

© Л.Д.Панова, О.Л.Чугунова, Р.З.Ахметшин, Г.М.Галиева, М.М.Климентьева, Е.В.Ярукова, 2016
УДК [616.61:616.9] – 07: 613.952

*Л.Д. Панова¹, О.Л. Чугунова², Р.З. Ахметшин³, Г.М. Галиева³,
М.М. Климентьева¹, Е.В. Ярукова¹*

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа; ²Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ³Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

*L.D. Panova¹, O.L. Chugunova², R.Z. Achmetshin³, G.M. Galieva³,
M.M. Klimenteva¹, E.V. Yarukova¹*

PRENOSOLOGICAL DIAGNOSTICS OF KIDNEY DISEASES IN NEWBORNS WITH INFECTIOUS-INFLAMMATORY PATHOLOGY

¹Bashkirian State Medical University, Ufa, ²Russian Scientific Research Medical University, Moscow, ³Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

РЕФЕРАТ

Раннее выявление перинатальных нефропатий и оценка диагностической ценности метода регистрации хемилюминесценции мочи (ХЛ) и клиновидной дегидратации мочи у новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией явились целью данного исследования. Изменение интенсивности ХЛ мочи и клиновидной дегидратации мочи выявлено у 81% новорожденных с перинатальными нефропатиями (у 174 из 217 младенцев). Изменение свечения мочи предшествовало повышению уровня креатинина и концентрации мочевины в крови, появлению отека и мочевого синдромов. Методы рекомендованы для донозологической диагностики перинатальных нефропатий на стадии пограничного нефрологического состояния. Чувствительность метода регистрации ХЛ мочи для диагностики заболеваний почек у новорожденных в наших исследованиях составила 87,5%, специфичность – 94,1%, точность – 83,6%. Метод клиновидной дегидратации мочи может быть использован для ранней дифференциации различных форм перинатальных нефропатий.

Ключевые слова: перинатальные нефропатии, хемилюминесценция мочи, клиновидная дегидратация мочи, донозологическая диагностика.

ABSTRACT

The early exposure of perinatal nephropathies and estimating of diagnostic value of newborns with infectious-inflammatory pathology urine chemiluminescence (CL) registration method and method wedge dehydration of urine were the purposes of this study. The increased intensity of urine CL and wedge dehydration of urine was exposed in 81% of case (in 174 of 217 babies). The changes of urine luminescence preceded the increasing of creatinine and urea concentration of blood, the appearance of edematous and urinous syndromes. The method is recommended for the detection of drug-induced nephropathies at the stage of borderline state. Test-sensitivity of urine CL registration at diagnostics of a kidney pathology at neonatal period is 87,5%, specificity – 94,1%, accuracy – 83,6%. Method wedge dehydration of urine can be used for early differentiation of the various forms of perinatal nephropathies.

Key words: perinatal nephropathy, chemiluminescence of urine, wedge dehydration of urine, prenosological diagnostic.

ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее большинство заболеваний почек у детей старшего возраста, по мнению ряда исследователей, представляют собой пролонгированную патологию плода и новорожденного [1]. Возрастание частоты нефропатий у новорожденных

детей связывают с увеличением перинатальной патологии, расширением реанимационной помощи, выхаживанием глубоко недоношенных младенцев и направленным исследованием данной проблемы [2, 3]. По результатам многолетнего наблюдения за детьми отделения реанимации и патологии новорожденных с различными соматическими заболеваниями выявлена нефрологическая патология более чем у трети (34%), а при наличии инфекционно-

Панова Л.Д. Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии. Тел. 8-917-407-90-54, E-mail: panov_home@ufacom.ru

воспалительных заболеваний (ИВЗ) – у 59,3% пациентов [4, 5]. Причины нефропатий у новорожденных многочисленны, поскольку ни одно патологическое состояние перинатального периода не оставляет интактными почки: гипоксически-ишемические повреждения, перинатальные инфекции, метаболические нарушения, лекарственная полипрагмазия, почечный дизэмбриогенез, наследственные заболевания и многие другие [2–6]. Последствия поражения почек в раннем детском возрасте настолько значимы, что своевременное их выявление является проблемой не только медицинского, но и социального характера [1, 7, 8].

У новорожденных детей чаще встречаются латентные формы нефропатий, поздно диагностируемые и приводящие к формированию терминальной почечной недостаточности (тПН) уже в младенчестве [3, 9]. Клинически заболевания органов мочевой системы (ОМС) проявляются в неонатальном периоде обычно только при грубых пороках развития почек [10]. Своеобразие течения заболеваний ОМС у новорожденных связано с их морфологической и функциональной незавершенностью к моменту рождения [3, 6]. Наличие инфекции способствует быстрому прогрессированию воспалительного процесса с развитием некротических и склеротических изменений в ткани почки [11, 12]. Однако для новорожденных и младенцев характерна и высокая пластичность, позволяющая при ранней диагностике и своевременном вмешательстве предотвратить неблагоприятные последствия повреждения почечной ткани, если они не определяются генетическими факторами [13, 14]. Нефропатии у новорожденных с ИВЗ часто маскируются общим тяжелым состоянием ребенка, что затрудняет их диагностику [5, 12, 15].

Нередкое отсутствие у новорожденных на ранних стадиях выраженных клинических признаков нефропатий и их неспецифичность требуют поиска новых информативных диагностических тестов, указывающих на развитие патологического процесса в почечной ткани на донозологической стадии [5, 12, 16]. Методы ультразвуковой диагностики (УЗИ) позволяют осуществить визуализацию почек, однако ряд состояний имеют схожие проявления. Кроме того, недостатком метода остается невозможность выявления функциональных нарушений и диагностики легкой и средней степени нефросклероза [6]. Большинство методов исследования почек инвазивны и/или трудоемки, часто неинформативны в неонатальном периоде либо не соответствуют критериям ранней диагностики [4, 6, 17]. Многие исследователи отмечают, что

ни осмотр, ни разнообразные исследования мочи, ни УЗИ даже в комплексе не дают полноценной информации в отношении патологии ОМС, особенно у младенцев [6, 7, 18]. Применение же для диагностики рентгеноконтрастных и, тем более, морфобиоптических методов исследования при отсутствии явных клинических признаков патологии оказывается нередко неразрешимой этической проблемой.

Таким образом, трудности в диагностике поражений ОМС у новорожденных диктуют необходимость широкого внедрения скрининговых методов. Своевременное прогнозирование и активное раннее выявление почечной патологии на стадии пограничного нефрологического состояния у новорожденных детей с применением современных неинвазивных информативных диагностических тестов позволят добиться положительных результатов в реабилитации данного контингента детей.

Одним из перспективных методов оценки функционального состояния почек является метод регистрации хемилюминесценции (ХЛ) мочи, характер которой меняется при нарушении функционального состояния почек [19]. Кроме того, в нефрологии накапливается опыт применения метода клиновидной дегидратации для изучения структуропостроения мочи при различных нефропатиях [20].

Цель исследования: оценить диагностическую ценность метода регистрации ХЛ мочи и клиновидной дегидратации мочи для донозологической диагностики перинатальных нефропатий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Основную группу наблюдения составили 316 младенцев с различными перинатальными инфекциями в сочетании с патологией ОМС. Родились доношенными 153 новорожденных и недоношенными – 163 ребенка. Средний гестационный возраст составил $35,5 \pm 0,2$ нед (от 32 до 40 нед). Критерии включения в основную группу: наличие ИВЗ в сочетании с патологией почек, согласие родителей с учетом этических аспектов проведения клинических испытаний с участием детей.

