

УДК 616.61-07-08-031.81+615.099.036.111-071+616-053.32
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.10.85.012

МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

© Анастасия Александровна Волкова¹, Елена Михайловна Козлова¹,
Екатерина Геннадьевна Новопольцева¹, Галина Леонидовна Шунькина²,
Анастасия Николаевна Колчина¹, Надежда Александровна Рахманова³,
Анастасия Олеговна Шмелева¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Городская клиническая больница № 40 Автозаводского округа, Областной перинатальный центр. 603083, г. Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, 71

³ Нижегородская областная детская клиническая больница. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

Контактная информация:

Анастасия Александровна Волкова — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии.
E-mail: chagan89@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-616X> SPIN: 8040-3716

Для цитирования: Волкова А.А., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г., Шунькина Г.Л., Колчина А.Н., Рахманова Н.А., Шмелева А.О. Маркеры острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в критическом состоянии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 135–144. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.10.85.012>

Поступила: 29.01.2024

Одобрена: 18.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) представляет собой серьезную проблему вследствие отсутствия специфических клинических проявлений, особенностей метаболизма, незрелости клубочкового и канальцевого аппарата почек, а также проводимой интенсивной терапии. Целью работы является сравнение диагностической ценности классических маркеров ОПП (диурез и сывороточный креатинин) и других биохимических показателей (сывороточный цистатин С и b2-микроглобулин мочи) у детей данной группы в критическом состоянии. В исследование были включены 100 новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, у 28 из которых развилось ОПП в течение первой недели жизни (основная группа). Олигурия не развилась ни у одного ребенка, диагностически значимое повышение сывороточного креатинина отмечалось на третьи сутки жизни. Увеличение уровня сывороточного цистатина С и b2-микроглобулина мочи у детей основной группы по сравнению с группой сравнения определялось уже в первые сутки, что позволяет считать их более чувствительными маркерами. Однако референсные значения показателей у детей с ОНМТ и ЭНМТ нуждаются в уточнении.

Ключевые слова: острое повреждение почек, креатинин, цистатин С, b2-микроглобулин, недоношенный новорожденный, очень низкая масса тела при рождении, крайне низкая масса тела при рождении

MARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICALLY ILL PRETERM NEONATES

© Anastasia A. Volkova¹, Elena M. Kozlova¹, Ekaterina G. Novopoltseva¹,
Galina L. Shunkina², Anastasia N. Kolchina¹, Nadezhda A. Rakhmanova³,
Anastasia O. Shmeleva¹

¹ Privolzhsky Research Medical University. 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod 603005 Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 40 of Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod, Regional perinatal center. 71 Geroya Yuri Smirnova str., Nizhny Novgorod 603083 Russian Federation

³ Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital. 211Vaneeva str., Nizhny Novgorod 603136 Russian Federation

Contact information:

Anastasia A. Volkova — Assistant at the Department of Faculty and Outpatient Pediatrics. E-mail: chagan89@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-616X> SPIN: 8040-3716

For citation: Volkova AA, Kozlova EM, Novopoltseva EG, Shunkina GL, Kolchina AN, Rakhmanova NA, Shmeleva AO. Markers of acute kidney injury in critically ill preterm neonates. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):135–144. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.10.85.012>

Received: 29.01.2024

Revised: 18.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Early diagnosis of acute kidney injury (AKI) in very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) preterm infants is a serious problem due to the lack of specific clinical manifestations, metabolic features, immaturity of the renal tubular and tubule apparatus, and the intensive therapy provided. The aim of the study is to compare the diagnostic value of classical markers of AKI (diuresis and serum creatinine) and other biochemical parameters (serum cystatin C and urine b2-microglobulin) in children of this group in critical condition. A total of 100 neonates with VLBW and ELBW were included in the study, 28 of whom developed AKI during the first week of life (main group). Oliguria did not develop in any child, and a diagnostically significant increase in serum creatinine was noted on the third day of life. An increase in serum creatinine and urine b2-microglobulin levels in children of the main group compared to the comparison group was detected already on the first day, which allows us to consider them more sensitive markers. However, the reference values of the indicators in children with VLBW and ELBW need to be clarified.

Key words: acute kidney injury, creatinine, cystatin C, urine b2-microglobulin, preterm neonate, very low birth weight, extremely low birth weight

ВВЕДЕНИЕ

Новорожденные с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении относятся к одной из наиболее проблемных групп пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующей применения современных методов респираторной и медикаментозной терапии, энтерального и парентерального питания, тщательного мониторинга и ухода [1]. При этом около 87% недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ за период госпитализации получают как минимум один нефротоксичный препарат [2]. Другим распространенным фактором развития ОПП у недоношенных является асфиксия, приводящая к острому повреждению почек (ОПП) в 30–56% случаев [3, 4]. Кроме того, развитие нефронов не завершается до 32–36 недель гестации, в связи с чем их количество у глубоко недоношенных новорожденных меньше в сравнении с доношенными [5], что также предопределяет более частые случаи ОПП. По оценкам разных авторов, до 50% детей, находящихся в ОРИТ, переносят хотя бы один эпизод ОПП [7], который, в свою очередь, является независимым фактором риска заболеваемости и смертности у недоношенных детей [8, 9].

