафранская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4(1). – С. 15–19.
11. Данченко, С.В. Острое почечное повреждение как фактор риска смерти новорождённых детей [Текст] / С.В. Данченко, А.Н. Шмаков, С.А. Лоскутова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 51.
12. Детская нефрология [Текст] / под. ред. Н. Сигела; [пер. с англ. Н.Н. Алипов]. – Москва: Практика, 2006. – 336 с.
13. Детская нефрология [Текст]: практическое руководство / под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – Москва: Литерра, 2010. – 400 с.
14. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни [Текст] / О.Л. Чугунова, А.И. Макулова, В.И. Лифшиц [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 7.
15. Диагностическое значение определения ферментурии у новорожденных с ишемической нефропатией [Текст] / Н.Ю. Куликова, А.Н. Можаяева, Т.В. Чаша [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 25–29.
16. Динамическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде [Текст] / В.А. Таболин, В.И. Вербицкий, О.Л. Чугунова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – № 3. – С. 10.
17. Добронравов, В.А. Обзор патофизиологии острого повреждения почек [Текст] / В.А. Добронравов // Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев. – Москва: МИА, 2015. – С. 30–79.
18. Игнатова, М.С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии [Текст] / М.С. Игнатова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 10–15.

19. Игнатова, М.С. Патология мочевой системы у детей (современные аспекты) [Текст] / М.С. Игнатов // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 127–132.
20. Ишемическая нефропатия у новорожденных, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование и ранняя диагностика [Текст] / Н.Ю. Куликова, Т.В. Чаша, А.Н. Можаяева [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – №2. – С.104–107.
21. Маковецкая, Г.А. К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни [Текст] / Г.А. Маковецкая, Т.В. Козлова // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1–2. – С. 51–54.
22. Макулова, А.И. Клинико-лабораторные особенности и лечение ренальной острой почечной недостаточности и хронической почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Макулова Анастасия Ивановна ; Рос. гос. мед. ун-т. – Москва, 2010. – 36 с.
23. Морфологические особенности почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию [Текст] / В.Л. Зеленцова, В.И. Шилко, С.Ю. Медведева // Архив патологии. – 2003. – № 6. – С. 40–44.
24. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015 г.)» Часть I [Текст] / под рук. А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев // Настанови. – 2016. – № 2(16). – С. 63-84.
25. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015 г.)» Часть II [Текст] / под рук. А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев // Настанови. – 2016. – № 3(17). – С. 39-52.
26. Неонатология [Текст]: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
27. Нефрология детского возраста [Текст] / под ред. Ю.Г. Мухиной, И.М. Османова, В.В. Длина [и др.]. – Москва: Медпрактика, 2010. – 736 с.

28. Новорожденный ребенок. Основы оценки состояния здоровья и рекомендации по профилактике и коррекции его нарушений [Текст]: руководство для врачей / под ред. Н.Л. Черной, В.В. Шилкина. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2009. – 352 с.
29. Ольхова, Е.Б. Острая почечная недостаточность у новорожденных [Текст] / Е.Б. Ольхова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – №4. – С. 30–41.
30. Папаян, А.В. Неонатальная нефрология. Руководство. Спутник врача [Текст] / А.В. Папаян, И.С. Стяжкина. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 434 с.
31. Погодаева, Т.В. Прогнозирование формирования заболеваний почек у плода и новорожденного [Текст] / Т.В. Погодаева, В.Н. Лучанинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4-1. – С.75–80.
32. Сафина, А.И. Острая почечная недостаточность у новорожденных [Текст] / А.И. Сафина, М.А. Даминова // Практическая медицина. – 2011. – № 5(53). – С.43–50.
33. Смирнов, А.В. Клиника и диагностика острого повреждения почек // Острое повреждение почек [Текст] / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев. – Москва: МИА, 2015. – С. 393–414.
34. Чугунова, О.Л. Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение [Текст] / О.Л. Чугунова, С.В. Думова // Фармакотерапия детских болезней: руководств для врачей / под общ. ред. А.Д. Царегородцева. – Москва: МИА, 2010. – С. 724–734.
35. Чугунова, О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08. / Ольга Леонидовна Чугунова. – Москва, 2001. – 57 с.
36. Шабалов, Н.П. Неонатология [Текст]: учебное пособие. В 2 т. Т. 2 / Н.П. Шабалов. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 636 с.

37. Шатохина, С.Н. Особенности морфологической картины мочи у доношенных и недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде [Текст] / С.Н. Шатохина, Е.В. Селиванова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 81–84.
38. Шунькина, Г.Л. Биохимические аспекты диагностики нарушений функции почек у новорожденных детей, перенесших гипоксию [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.01.04 / Шунькина Галина Леонидовна [Нижегород. гос. мед. академия]. – Нижний Новгород, 2011. – 24 с.
39. Emma, F. Острая почечная недостаточность у детей [Текст] / J. Emma // Лекции международной школы по детской нефрологии под эгидой IPNA и ESPN. – Оренбург, 2010. – С. 270–292.
40. Ehrich, J. Неонатальная нефрология [Текст] / J. Ehrich // Лекции международной школы по детской нефрологии под эгидой IPNA и ESPN. – Оренбург, 2010. – С. 193–219.
41. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill [Text] / K.A. Wlodzimierz, A. Abu-Hanna, M. Slabbekeorn [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 16. – P. R200.
42. A narrative review of the impact of interventions in acute kidney injury [Electronic resource] / L. Sykes, R. Nipah, P. Kalra [et al.] // J. Nephrol. – 2017. – Nov. 29. doi: 10.1007/s40620-017-0454-2. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=41.%09A+narrative+review+of+the+impact+of+interventions+in+acute+kidney+injury>. (Date of access: 1.03.18).
43. A nephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity [Text] / Y. Qu, F. An, Y. Luo [et al.] // Biomaterials. – 2017. – Nov. 14, Vol. 155. – P. 41–53. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.010.
44. A novel urinary biomarker profile to identify acute kidney injury (AKI) in critically ill neonates: a pilot study [Text] / S.B. Hoffman [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2013. – Vol. 28(11). – P. 2179–2188.

45. A small postoperative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery [Text] / M. Zappitelli, P.L. Bernier, R.S. Saczkowski [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 885–892.
46. A study of acute kidney injury in hospitalized preterm neonates in NICU [Text] / N. Nagaraj, P.K. Berwal, A. Srinivas [et al.] // *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 417–421. doi: 10.3233/NPM-161614.
47. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity [Text] / M.B. Slater, V. Anand, E.M. Uleryk [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – № 81. – P. 791–798.
48. Abdelraheem, M.B. Acute kidney injury in low- and middle-income countries: investigations, management and prevention [Text] / M.B. Abdelraheem // *Paediatr. Int. Child. Health.* – 2017. – Nov., Vol. 37(4). – P. 269–272. doi: 10.1080/20469047.2017.1386816.
49. Abouelkheir, M. Acute kidney injury induced by concomitant use of vancomycin and piperacillin-tazobactam in pediatrics [Electronic resource] / M. Abouelkheir, S. Alsubaie // *Pediatr. Int.* – 2017. – Nov. 27. doi: 10.1111/ped.13463. [Epub ahead of print]. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ped.13463>. (Date of access: 1.03.18).
50. Accuracy of urine NGAL commercial assays in critically ill patients [Text] / M. Legrand, C. Collet, E. Gayat [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2013. – № 39. – P. 541–542.
51. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury [Text] / D. Askenazi, B. Saeidi, R. Koralkar [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – May, Vol. 31(5). – P. 843–851. Doi 10.1007/s00467-015-3258-4.

52. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs^ the Second International Consensus of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [Text] / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // Crit. care. – 2004. – № 8. – P. 204–212.
53. Acute kidney injury and fluid overload in neonates following surgery for congenital heart disease [Text] / K.D. Piggott, M. Soni, W.M. Decampoli [et al.] // World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg. – 2015. – Jul., Vol. 6(3). – P. 401–406. doi: 10.1177/2150135115586814.
54. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation [Text] / D.J. Askenazi, K. Georgeson, D.C. Barnhart [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 12. – P. 1–6.
55. Acute kidney injury following acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of prevalence rate and mortality risk [Text] / A. Zorrilla-Vaca, W. Ziai, Es.Jr. Connolly [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2017. – Nov. 24, Vol. 45(1-2). – P. 1–9. doi: 10.1159/000479338.
56. Acute kidney injury following cardiac surgery in neonates and young infants: experience of a single center using novel perioperative strategies [Text] / T.K. Kumar, J. Allen, T. Spentzas [et al.] // World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg. – 2016. – Jul., Vol. 7(4). – P. 460–466. doi: 10.1177/2150135116648305.
57. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia [Text] / D.T. Selewski, B.K. Jordan, D.J. Askenazi [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 162, № 4. – P. 725.e1–729.e1.
58. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) [Text] / M. Mussap, R. Degrandi, M. Fravega [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010. – Vol. 23 (Suppl. 3). – P. 70–72.