В группу сравнения включено 217 новорожденных с различными ИВЗ без патологии ОМС. Доношенными были 116 детей и 101 – недоношенные. Средний гестационный возраст составил $36,2 \pm 0,3$ нед (от 32,5 до 40 нед).

Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 44 здоровых доношенных новорожденных, родившихся от здоровых матерей без осложненного течения беременности и родов.

В соответствии с поставленной целью изучалась ХЛ мочи и структуропостроение мочи по Литос-системе (с использованием наборов тест-карт фирмы «Диаплюс» на стереомикроскопе с поляризацией «Motic SMZ-143»).

Литос-система разрешена для применения в клинической практике (приказ №17 МЗ РФ от 21 января 1997 года). Пройдено специальное обучение на базе лаборатории кристаллографических методов исследования при Российском НИИ геронтологии Минздрава России. Диагностика основана на принципах теории самоорганизации сложных систем и состоит в выявлении структурных особенностей капли мочи при переходе ее из жидкого состояния в твердое с помощью метода клиновидной дегидратации биологической жидкости [21]. В исследовании применяли специальную тест-карту. На начальном этапе в моче проводили качественное определение глюкозы и белка. Затем готовили смесь мочи и белкового реактива в соотношении 4:1, наносили по капле на тест-карту и через 24 ч визуально определяли наличие или отсутствие краевой аморфной (белковой) зоны в высушенном образце на «окне» из прозрачного пластика. В норме, при добавлении белка к моче, образуется краевая белковая зона, хорошо наблюдаемая визуально в виде прозрачного периферического кольца дегидратированной капли (I тип фации – нормотип). II тип характеризуется отсутствием краевой аморфной зоны, что указывает на наличие процесса патологической кристаллизации в ОМС обследуемого. III тип – кольцевой тип трещин характерен для кандидоза ОМС. IV тип – полукольцевой тип трещин выявляется при бактериальном инфицировании ОМС. V тип – штриховой тип трещин свидетельствует о гипоксически-ишемическом поражении ОМС. VI тип – фации мочи с наличием структур в виде «жгута» или «листа» выявляются при тяжелых ВПР почек и свидетельствуют о развитии некробиотических или склеротических изменений почечной ткани. Анализировались натурные образцы фаций, их фотографии, полученные при разных увеличениях в интервале от 12 до 160.

Сверхслабое свечение мочи изучали на установке для регистрации ХЛ-003 (Авторское свидетельство №1644610, 1990; Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских, 2005). Методика определения ХЛ мочи была модифицирована нами для изучения состояния почек у новорожденных. Ее суть заключалась в следующем: пробу утренней мочи в количестве 10 мл помещали в прибор для регистрации ХЛ и измеряли свечение в течение 5 мин. Для иницирования реакций, сопровождающихся ХЛ,

к пробе добавляли 0,5 мл раствора серно-кислого железа в концентрации 50 ммоль. Перерасчет получаемых результатов на условные относительные единицы проводили по вторичному эталону излучения. Светосумму свечения (S) определяли как площадь под кривой записи ХЛ в 1 см² и выражали в условных единицах (Л.Д. Панова, Р.Р. Фархутдинов, Э.Н. Ахмадеева; Патент №2110799, Российская Федерация, 1998) [22].

Величина спонтанного свечения (Sp) характеризовала интенсивность процессов свободно-радикального окисления в естественных условиях, амплитуда быстрой вспышки (A) зависела от содержания перекисных продуктов в моче, а светосумма свечения (S) являлась интегральным показателем, зависящим от состояния концентрационной и выделительной функций почек.

Кроме того, проводилось комплексное клинко-лабораторное обследование детей с определением содержания мочевины, креатинина, остаточного азота в крови, ультразвуковое исследование почек с органометрией и доплерографией, общий анализ мочи и биохимические параметры суточной мочи, суточный и почасовой диурез, β_2 -микроглобулин в плазме и моче (методом радиоиммунологического анализа).

Скорость клубочковой (СКФ) фильтрации для оценки функционального состояния почек у новорожденных рассчитывали по модифицированной формуле Баррата [23]. Для подсчета уровня креатинина в плазме мы использовали Международную систему единиц СИ (1 мг/дл равен 88 мкмоль/л).

Дополнительно клиренс эндогенного креатинина рассчитывали по модифицированной: СКФ = R x рост (см) : сывороточный креатинин (мкмоль/л), где R – коэффициент, зависящий от массы тела ребенка. При массе тела от 3 до 5 кг R=35; от 2 до 3 кг = 29; менее 2 кг = 26.

Показатели ХЛ мочи и структуропостроения мочи сопоставляли с данными анамнеза и общеклинического обследования детей.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием лицензионной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). В зависимости от вида распределения признака (по тесту Шапиро–Уилка) и характера зависимости групп были применены следующие критерии параметрической и непараметрической статистики: средняя арифметическая и ее стандартная ошибка, медиана и квартили, непарный критерий Стьюдента, а в трех группах и более – с поправкой по К. Бонферрони, парный критерий Вилкоксона, при асимметричном распределении – критерий Ман-

на–Уитни; ранговый критерий Краскела–Уоллиса, медианный тест, критерий Фишера, χ^2 -критерий Пирсона с помощью таблиц сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность, корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Определяли относительный риск развития нефропатий (Relation Risk – RR) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ) показателей по формуле Wolf. При значении показателя более единицы он считался значимым. Вычисляли чувствительность, специфичность и точность методик с использованием специальных формул и анализа ROC-кривой. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления групп повышенного риска по перинатальным нефропатиям нами изучены анамнестические параметры матерей и обследуемых новорожденных. Установлено, что значимыми материнскими факторами риска развития патологии мочевой системы у новорожденных с ИВЗ являются: воспалительные заболевания половой системы (RR = 4,53; 95% ДИ = 2,27 – 9,04) и почек (RR = 2,06; 95% ДИ = 1,2 – 4,49), гестоз беременных (RR = 3,37; 95% ДИ = 2,0 – 5,65), многоводие (RR = 2,90; 95% ДИ = 1,2 – 4,06), угроза прерывания беременности (RR = 1,56; 95% ДИ = 1,2 – 2,66). Наиболее значимыми неонатальными факторами риска поражения почек являются ВАР мочевой системы (RR = 1,24; 95% ДИ = 1,2 – 1,95), генерализованная инфекция (RR = 6,64; 95% ДИ = 2,0 – 22,1), из сопутствующих диагнозов – недоношенность (RR = 1,4; 95% ДИ = 1,1 – 2,1). У детей основной группы достоверно чаще встречались проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) ($Q = 0,72$; $p < 0,05$), такие как кардиопатии в виде открытого овального окна (ООО) и функционирующего артериального протока (ФАП) (RR = 23,35; 95% ДИ = 3,17 – 17,2), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по диспластическому типу (RR = 3,37; 95% ДИ = 2,17 – 11,05), малые аномалии развития – стигмы дизэмбриогенеза (RR = 1,66; 95% ДИ = 2,0 – 2,77).

Новорожденным основной группы требовался больший объем реанимации, вплоть до проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p = 0,0001$). У всех пациентов основной группы, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, отмечалось развитие синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) с преобладанием в клинике интоксикации, дыхательных расстройств и неврологической симптоматики, за которыми просматривались признаки поражения

почек. Практически в 100% случаев отмечались нарушение микроциркуляции и пастозность мягких тканей. Яркая клиническая картина поражения почек возникала только вследствие грубых пороков развития почек (3 ребенка) с нарушением функции.