Диагностика острого почечного повреждения в неонатальном периоде пациентов с ОНМТ и ЭНМТ затруднена в связи с неспецифичностью симптомов, быстрым развитием декомпенсации и отсутствием общепринятых параметров для глубоко недоношенных новорожденных [6]. В настоящее время для диагностики ОПП может использоваться классификация KDIGO или ее модифицированный вариант rKDIGO, основанные на оценке уровня сывороточного креатинина и темпа диуреза [10].

Вопрос о возможности применения данной классификации у недоношенных новорожденных остается дискуссионным [11]. Известно, что на концентрацию креатинина могут повлиять катаболическая направленность процессов обмена, по-

вышенная белковая нагрузка, уровень креатинина матери, наличие гипербилирубинемии, а также методика исследования [12]. Кроме того, влияние на диурез у недоношенных детей оказывает их физиологическая склонность к полиурии и проводимая инфузионная терапия [13].

В качестве альтернативных маркеров диагностики ОПП могут использоваться сывороточный цистатин С и b2-микроглобулин мочи. Цистатин С является специфичным маркером повреждения клубочков почек [14, 15]. Концентрация b2-микроглобулина мочи отражает функциональное состояние канальцев [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить диагностическую ценность уровней сывороточного креатинина и темпа диуреза с уровнем сывороточного цистатина С и b2-микроглобулина мочи для ранней диагностики острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде в критическом состоянии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Характеризуется как первичное проспективное, нерандомизированное. Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ НО ГКБ № 40 «Областной перинатальный центр». В исследование было включено 100 недоношенных новорожденных, отобранных по следующим критериям: недоношенность, вес при рождении менее 1500 г, отсутствие врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, продолжительность жизни более 168 часов, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании.

У 28 пациентов в ходе исследования было выявлено ОПП согласно критериям rKDIGO. Они составили основную группу. У 72 пациентов в раннем неонатальном периоде ОПП выявлено не было (группа сравнения).

Медиана веса обследованных новорожденных — 990 [820–1250] грамм. Срок гестации — 28 [27–30] недель. Медиана оценки по шкале APGAR на 1-й минуте составила 4 [3–5] баллов, на 5-й минуте — 6 [5–6] баллов. Все пациенты в той или иной степени нуждались в проведении респираторной поддержки. У 29 обследуемых в качестве респираторной терапии использовался nCPAP, 63 пациента потребовали проведения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и 8 пациентов — высокочастотной осцилляционной ИВЛ (ВЧО ИВЛ).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов основной группы (пациенты с ОПП) и группы сравнения (пациенты без диагностированного ОПП).

Всем пациентам проводились необходимые лабораторно-диагностические исследования на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни согласно внутренним протоколам отделения. Забор крови для проведения биохимического анализа производился в утренние часы из периферической вены в одноразовую стерильную вакуумную пробирку с активатором образования сгустка. Определение содержания креатинина в сыворотке крови проводилось на аппарате MINDRAY BS-240pro. Оставшиеся биоло-

гические образцы пациентов (сыворотка крови, моча) использовались для определения цистатина С и b2-микроглобулина. Исследование проводилось на аппарате Thermo Scientific Konelab PRIME 60 analyser. Дополнительный забор крови и мочи у пациентов не проводился.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.26.0 и Prism 9 (Graphpad). С целью выбора того или иного метода параметрического анализа каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения. Для этого использовался критерий Колмогорова–Смирнова, рекомендуемый при числе исследуемых более 60. Кроме того, рассчитывался F-критерий Фишера, позволяющий оценить гомоскедастичность дисперсий сравниваемых совокупностей, также являющийся одним из условий применимости методов параметрического анализа. Согласно полученным данным, все сравниваемые совокупности имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем использовались методы непараметрического анализа. Дополнительно оценивались показатели асимметрии и эксцесса изучаемой совокупности, что также подтверждало принадлежность распределения к отличному от нормального.

