

© Н.В. Коротаева, Т.Л. Настаушева, Л.И. Ипполитова, 2022
УДК 616-053.32 : 616.61

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Наталья Владимировна Коротаева¹✉, Татьяна Леонидовна Настаушева²,
Людмила Ивановна Ипполитова³

^{1,3} Кафедра неонатологии и педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г.Воронеж, Россия;

² кафедра госпитальной педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г.Воронеж, Россия;

³ Воронежская областная клиническая больница №1 «Перинатальный центр», г.Воронеж, Россия

¹ korotaeva.nv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>

² nastat53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>,

³ liipolitova@okb-vrn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Преждевременные роды все еще связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде. Существуют убедительные данные, демонстрирующие связь между уменьшением количества нефронов у недоношенных детей и увеличением артериального давления, риска развития хронической болезни почек, что, несомненно, негативно сказывается на качестве жизни. **ЦЕЛЬ:** оценить функциональное состояние почек у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в первые 8 нед постнатальной жизни. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 134 новорожденных менее 37 нед гестации, которые были разделены на три группы в зависимости от массы при рождении. В качестве параметров оценки учитывались уровни поступления белка и жидкости, концентрации креатинина в сыворотке крови, СКФ по Schwartz. В качестве статистических методов использовался язык программирования Python, t-тесты, тесты Шапиро–Вилка и д’Агостино. Для интерпретации значения p-тестов проверка на нормальность выбран пороговый уровень 0,05. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не было выявлено различий в количестве белка, получаемого недоношенными в исследуемых группах как в первую неделю, так и последующие 2–8 нед жизни. Средний уровень потребляемой жидкости в первую неделю постнатальной жизни увеличивался от 1-х до 7-х суток во всех исследовательских группах. Имела место тенденция к более значительному снижению уровня креатинина сыворотки крови у детей, рожденных с большей массой. Анализируя уровень СКФ в исследуемых группах, отмечается четкая картина прогрессивного ее увеличения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлены значения диуреза, уровня креатинина и СКФ у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в первые 2 мес жизни, что может быть использовано в практике для сравнения при исследовании различной патологии.

Ключевые слова: недоношенные дети, нефрогенез, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, диурез, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела

Для цитирования: Коротаева Н.В., Настаушева Т.Л., Ипполитова Л.И. Функциональное состояние почек в неонатальном периоде у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Нефрология* 2022;26(4):89-96. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96

FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN THE NEONATAL PERIOD IN CHILDREN WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

Natalya V. Korotaeva¹✉, Tatyana L. Nastaushcheva², Lyudmila I. Ippolitova³

^{1,3} Department of Neonatology and Pediatrics, Voronezh State Medical University. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia,

² Department of Hospital Pediatrics, Voronezh State Medical University. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia,

³ Unite of pathology of newborns and premature babies, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, "Perinatal Center", Voronezh,

¹ korotaeva.nv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>

² nastat53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>,

³ liipolitova@okb-vrn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>

ABSTRACT

BACKGROUND. Preterm birth is still associated with an increased risk of neonatal morbidity and mortality in the early neonatal period. There is strong evidence demonstrating an association between a decrease in the number of nephrons in preterm infants and an increase in blood pressure, the risk of developing chronic kidney disease, which undoubtedly negatively affects the quality of life. **THE AIM:** to assess the functional state of the kidneys in children with very low (VLBW) and extremely low body weight (ELBW) in the first 8 weeks of postnatal life. **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 134 newborns less than 37 weeks of gestation,

who were divided into three groups depending on birth weight. The levels of protein and fluid intake, serum creatinine concentration, GFR according to Schwartz were taken into account as evaluation parameters. The Python programming language, t-tests, Shapiro-Wilk and d'Agostino tests were used as statistical methods. A threshold level of 0.05 was chosen to interpret the value of p tests for normality testing. **RESULTS.** There were no differences in the amount of protein received by preterm infants in the study groups both in the first week and subsequent 2–8 weeks of life. The average level of incoming fluid in the first week of postnatal life increased from 1 to 7 days in all study groups. There was a trend towards a more significant decrease in serum creatinine in children born with a larger birth weight. Analyzing the level of glomerular filtration rate in the studied groups, there is a clear picture of a progressive increase in the rate with age. **CONCLUSION.** The values of diuresis, creatinine level and GFR in premature babies with birth weight less than 1500 grams in the first 2 months of life have been established, which can be used in practice for comparison in the study of various pathologies.