Для раннего доклинического выявления нефропатий нами в комплексном обследовании использовался метод регистрации ХЛ мочи, а с целью дифференциации различных форм – метод клиновидной дегидратации мочи.

Наиболее значимыми факторами риска развития гипоксической нефропатии (ГНП) явились гестозы, рождение в асфиксии. Клинико-лабораторными критериями ГНП служили: умеренный отечный синдром, нарушение микроциркуляции, увеличение почек, транзиторное снижение диуреза на фоне гемодинамических нарушений и почечной гемодинамики, умеренная азотемия (креатинин в крови $81,1 \pm 7,9$ мкмоль/л), гипопроотеинемия ($46,96 \pm 1,56$ г/л), протеинурия (от следовой до 0,09 г/л), цилиндрурия, микрогематурия (до 10 в поле зрения), уратурия, значительное повышение β_2 -МГ в крови и экскреции его с мочой (в 7,5 раза), изменение интенсивности ХЛ мочи, а также нарушение структурообразования мочи с наличием штриховых трещин в фации мочи (рис. 1,а). При УЗИ почек выявлялась гиперэхогенность пирамидок.

Интерстициальный нефрит (ИН) диагностирован у 38 новорожденных при длительном и тяжелом воздействии гипоксии на плод и новорожденного. Все дети родились в тяжелой асфиксии и находились на ИВЛ. Клиническая диагностика ИН представляла трудности из-за общего тяжелого состояния новорожденных, обусловленного основной инфекционной патологией. Клинико-лабораторными критериями ИН служили отечный синдром с первых суток жизни (100% наблюдений), увеличение размеров почек (у 50% детей), снижение диуреза (до 1 мл/кг/ч с 3-го по 13-й день жизни). Отмечались умеренная гипопроотеинемия ($44,9 \pm 1,6$ г/л), длительная азотемия с повышением креатинина до $108,7 \pm 10,7$ мкмоль/л, значительное повышение уровня β_2 -МГ в крови и моче (более чем в 7 раз). Смешанный мочевой синдром наблюдался у всех новорожденных с ИН и характеризовался протеинурией (от 0,09 до 1 г/л), абактериальной лейкоцитурией (10–50 в поле зрения), выраженной гематурией (от 60 до сплошь в поле зрения). На УЗИ выявлены повышение эхогенности коркового слоя, отек пирамидок и снижение почечной гемодинамики. Отмечались изменение интенсивности ХЛ мочи и «штриховой» тип фаций мочи (рис. 1,б).

Острое повреждение почек (ОПП) было выявлено у 17 детей, из них 3 ребенка имели ВПР почек (гидронефроз и мультикистоз). В 88% случаев ОПП имело прerenальный генез. О развитии ОПП свидетельствовало ухудшение состояния ребенка на фоне имеющихся дыхательных, кардиоваскулярных и церебральных нарушений, проведения ИВЛ с нарастанием отека синдрома (у 41,2% детей) и азотемии (мочевина – $8,94 \pm 2,0$ ммоль/л, креатинин – $93,4 \pm 10,7$ мкмоль/л), метаболического ацидоза (у 76,5% младенцев) или респираторного алкалоза (в 23,5% наблюдений), склонности к олигурии (у 70,6% детей) на 2–15-й день жизни.

Отмечалось достоверное нарушение почечного кровотока со снижением максимальной систолической (V_s) ($Me=40,05$ см/с, $sq=87,77$; $p<0,0001$) и минимальной диастолической (V_{ed}) скорости кровотока ($Me=9,4$ см/с, $sq=63,42$; $p<0,0001$) с повышением индекса резистентности (RI) ($Me=0,92$; $sq=112,4$; $p<0,0001$). Значительное увеличение уровня β_2 -МГ в крови и моче (в 7,3 раза, $p<0,0001$) отмечалось у всех детей с ОПП. В течение первых 2 нед жизни у 41,1% детей пальпировались увеличенные почки. При УЗИ у всех младенцев выявлялся отек пирамидок, а в 23,5% случаев – умеренное диффузное повышение эхогенности паренхимы почек, обеднение интратенальной рисунка. При ОПП ренального генеза эхографическая структура почек была резко изменена, нарушены скоростные показатели ренальной гемодинамики в виде достоверного снижения V_s (до 37,1 см/сек) за счет снижения системного артериального давления с повышением резистивной характеристики – IR (до 0,91).

При развитии ОПП у детей ХЛ мочи выявлено резкое снижение функциональной активности почек (А менее 1,1 отн. ед. на 1-й неделе жизни и менее 11,3 отн.ед на 2-й неделе, S – менее 2,3 отн. ед.). По Литос-системе в фациях выявлялись структуры в виде «жгута» или «листа», которые свидетельствовали о развитии некробиотических или склеротических изменений почечной ткани (рис. 1,в).

При инфекции органов мочевой системы (ИОМС) положительные результаты бактериологического исследования мочи выявлены у 29,4% детей основной группы и у 2,8% пациентов группы сравнения как кратковременная транзиторная бактериурия ($\chi^2=56,26$; $p=0,0005$). На Литос-фации представлены небольшим количеством крупных кристаллов (токсических бляшек), что характерно для активной стадии острого микробно-воспалительного процесса. У 10,1% детей ИОМС была грибковой этиологии, что подтверждалось не только обнаружением в анализах мочи псев-

домицелия дрожжевых грибков, но и с помощью метода клиновидной дегидратации с выявлением кольцевого типа трещин (рис. 2). Более 80% детей с ИОМС имели повышение интенсивности ХЛ мочи на доклинической стадии.

Дисметаболическая нефропатия установлена у 44 новорожденных детей основной группы. В анамнезе практически у всех взрослых родственников установлена мочекаменная болезнь. На 3–5-е сутки жизни у 31,8% детей наблюдались проявления мочекишечного диатеза. Был характерен мочевой синдром в виде оксалатно-кальциевой, уратной кристаллурии, протеинурии (0,06–0,09 г/л), микрогематурии (3–5 в поле зрения), отмечались гиперстенурия, абактериальная лейкоцитурия. При биохимическом исследовании мочи выявлялись кальциурия, оксалурия. Определялось незначительное повышение эхогенности коркового слоя, у ряда пациентов при УЗИ почек выявлялись микролиты. По данным ХЛ мочи установлены отклонения в функциональном состоянии почек: А свечения в 5 раз, а S в 2,3 раза превышали нормальные показатели ($p<0,0001$). На Литос – у всех детей отмечался феномен патологической кристаллизации солей в белковой среде (рис. 3).

Нами проанализированы данные обследования новорожденных детей с патологией ОМС на до-нозологическом этапе. Азотемия (более 8 ммоль/л) встречалась в основной группе значительно чаще, чем в группе сравнения. Повышение креатинина свыше 90 мкмоль/л встречалось у 22,5% детей основной группы и лишь у 4,6% пациентов в группе сравнения, а свыше 130 мкмоль/л – у 9,6 и 1,4% соответственно ($p<0,0001$). Достоверное снижение диуреза (менее 1 мл/кг/ч) и клубочковой фильтрации (более 15%) отмечено на 3-й неделе жизни у 229 (75,5%) новорожденных основной и 123 (29%) младенцев группы сравнения ($p<0,0001$). Средние показатели СКФ с высокой частотой достоверности оказались ниже по отношению к группе сравнения ($26,2 \pm 1,9$ мл/мин/1,73 м² против $46,7 \pm 5,6$ мл/мин/1,73 м², $N=137,0$; $p<0,0001$).