59. Acute kidney injury in necrotizing enterocolitis predicts mortality [Text] / C.N. Criss, D.T. Selewski, B. Sunkara [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Oct. 5. doi: 10.1007/s00467-017-3809-y.
60. Acute kidney injury in neonates in the PICU [Text] / D.S. Kriplani, C.B. Sethna, D.E. Leisman [et al.] // *Curr. Opin Pediatr.* – 2016. – Apr., Vol. 28(2). – P. 202–208. doi: 10.1097/MOP.0000000000000323.
61. Acute kidney injury in neonates in the PICU [Text] / S. Kriplani Disha, B. Sethna, Christine, E. Leisman Daniel [et al.] // *Pediatric. Critical Care Medicine.* – 2016. – Apr., Vol. 17, Issue 4. – P. 159–164. doi: 10.1097/PCC.0000000000000668.
62. Acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes [Text] / K.N. Koh, A. Sunkara, G. Kang [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2017. – Nov. 28. pii: S1083-8791(17)30868-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.021.
63. Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit [Text] / V. Stojanović, N. Barišić, B. Milanović [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Nov., Vol. 29(11). – P. 2213–2220. doi: 10.1007/s00467-014-2837-0.
64. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study [Text] / O. Alkandari, K.A. Eddington, A. Hyder [et al.] // *Critical Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3, article R146.
65. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis [Text] / D.J. Askenazi, R. Griffin, G. McGwin [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2009. – May, Vol. 24(5). – P.991–997. doi: 10.1007/s00467-009-1133-x.
66. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants [Text] / R. Koralkar, N. Ambalavanan, E.B. Levitan [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2011. – № 69. – P. 354–358.

67. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants [Text] / D. Askenazi, N.R. Patil, N. Ambalavanan [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Sep., Vol. 30(9). – P. 1511–1518. doi: 10.1007/s00467-015-3087-5.
68. Acute Kidney Injury: It's not just the 'big' burns [Text] / L.A. Kimmel, S. Wilson, R.G. Walker [et al.] // *Injury.* – 2018. – Feb., Vol. 49(2). – P. 213–218. doi: 10.1016/j.injury.2017.11.016.
69. Acute peritoneal dialysis in neonatal intensive care unit: An 8-year experience of a referral hospital [Text] / A. Kara, M.K. Gurgoze, M. Aydin [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2017. – Nov. 16. pii: S1875-9572(16)30386-2. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.008. [Epub ahead of print].
70. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [Text] / R. Bellomo, C. Ronco, J. Kellum [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.
71. Acute renal failure in full term neonates with perinatal asphyxia. Prospective study of 87 cases [Text] / S. Nouri, N. Mahdhaoui, S. Beizig [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2008. – № 5. – P. 229–235.
72. Al-Ismaili, Z. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application [Text] / Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – № 26(1). – P. 29–40.
73. An update and review of acute kidney injury in pediatrics [Text] / R.K. Basu, P. Devarajan, H. Wong [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2011. – № 12. – P. 339–347.
74. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates [Text] / A.T. Elmas, A. Karadag, Y. Tabel [et al.] // *The Journal of Maternal&Fetal and Neonatal Medicine.* – 2017. – Vol. 30, Issue 3. P. 302–308. doi.org/10.3109/14767058.2016.1171311.

75. Andreoli, S.P. Acute renal failure in the newborn [Text] / S.P. Andreoli // *Semin Perinatol.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 112–123.
76. Askenazi, D. Should neonates with perinatal asphyxia receive a single dose of IV theophylline to prevent acute kidney injury? [Text] / D. Askenazi // *Acta Paediatr.* – 2016. – Oct., Vol. 105(10). – P. 1125–1126. doi: 10.1111/apa.13527.
77. Askenazi, D.J. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? [Text] / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 265–274.
78. Assessing cardiac surgery-associated acute kidney injury in pediatric patients [Text] / Y.Y. Liu, F.S. Xue, H.X. Li [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – Dec., Vol. 18(12). – P. 1190. doi: 10.1097/PCC.0000000000001348.
79. Assessing low-dose gentamicin-induced kidney injury in rats by analysis of urine [Text] / A. Nykjaer, H. Schambye, A.H. Pedersen [et al.] // *Pharmacol. Toxicol. Meth.* – 2009. – № 60. – P. 316–320.
80. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life [Text] / L. Gubhaju, M.R. Sutherland, R.S. Horne [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2014. – Vol. 307. – P. F149–F158. doi:10.1152/00439.2013.
81. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study [Electronic resource] / J.G. Jetton, R. Guillet, D.J. Askenazi [et al.] // *Front Pediatr.* – 2016. – Jul. 19, Vol. 4, № 68. doi: 10.3389/fped.2016.00068.eCollection. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950470/>. (Date of access: 1.03.18).
82. Association between fluid overload and acute renal injury after congenital heart disease surgery in infants [Text] / D.Q. Luo, Z.L. Chen, W. Dai [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Apr., Vol. 19(4). – P. 376–380.

83. Association between postoperative fluid balance and acute kidney injury in patients after cardiac surgery: A retrospective cohort study [Text] / Y. Shen, W. Zhang, X. Cheng, M. Ying // *J. Crit. Care.* – 2017. – Dec. 1, Vol. 44. – P. 273–277. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.041.
84. Bayman, E. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? [Text] / E. Bayman, A.J. Drake, C. Piyasena // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2014. – Nov., Vol. 99(6). – P. F510–F514. doi: 10.1136/archdischild-2014-306742.
85. Beitland, S. Biomarkers of acute kidney injury - a mission impossible? [Text] / S. Beitland, M. Joannidis // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2018. – Jan., Vol. 62(1). – P. 2–5. doi: 10.1111/aas.13010.
86. Biomarkers of acute renal injury and renal failure [Text] / R.J. Prof, F. Di Maggio, J. Leemreis [et al.] // *Shock.* – 2006. – № 26(3). – P. 245–253.
87. Black, M.J. Effects of preterm birth on the kidney [Text] / M.J. Black, M.R. Sutherland, L. Gubhaju // *Basic Nephrology and Acute Kidney Injury.* – Monash University Australia, 2012. – P. 61–88.
88. Bresolin, N. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit [Text] / N. Bresolin, A.P. Bianchini, C.A. Haas // *Pediatric Nephrology.* – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 485–492.
89. Caffeine exposure and risk of acute kidney injury in a retrospective cohort of very low birth weight neonates [Text] / J.B. Carmody, M.W. Harer, A.R. Denotti [et al.] // *J. Pediatr.* – 2016. – May, Vol. 172. – P. 63–68. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.051.
90. Chaturvedi, S. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective [Text] / S. Chaturvedi, K.H. Ng, C. Mammen // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Feb., Vol. 32(2). – P. 227–241. doi: 10.1007/s00467-015-3298-9.
91. Chaudhari, A.P. Influence of fluid balance on morbidity and mortality in critically ill patients with acute kidney injury [Text] / A.P. Chaudhari, M. Pavan, H.J. Mehta // *Iran J. Kidney Dis.* – 2016. – Jul., Vol. 10(4). – P. 177–181.