Keywords: premature babies, nephrogenesis, glomerular filtration rate, creatinine, diuresis, very low body weight, extremely low body weight

For citation: Korotaeva N.V., Nastaushcheva T.L., Ippolitova L.I. Functional state of the kidneys in the neonatal period in children with very low and extremely low body weight. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):89-96 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия в развитых странах существенно увеличились как число, так и выживаемость детей, рожденных раньше срока [3]. Несмотря на прогрессивные и передовые методики выхаживания, преждевременные роды все еще связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде, что во многом объясняется незрелостью жизненно важных органов. Большинство органов и систем организма плода заканчивают формирование и нормальное функционирование на последних месяцах беременности. Это в полной мере относится к почкам новорожденных. Как правило, преждевременные роды влияют на количество функционирующих нефронов недоношенных, что может в будущем являться фактором риска формирования хронической болезни почек (ХБП). В то время как, последствия преждевременного рождения для дыхательной или нервной систем находятся под тщательным наблюдением, в то время как оценке функции почек у недоношенных посвящено немного работ [1, 4].

В отличие от доношенных новорожденных у недоношенных детей, вплоть до 36 нед гестации, обнаруживается все еще продолжающийся нефрогенез [5]. При преждевременных родах функция почек динамически изменяется в течение первых недель: при рождении почка получает около 2,5–4% сердечного выброса, который увеличивается до 15–18 % к 6 нед жизни, постепенно приближаясь к значениям взрослых, составляя 20–25%. Гипоксически-ишемические повреждения, как следствие кардиокрепаторной декомпенсации, побочных эффектов необходимых лекарственных препаратов, а также неонатальный сепсис и другие жизнеугрожающие состояния способствуют повреждению функционирующих нефронов [2, 6].

На сегодняшний день существуют исследования [7, 8], в которых продемонстрировано, что

скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у недоношенных увеличивается в результате уменьшения количества нефронов для компенсации повышенных метаболических потребностей, приводя к интрагломерулярной гипертензии, гломерулосклерозу и прогрессирующему снижению функции почек [9]. Авторы систематического обзора, охватывающего наблюдение в динамике за более чем более двух миллионов младенцев с очень низкой массой тела при рождении, пришли к выводу, что отношение шансов развития у них почечной недостаточности в будущем составляет 1,73 [9]. Кроме этого, существуют и другие убедительные эпидемиологические данные, демонстрирующие связь между уменьшением количества нефронов у недоношенных детей и увеличением артериального давления в более позднем возрасте [10], что, несомненно, негативно сказывается на качестве жизни.

Цель исследования – оценить функциональное состояние почек у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в первые 8 нед постнатальной жизни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 134 новорожденных менее 37 нед гестации и массой тела до 1500 г, находившихся на стационарном лечении в Бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области Воронежская областная клиническая больница №1 «Перинатальный центр» в период с 2018–2020 гг. Критерием включения являлись масса при рождении менее 1500 грамм, отсутствие аномалий почек и мочевыводящих путей, согласие законных представителей на участие в работе. Все дети, принявшие участие в исследовании, были разделены на три группы в зависимости от массы тела при рождении: 1-я группа – новорожденные с массой менее 1000 г (n=31), 2-я группа – новорожденные с массой от 1000 до 1250 г (n=35), 3-я группа – новорожденные с мас-

сой от 1250 до 1500 г (n=68). При оценке функционального состояния почек учитывались такие параметры, как уровень потребления белка и жидкости (рассчитывали персонально для каждого пациента в ручном и/или автоматическом режиме, исходя из оценки парентерального и энтерального питания). Экскреторную функцию почек оценивали, исходя из концентрации креатинина в сыворотке крови (определяли с помощью аппарата «HumaStar 600», «Human GmbH», Германия, метод исследования Яффе), СКФ (определяли по формуле G.J. Schwartz с использованием коэффициента $k=0,33$). Статистический анализ данных проводили в рамках Data Sciences с использованием языка программирования Python и набора прикладных библиотек Pandas и Scipy. Определение статистически достоверной разницы показателей (результатов анализов) в группах проведено с помощью t-тестов (статистических тестов). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием тестов Шапиро–Вилка и д’Агостино. Для интерпретации значения p тестов проверка на нормальность выбран пороговый уровень 0,05, p-значения, не превышающие пороговый уровень, указывали на то, что распределение, вероятнее всего, не является нормальным распределением. Для выборок, которые не соответствуют нормальному распределению данных, выбраны значения в пределах 0,1–0,9 перцентилей. Данное исследование проводилось с письменного разрешения администрации медицинской организации и согласования локального этического комитета Во-