Уровень β_2 -МГ в крови и моче у детей основной группы был в 7,5 раза выше нормы ($43,1 \pm 0,7$ и $3,8 \pm 0,04$ мг/л в сравнении с $5,76 \pm 0,03$ и $0,51 \pm 0,01$ мг/л соответственно, $p<0,0001$) и достоверно превышал данный показатель в группе сравнения ($7,4 \pm 0,7$ и $1,8 \pm 0,02$ мг/л соответственно, $p<0,0001$), однако достоверной разницы в зависимости от нозологии нефропатий не установлено.

Нарушение почечного кровотока с преобладанием спазма сосудов выявлено у 78,2% детей с заболеваниями ОМС, причем более чем у 50%

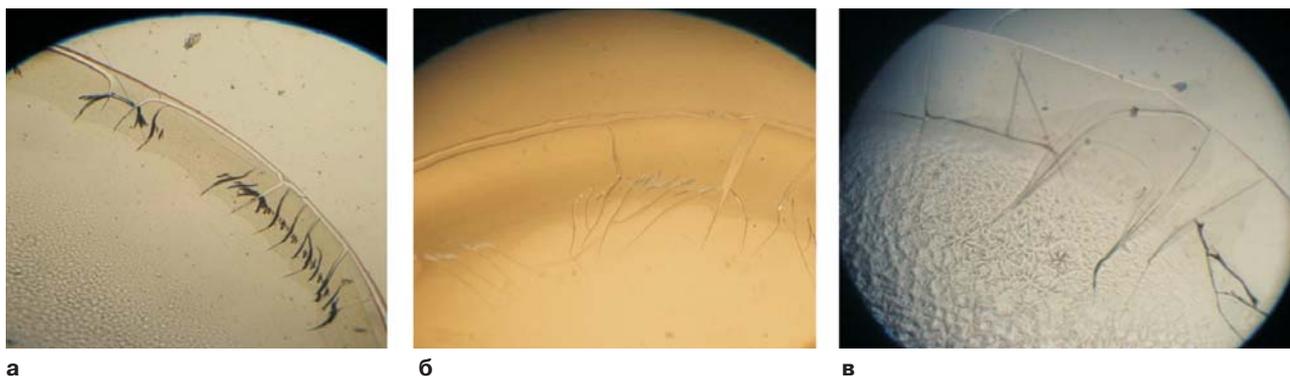


Рис. 1. Фрагменты фаций мочи с Литос-реагентом: а – гипоксическая нефропатия (штриховые трещины); б – интерстициальный нефрит (признаки ишемии и склерозирования почечной ткани: штриховые и жгутовые трещины, структуры типа «лист»); в – врожденный порок развития почек, осложненный острой почечной недостаточностью (признаки склерозирования и некробиоза почечной ткани: структуры типа «лист» и «жгут»). Микроскопия в проходящем свете. Ув. 56.

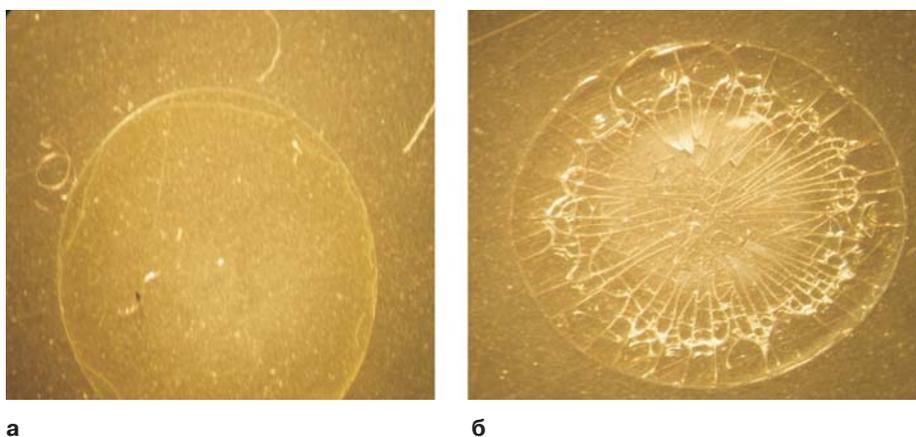


Рис. 2. Фации мочи у новорожденных с ИОМС: а – на фоне гипоксической нефропатии (аморфный тип); б – кандидозное инфицирование (кольцевые трещины). Микроскопия в поляризованном свете. Ув. 56.



Рис. 3. Фации мочи с Литос-реагентом при дисметаболической нефропатии: а – патологическая кристаллизация в периферической зоне; б – активное камнеобразование (микроскопия в поляризованном свете); в – активное камнеобразование III степени активности (микроскопия в проходящем свете). Ув. 56.

пациентов нарушение почечной гемодинамики сочеталось с изменением структуры и расширением ЧЛС. Нарушение ренальной гемодинамики в виде достоверного снижения V_s с повышением RI установлено при ГНП, ИН и ОПП ($42,2 \pm 0,4$; $39,3 \pm 1,3$ и $40,5 \pm 1,3$ см/с соответственно, $N=109,4$;

$p < 0,0001$). Повышение RI на уровне сегментарных и междольковых артерий наблюдалось также при врожденных пороках развития (ВПР).

Выявлены достоверные различия в таких биохимических параметрах суточной мочи, как креатинин ($2022,6 \pm 90,5$ мкмоль/л против $1578,5 \pm 44,4$

мкмоль/л, $p < 0,001$), мочевины ($69,2 \pm 4,3$ ммоль/л против $36,5 \pm 1,4$ ммоль/л, $p < 0,0001$) и кальция ($0,23 \pm 0,01$ ммоль/л против $0,16 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,0001$). При более детальном исследовании установлено, что повышение выведения креатинина с мочой более 820 мкмоль/л отмечалось у 72 (90%) обследованных детей основной группы и лишь у 31 (75,6%) младенцев группы сравнения ($\chi^2 = 3,36$; $p = 0,04$). Повышение мочевины более 80 мкмоль/л отмечено только у детей с патологией почек (15,8% случаев). Не установлено достоверной разницы между группами нефропатий по данному показателю ($N = 7,28$; $p = 0,20$; $\chi^2 = 7,48$; $p = 0,18$).

При исследовании мочевого остатка установлено, что патологическая протеинурия (более 3,3 г/л) встречалась лишь у младенцев с патологией ОМС (8,2% случаев, $\chi^2 = 47,4$; $p = 0,0005$). Лейкоцитурия свыше 5 в поле зрения выявлялась у 65 (20,6%) новорожденных основной группы и у 11 (5,1%) младенцев группы сравнения ($\chi^2 = 24,03$; $p = 0,0005$). Из 65 детей основной группы с выявленной лейкоцитурией у 18 (27,7%) лейкоциты определялись более 10 в поле зрения, как достоверный критерий ИОМС. Бактериурия выявлена у 84 (26,6%) новорожденных основной группы и лишь у 11 (5,1%) в группе сравнения как транзиторное состояние ($\chi^2 = 39,2$; $p = 0,0005$). Кристаллурия зарегистрирована у 147 (46,7%) младенцев основной группы (чаще оксалатно-кальциевая, реже уратная и фосфатно-кальциевая) и у 59 (27,2%) группы сравнения (чаще уратная) ($\chi^2 = 19,5$; $p = 0,0005$). В динамике в основной группе у 58 (18,4%) детей сохранялась длительная кристаллурия с повышением камнеобразования по Литос-системе. Гематурия более 5 эритроцитов в поле зрения выявлялась у 43 (13,6%) новорожденных основной группы, при этом у 51,1% из них гематурия составляла от 5 до 10 эритроцитов и у 48,9% – более 10 эритроцитов. Единичные эритроциты выявлены у 57 (18%) младенцев основной группы и 35 (16,1%) группы сравнения (как переходное состояние). В динамике в основной группе единичные эритроциты наблюдались у 4 (1,3%) младенцев и полностью отсутствовали в группе сравнения. Цилиндрурия с наличием клеточных цилиндров, характеризующая поражение почечных канальцев, выявлялась только у 11 (3,5%) детей основной группы. Зернистые цилиндры были характерны для 22 (7%) детей с почечной недостаточностью. Цилиндрурия коррелировала с применением гентамицина ($r_s = +0,430$, $p = 0,002$) и альбумина ($r_s = +0,565$, $p < 0,0001$).