92. Chronic kidney disease after acute kidney injury associated with intravenous colistin use in survivors of severe infections: A comparative cohort study [Text] / A. Meraz-Muñoz, I. Gomez-Ruiz, R. Correa-Rotter [et al.] // J. Crit. Care. – 2017. – Nov. 15, Vol. 44. – P. 244–248. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.022.
93. Comparison of different definitions of acute kidney injury in extremely low birth weight infants [Text] / V. Chowdhary, R. Vajpeyajula, M. Jain [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. – 2017. – Jun. 14. doi: 10.1007/s10157-017-1430-9.
94. Comparison of intraoperative aminophylline versus furosemide in treatment of oliguria during pediatric cardiac surgery [Text] / A.M. Onder, D. Rosen, C. Mullett [et al.] // Pediatr. Crit. Care. Med. – 2016. – Aug., Vol. 17(8). – P. 753–763. doi: 10.1097/PCC.0000000000000834.
95. Creatinaemia at birth is equal to maternal creatinaemia at delivery: does this paradigm still hold? [Text] / M. Kuppens, I. George, L. Lewi [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 978–980.
96. Creatinine reference values in ELBVv infants: impact of quantification by Jaffe or enzymatic method [Text] / K. Allegaert, M. Kuppens, D. Mekahli [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 1678–1681.
97. Critical serum creatinine values in very preterm newborns [Text] / A. Bruel, J.C. Rozé, C. Flamant [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 30, № 8(12). – P. e84892.
98. Designing drugs that combat kidney damage [Text] / A.M. Ramos, C. González-Guerrero, A. Sanz [et al.] // Expert Opin Drug Discov. – 2015. – May, Vol.10(5). – P. 541–556. doi: 10.1517/17460441.2015.1033394.
99. Detection of acute kidney injury in premature asphyxiated neonates by serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL) – sensitivity and specificity of a potential new biomarker [Text] / Biljana Pejović, Jelena Erić-Marinković, Marija Pejović [et al.] // Biochemia Medica. – 2015. – Vol. 25(3). – P. 450–459. doi.org/10.11613/BM.2015.046.
100. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin - an emerging troponin for kidney injury [Text] / P. Devarajan // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol.23(12). – P. 3737–3743.

101. Diagnosis and risk factors of acute kidney injury in very low birth weight infants [Text] / Ankana Daga, Frederick dapaah-Siakwan, Sharina Rajbhanderi [et al.] // *Pediatrics and Neonatology*. – 2017. – Vol. 58. – P. 258–263.
102. Diagnostic significance of urinary neutrophil gelatin enzyme-related lipid delivery protein and kidney injury molecule-1 in acute kidney injury after cardiac operation with cardiopulmonary bypass operation in children [Text] / Y. Wen, Z. Li, C. Chang [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2017. – Dec., Vol. 29(12). – P. 1112–1116. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.012.
103. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [Text] / P.A. McCullough, S. Mullaney, M. Ostermann [et al.] // *Crit. Care*. – 2013. – № 17. – P. 25.
104. Drug-induced renal injury in neonates: challenges in clinical practice and perspectives in drug development [Text] / A. Girardi, E. Raschi, S. Galletti [et al.] // *Expert Opin Drug. Metab. Toxicol.* – 2017. – May, Vol. 13(5). – P. 555–565. doi: 10.1080/17425255.2017.1290081.
105. Drukker, A. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update [Text] / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 175–182; 1040–8703.
106. Early Continuous Renal Replacement Therapy Improves Nutrition Delivery in Neonates During Extracorporeal Life Support [Text] / H.J. Murphy, J.B. Cahill, K.E. Twombly [et al.] // *J. Ren. Nutr.* – 2018. – Jan., Vol. 28(1). – P. 64–70. doi: 10.1053/j.jrn.2017.06.008.
107. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children [Text] / Y. Li, J. Wang, Z. Bai [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2016. – Jan., Vol. 175(1). – P. 39–48. doi: 10.1007/s00431-015-2592-7.
108. Early urinary biomarkers of acute kidney injury in preterm infants [Text] / M. Hanna, P.D. Brophy, P.J. Gianonne [et al.] // *Pediatric Research*. – 2016. – Vol.80, № 2. – P. 218–223. doi:10.1038/pr.2016.70.

109. Effect of hyperchloremia on acute kidney injury in critically ill septic patients: a retrospective cohort study. Acute Kidney Injury in Critical Illness Study Group [Text] / L. Yessayan, J.A. Neyra, F. Canepa-Escaro [et al.] // BMC Nephrol. – 2017. – Dec. 2, Vol. 18(1). – P. 346. doi: 10.1186/s12882-017-0750-z.
110. Effect of perinatal risk factors on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) level in umbilical and peripheral blood in neonates [Text] / A. Kisiel, M. Roszkowska-Blaim, M. Pańczyk-Tomaszewska [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2017. – Vol. 42(3). – P. 274–280. doi: 10.5114/ceji.2017.70970.
111. Ejaz, A.A. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? [Text] / A.A. Ejaz, R. Mohandas // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2014. – Mar., Vol. 23(2). – P. 155–160. doi: 10.1097/01.mnh.0000441150.17202.be. Review.
112. Empirical Vancomycin Dosing in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease and the Impact of Cardiopulmonary Bypass on Trough Concentrations [Text] / C.A. Thomas, A. Picone, S. Menon [et al.] // Pharmacotherapy. – 2017. – Nov., Vol. 37(11). – P. 1341–1346. doi: 10.1002/phar.2019.
113. Engle, W. Development of fetal and neonatal renal function [Text] / W. Engle // Semin Perinat. – 1986. – № 10/2. – P. 113–124.
114. Epidemiology and Outcome of Acute Kidney Injury According to Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria in Critically Ill Children-A Prospective Study [Text] / L.C. Volpon, E.K. Sugo, J.C. Consulin [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2016. – May, Vol. 17(5). – P. e229–e238. doi: 10.1097/PCC.0000000000000685.
115. Epidemiology and outcomes of children with renal failure in the pediatric ward of a tertiary hospital in Cameroon [Text] / M.P. Halle, C.T. Lapsap, E. Barla [et al.] // BMC Pediatr. – 2017. – Dec. 6, Vol. 17(1). – P. 202. doi: 10.1186/s12887-017-0955-0.

116. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit [Electronic resource] / J. Case, S. Khan, R. Khalid, A. Khan // Crit. Care Res. Pract. – 2013. – Vol. 2013: 479730. doi:10.1155/2013/479730. Epub 2013 Mar 21. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618922/>. (Date of access: 1.03.18).
117. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study [Text] / A. Alabbas, A. Campbell, P. Skippen [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2013. – Jul., Vol. 28(7). – P. 1127–1134. doi: 10.1007/s00467-013-2454-3.
118. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods [Text] / H. Pottel, N. Vrydags, B. Mahieu [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 396(1-2). – P. 49–55.
119. Expression profiles of congenital renal dysplasia reveal new insights into renal development and disease [Text] / S. Jain, A. Soares, J. McGuire [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2007. – № 22. – P. 962–974.
120. Filler, G. Educational review: measurement of GFR in special populations [Electronic resource] / G. Filler, M. Lee // Pediatr. Nephrol. – 2017. – Dec. 7. doi: 10.1007/s00467-017-3852-8. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Educational+review%3A+measurement+of+GFR+in+special+populations>. (Date of access: 1.03.18).
121. Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery [Text] / K.E. Mah, S. Hao, S.M. Sutherland [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2018. – Mar., Vol. 33(3). – P. 511–520. doi: 10.1007/s00467-017-3818-x.
122. Fluid Overload Is Associated With Late Poor Outcomes in Neonates Following Cardiac Surgery [Text] / N.S. Wilder, S. Yu, J.E. Donohue [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2016. – May, Vol. 17(5). – P. 420–407. doi: 10.1097/PCC.0000000000000715.