ронезского государственного медицинского университета им Н.Н. Бурденко.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество белка, получаемого энтерально и/или парентерально новорожденными в первую неделю жизни, как видно из табл. 1, составляло от 2,25 до 3,13 г/кг/сут, постепенно увеличиваясь к 7-м суткам жизни, при этом не превышая рекомендованный безопасный уровень в 3,5 г/кг/сут. Не было выявлено различий в количестве белка, получаемого недоношенными в исследуемых группах в первую неделю жизни (см. табл. 1), также как и в последующие 2–8 нед как представлено в табл. 2. Во всех трех группах обследуемых новорожденных количество поступающего белка снижалось со 2-й по 8-ю неделю, составляло от 3,33 г/кг/сут до 2,17 г/кг/сут, что продемонстрировано в табл. 2. Имеет место тенденция к меньшему поступлению белка у новорожденных 3-й группы на 5–8-й недели жизни. Достоверных различий при этом не выявлено (см. табл. 2).

Средний уровень поступающей жидкости в первую неделю постнатальной жизни увеличивался от 1-х до 7-х суток во всех обследованных группах (табл. 3). При этом увеличение жидкости было приблизительно одинаковым: в 1-й группе – с 90,66 до 159,07 мл/кг/сут, т.е. на 68,41 мл/кг/сут; во 2-й группе – с 99,52 до 164,21 мл/кг/сут, т.е. на 64,69 мл/кг/сут; а в 3-й – с 120,98 до 192,69 мл/кг/сут, т.е. на 71,7 мл/кг/сут.

Уровень поступления жидкости у обследо-

Таблица 1 / Table 1

Средний уровень поступления белка в обследуемых группах в первую неделю постнатальной жизни

The average level of protein intake in the studied groups in the first week of postnatal life

Группы	Уровень белка в 1-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка во 2-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 3-и сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 4-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 5-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 6-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 7-е сутки жизни, г/кг/сут
1-я (n=31)	2,39±0,29	2,42±0,3	2,53±0,34	2,72±0,29	2,83±0,32	2,93±0,32	3,13±0,3*
2-я (n=35)	2,25±0,22	2,35±0,17	2,39±0,22	2,56±0,19	2,69±0,18	2,8±0,11	2,94±0,16*
3-я (n=68)	2,36±0,25	2,29±0,17	2,47±0,18	2,58±0,19	2,71±0,17	2,82±0,11	2,96±0,14*

* $p<0,05$ однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 2 / Table 2

Средний уровень потребления белка в обследуемых группах со 2-ю по 8-ю неделю постнатальной жизни

The average level of protein intake in the study groups from 2 to 8 weeks of postnatal life

Группа	Уровень белка во 2-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 3-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 4-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 5-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 6-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 7-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 8-ю неделю жизни, г/кг/сут
1-я (n=31)	3,33±0,32	3,46±0,29	3,36±0,33	3,25±0,29	3,17±0,29	3,03±0,3	2,28±0,16*
2-я (n=35)	3,28±0,15	3,36±0,09	3,18±0,13	3,16±0,09	3,11±0,19	2,91±0,26	2,2±0,16*
3-я (n=68)	3,24±0,14	3,37±0,09	3,22±0,17	3,01±0,35	2,9±0,33	2,69±0,38	2,17±0,29*

* $p<0,05$ однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 3 / Table 3

**Средний уровень потребления жидкости в обследуемых группах
в первую неделю постнатальной жизни**

The average level of fluid intake in the study groups in the first week of postnatal life

Группа	Введено жид- кости в 1-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости во 2-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 3-и сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 4-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 5-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 6-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 7-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут
1-я (n=31)	90,66±17,79	110,34±22,47	122,88±25,13	133,39±18,53	147,26±23,35	162,46±37,19	159,07±25,97*
2-я (n=35)	99,52±19,6	117,95±19,94	140,27±24,19	152,58±23,57	160,81±23,93	165,18±25,97	164,21±25,15*
3-я (n=68)	120,98±31,55	150,29±28,96	165,33±28,63	177,09±26,18	187,66±32,85	184,45±30,03	192,69±30,55*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 4 / Table 4