При детальном исследовании установлено

статистически значимое межгрупповое различие в зависимости от нозологии перинатальных нефропатий по уровню протеинурии ($N = 19,9$; $p = 0,0013$), лейкоцитурии ($N = 52,5$; $p < 0,0001$), гематурии ($N = 16,02$; $p = 0,006$), кристаллурии ($N = 54,0$; $p < 0,00001$), бактериурии ($N = 58,3$; $p < 0,00001$), кандидурии ($N = 43,7$; $p < 0,0001$).

При регистрации ХЛ мочи у новорожденных с перинатальным поражением почек выявлено достоверное повышение интенсивности свечения в моче: амплитуда (А) в 4 раза, а светосумма (S) – в 2,7 раза по сравнению со здоровыми новорожденными (таблица). У 81% детей основной группы на доклинической стадии интенсивность ХЛ мочи в 3 раза превышала таковую в группе сравнения, что подтверждало нарушение функционального состояния почек ($p < 0,0001$). ВАР почек без осложнений сопровождалась усилением ХЛ мочи, аналогично другим нефропатиям. Однако у 2 пациентов с тяжелой ренальной формой ОПН и 8 новорожденных с ИН на фоне ВПР, протекающим с олигурией, выраженным снижением концентрационной и выделительной функций почек (3,2% от всех перинатальных нефропатий) отмечалось угнетение ХЛ мочи.

Выявлено наличие умеренной сопряженности между S и А излучения ($r_s = +0,308$, $p < 0,031$). Установлена слабая сопряженность между показателями свечения мочи и ренальной гемодинамики: А ХЛ мочи и RI ($r_s = -0,248$, $p = 0,002$), S ХЛ и Ved ($r_s = +0,322$, $p < 0,037$). Интенсивность ХЛ мочи была взаимосвязана с такими показателями, характеризующими функцию почек, как мочевины крови ($r_s = +0,759$, $p = 0,029$), протеинурия ($r_s = +0,389$, $p = 0,017$), гематурия ($r_s = -0,295$, $p = 0,029$). Не установлена истинная связь между параметрами свечения и биохимическими показателями мочи.

Таблица

Показатели хемилюминесценции мочи у новорожденных с перинатальным поражением органов мочевой системы

Наблюдаемые группы	Показатели ХЛ мочи ($M \pm m$)	
	A	S
Контрольная (n=44)	12,65±0,01	2,55±0,01
Основная (n=316)	46,33±0,76	6,02 ±0,09
Сравнения (n=217)	14,49 ±0,15	2,41±0,02
H (ANOVA)	410,4	303,7
P	<0,0001	<0,0001
P ₁₋₂	<0,0001	<0,0001
P ₁₋₃	<0,0001	0,002
P ₂₋₃	<0,0001	<0,0001

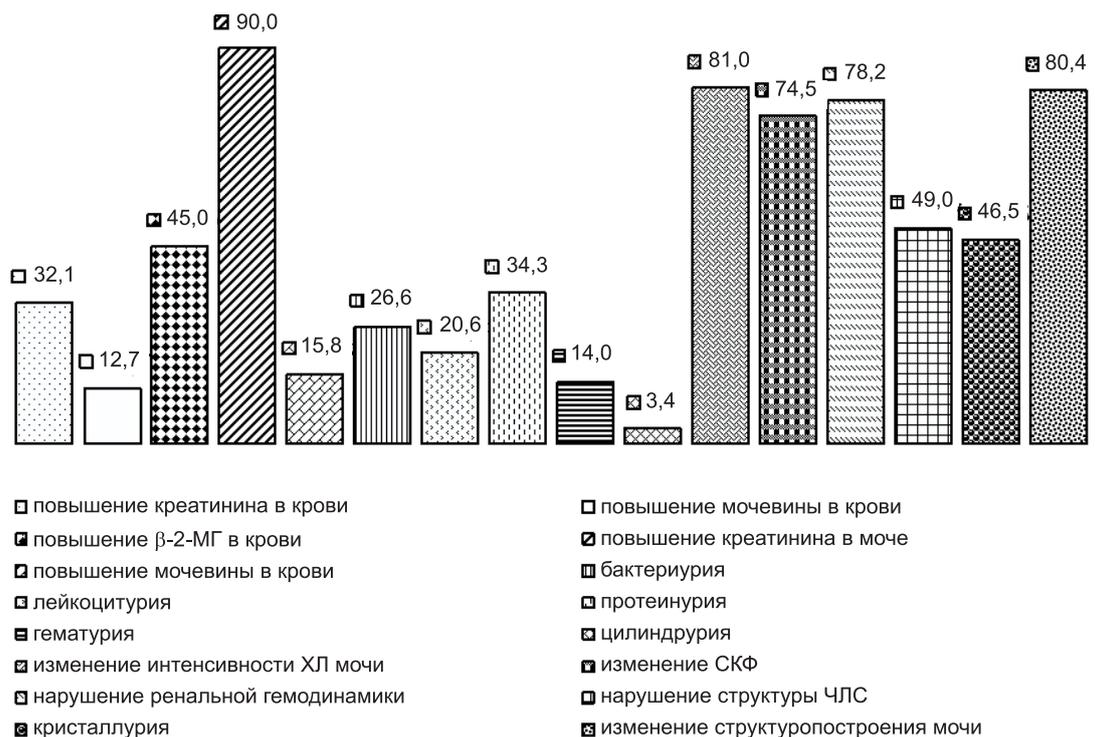


Рис. 4. Частота (%) патологических симптомов, выявляемых у новорожденных детей с перинатальными нефропатиями.

Таким образом, анализируя различные методы исследования функций почек, применяемые в неонатальном периоде, установлено, что такие показатели функционального состояния почек, как креатинин и мочевины в крови, были повышены лишь в 32,1 и 12,7% случаев соответственно, мочевины в моче – в 15,8% наблюдений и не выявлялись на ранних этапах патологического процесса (рис. 4). Частота мочевого синдрома составляла не более 50%. Изменение ренальной гемодинамики, СКФ, β_2 -МГ в крови и моче, креатинина в моче при перинатальных нефропатиях встречалось более часто. Изменение структуропостроения мочи и ХЛ мочи при патологии ОМС наблюдалось на ранних стадиях заболевания в 80,4–81% случаев соответственно (см. рис. 4).