123. Gharehbaghi, M.M. Evaluating causes of acute renal failure in newborn infants [Text] / M.M. Gharehbaghi, A. Peirovifar // *Pak J. Med. Sci.* – 2007. – № 23. – P. 877–880.
124. Gist, K.M. Acute kidney injury in congenital heart disease [Text] / K.M. Gist, D.M. Kwiatkowski, D.S. Cooper // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2018. – Jan., Vol.33(1). – P. 101–107. doi: 10.1097/HCO.0000000000000473.
125. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants [Text] / R. Vieux, J.M. Hascoet, D. Merdarius [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, № 5. – P.1186–1192.
126. Haase-Fielitz, A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status [Text] / A. Haase-Fielitz, M. Haase, P. Devarajan // *Ann. Clin. Biochem.* – 2014. – (Pt. 3). – P.335–351.
127. Hanna, M. Drug induced acute kidney injury in neonates [Text] / M. Hanna, D.J. Askenazi, D.T. Selewski // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2016. – Apr., Vol. 28(2). – P.180–187. doi:10.1097/MOP.0000000000000311.
128. Hoste, E. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria [Text] / E. Hoste, J. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2006. – Vol. 2. – P. 531–537.
129. Hsu, C.N. Epidemiology and outcomes of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury in children and adolescents [Electronic resource] / C.N. Hsu, H.L. Chen, Y.L. Tain // *Pediatr. Res.* – 2017. – Nov. 20. doi: 10.1038/pr.2017.262. – Access mode: <https://www.nature.com/articles/pr2017262>. (Date of access: 1.03.18).
130. Impact of diuretic therapy in the treatment of bronchopulmonary dysplasia and acute kidney injury in the neonatal population [Text] / A.K. Johnson, N. Lynch, D. Newberry [et al.] // *Adv. Neonatal. Care.* – 2017. – Oct., Vol.17(5). – P. 337–346. doi: 10.1097/ANC.0000000000000427.
131. Impact of gestational age, sex and postnatal age on urine biomarkers in premature Neonates [Text] / B. Saeidi, R. Koralkar, R. Griffin [et al.] // *Pediatric. Nephrol.* – 2015. – Nov., Vol. 30(11). – P. 2037–2044. doi:10.1007/s00467-015-3129-z.

132. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants [Text] / C.C. Lee, O.W. Chan, M.Y. Lai [et al.] // PLoS One. – 2017. – Nov. 6, Vol. 12(11). – P. e0187764. doi: 10.1371/journal.pone.0187764.
133. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit [Text] / D. Youssef, H. Abd-Elrahman, M.M. Shehab [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2015. – Jan., Vol. 26(1). – P. 67–72.
134. Is urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin able to predict acute kidney injury episodes in very low birth weight infants in clinical settings? [Text] / E. Parravicini, C. Locatelli, J.M. Lorenz [et al.] // Pediatr. Res. – 2016. – Nov., Vol. 80(5). – P. 663–667. doi: 10.1038/pr.2016.138.
135. Jetton, J.G. Pharmacological management of acute kidney injury and chronic kidney disease in neonates [Text] / J.G. Jetton, M. Sorenson // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Apr., Vol. 22(2). – P. 109–115. doi: 10.1016/j.siny.2016.09.002.
136. Jetton, J.G. Update on acute kidney injury in the neonate [Text] / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // Curr. Opin. Pediatr. – 2012. – № 24. – P. 191–196.
137. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Text] // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 126.
138. Libório, A.B. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers [Electronic resource] / A.B. Libório, K.M. Branco, C. Torres de Melo Bezerra // Biomed. Res. Int. – 2014; 2014: 601568. doi: 10.1155/2014/601568. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964763/pdf/BMRI2014-601568.pdf> . (Date of access: 1.03.18).
139. Long-Term Clinical Outcomes after Early Initiation of RRT in Critically Ill Patients with AKI [Electronic resource] / M. Meersch, M. Küllmar, C. Schmidt [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Dec 1. pii: ASN.2017060694. doi: 10.1681/ASN.2017060694. – Access mode: <http://www.thebottomline.org.uk/summaries/icm/elain-follow-up/> . (Date of access: 1.03.18).

140. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study [Text] / C. Mammen, A. Al Abbas, P. Skippen [et al.] // *The American Journal of Kidney Diseases*. – 2012. – Vol. 59, № 4. – P. 523–530.
141. Low but inducible contribution of renal elimination to clearance of propylene glycol in preterm and term neonates [Text] / R.F. De Cock, K. Allegaert, S. Vanhaesebrouck [et al.] // *Ther. Drug. Monit.* – 2014. – Vol. 36. – P. 278–287.
142. Ludwig, Patzer Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury [Text] / Ludwig Patzer // *Pediatric. Nephrology*. – 2008. – Vol. 23(12). – P. 2159–2173.
143. Luyckx, V.A. Birth weight, malnutrition and kidney associated outcomes—a global concern [Text] / V.A. Luyckx, B.M. Brenner // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 135–149.
144. Luyckx, V.A. Preterm Birth and its Impact on Renal Health [Text] / V.A. Luyckx // *Semin. Nephrol.* – 2017. – Jul., Vol. 37(4). – P. 311–319. doi: 10.1016/j.seminnephrol.2017.05.002.
145. Malyszko, J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? [Text] / J. Malyszko // *Kidney Blood Press Res.* – 2010. – № 33. – P. 368–382.
146. Mathis, M.R. Under pressure: Evaluating the role of intraoperative hemodynamics in postoperative acute kidney injury [Text] / M.R. Mathis, S. Kheterpal // *J. Clin. Anesth.* – 2017. – Nov. 27, Vol. 44. – P. 114–115. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.11.018.
147. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death [Text] / J.O. Friedrich, N. Adhikari, M.S. Herridge [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 510–524.
148. Misurac, J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes [Text] / J. Misurac // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* – 2017. – Apr., Vol. 22(2). – P. 98–103. doi: 10.1016/j.siny.2016.09.003.

149. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury [Text] / F. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – № 71. – P.1028–1035.
150. Mohrer, D. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients: Diagnosis and Management in the Emergency Department [Text] / D. Mohrer, M. Langan // *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* – 2017. – May, Vol. 14(5). – P. 1–24.
151. Nada, A. Acute kidney injury in the fetus and neonate [Text] / A. Nada, E.M. Bonachea, D.J. Askenazi // *Semin. Fetal and Neonatal.* – 2016. – Apr., Vol. 22, Issue 2. – P. 90–97.
152. Neonatal Acute Kidney Injury [Text] / D.T. Selewski, J.R. Charlton, J.G. Jetton [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Aug., Vol. 136(2). – P. e463–473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
153. Neonatal acute kidney injury and the risk of ventricular hemorrhage in very low birth weight infants [Text] / C. Stoops, B. Sims, R. Griffin [et al.] // *Neonatology.* – 2016. – Vol. 110. – P. 307–312. doi.org: 10.1159/000445931.
154. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects inflammation and is not a reliable renal biomarker in neonates and infants after cardiopulmonary bypass: a prospective case-control study [Text] / K. Reiter, G. Balling, V. Bonelli [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2017. – Sep. 11. – P. 1–9. doi: 10.1017/S1047951117001767.
155. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [Text] / E. Singer, L. Markó, N. Paragas [et al.] // *Acta Physiol. (Oxf).* – 2013. – Vol. 207(4). – P. 663–672.
156. New equations to estimate GFR in children with CKD [Text] / G.J. Schwartz, A. Muñoz, M.F. Schneider [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P.629–637.
157. Non-dialytic management of acute kidney injury in newborns [Text] / V. Pandey, D. Kumar, P. Vijayaraghavan [et al.] // *J. Renal. Inj. Prev.* – 2016. – Oct. 29, Vol.6(1). – P. 1–11. doi: 10.15171/jrip.2017.01.

158. Non-tunneled versus tunneled dialysis catheters for acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a prospective cohort study [Text] / M.L. Mendu, M.F. May, A.D. Kaze [et al.] // BMC Nephrol. – 2017. – Dec. 4, Vol. 18(1). – P. 351. doi: 10.1186/s12882-017-0760-x.
159. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children [Text] / C.L. Abitobol, J. Chandar, M.M. Rodriguez [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24, № 7. – P. 490–493.
160. Obstetric outcomes of monozygotic pregnancies conceived following assisted reproductive technology: a retrospective study [Text] / M. Mascarenhas, M.S. Kamath, K. Muthukumar [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 7. – P. 119–124.
161. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients [Text] / J.R. Prowle, Y.L. Liu, E. Licari [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15. – P. R172.
162. Optimization of early diagnosis of acute kidney injury in newborns in critical condition [Text] / O.V. Bessonova, A.V. Golomidov, A.V. Ivanova [et al.] // Anesteziol Reanimatol. – 2015. – May-Jun., Vol. 60(3). – P. 7–10.
163. Ostrmann, M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup [Text] / M. Ostrmann, M. Joannidis // Critical Care. – 2016. – Vol. 20. – P. 299. doi 10.1186/s13054-016-1478.
164. Outcome of pediatric acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study [Text] / J.A. Kari, K.A. Alhasan, M.A. Shalaby [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2018. – Feb., Vol. 33(2). – P. 335–340. doi: 10.1007/s00467-017-3786-1.
165. Pakula, A.M. Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient: A Current Review of the Literature [Text] / A.M. Pakula, R.A. Skinner // J. Intensive Care Med. – 2016. – Jun., Vol. 31(5). – P. 319–324. doi: 10.1177/0885066615575699.
166. Park, S.K. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Congenital Cardiac Surgery in Infants and Children: A Retrospective Observational Study [Text] / S.K. Park, C.S. Kim // PLoS One. – 2016. – Nov. 10, Vol. 11(11). – P. e0166328. doi: 10.1371/journal.pone.0166328.

167. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study [Text] / Z. Ricci, M. Di Nardo, C. Iacoella [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 1404–1408.
168. Pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study [Text] / Y.A. Soler, M. Nieves-Plaza, M. Prieto [et al.] // *Pediatric. Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. e189–e195.
169. Peritoneal dialysis for acute kidney injury [Electronic resource] / L. Liu, L. Zhang, G.J. Liu [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Dec. 4. – Vol. 12: CD011457. doi: 10.1002/14651858.CD011457.pub2. [Epub ahead of print] Review. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199769>. (Date of access: 1.03.18).
170. Piepsz, A. Revisiting normal Crethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children [Text] / A. Piepsz, M. Tondeur, H. Ham // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2006. – Vol. 33(12). – P. 1477–1482.
171. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions [Text] / L. Cuzzolin, V. Fanos, B. Pinna [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 931–938.
172. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case controlled study [Text] / L. Cataldi, R. Leone, U. Moretti [et al.] // *Arch Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* – 2005. – Vol. 90. – P. 514–519.
173. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases [Text] / T.M. Luu, S.L. Katz, P. Leeson [et al.] // *CMAJ*. – 2016. – Vol. 188. – P. 736–746.
174. Prevalence and outcome of acute kidney injury, as defined by the new Kidney Disease Improving Global Outcomes guideline, in very low birth weight infants. [Text] / M. Al Malla, N.V. Varghese, M. Al Abdullatif [et al.] // *World J. Nephrol.* – 2017. – Sep. 6, Vol. 6(5). – P. 229–235. doi: 10.5527/wjn.v6.i5.229.

175. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy [Text] / C. Fernandez, J. Lopez-Herce, J.C. Flores [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1473–1477.
176. Program to improve care in acute renal disease study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients [Text] / E. Macedo, J. Bouchard, S.H. Soroko [et al.] // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P.R82.
177. Prospective Pediatric AKI Research Group (ppAKI). Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study [Text] / R.K. Basu, A. Kaddourah, T. Terrell [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2015. – Feb. 26. – P.16–24. doi: 10.1186/s12882-015-0016-6.
178. Recent advances in acute kidney injury epidemiology [Text] / E.D. Siew, S.M. Deger // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* – 2012. – Vol. 21, №3. – P. 309–317.
179. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants [Text] / J. Bryan Carmody, Jonathan R. Swanson, Erika T. Rhone [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Dec. 5, Vol. 9(12). – P. 2036–2043. doi: 10.2215/CJN.05190514.
180. Recovery from acute kidney injury and CKD following heart transplantation in children, adolescents, and young adults: a retrospective cohort study [Text] / S.A. Hollander, M.E. Montez-Rath, D.M. Axelrod [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Aug., Vol. 68(2). – P. 212–218. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.024.
181. Reducing Unnecessary Testing: Ultrasound in Acute Kidney Injury [Electronic resource] / A. Barakzai, L. Wenzlick, N. Deol [et al.] // *Am. J. Med. Qual.* – 2017. – Dec. 1: 1062860617744046. doi: 10.1177/1062860617744046. [Epub ahead of print]. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reducing+Unnecessary+Testing%3A+Ultrasound+in+Acute+Kidney+Injury>. (Date of access: 1.03.18).

182. Reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in pediatric age measured with a fully automated chemiluminescent platform [Text] / G. Cangemi, S. Storti, M. Cantinotti [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. – Vol. 51(5). – P. 1101–1105.
183. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants [Text] / T.K. Huynh, D.A. Bateman, E. Parravicini [et al.] // Pediatr. Res. – 2009. – Vol. 66(5). – P. 528–532.
184. Renal consequences of preterm birth [Electronic resource] / Amelie Stritzke, Sumesh Thomas, Harish Amin [et al.] // Molecular and Cellular Pediatrics. – 2017. – Vol. 4:2. – P. 1–9. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0. – Access mode: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5243236/pdf/40348_2016_Article_68.pdf . (Date of access: 1.03.18).
185. Renal injury in neonates: use of «omics» for developing precision medicine in neonatology [Text] / Mandar S. Joshi, Kelsey A. Montgomery, Peter J. Giannone [et al.] // Pediatric. Research. – 2017. – Jan., Vol. 81, № 1. – P. 271–276. doi:10.1038/pr.2016.206. (Date of access: 1.03.18).
186. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO—a prospective controlled study [Text] / Alexandra Bruel, Jean-Christophe Rozé, Marie-Pierre Quere [et al.] // Pediatric. Nephrology. – 2016. – Dec., Vol. 31, Issue 12. – P. 2365–2373.
187. Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis [Text] / E.T. Emrath, J.D. Fortenberry, C. Travers [et al.] // Crit. Care Med. – 2017. – Jul., Vol. 45(7). – P. 1177–1183. doi: 10.1097/CCM.0000000000002365.
188. Ricci, Z. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria [Text] / Z. Ricci, D.N. Cruz, C. Ronco // Nat. Rev. Nephrol. – 2011. – Vol. 7. – P. 201–208.
189. Ricci, Z. In Focus Neonatal RIFLE / Z. Ricci, C. Ronco // Nephrol. Dial. Transplant. – Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA, 2013.

190. Ricci, Z. Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care [Text] / Z. Ricci, C. Ronco // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 1–7.
191. Ricci, Z. RIFLE is alive: long live RIFLE [Text] / Z. Ricci // Crit. Care. – 2012. – Vol.16. – P. 182.
192. Ricci, Z. Year in review 2013: Critical Care – nephrology [Text] / Z. Ricci, M. Di Nardo, C. Ronco // Critical Care. – 2014. – Oct. 21, Vol. 18(5). – P. 574. doi: 10.1186/s13054-014-0574-1.
193. Richardson, K.L. Quality of life following hospitalization-associated acute kidney injury in children [Text] / K.L. Richardson, R.S. Watson, S. Hingorani // J. Nephrol. – 2018. – Apr., Vol. 31(2). – P. 249–256. doi: 10.1007/s40620-017-0450-6.
194. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery [Text] / C.J. Morgan, M. Zappitelli, C.M. Robertson [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 162, № 1. – P. 120.e1–127.e1.
195. Risk Factors of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children [Text] / M.B. Slater, A. Gruneir, P.A. Rochon [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2016. – Sep., Vol. 17(9). – P. e391–e398. doi: 10.1097/PCC.0000000000000859.
196. Robert, H. Mak- Acute kidney injury in children: the dawn of a new era [Text] / H. Robert // Pediatr. Nephrol. – 2008. – Vol. 23. – P. 2147–2149.
197. Safina, A.I. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved [Text] / A.I. Safina, M.A. Daminova, G.A. Abdullina // Int. J. Risk Saf. Med. – 2015. – Vol. 27, Suppl 1. – P. S9–S10. doi: 10.3233/JRS-150669.
198. Saxen, L. Organogenesis of the kidney [Text] / L. Saxen. – Cambridge: Cambridge University Press, 1987. – 173 p.
199. Schwartz, G.J. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents [Text] / G.J. Schwartz, D.F. Work // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P.1832–1843.
200. Selby, N.M. Be on alert for pediatric [Text] / N.M. Selby, R. Lennon // Kidney international. – 2017. – Aug., Vol. 92(2). – P. 286–288. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.040.

201. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates [Text] / K. Sarafidis, E. Tsepkentzi, E. Agakidou [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – №27(9). – P. 1575–1582.
202. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study [Text] / K.D. Liu, C. Altmann, G. Smits [et al.] // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R104.
203. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Urinary Kidney Injury Molecule-1 as Potential Biomarkers of Subclinical Nephrotoxicity After Gadolinium-Based and Iodinated-Based Contrast Media Exposure in Pediatric Patients with Normal Kidney Function [Text] / B. Spasojević-Dimitrijeva, J. Kotur-Stevuljević, M. Đukić [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Sep. 6, Vol.23. – P. 4299–4305.
204. Singbartl, K. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes [Text] / K. Singbartl, J.A. Kellum // *Kidney International.* – 2012. – Vol. 81, № 9. – P. 819–825.
205. Strategies to improve the understanding of long-term renal consequences after neonatal acute kidney injury [Text] / D.J. Askenazi, C. Morgan, S.L. Goldstein [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2016. – Mar., Vol. 79(3). – P. 502–508. doi: 10.1038/pr.2015.241.
206. Successful peritoneal dialysis using a percutaneous tube for peritoneal drainage in an extremely low birth weight infant: a case report [Text] / S. Yokoyama, T. Nukada, Y. Ikeda [et al.] // *Surg. Case Rep.* – 2017. – Nov. 9, Vol. 3(1). – P. 115. doi: 10.1186/s40792-017-0390-3.
207. Surgical complications after peritoneal dialysis catheter implantation depend on children's weight [Text] / J. Radtke, A. Lemke, M.J. Kemper [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2016. – Aug., Vol. 51(8). – P. 1317–1320. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.12.005.

208. Sutherland, S.M. Acute Kidney Injury in Children [Text] / S.M. Sutherland, D.M. Kwiatkowski // Adv. Chronic. Kidney Dis. – 2017. – Nov., Vol. 24(6). – P.380–387. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.007. Review.
209. Szadkowski, A. Hyperkalemia and Acute Kidney Injury in an Adolescent: Thinking Outside the Box [Electronic resource] / A. Szadkowski, A.J. Pollock, A.M. Al-Subu // Pediatr Emerg Care. – 2017. – Dec. 1. doi: 10.1097/PEC.0000000000001374. [Epub ahead of print]. – Access mode: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29200139>.
210. Tal, L. Neonatal extracorporeal renal replacement therapy-a routine renal support modality? [Text] / L. Tal, J.R. Angelo, A. Akcan-Arikan // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Nov., Vol. 31(11). – P. 2013–2015. doi: 10.1007/s00467-016-3423-4.
211. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass [Text] / C.D. Krawczeski, S.L. Goldstein, J.G. Woo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – № 58. – P.2301–2309.
212. The impact of continuous renal replacement therapy for metabolic disorders in infants [Text] / F. Aygun, D. Aygun, Alp.F. Erbek [et al.] // Pediatr. Neonatol. – 2018. – Feb., Vol. 59(1). – P. 85–90. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.004. [Epub ahead of print].
213. The Incidence of Acute Kidney Injury and Its Effect on Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Outcomes: A Multicenter Report From the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation Study Group [Text] / G.M. Fleming, R. Sahay, M. Zappitelli [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2016. – Dec., Vol. 17(12). – P. 1157–1169.
214. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) increases with grade of acute kidney injury [Text] / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 3349–3354.
215. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation [Text] / A.S. Weintraub, J. Connors, A. Carey [et al.] // Journal of Perinatology. – 2016. – Vol. 36. – P. 474–480. doi:10.1038/jp.2015.217.

216. The Use of Acute Peritoneal Dialysis in Critically Ill Newborns [Text] / L. Ustyol, E. Peker, N. Demir [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2016. – Apr. 28, Vol. 22. – P. 1421–1426.
217. The use of acute peritoneal dialysis in critically ill newborns. E-ISSN 1643-3750 [Text] / Lokman Ustyol, Erdal Peker, Nihat Demir [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2016. – Vol. 22. – P. 1421–1426. doi: 10.12659/MSM.898271.
218. Timovska, S.N. Acute Kidney Injury in Newborns [Text] / S.N. Timovska, S. Cekovska, K. Tosheska-Trajkovska // Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki). –2015. – Vol. 36(3). – P. 83–89. doi: 10.1515/prilozi-2015-0082.
219. Toda, Y. AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart diseases- recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers [Text] / Y. Toda, K. Sugimoto // J. Intensive Care. – 2017. – Jul. 20. – P. 5–49. doi: 10.1186/s40560-017-0242-z.
220. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates [Text] / A. Raina, A. Pandita, R. Harish [et al.] // R. I. Med. J. – 2013. – May 2, Vol. 99(5). – P. 32–33.
221. Trends in acute kidney injury, associated use of dialysis, and mortality after cardiac surgery, 1999 to 2008 [Text] / C.R. Lenihan, M.E. Montez-Rath, C.T.M. Mangano [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 95, № 1. – P. 20–28.
222. TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery [Text] / C.R. Parikh, P. Devarajan, M. Zappitelli [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P.1737–1747.
223. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise [Text] / C.R. Parikh, J.C. Lu, S.G. Coca [et al.] // Ann. Clin. Biochem. – 2010. – № 47. – P. 301–312.
224. Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass [Text] / L. Dong, Q. Ma, M. Bennett [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2017. – Dec., Vol. 32(12). – P. 2351–2360. doi: 10.1007/s00467-017-3748-7.

225. Urinary metabolite profiles in premature infants show early postnatal metabolic adaptation and maturation [Text] / S.J. Moltu, D. Sachse, E.W. Blakstad [et al.] // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6. – P. 1913–1930.
226. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants [Text] / Y. Tabel, A. Elmas, S. Ipek [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2014. – Feb., Vol. 31(2). – P. 167–174. doi: 10.1055/s-0033-1343770.
227. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of acute kidney injury in premature infants [Text] / Ryota Kuribayashi, Hiroshi Suzumura, Toshimi Sairenchi [et al.] // *Experimental and therapeutic Medicine*. – 2016. – Vol. 12. – P. 3706–3710. doi: 10.3892/etm.2016.3837.
228. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery [Text] / C. Xin, X. Yulong, C. Yu [et al.] // *Ren. Fail.* – 2008. – Vol. 30. – P. 904–913.
229. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population [Text] / A. Staples, R. LeBlond, S. Watkins [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2321–2326.
230. Vasudevan, A. Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury [Text] / A. Vasudevan, K. Phadke, H.K. Yap // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Jul., Vol. 32(7). – P. 1145–1156. doi: 10.1007/s00467-016-3482-6.
231. Vidal, E. Peritoneal dialysis and infants: further insights into a complicated relationship [Text] / E. Vidal // *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Apr., Vol. 33(4), P.547–551. doi: 10.1007/s00467-017-3857-3.
232. Warady, B.A. Chronic kidney disease in children: the global perspective [Text] / B.A. Warady, V. Chadha // *Pediatric Nephrology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 1199–2009.

233. Whole blood assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis after pediatric cardiac surgery: cross-sectional study [Text] / Z. Ricci, R. Netto, C. Garisto [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13. – P. 667–670.

Приложение 1. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018615959

**«NeoAKI». Определение стадии острого повреждения почек
у новорожденных согласно критериям rRIFLE**

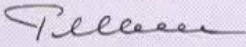
Правообладатель: *Аборин Степан Валериевич (RU)*

Авторы: *Аборин Степан Валериевич (RU), Печкуров Дмитрий Владимирович (RU), Захарова Людмила Игоревна (RU), Кольцова Надежда Серафимовна (RU), Порецкова Галина Юрьевна (RU), Тяжеева Алена Александровна (RU), Балабаев Михаил Олегович (RU)*

Заявка № **2018611584**
Дата поступления **19 февраля 2018 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **18 мая 2018 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ивлиев**

Приложение 2. Нефропротективная стратегия ведения недоношенных новорожденных с ОПП.

Данные рекомендации составлены нами на основании существующих рекомендаций по терапии ОПП у взрослых и педиатрических пациентов.

Цель терапии ОПП

Заключается в поддержании гомеостаза до восстановления выделительной функции почек, а также недопущение дальнейшего повреждения почек [17]. Терапия ОПП основана на поддержании адекватного водно-электролитного баланса, нутритивной поддержки и поддержания компенсированного кислотно-основного состояния. К сожалению, в литературе имеется ограниченное количество данных об отдаленных исходах после перенесенного ОПП [3,29]. Кроме того, заместительная почечная терапия у новорожденных с диализом гораздо сложнее, чем у взрослых, и данные результаты лечения остаются неоднозначными из-за недостатка проводимых исследований, по большей части являющихся отдельными описаниями клинических случаев. Поэтому, терапия ОПП без диализа является важной частью у данной категории пациентов [157].

1. Установление причины.