Данные описательной статистики представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Table 1. Characteristics of patients in the main group and comparison group

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group (n=28)	Группа сравнения / Comparison group (n=72)	p
Вес при рождении, г / Birth weight, g	990,0 [810,0–1100,0]	1145,0 [945,0–1340,0]	p=0,008*
Длина тела при рождении, см / Body length at birth, cm	35,0 [31,5–38,0]	37,0 [34,5–40,0]	p=0,014*
Срок гестации / Gestation period	26,50 [25,00–28,50]	29,00 [27,50–31,00]	p=0,001*
Тяжелая асфиксия (оценка по APGAR 3 и менее на 1-й минуте) (абс., %) / Severe asphyxia (APGAR score 3 or less at 1st minute) (abs., %)	9 (32,1%)	15(20,8%)	0,234
Инвазивная ИВЛ (абс., %) / Invasive AVL (abs., %)	25 (89,3%)	46 (63,9%)	0,012* ОШ=6,32
Инотропная поддержка (абс., %) / Inotropic support (abs., %)	13 (46,4%)	17 (23,6%)	0,025* ОШ=4,99
ЭНМТ (абс., %) / ELBM (abs., %)	20 (71,4%)	26 (36,1%)	0,001* ОШ=0,226
Дотация СЗП (абс., %) / FFP subsidy (abs., %)	4 (14,3%)	6 (8,3%)	0,449
Иммунотерапия (абс., %) / Immunotherapy (abs., %)	6 (21,4%)	18 (25%)	0,401

* Значения статистически значимые.

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СЗП — свежемороженая плазма; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.

* Values are statistically significant.

Note: AVL — artificial lung ventilation; ELBM — extremely low body weight; FFP — fresh frozen plasma

и Q3 — первый (25%) и третий (75%) квартили соответственно. В этом случае в оценке статистической значимости различий двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для исследований типа «до-после» (при исследовании показателей маркеров ОПП в динамике на 1-е, 3-и, 7-е сутки) использовался критерий Фридмана, являющийся непараметрическим аналогом дисперсионного анализа повторных измерений. Сравнение номинальных данных проводилось при использовании критерия χ^2 Пирсона. При сравнении относительных показателей в качестве количественной меры использовался также показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR), определяемый как отношение вероятности (шансов) наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Учитывая то, что одним из предполагаемых диагностически важных маркеров в исследовании является б2-микроглобулин, определение объема выборки пациентов основывалось именно на данных этого маркера. Необходимое число обследуемых для проведения сравнения уровня б2-микроглобулина в зависимости от наличия ОПП у детей было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90%) и по формуле расчета размера выборки при сравнении двух средних.

Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой разности концентрации б2-микроглобулина в моче у пациентов с ОПП и без ОПП, определенной по данным пилотного исследования с участием 20 пациентов, равной 3,69 мг/л, значение стандартного отклонения, равного 3,4, был рассчитан минимальный объем выборки, ко-

торый составил 19 пациентов для каждой из групп (основная и группа сравнения), в связи с чем объем выборки 100 пациентов является достаточным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острое повреждение почек было выявлено у 28 недоношенных новорожденных, участвующих в исследовании. В данной группе статистически значимо чаще встречались дети с ЭНМТ ($p=0,001$, ОШ=0,226), с меньшим сроком гестации (26,50 [25,00-28,50], ($p=0,001$)). Тяжесть состояния требовала более мощной интенсивной терапии: проведения АИВЛ в 89,3% ($p=0,012$, ОШ=6,32), применения инотропной поддержки в 46,4% случаев ($p=0,025$, ОШ=4,99).

Общепринятые критерии ОПП (уровень диуреза и сывороточного креатинина), а также значения сывороточного цистатина С и б2-микроглобулина мочи были проанализированы в динамике (табл. 2).

Диурез оставался в пределах нормы у детей обеих групп, достоверно повышаясь к концу раннего неонатального периода. Олигурии не было отмечено ни у одного ребенка. При этом все новорожденные с первых суток получали инфузионную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. При нестабильности гемодинамики назначались препараты с инотропным действием (в основном допамин в стартовой дозе 4–5 мкг/кг в минуту).

Значения лабораторных маркеров повысились в течение первой недели жизни у одних и тех же детей, составивших основную группу. Однако сроки первого повышения показателей и их динамика были разными (табл. 3).

Вопрос о нормальном значении сывороточного креатинина у глубоко недоношенных новорожденных остается нерешенным. Если для ребенка доношенного мы ориентируемся на значения менее 45 мкмоль/л, то для новорожденных со сроком ге-

Таблица 2. Динамика диуреза (мл/кг/час)

Table 2. Diuresis dynamics (ml/kg/h)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	3,10 [2,55–4,15]	5,00 [4,50–5,80]	5,70 [4,20–6,40]	<0,001* $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,419$ $p_{1-3}<0,001$
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	3,75 [2,79–4,30]	4,95 [4,40–5,45]	5,65 [5,25–6,50]	<0,001* $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}<0,001$

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

Таблица 3. Динамика уровня сывороточного креатинина (мкмоль/л)