Чувствительность регистрации ХЛ мочи в диагностике перинатальных нефропатий составила 87,5%, специфичность – 94,1%, точность – 83,6%. В сравнении: чувствительность определения уровня креатинина мочи составила 90,5%, специфичность – 61,9%, а мочевины в моче – 73,1 и 88% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неспецифичность клинической симптоматики, низкая информативность существующих традиционных методов исследования затрудняют своевременную диагностику возрастающей из года в год почечной патологии в неонатальном периоде и, при

отсутствии своевременной терапии, способствуют хронизации процесса с развитием некротических и склеротических процессов в почечной ткани [12]. Ранняя диагностика и оценка диагностической ценности неинвазивных методов выявления перинатальных нефропатий: ХЛ мочи и клиновидной дегидратации мочи явилось целью нашей работы. У 316 младенцев с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями в сочетании с патологией ОМС (основная группа наблюдения) анализировались материнский, перинатальный анамнез, результаты различных методов исследования функционального состояния почек в сравнении с группой новорожденных детей, имеющих аналогичные ИВЗ, но без нефропатий.

Первый этап диагностики заключается в анализе анамнестических данных и выделении группы риска почечной патологии. По литературным данным, любая патология беременности, родов, неонатального периода сопряжена с риском развития перинатальной нефропатии у ребенка [2, 3, 5]. В наших исследованиях наиболее значимыми материнскими факторами риска развития патологии ОМС у плода и новорожденного являлись: воспалительные заболевания половой системы и ОМС, гестоз беременных, многоводие, угроза прерывания беременности. Патология беременности приводила к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного и, в конечном итоге,

к ишемии почек у плода и младенца, являлась фактором риска гипоксически-ишемических нефропатий, что соответствовало результатам других исследователей [12].

О.Л. Чугунова (2006) отмечает, что у каждого ребенка, перенесшего реанимационные мероприятия, возможно развитие патологии ОМС, главным патогенетическим механизмом развития которого является ишемия [4].

Перинатальные нефропатии – мультифакторальная патология. Установлены другие наиболее значимые неонатальные факторы риска поражения почек: ВАР мочевой системы, сепсис, малая масса тела плода (задержка внутриутробного развития и/или недоношенность), дисплазия соединительной ткани (ДСТ).

В современной литературе появились публикации о роли ДСТ в формировании патологии почек у детей и еще один вариант предрасположенности к развитию патологии почек прослежен на основании сопоставления наличия болезни, выраженности внешних признаков проявлений дизэмбриогенеза и морфологических признаков гипопластической дисплазии почек [18]. По данным Н.А. Хрущевой и соавт. (2006), фенотипические проявления синдрома ДСТ часто сочетаются с аномалиями почек [8]. Нами установлена высокая частота ДСТ при перинатальных нефропатиях, наиболее значимыми проявлениями которой являлись ФАП, задержка внутриутробного развития со стигмами дизэмбриогенеза. Высокий риск развития нефропатии у детей с ФАП объяснялся тем, что при наличии ФАП, что наиболее характерно для недоношенных новорожденных, часто имеет место нарушение гемодинамики с легочной гипертензией и гипоперфузией системных артерий, в том числе почечных [3]. В результате нарушений периферического кровообращения возникала ренальная дисфункция.

У новорожденных детей, особенно в постреанимационном периоде, заболевания ОМС редко бывают изолированными [3, 16]. У всех пациентов основной группы, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, на первый план выступали проявления ПОН, за которыми просматривались признаки поражения почек. Клиническая картина поражения почек отмечена только при грубых пороках развития почек с нарушением функции, что соответствовало данным, полученным в предыдущих исследованиях [4]. Практически у всех детей с перинатальным поражением почек отмечалось нарушение микроциркуляции и пастозность мягких тканей, однако данные симптомы не являются специфическими

и выявляются при других заболеваниях новорожденных. Достоверное снижение диуреза и СКФ отмечено у 75,5% новорожденных основной и 29% младенцев группы сравнения ($p < 0,0001$). У детей группы сравнения азотемия обусловлена экстраренальными причинами в связи с дегидратацией, лекарственными воздействиями [23].

Учитывая трудность точного определения клиренса креатинина у новорожденных СКФ рассчитывали по специальным модифицированным формулам Баррата и Шварца с учетом креатинина плазмы, длины тела и массы тела ребенка [23]. Ряд авторов считают, что формула Шварца более корректна, чем формула Баррата, так как учитывается зависимость уровня креатинина от мышечной массы [16]. В неонатальной нефрологии для диагностики ОПП применяют rRIFLE-критерии и pAKIN-критерии с учетом креатинина, СКФ и диуреза [24, 25].

В работах ряда исследователей указывается, что для определения СКФ, особенно в неонатальном периоде, лучше использовать сывороточный уровень β_2 -МГ, чем уровень креатинина, так как данный показатель стабилен в течение дня и повышается в моче только при тубулярных дисфункциях в результате нарушения реабсорбции и катаболизма проксимальными канальцами почек, поскольку основной путь метаболизма и выведения данного низкомолекулярного белка осуществляется через почки [4]. В наших исследованиях уровень β_2 -МГ в крови и моче у детей основной группы был в 7,5 раза выше нормы и достоверно превышал данный показатель в группе сравнения. Полученные данные еще раз подтвердили информативную ценность исследования β_2 -МГ в сыровотке крови с целью определения снижения величины гломерулярной фильтрации (по повышенному содержанию β_2 -МГ) и в моче для оценки функции проксимальных канальцев (по повышению экскреции β_2 -МГ), однако данные показатели могут свидетельствовать и о морфофункциональной незрелости структур нефрона [4, 6], кроме того данное исследование дорогостоящее.

С целью оценки функциональной сохранности почечной паренхимы нами изучена ренальная гемодинамика у младенцев с различными формами нефропатий, составляющих основную группу наблюдения. Нарушение почечного кровотока с преобладанием спазма сосудов выявлено у 78,2% обследованных детей с заболеваниями ОМС (ГНП, ИН и ОПП), причем более чем у половины пациентов нарушение почечной гемодинамики сочеталось с изменением структуры и размеров ЧЛС. Гипоперфузия почек, возможно, была связана

с механизмом артериовенозного шунтирования и вазоконстрикцией в результате перенесенной гипоксии. Уменьшение перфузии почек являлось одним из компонентов общей реанимационной ситуации и было связано также с гипотонией, уменьшением объема циркулирующей крови, отеками. Снижение RI на уровне сегментарных и междолевых артерий, возможно, было связано с изменением сократительной активности гладкой мускулатуры сосудов, имеющим место в связи с особенностями строения соединительной ткани, так как у этих детей отмечена высокая частота ДСТ. Физиологически низкие почечный кровоток и СКФ должны учитываться, особенно у недоношенных новорожденных, при проведении инфузионной терапии и назначении препаратов, основным путем экскреции которых являются почки.

Такие показатели функционального состояния почек, как креатинин и мочевины в крови, были повышены лишь в 32 и 12,7% случаев нефропатий, не выявлялись на ранних этапах патологического процесса. Повышенное выведение креатинина с мочой отмечалось у 90% детей с заболеваниями ОМС и лишь у 75,6% младенцев группы сравнения ($\chi^2=3,36$; $p=0,04$). Повышение уровня мочевины в моче отмечено только у детей с патологией почек (15,8% случаев). Показатель экскреции мочевины является менее информативным тестом оценки СКФ, чем креатинин, поскольку канальцевая реабсорбция мочевины изменяется пропорционально скорости тока мочи. Также на данный показатель негативное влияние оказывали такие лечебные мероприятия, как полипрагазия, применение нефротоксичных антибиотиков, переливание крови.