После того, как диагноз ОПП был установлен, следует незамедлительно идентифицировать причину. Первоочередной, зачастую обратимой причиной ОПП является гипотензия и снижение почечной перфузии [24]. (Таблица 21)

Выявленные причины гипотензии должны быть устранены. Кроме того, требуется проведение ультразвукового исследования почек с доплерографией с целью исключения врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) [12], состояния почечных сосудов, возможные затруднения оттока мочи из мочевого пузыря. В случае выявления обструкции мочевыводящих путей следует отказаться от постановки мочевого катетера и

пригласить детского уролога для консультации и определения дальнейшей тактики [13].

Таблица 21. Причины гипотензии и почечной гипоперфузии у пациентов ОРИТН.

Причина гипотензии	Механизм развития	Терапевтические мероприятия
Кровотечение (отслойка плаценты, массивное ВЖК, подкапсульная гематома печени, ретроперитонеально е кровотечение, хирургическая кровопотеря)	Гиповолемия	-Введение внутривенного объема жидкости; -Гемотрансфузия.
Сепсис	Инфекционно- токсический и кардиогенный шок	-Антибактериальная терапия; -Коррекция дефицита жидкости; -Вазопрессоры.
Открытый артериальный проток	Низкое диастолическое давление	-Рассмотреть необходимость медикаментозного/хирургичес кого закрытия.
Надпочечниковая недостаточность	Низкий уровень кортизола, резистентная к вазопрессорам гипотензия	-Гидрокортизон.

Некротизирующий энтероколит	Синдром системного воспалительного ответа, дистрибутивный шок	-Введение внутривенного объема жидкости; -Вазопрессоры.
Кардиальная патология (врожденный порок сердца, миокардит, перикардальная эффузия)	Механизм развития специфичен	-В зависимости от этиологии (вазодилататоры, простагландин E, если причина в дуктус-зависимом кровотоке)

2. Мониторинг баланса жидкости.

Как только обструкция мочевыводящих путей исключена, следует приступить к строгой оценке жидкостного баланса:

- Динамика массы тела. Взвешивание новорожденного необходимо производить на точных, откалиброванных весах, предпочтительно два раза в сутки (если это возможно, исходя из тяжести состояния ребенка). Прибавка и убыль массы тела у новорожденного зависит от множества факторов, таких как срок гестации, постнатальный возраст, основное заболевание и нутритивный статус. Однако прибавка массы тела более 20-30 г/сут у пациента ОРПН должна рассматриваться как возможное проявление задержки жидкости. В свою очередь убыль массы тела рассматривается как возможный признак отрицательного жидкостного баланса [29].

- Витальные функции. Тахикардия и гипотензия являются признаками. Следует принимать во внимание иные причины увеличения частоты сердечных сокращений (сепсис, лихорадка, боль, медикаментозное воздействие). Поддержание адекватного системного артериального давления является необходимым условием поддержания почечного кровотока [32].

- Если взвешивание новорожденного невозможно по тяжести состояния

необходимо точное измерение гидробаланса в течение суток. Следует учесть все количество введенной и выведенной жидкости с подсчетом разницы.

- **Проба с водной нагрузкой:** Поскольку наиболее частая причина олигурии носит преренальный характер, однократное назначение водной нагрузки 20 мл/кг кристаллоидных растворов может быть полезным для дифференциации между преренальной азотемией и развившимся ОПП. Объем отделяемой мочи должен строго контролироваться с помощью мочевого катетера, применяемое в практической деятельности взвешивание подгузников уступает в точности, но является приемлемым методом измерения диуреза [30].

- Другие методы, используемые для оценки жидкостного статуса включают: эхокардиографию, доплерографию сосудов почек с подсчетом индекса резистентности почечных артерий и измерение центрального венозного давления.

3. Оценка потребности в жидкости.

При оценке потребности новорожденного ребенка в жидкости следует руководствоваться следующими факторами:

- Физиологическая убыль массы тела, возникающая вследствие уменьшения содержания жидкости во внеклеточном секторе. У доношенных новорожденных составляет 5-10%, у недоношенных детей до 15% [26,53].

- Суточная потребность в жидкости основана на оценке неощутимых потери воды и количества выделенной мочи за предыдущие сутки. Потребность в жидкости у доношенных детей зависит от постнатального возраста и наличия любых врожденных аномалий, ведущих к чрезмерной потере жидкости. В среднем неощутимые потери с жидкости и дыхательных путей составляет 40-50 мл/кг/сут [28].

- У недоношенных детей неощутимые потери оцениваются на основании оценки зрелости кожного покрова, выхаживание новорожденного ребенка в условиях инкубатора с термонеutralной средой, увлажнение дыхательной смеси при проведении ИВЛ. В зависимости от массы тела величина

неощутимых потерь в жидкости будет различаться. Для детей с массой тела менее 750 г потребность составит 100-150 мл/кг/сут, при массе тела 750-1000 г – 60-70 мл/кг/сут. Дети с массой тела 1000-1250 имеют 30-65 мл/кг/сут неощутимых потерь [40].

4. Нутритивная поддержка

- Энтеральное питание является предпочтительным. Противопоказаниями для проведения энтерального питания являются кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, риск перфорации кишки, нестабильность гемодинамики [36].

- Белок. Исключение белка в составе энтерального и парентерального питания при ОПП у новорожденных не обосновано. С целью обеспечения незаменимыми аминокислотами поступление белка не менее 1 г/кг, а у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела не более 2-3 г/кг. При проведении ЗПТ снижение дотации белка не требуется [157].

- Глюкоза. Необходимый калораж помимо белков обеспечивается углеводами. Целесообразность назначения липидов до сих пор остается дискуссионной. Тем не менее, суточный калораж должен быть не менее 100-120 ккал/кг/сут (4-6 мг/кг/мин по данным других авторов) [73].

- Жировые эмульсии. Применение жировых эмульсий при ОПП возможно, в случае отсутствия противопоказаний. Скорость введения в рекомендациям ESPEN не должна превышать 0,15 г/кг/ч [34].

5. Диуретики

- Использования осмотических диуретиков (маннитол) при ОПП следует избежать ввиду высокого риска возникновения ВЖК [25,153].

- Фуросемид. При условии наличия ответа дозировка фуросемида составляет 1-2 мг/кг. Возможно введение препарата в виде продленной инфузии 0,1-0,2 мг/кг/ч, при диурезе менее 1мл/мг/ч может быть увеличена до

0,4мг/кг/ч [39,111].

Противопоказания:

- Олигурия более 48 часов
- Анурия более 6-12 часов

6. Артериальная гипертензия

У новорожденных с ОПП может встречаться резистентная к терапии артериальная гипертензия. При ее коррекции необходимо помнить о том, что иАПФ (капотен, каптоприл) хотя и являются наиболее используемыми в нефрологической практике, могут приводить к снижению СКФ при неолигурическом течении ОПП ОПП[27].

Оптимальными препаратами для коррекции артериальной гипертензии, являются:

- Группа β -блокаторов: пропранолол в дозе 0,5-5мг/кг/сутки per os, интервал 6-12 часов; лабеталол в дозе 1-20 мг/кг/сутки per os, 0,2-1,0 мг/кг/сутки внутривенно болюсно, 0,25-3,0 мг/кг/час продленная внутривенная инфузия(инфузия).

- блокаторы кальциевых каналов: нифедипин в дозе 0,125-0,5 мг/кг/сутки per os, интервал 6-8 часов, максимальная доза до 3 мг/кг/сутки.

- вазодилататоры: гидралазин в дозе 0,1-0,6 мг/кг в/м или в/в струйно через 4-6 часов; 0,75-5,0 мкг/кг/мин инфузия); нитропруссид натрия, начиная с дозы 1 мкг/кг/мин и до 8 мкг в виде постоянной инфузии под тщательным контролем АД; Возможно применение 25% магния сульфата в нагрузочной дозе 200 мг/кг/ч, затем в поддерживающей дозе 30-50 мг/кг/ч. (опасность возникновения неконтролируемой гипотензии) [22].

Доза подбирается индивидуально под контролем артериального давления.

7. Допамин

Применение продленной инфузии допамина в низких дозах (1-3

мкг/кг/мин) в настоящее время не рекомендовано для профилактики и лечения ОПП согласно рекомендациям KDIGO. При артериальной гипотензии кардиотоническая поддержка осуществляется продленным введением инотропных препаратов (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин и т.д.) с подбором дозы по гемодинамической ситуации [147].

8. Роль заместительной почечной терапии.