**Средний уровень поступления жидкости в обследуемых группах
со 2 по 8 неделю постнатальной жизни**

The average level of fluid intake in the study groups from 2 to 8 weeks of postnatal life

Группа	Введено жид- кости во 2-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 3-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 4-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 5-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 6-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 7-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 8-ю неделю жизни, мл/ кг/сут
1-я (n=31)	161,71±21,72	178,63±19,04	193,48±30,1	202,12±30,63	211,89±32,46	224,72±35,27	226,43±44,03*
2-я (n=35)	193,37±26,28	206,46±27,75	217,34±27,06	229,2±33	251,49±37,64	278,44±47,22	261,86±23,12*
3-я (n=68)	212,95±37,67	228,78±34,55	243,52±36,59	258,98±46,22	288,74±49,33	303,33±51,15	326±31,43*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 5 / Table 5

Средний уровень диуреза в обследуемых группах в первую неделю постнатальной жизни

The average level of diuresis in the study groups in the first week of postnatal life

Группа	Диурез в 1-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез во 2-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 3-и сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 4-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 5-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 6-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 7-е сутки жизни, мл/ кг/сут
1-я (n=31)	4,07±1,41	4,3±1,23	4,71±1,18	4,7±1,22	4,6±1,17	5,21±1,27	4,68±1,03*
2-я (n=35)	3,45±1,28	3,79±1,34	4,22±0,78	4,19±0,81	4,21±1,25	4,49±1,24	4,36±1,13*
3-я (n=68)	3,65±1,24	4,07±1,22	4±0,99	3,86±1,09	6,86±2,39	6,74±2,39	6,58±2,28*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 6 / Table 6

**Средний уровень сывороточного креатинина в обследуемых группах
в первые 4 недели постнатальной жизни**

Average level of serum creatinine in the studied groups in the first 4 weeks of postnatal life

Группа	Уровень креатинина в 1-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина во 2-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 3-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 4-ю неделю жизни, мкмоль/л
1-я (n=31)	52,9±18,07	57,0±18,07	60,1±35,7	53,1±28,57
2-я (n=35)	57,6±27,42	58,7±29,91	59,9±22,46	49,3±17,78
3-я (n=68)	57,6±21,63	59,0±25,25	55,1±29,93	47,5±24,59

мых новорожденных со 2-й по 8-ю неделю пре-терпел такие же изменения, увеличиваясь на 64,72 мл/кг/сут у детей, рожденных менее 1000 г; на 68,49 мл/кг/сут – у новорожденных с массой от 1000 до 1250 г (табл. 4). В большей степени увеличение жидкости касалось новорожденных 3-й группы (рожденных от 11250–1500 г). В этой группе количество вводимой жидкости увеличилось на 113,05 мл/кг/сут со 2-й по 8-ю неделю жизни (см. табл. 4).

Средние показатели диуреза и его динамика в течение первой недели жизни у новорожденных

трех исследуемых групп представлены в табл. 5. В первые сутки жизни диурез между тремя исследуемыми группами достоверно не отличался между собой. У новорожденных прирост диуреза в первую неделю составил 0,61 мл/кг/сут, во 2-й группе эта цифра составила 0,91 мл/кг/сут. А у новорожденных 3-й группы эта цифра была гораздо выше: 2,93 мл/кг/сут, т.е. недоношенные рожденные более крупной массы в большей степени увеличивают диурез к концу первой недели.