При исследовании мочевого остатка не выявлено достоверных различий в частоте изменения удельного веса мочи, очевидно, это связано с тем, что дети обеих групп получали инфузионную терапию под контролем данного показателя. Протеинурия встречалась как в основной группе, так и в группе сравнения, поскольку инфекционные заболевания у новорожденных могут сопровождаться протеинурией за счет тяжелой дегидратации, сердечной недостаточности, токсического воздействия инфекционного агента на еще недостаточно зрелые структуры почки [5, 6]. Однако массивная протеинурия (более 3,3 г/л) встречалась лишь у младенцев с патологией ОМС (8,2% случаев). Уровень лейкоцитурии не позволял точно определить уровень поражения мочевыделительной системы. Кроме того, лейкоцитурия у новорожденных являлась полиэтиологическим симптомом, выявлялась не только при инфекционной патологии ОМС, но и при дисфункции, диспропорции

роста, незрелости, при пузырно-мочеточниковом рефлюксе, воспалительном поражении наружных половых органов.

Все обследуемые дети имели, наряду с инфекцией, гипоксическое поражение ЦНС основным или (чаще) сопутствующим диагнозом, поэтому основной причиной появления мочевого синдрома могло быть гипоксическое повреждение интерстициальной ткани почек наряду с инфекционно-токсическими воздействиями на незрелые структуры почек. Мочевой синдром различной степени выраженности в наших наблюдениях являлся признаком, патогномичным тяжести перенесенной ребенком гипоксии, и встречался при средней степени тяжести у трети детей, тяжелой внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах – более 60% случаев. Персистирующий мочевой синдром являлся показанием для проведения целенаправленного диагностического поиска.

Таким образом, оценка функции почек у новорожденных детей представляет определенные трудности. Существующие методы исследования обладают низкой информативностью в неонатальном периоде, традиционное определение креатинина и мочевины не является методом ранней диагностики, поскольку азотемия выявляется при снижении функции почек более чем на 50%. В современной нефрологии необходимо применение гистохимических, иммунофлуоресцентных, электронно-микроскопических методик для решения вопроса о полноценности структур почек на субклеточном уровне [18]. Существующие методы исследования функций почек не всегда могут быть использованы в неонатальной практике.

Для оценки состояния функции почек у новорожденных, кроме традиционных методов, нами была использована регистрация ХЛ мочи. ХЛ мочи связана с образованием свободных радикалов неорганической природы – активные формы кислорода (АФК) при окислении добавленного в мочу инициатора ХЛ – ионов двухвалентного железа. Известно, что амплитуда быстрой вспышки зависит от содержания перекисных продуктов в моче, светосумма свечения зависит от состояния концентрационной и выделительной функции почек [19]. У 81% детей с перинатальным поражением почек на ранних стадиях патологического процесса интенсивность ХЛ мочи значительно превышала таковую в группе сравнения, что подтверждало нарушение функционального состояния почек ($p<0,0001$). В группах новорожденных с различными нозологическими формами нефропатий выявлены незначительные межгрупповые различия.

Установлена прямая корреляция интенсивности ХЛ мочи с мочевиной крови. Как известно, мочевина дает антиоксидантный эффект, препятствует образованию метгемоглобина, защищая тем самым ЦНС, легкие и кровь от окислительного стресса. Не установлена истинная связь между параметрами свечения и биохимическими показателями мочи. Очевидно, это связано с тем, что колебания нормальных показателей биохимических исследований как крови, так и мочи в периоде новорожденности значительные, а ХЛ – малые.

По данным клинико-статистического анализа, изменения свечения мочи у новорожденных с перинатальным поражением почек являлись наиболее ранними, предшествовали появлению отека и мочевого синдромов, увеличению клиренса креатинина и мочевины, изменению почечной гемодинамики и других показателей, характеризующих наличие недостаточности функции почек.

Метод клиновидной дегидратации мочи на донозологической стадии выявлял нарушение системной организации мочи у 80,4% детей с перинатальной патологией почек. Для каждой нозологической формы был характерен определенный тип фаций.

Наиболее чувствительными для диагностики перинатального поражения почек на донозологической стадии, неинвазивными и простыми в использовании в неонатальном периоде являлись методики оценки клиновидной дегидратации мочи и регистрации ХЛ мочи. Повышение ХЛ у новорожденных, не сопровождающееся мочевым синдромом и азотемией, может расцениваться как ранний признак пограничного нефрологического состояния. Оказание помощи таким детям позволит добиться положительных результатов в их реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перинатальные нефропатии у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями характеризуются субклиническим течением и полиморфизмом, затрудняющими их раннюю диагностику. Клинические симптомы поражения ОМС наблюдаются преимущественно при грубых пороках развития почек с нарушением функции. В остром периоде заболевания ОМС у новорожденных с перинатальными инфекциями нивелируются синдромами полиорганной недостаточности и характеризуются отеком синдромом разной степени выраженности (100%), смешанным мочевым синдромом (46,7%), изменением диуреза, снижением СКФ (75,5%), нарушением системной организации мочи (80,4%) и изменением ХЛ мочи (81%) ($p < 0,05$).

Изменения ХЛ и структуропостроения мочи у новорожденных с заболеваниями ОМС являются наиболее ранними. Метод регистрации ХЛ мочи является информативным, доступным методом оценки состояния почек у новорожденных и может использоваться с целью донозологической диагностики заболеваний ОМС с неонатального периода, а метод клиновидной дегидратации мочи – с целью дифференциации различных форм перинатальных нефропатий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Игнатова МС. Современные представления о заболеваниях почек в детском возрасте. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы VIII Рос. конгресса. М., 2009; 178–183 [Ignatova MS. Sovremennyye predstavleniya o zabolevaniyah почек v detskom vozraste. Sovremennyye tehnologii v pediatrii i detskoj hirurgii: mater. VIII Ros. Kongressa. M., 2009; 178–183]
2. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(7): 931–938
3. Чугунова ОЛ, Чумакова ОВ. Заболевания почек и мочевой системы. В: *Неонатология: национальное руководство*. Володин НН, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2007; 553–583 [Chugunova OL, Chumakova OV. Zabolevaniya почек i mochevoy sistemy. V: *Neonatologiya: natsionalnoe rukovodstvo*. NN. Volodin red. GEOTAR-Media, M., 2007; 553–583]
4. Чугунова ОЛ. Заболевания органов мочевой системы у новорожденных. *Рос вестн перинатологии и педиатрии* 2006; (12): 18–22 [Chugunova OL. Zabolevaniya organov mochevoy sistemy u novorodennykh. *Ros vestn perinatologii i pediatrii* 2006; (12): 18–22]
5. Чугунова ОЛ, Панова ЛД. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей. *Рос вестн перинатологии и педиатрии* 2010; (1): 12–20 [Chugunova OL, Panova LD. Faktory riska i diagnostika zabolevaniy organov mochevoy sistemy u novorodennykh detey. *Ros vestn perinatologii i pediatrii* 2010; (1): 12–20]
6. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология*. СПб., 2002; 411 [Papayan AV, Styajkina IS. *Neonatalnaya nefrologiya*. SPb., 2002; 411]
7. Баранов АА, Сергеева ТВ. Достижения и перспективы развития нефрологии детского возраста. *Вопр совр педиатрии* 2007; 6(6): 20–24 [Baranov AA, Sergeeva TV. Dostizheniya i perspektiviyi razvitiya nefrologii detskogo vozrasta. *Vopr sovр pediatrii* 2007; 6(6): 20–24]
8. Хрущева НА, Павлов ГВ, Захарова СЮ и др. Заболевания мочевыделительной системы. *Справочник по фармакотерапии в педиатрии*. Екатеринбург, 2006; 48–84 [Hrusheva NA, Pavlov GV, Zaharova SYU i dr. Zabolevaniya mochevydelitelnoy sistemy. *Spravochnik po farmakoterapii v pediatrii*. Ekaterinburg, 2006; 48–84]
9. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Левша, СПб., 2008; 600 [Papayan AV, Savenkova ND. *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Levsha, SPb., 2008; 600]
10. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586–593
11. Kanellopoulos T, Salakos C, Spiliopoulou I et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1131–1137
12. Чугунова ОЛ, Шумихина МВ, Думова СВ, Фоктова АС. Особенности патогенеза, диагностики, течения инфекций органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста, возможности терапевтической коррекции. *Вестн совр клин медицины* 2013; 6(6): 119–128 [Chugunova OL, Schumihina MV, Dumova SV, Foktova AS. Osobennosti patogeneza, diagnostiki, tечения infektsiy organov mochevoy sistemy u novorodennykh i detey ranнего vozrasta, vozможности terapevticheskoy korrёktsii. *Vestn совр клин медицины* 2013; 6(6): 119–128]