Использование ЗПТ для лечения ОПП у новорожденных, особенно глубоконеодоношенных новорожденных, является технически сложной задачей. Тем не менее, проведение диализа возможно, преимущественно в виде перитонеального диализа и продленного вено-венозного гемодиализа (гемофильтрации).

Показаниями для проведения ЗПТ у детей в отечественных источниках является:

- Анурия более 24 часов
- Олигурия, осложненная артериальной гипертензией, нарушениями со стороны ЦНС, сердечной недостаточностью, гиперкалиемией > 7 ммоль/л, декомпенсированным метаболическим ацидозом, приростом креатинина > 120 мкмоль/сут;
- Невозможностью проведения терапии в полном объеме [152,210,212,216].

Следует отметить, что утвержденных в Российской Федерации показаний проведения заместительной почечной терапии у новорожденных на данный момент не сформулировано. Согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа реаниматологии по гемодинамической поддержке новорожденных и детей с септическим шоком ЗПТ следует рассматривать для ранней целенаправленной терапии у пациентов с риском перегрузки жидкостью и следующими показаниями:

- Анурия/олигурия, вторичная к дегидратации, сепсису, перинатальной асфиксии, синдрому полиорганной недостаточности;

- Жидкостная перегрузка более 15%, сопровождающаяся сердечной недостаточностью или отеком легких;
- Электролитные нарушения, не поддающиеся консервативной терапии (**гиперкалиемия более 8 ммоль/л, гипонатриемия менее 120 ммоль/л**);
- Тяжелый метаболический ацидоз, резистентный к терапии содой (**ВЕ менее или равен 12 мЭвк/л**);
- Интоксикация экзогенными метаболитами вследствие наследственных заболеваний (аммиак, цитруллин, коротко-цепочечные аминокислоты).

9. Плазмаферез

Основной принцип метода – удаление плазмы, содержащей экзо- и эндотоксины и другие патологические субстанции с замещением её донорской плазмой, растворами альбумина, коллоидными и кристаллоидными растворами. Единственным методом лечения ренального ОПП в настоящее время является заместительная почечная терапия (ЗПТ). Однако, трудности с обеспечением адекватного сосудистого доступа, заполнением экстракорпорального контура, недоступность диализной техники, и отсутствие специалистов существенно ограничивают применение продленной ЗПТ у новорожденных. В то же время, сочетание ОПП и некротизирующего энтероколита создает проблемы для использования перитонеального диализа. Выраженный метеоризм и отсутствие перистальтики, ухудшение мезентериального кровотока существенно ограничивает транспортные свойства брюшины. Кроме того, ишемическое повреждение кишечной стенки может приводить к транслокации микроорганизмов и токсинов в брюшную полость с развитием перитонита. Все это ограничивает возможность применения ПД у новорожденных.

Патогенетическое обоснование метода.

При развитии ОПП, обусловленной асфиксией в родах, септическим процессом, когда за счет развития ДВС-синдрома происходит окклюзия почечных сосудов микротромбами, раннее применение ПА обосновано с точки

зрения детоксикации и улучшения реологических свойств крови. Интоксикация исключает возможность нормализации функции гепатоцитов, нейронов, нефронов, альвеоцитов. Тем самым ингибируются процессы восстановления естественной детоксикации, выделительной функции и эффективного газообмена [8,138].

Разумеется, проведение ПА не позволяет значительно повлиять на азотемию, но позволяет восполнить дефицит факторов свертывания крови, удалить из кровотока медиаторы воспаления, среднемолекулярные олигопептиды, продукты перекисного окисления, что приводит к прерыванию течения ДВС-синдрома и восстановлению адекватного кровоснабжения почек и последующему уменьшению азотемии.

Критерием эффективности процедуры ПА при ОПП у новорожденных детей следует считать увеличение темпа диуреза, уменьшения гипергидратации. Сохраняющуюся азотемию, при восстановлении темпа мочеотделения следует рассматривать как показатель активного перераспределения жидкости между водными секторами организма. Необходимо тщательно оценивать выделительную функцию почек и ожидать снижение азотемии после исчезновения отеков. При отсутствии эффекта от ПА следует предположить ренальный характер ОПП и рассмотреть необходимость замещения функции почек.

Показания к плазмаферезу у новорождённых:

- Гипербилирубинемия, гемолитическая болезнь новорожденного, желтушная, желтушно-анемическая, отечная форма, когда проведение ОЗПК затруднено или невозможно.
- Полиорганная недостаточность (олигоанурия, декомпенсированный метаболический ацидоз, признаки коагулопатии потребления).
- Тяжёлая асфиксия в родах.
- Сепсис, генерализованная инфекция.
- Острая пневмония, синдром дыхательных расстройств.

Противопоказания

- Тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния в остром периоде на ранних сроках.
- Генерализованный сепсис, терминальная фаза шока, декомпенсированные нарушения гемодинамики и газообмена.
- Необратимые нарушения жизненно-важных функций, агнональное состояние.
- Относительные противопоказания: недоношенность, наследственные заболевания обмена веществ, пороки развития [186,210].

10.Ограничение дозировок потенциально нефротоксичных препаратов.

К препаратам, обладающим нефротоксическим воздействием, которые преимущественно используются в практике ОРИТН, относятся [104,112,]:

- Антибиотики из групп аминогликозидов, гликопептидов, карбапенемов
- Антимикотические препараты: Амфотерицин В.
- Ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприл
- Нестероидные противовоспалительные средства: индометацин, ибупрофен
- Диуретики: фуросемид
- Внутривенные рентгенконтрастные вещества

Поскольку развитие ОПП может иметь исключительно лекарственную причину необходимо руководствоваться следующими правилами [127,142]:

- Не использовать нефротоксичные ЛС, если существует альтернатива.
- Не использовать нефротоксичные ЛС у новорожденных высокого риска.
- Выбор в пользу наименее нефротоксичной комбинации ЛС.
- Использование корректной дозы и лекарственный мониторинг, если это возможно.
- Не использовать ЛС потенцирующие нефротоксичность.
- Ограничение длительности лечения.
- Необходима ранняя диагностика острого почечного повреждения.

- Немедленная отмена препарата, являющегося возможной причиной ОПП.
- Соблюдать осторожность с новыми препаратами в неонатологии (off-label).
- Коррекция дозировки и/или интервала при ОПП (Таблица 22).

Таблица 22. Коррекция доз антибактериальных и противогрибковых препаратов при ОПП. (СКФ менее 10 мл/мин/м²) [104,218].

Препарат	Изменение интервала/дозы	Дозировка	Элиминация при ПД
Ацикловир	Интервал	Каждые 48 ч	нет
Амикацин	Интервал/доза	Каждые 24ч; 20-30% от сут. дозы	да
Амоксициллин	Интервал	Каждые 12-16 ч	нет
Амфотерицин В	Интервал	Каждые 24-36 ч	нет
Ампициллин	Интервал	Каждые 12-24 ч	нет
Цефаклор	Доза	33%	Да
Цефазолин	Интервал	Каждые 24-48 ч	Нет
Цефотаксим	Интервал	Каждые 12-24 ч	Нет
Цефокситин	Интервал	Каждые 24-48 ч	Нет
Цефтазидим	Интервал	Каждые 24-48 ч	Нет
Цефтриаксон	-	Не изменяется	Нет
Цефуроксим	Интервал	Каждые 48-72 ч	Да
Флуконазол	Доза	25%	Да
Гентамицин	Интервал/доза	Каждые 24-48 ч; 20-30%	Да
Метронидазол	Интервал/доза	Каждые 12-24 ч; 50%	Нет
Пенициллин	Интервал/доза	Каждые 12-16 ч; 25-50%	Нет
Ванкомицин	Интервал	Каждые 24 ч	нет
Тобрамицин	Интервал/доза	Каждые 24 часа; 20-30%	Да
Имепенем	Интервал/доза	Каждые 12 часов; 30%	
Меропенем	Интервал/доза	Каждые 24 ч; 50%	
Ципрофлоксацин	Доза	50%	

При ОПП элиминация многих препаратов обратно пропорциональна СКФ. В том случае, если лекарственный препарат метаболизируется печенью, дозировка не корректируется. Дозировка изменяется путем вычисления процента от суточной дозы и увеличение интервала введения. При начале терапии первую дозу можно вводить в полном объеме. Наилучшее средство контроля – измерение концентрации препарата в крови, к сожалению, в большинстве случаев недоступно [79].