При анализе уровня сывороточного креатинина у обследуемых нами новорожденных выявля-

Таблица 7 / Table 7

Средний уровень сывороточного креатинина в обследуемых группах с 5 по 8 недели постнатальной жизни

Average level of serum creatinine in the study groups from 5 to 8 weeks of postnatal life

Группа	Уровень креатинина в 5-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 6-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 7-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 8-ю неделю жизни, мкмоль/л
1-я (n=31)	44,2±14,47	39,1±9,65	37,0±12	33,7±11,28*
2-я (n=35)	43,5±16,81	39,4±17,04	38,7±14,62	35,6±12,56*
3-я (n=68)	38,9±16,84	35,1±12,26	36,2±12,27	32,0±11,83*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 8 / Table 8

Сравнение СКФ на сроке гестации от 30 до 40 нед между 1-й и 2-й группой обследуемых детей

Comparison of GFR at gestational age from 30 to 40 weeks between groups 1 and 2 of the examined children

Срок гестации, недели	СКФ в 1-й группе (n=31), мл/мин/1,73 м ²	СКФ во 2-й группе (n=35), мл/мин/1,73 м ²	p
30	22,79±10,43	26,8±11,55	0,139
31	28,78±18,04	24,11±9,47	0,159
32	32,05±13,72	25,55±9,07	0,018^
33	40,21±18,1	32,88±13,09	0,051
34	47,59±23,8	40,12±15,94	0,129
35	53,15±29,36	46,83±20,4	0,310
36	52,27±26,44	46,79±22,43	0,418
37	49,72±23,25	51±22,99	0,8615
38	51,73±25,89	56,67±24,64	0,590
39	45,56±21,41	71,53±32,11	0,048^
40	57,73±34,4*	84,89±29,33*	0,27

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 10 / Table 10

Сравнение СКФ на сроке гестации от 32 до 40 нед между 2-й и 3-й группой обследуемых детей

Comparison of GFR at gestational age from 32 to 40 weeks between groups 2 and 3 of the examined children

Срок гестации, недели	СКФ во 2-й группе (n=35), мл/мин/1,73 м ²	СКФ в 3-й группе (n=68), мл/мин/1,73 м ²	p-val
32	25,55±9,07	25,35±12,3	0,926
33	32,88±13,09	29,5±11,93	0,174
34	40,12±15,94	32,62±12,69	0,010
35	46,83±20,4	38,9±17,53	0,051
36	46,79±22,43	45,97±22,91	0,878
37	51±22,99	46,79±21,88	0,513
38	56,67±24,64	43,55±20,53	0,104
39	71,53±32,11	46,59±15,68	0,049
40	84,89±29,33*	51,59±21,75*	0,142

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

но, что его значения несколько увеличиваются в 1-й и 2-й группах к 3-й недели жизни, снижаясь на 4-й неделе и далее, продолжая снижаться к 8-й неделе (табл. 6, 7). В 3-й группе отмечается та-

Таблица 9 / Table 9

Сравнение СКФ на сроке гестации от 32 до 40 нед между 1-й и 3-й группой обследуемых детей

Comparison of GFR at gestational age from 32 to 40 weeks between groups 1 and 3 of the examined children

Срок гестации, недели	СКФ в 1-й группе (n=31), мл/мин/1,73 м ²	СКФ в 3-й группе (n=68), мл/мин/1,73 м ²	p
32	32,05±13,72	25,35±12,3	0,021^
33	40,21±18,1	29,5±11,93	0,001^
34	47,59±23,8	32,62±12,69	0,0002*
35	53,15±29,36	38,9±17,53	0,006^
36	52,27±26,44	45,97±22,91	0,309
37	49,72±23,25	46,79±21,88	0,660
38	51,73±25,89	43,55±20,53	0,312
39	45,56±21,41	46,59±15,68	0,900
40	57,73±34,4*	51,59±21,75*	0,757

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

кая же динамика с более ранним началом снижения (с 3-й недели жизни), см. табл. 6, 7. В целом снижение уровня креатинина сыворотки крови к 3-му месяцу жизни у новорожденных 1-й группы снизилось на 19,2 мкмоль/л, у новорожденных 2-й группы – на 22 мкмоль/л, а в 3-й группе – на 25,6 мкмоль/л. Таким образом, имела место тенденция к более значительному снижению уровня креатинина сыворотки крови у детей, рожденных с большей массой.