techeniya infektsiy organov mochevoy sistemy u novorojdennykh i detey rannego vozrasta, vozmojnosti terapevcheskoj korrektsii. *Vestn sovr klin meditsiny* 2013; 6 (6): 119–128]

13. Goldstein SL. Pediatric acute kidney injury: it's time for real progress. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 891–895

14. Fencf F, Janda J, Bláhová K et al. Genotype-phenotype correlation in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 983–989

15. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Ind J Pediatr* 2006; 73: 499–502

16. Козлова ЕМ, Халецкая ОВ, Шункина ГЛ, Булдынская ЛИ. Информативность исследования функций почек при перинатальной гипоксии. В: Новые подходы к диагностике и лечению заболеваний у детей. Халецкая О.В. ред. Н. Новгород, 2008; 57–62 [Kozlova EM, Haletskaia OV, Shunkina GL, Buldyinskaya LI. V: Informativnost issledovaniya funktsii pochek pri perinatalnoy gipoksii. Haletskaia O.V., red. *Novyie podhody k diagnostike i lecheniyu zabolevaniy u detey*. N. Novgorod, 2008; 57–62]

17. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frókiær J et al. Measuring glomerular filtration rate in children: can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 929–941

18. Детская нефрология: Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011; 696 [Detskaya nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. M.S. Ignatovoy. ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo», M., 2011; 696]

19. Фархутдинов РР, Тевдоразе СИ. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003. *Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения*: сб. тр. науч.–практич. семина. М., 2005; 147–154 [Farhutdinov RR, Tevdoradze SI. Metodiki issledovaniya hemilyuminestsentsii biologicheskogo materiala na hemilyuminometre HL-003. *Metody otsenki antiokislitel'noy aktivnosti biologicheskii aktivnykh veshchestv lechebnogo i profilakticheskogo naznacheniya*: sb. tr. nauch.–praktich. semin. M., 2005; 147–154]

20. Шатохина СН, Чугунова ОЛ, Голубева НГ, Шабалин ВН. Новый способ диагностики гипоксически-ишемического поражения почек у новорожденных детей. *Вопр совр педиатрии* 2002; 1 (3): 18–21 [Shatohina SN, Chugunova OL, Golubeva NG, Shabalin VN. Novyyi sposob diagnostiki gipoksicheskii-ishemicheskogo porajeniya pochek u novorojdennykh detey. *Voпр sovr pediatrii* 2002; 1 (3): 18–21]

21. Шабалин ВН, Шатохина СН. *Морфология биологических жидкостей человека*. Хризостом, М., 2001; 304 [Shabalin VN, SHatohina SN. *Morfologiya biologicheskikh jidkostey cheloveka*. Hrizostom, M., 2001; 304]

22. Панова ЛД, Фархутдинов РР, Ахмадеева ЭН. Пат. 2110799 Российская Федерация, RU 2110799 CL. *Способ диагностики перинатальных нефропатий на стадии предболезни / заявитель и патентообладатель Компания «Медиком»*. № 92005930/14; заявл. 12.11.92; опубл. 10.05.98. Бюл. № 13 [Panova LD, Farhutdinov RR, Ahmadeeva EN. Pat. 2110799 Rossiyskaya Federatsiya, RU 2110799 CL. *Sposob diagnostiki perinatalnykh nefropatyi na stadii predbolezni / zayavitel i patentoobladatel Kompaniya «Medikom»*. № 92005930/14; zayavl. 12.11.92; opubl. 10.05.98. Vyul. № 13]

23. Agras PI, Tarcan A, Baskin E et al. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004; 26: 305–309

24. Askenazi D, Patil NR, Anbalavanan N et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1511–1518

25. Савенкова НД, Панков ЕА. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология* 2015; 19(3):9–19 [Savenkova ND, Pankov EA. Nereshennye problemy ostrogo povrezhdeniya pochek u detei. *Nefrologija* 2015; 19(3):9–19]

Сведения об авторах:

Панова Людмила Дмитриевна
Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной

педиатрии, профессор кафедры, доктор медицинских наук. Тел.: 8-917-407-90-54, E-mail: panov_home@ufacom.ru
Prof. Panova Lyudmila Dm., MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 450000 Ufa, Lenina st., 3. Bashkir State Medical University Department of Hospital Pediatrics. Phone 8(917) 407-90-54, E-mail: panov_home@ufacom.ru

Чугунова Ольга Леонидовна
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. акад. В.А.Таболына, профессор кафедры, доктор медицинских наук. Тел.: 8-903-7227570, E-mail: ol_chugunova@mail.ru
Prof. Chugunova Olga L., MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1. N Pirogov Russian National Research Medical University V Tabolin Department of Hospital Pediatrics. Phone: 8 (903) 7227570. E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Ахметшин Рустэм Закиевич
Россия, 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, д. 98. Республиканская детская клиническая больница, главный врач, кандидат медицинских наук. Тел.: 8 (347) 518-803, E-mail: rz47@rambler.ru
Akhmetshin Rustem Z., MD, PhD.
Affiliations: Russia, 450106, Ufa, St. Kuvykina, st., 98 Republican Children's Clinical Hospital Chief Physician. Phone: 8(3472) 51-88-03. E-mail: rz47@rambler.ru

Галиева Гузель Марсовна
Россия, 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, д. 98. Республиканская детская клиническая больница, заместитель главного врача, кандидат медицинских наук. Тел.: 8 (347) 518-803, E-mail: galievagm@mail.ru
Guzel M. Galieva MD, PhD.
Affiliations: Russia, 450106, Ufa, St. Kuvykina, st., 98. Republican Children's Clinical Hospital Deputy Chief Physician. Phone: 8 (3472) 51-88-03. E-mail: galievagm@mail.ru

Климентьева Марина Михайловна
Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии, доцент кафедры, кандидат медицинских наук. Тел.: 8(3472) 29-08-00, E-mail: marina_klim@ufanet.ru
Klimentyeva Marina M., MD, PhD
Affiliations: Russia, 450000 Ufa, Lenina st., 3. Bashkir State Medical University Department of Hospital Pediatrics. Phone: 8(3472) 29-08-00. E-mail: marina_klim@ufanet.ru

Ярукова Елена Валерьевна
Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии, аспирант кафедры. Тел.: 8(3472) 29-08-00, E-mail: yaruk-yelena@mail.ru
Yarukova Elena V, MD
Affiliations: Russia, 450000 Ufa, Lenina st., 3. Bashkir State Medical University Department of Hospital Pediatrics postgraduate student. Phone: 8(3472) 29-08-00, E-mail: yaruk-yelena@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.01.2016 г.
Принята в печать: 18.03.2016 г.