Динамика СКФ в исследуемых группах представлена четкой картиной постепенного ее увеличения с возрастом. СКФ к 3-му месяцу жизни у новорожденных 1-й группы увеличилось на 34,9 мл/мин/1,73 м², у новорожденных 2-й группы – на 58,1 мл/мин/1,73 м², а в 3-й группе – на 26,2 мл/мин/1,73 м². Особый интерес в нашем исследовании занимает не только оценка СКФ в каждой из исследуемых групп, но и сравнение групп между собой, что продемонстрировано в табл. 8–10. При этом можно отметить, что в каждой из таблиц есть достоверные отличия между СКФ при сравнении двух групп в различных сроках гестации (*при p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом образования мочи является клубочковая ультрафильтрация плазмы, которая начинается примерно на 10-й неделе беременности. Поскольку нефрогенез не регулируется физиологическими требованиями в течение внутриутробной жизни, развитие клубочков, канальцев и собирательной системы почек, в большей части, находится под контролем генетических, экологических, гормональных факторов, а также факторов роста [11]. СКФ увеличивается параллельно гестационному возрасту до конца нефрогенеза, который достигается к 35–36-й неделе гестации. Исключение составляют преждевременные роды, когда нефрогенез продолжается вплоть до 40 дней послеродовой жизни. Таким образом, количество нефронов у детей, рожденных раньше срока, варьирует и коррелирует с массой тела при рождении: считается, что количество нефронов увеличивается на 25 743 на каждые 100 г массы тела [12, 13].

К патогенетическим механизмам, которые могут повлиять на снижение количества нефронов, помимо воспалительных цитокинов, активных форм кислорода и антиангиогенных факторов [14], относятся и низкая антенатальная перфузия с недостатком кислорода и питания, в частности белка, в критическое по времени окно для развития количества нефронов [15]. Чтобы исключить как недостаточное, так и избыточное поступление белка, как фактор возможного торможения нефрогенеза в исследуемых группах, была оценена белковая нагрузка как посуточно в первую неделю жизни, так и в последующие 8 нед постнатального периода.

Особое внимание к оценке уровня потребляемого белка не случайно: питание и рост в младенчестве является ключевой детерминантой здоровья взрослого человека. Ускоренный догоняющий рост, особенно после раннего постнатального ограничения, может иметь пагубные долгосрочные последствия для сердечно-сосудистой и мочевой систем. Практика организации питания в отделениях выхаживания новорожденных претерпела изменения в течение последнего десятилетия с переходом к увеличению потребления белка и энергии с рождения, чтобы предотвратить задержку роста и развития у недоношенных детей, для чего часто используются формулы с высоким содержанием белка даже после выписки ребенка из стационара. Несмотря на важность белка в организации и развитии центральной нервной системы (ЦНС), имеются данные как о краткос-

рочных, так и долгосрочных неблагоприятных воздействиях высокобелковой диеты на почки у детей с ОНМТ и ЭНМТ [1]. В нашем исследовании суточное поступление белка в первые 8 нед постнатального периода полностью соответствовало физиологическим потребностям, обеспечивая как оптимальное развитие ЦНС, так и сохранение функций почек.

Концентрация креатинина в сыворотке крови является одним из самых доступных маркеров, применяемых для оценки СКФ в клинической практике, особенно в отделениях интенсивной терапии и выхаживания недоношенных детей. Постнатальные изменения креатинина у недоношенных детей, вероятно, могут быть результатом реабсорбции креатинина в незрелых почках и физиологически низкой СКФ в первые дни жизни, гипоксемии и использования нефротоксических препаратов [16]. Из современных исследований известно, что концентрация креатинина у новорожденных с гестационным возрастом при рождении менее 32 нед повышается в постнатальном периоде с максимальным пиком между вторым и четвертым днями жизни, за которыми следует постепенное снижение уровня креатинина [17], что и было подтверждено нашим исследованием.

Расчет потребности в поддерживающей жидкости у младенцев с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в течение первой недели жизни, по сути, является упражнением по индивидуальной оценке количества жидкости, необходимого для восполнения нормальных потерь. Проанализировав количество вводимой жидкости при проведении инфузионной терапии и парентерального питания в обследуемых группах, полученные показатели полностью соответствовали современным рекомендациям.

Тщательный контроль жидкости и электролитов важен для благополучия новорожденного, так как неадекватная инфузионная терапия может привести к нарушениям функции почек. Рациональный подход к введению жидкостной и электролитной терапии недоношенным новорожденным требует понимания физиологических принципов и потребностей, что требует постоянной оценки как количественного введения жидкости на килограмм массы тела, так и посуточного диуреза. После родов наблюдается физиологический диурез внеклеточной жидкости, приводящий к потере веса в течение первой недели жизни. Потеря жидкости возникает в основном из-за изотонического восстановления внеклеточной воды, хотя механизм этого процесса до сих пор неясен.

Проспективные исследования с участием младенцев с ОНМТ и ЭНМТ при рождении продемонстрировали стабильную картину баланса жидкости, несмотря на различное потребление натрия и воды в течение первых 5–7 дней жизни [18, 19]. Результаты исследования показали, что у недоношенных новорожденных были три последовательных фазы изменения воды и натрия в зависимости от дня жизни: преддиуретическая, мочегонная натрийуретическая и постдиуретическая. При оценке диуреза у обследуемых групп отмечено, что транзиторная олигурия, как явление, не было зарегистрировано ни в одной из групп, что, вероятно, связано с инфузионной нагрузкой [18, 19].

При рождении, независимо от срока гестации, происходят быстрые изменения клубочковой гемодинамики, которые характеризуются повышением артериального давления, почечного кровотока и резким снижением почечного сосудистого сопротивления [20]. Именно эти изменения влияют на увеличение СКФ, значение которой возрастает в течение первых двух недель жизни. Измерение СКФ у маленьких детей с использованием эндогенных биомаркеров почек и антропометрических измерений стало полезным инструментом в педиатрической клинической практике. При сравнении СКФ у детей с разной массой тела при рождении в один и тот же постконцептуальный возраст была выявлена статистически значимая разница в выборках (при значении $p < 0,05$), что только доказывает особенности течения нефрогенеза у детей с ОНМТ и ЭНМТ при одинаковых факторах окружающей среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя и достоверная оценка функционирования почек у недоношенных детей представляет особую важность для клиницистов всех специальностей, что связано с тем, что зачастую клинические признаки повреждения почек могут быть достаточно неспецифическими. Мониторинг маркеров функции почек, таких как креатинин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации, оценка вводимой жидкости и посуточного диуреза, анализ поступления белка в организм недоношенных детей на этапе отделения выхаживания новорожденных, позволяет своевременно корректировать проводимую терапию согласно потребностям конкретного ребенка. Нами установлены значения диуреза, уровня креатинина и СКФ (рассчитанного для новорожденных) у недоношенных детей в первые 2 мес жизни. При этом данные значения были определены отдельно у недоно-

шенных рожденных с экстремально низкой массой тела (1-я группа), с очень низкой массой тела (2-я и 3-я группы). Данные значения могут быть использованы в качестве сравнения при исследовании различной патологии у недоношенных. Мы проводили обследования у новорожденных с отсутствием аномалий почек и мочевыводящих путей, т.е. можно считать этих детей условно контрольной группой. Выявлено, что диурез увеличивается к 3-му месяцу в большей степени у 3-й группы, креатинин снижается, а СКФ увеличивается, и эти значения, характеризующие функцию почек новорожденных, изменялись более значительно у даже более крупной массы, т.е. функция почек недоношенных напрямую связана с массой тела при рождении. Данные суждения были опубликованы и в других работах, так как в нашем исследовании дети получали адекватное и одинаковое количество жидкости и белка, можно сказать, что выявленные нами показатели, определяющие функцию почек, являются истинными и не были связаны с избытком или недостатком попадания в организм нутриентов и жидкости. Это исследование в полной мере показало, что для недоношенных детей необходимо выделение собственных нормативов, связанных не только с уровнем гестации, но и с массой тела при рождении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Иванов ДО, Савенкова НД. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология. *Нефрология* 2019;23(5):9–16. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16>
2. Ivanov DI, Savenkova ND. Acute kidney injury in the newborn infant: classification, causes and epidemiology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):9–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16>
3. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2006 Sep 29;55(1):1–101
4. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015 Mar;11(3):135–149. doi: 10.1038/nrneph.2014.251
5. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest* 1991 Jun;64(6):777–784
6. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr* 2017 Dec;4(1):2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0
7. Marsh AC, Lumbers ER, Gibson KJ. Renal, cardiovascular and endocrine responses of fetal sheep at 0.8 of gestation to an infusion of amino acids. *J Physiol* 2002 Apr 15;540(Pt 2):717–728. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013448
8. Kawata I, Koshi T, Hirabayashi K, Koike H, Sato Y, Yamashita K, Oguchi T, Aizawa T. Prediabetes defined by the International Expert Committee as a risk for development of glomerular hyperfiltration. *Acta Diabetol* 2019 May;56(5):525–529. doi: 10.1007/s00592-019-01287-9
9. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical

implications. *Nat Rev Nephrol* 2012 Feb 21;8(5):293–300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19

9. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spec-
tor T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR. Is low
birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review
of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009 Aug;54(2):248–
261. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.042

10. Chong E, Yosypiv IV. Developmental programming of hy-
pertension and kidney disease. *Int J Nephrol* 2012;2012:760580.
doi: 10.1155/2012/760580

11. Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. Renal development
and neonatal adaptation. *Am J Perinatol* 2014 Oct;31(9):773–780.
doi: 10.1055/s-0033-1361831

12. Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Vilar J, Moreau E, Freund N,
Lelièvre-Pégorier M. Nephron number: variability is the rule. Causes
and consequences. *Lab Invest* 1999 May;79(5):515–527

13. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE,
Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the
relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003 Jun;63(6):2113–2122.
doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x

14. Nguyen MU, Wallace MJ, Pepe S, Menheniott TR,
Moss TJ, Burgner D. Perinatal inflammation: a common factor in
the early origins of cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)* 2015
Oct 1;129(8):769–784. doi: 10.1042/CS20150045

15. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Mater-
nal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin
system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001
Apr;49(4):460–467. doi: 10.1203/00006450-200104000-00005

16. Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed
neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management
of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000
Mar;14(3):227–239. doi: 10.1007/s004670050048

17. Auran A, Mhanna MJ. Serum creatinine in very low birth
weight infants during their first days of life. *J Perinatol* 2006
Dec;26(12):755–760. doi: 10.1038/sj.jp.7211604

18. Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water
balance in very low-birth-weight infants: relationship to wa-
ter and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982
Sep;101(3):423–432. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80078-4

19. Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of
fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight
infant. *Pediatrics* 1995 Sep;96(3 Pt 1):484–489

20. Guignard JP, John EG. Renal function in the tiny, premature
infant. *Clin Perinatol* 1986 Jun;13(2):377–401. PMID: 3720168

Сведения об авторах:

Доц. Коротаева Наталья Владимировна, канд. мед. наук
394066, Воронежская обл., г. Воронеж, Московский пр, д. 151.
Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей,
врач-неонатолог. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, кафедра неонатологии и педиатрии. Тел.:
(903)653-09-08. E-mail: korotaeva.nv@mail.ru, ORCID: 0000-
0001-5859-7717

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский го-
сударственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
кафедра госпитальной педиатрии; Воронежская областная
клиническая больница №1 «Перинатальный центр». Тел.:
(473) 237-27-46, E-mail: nastat53@mail.ru, ORCID: 0000-0001-
6096-1784

Проф. Ипполитова Людмила Ивановна, д-р мед. наук
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский го-
сударственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
кафедра неонатологии и педиатрии, зав. кафедрой. Тел.: (473)
237-27-46, E-mail: liippolitova@okb-vm.ru, ORCID: 0000-0001-
7076-0484

About the authors:

Associate professor Natalya V. Korotaeva, MD, PhD, DMedSci
394066, Voronezh region, Voronezh, Moskovsky prospect, 151.
Department of pathology of newborns and premature babies, ne-
onatologist. 394036, Voronezh, st. Student, d. 10. Voronezh State
Medical University. N. N. Burdenko, Department of Neonatology
and Pediatrics, Associate Professor. Tel: (903) 653-09-08. E-mail:
korotaeva.nv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5859-7717

Professor Tatyana L. Nastaushcheva, MD, PhD, DMedSci
394036, Voronezh, st. Student, d. 10. Voronezh State Medical Uni-
versity. N. N. Burdenko, Department of Hospital Pediatrics, pro-
fessor. Tel.: (473) 237-27-46, E-mail: nastat53@mail.ru, ORCID:
0000-0001-6096-1784

Professor Lyudmila I. Ippolitova, MD, PhD, DMedSci
394036, Voronezh, st. Student, d. 10. Voronezh State Medical Uni-
versity. N. N. Burdenko, Department of Neonatology and Pediat-
rics, Head. department. Tel.: (473) 237-27-46, E-mail: liippolito-
va@okb-vm.ru, ORCID: 0000-0001-7076-0484

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в
подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to
this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 22.02.2022;
одобрена после рецензирования 15.06.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 22.02.2022;
approved after reviewing 15.06.2022;
accepted for publication 01.11.2022