Table 3. Dynamics of serum creatinine level ($\mu\text{mol/l}$)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	38,00 [28,00–42,50]	91,00 [70,00–103,00]	124,50 [79,00–155,00]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ <0,001
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	42,50 [33,50–46,50]	57,00 [52,00–70,0]	52,50 [41,00–67,50]	0,155

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

Таблица 4. Уровень сывороточного цистатина С (нг/мл)

Table 4. Serum Cystatin C level (ng/ml)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	1,85 [1,72–2,02]	2,06 [1,74–2,16]	2,27 [2,07–2,66]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	1,57 [1,34–1,94]	1,52 [1,32–1,90]	1,84 [1,40–2,12]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,014 p ₁₋₃ <0,001

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

станции менее 32 недель нормой называют значения выше 120 мкмоль/л [17, 18]. И поэтому для диагностики ОПП наиболее важна динамика — повышение уровня креатинина относительно базального. Такой подход характерен для всех классификаций острого повреждения почек.

В нашем исследовании у всех пациентов значения сывороточного креатинина в первые сутки жизни не превышали 50 мкмоль/л. В группе сравнения уровень креатинина был даже несколько выше. К третьим суткам у детей основной группы сывороточный креатинин вырос в среднем в 2,5 раза, а концу первой недели жизни — в 3 раза. У детей группы сравнения сывороточный креатинин оставался стабильным.

Динамика уровня сывороточного цистатина С показала иную закономерность (табл. 4).

Уровень цистатина С уже в первые сутки был достоверно выше в основной группе детей, и значения его достоверно нарастали в динамике. В то же время референтные интервалы сывороточного цистатина С, согласно данным литературы, составляют 1,34–2,57 мг/л для недоношенных новорожденных и 1,36–2,23 мг/л для доношенных [19].

Для диагностики канальцевых нарушений использовалось исследование b2-микроглобулина мочи (табл. 5).

Подобные же изменения были показаны при исследовании уровня b2-микроглобулина. Но здесь различия между основной группой и группой сравнения оказались еще более значимыми, а динамика внутри группы в течение первой недели жизни — менее выраженной.

В то же время данные литературы об уровне b2-микроглобулина у новорожденных также ограничены. Нормальным принято считать уровень b2-микроглобулина, равный 1,5±0,8 мг/л в возрасте 1–2 суток, 1,8±0,3 мг/л в возрасте 3–5 суток у здоровых новорожденных [20]. Требуется уточнение уровня маркера у глубоко недоношенных новорожденных.

С целью определения диагностической значимости маркеров почечного повреждения был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности моделей, а также разделяющих значений для каждого маркера на 1-е, 3-и, 7-е сутки.

Согласно проведенному ROC-анализу, уровень креатинина можно считать прогностически значимым в отношении развития ОПП только с третьих суток жизни. Площадь под кривой составила 0,313; 0,824 и 0,924 на 1-е, 3-и, 7-е сутки соответственно. Чувствительность моделей на 3-и, 7-е сутки составила 75 и 71,4%, специфичность — 72,2 и 72%. Раз-

Таблица 5. Уровень b2-микроглобулина (мг/л)

Table 5. Urine b2-microglobulin level (mg/L)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	6,24 [4,16–11,56]	6,66 [4,58–11,45]	6,90 [5,33–12,50]	<0,001* p ₁₋₂ =0,053 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,003
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	2,55 [1,05–5,65]	4,27 [0,95–15,90]	2,33 [0,94–6,92]	0,026* p ₁₋₂ =0,808 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₃ =0,273

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

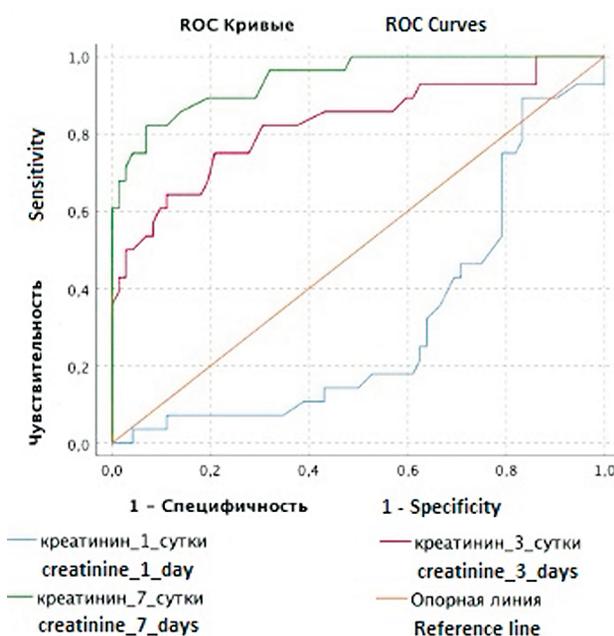


Рис. 1. ROC-кривая прогностической значимости уровня креатинина на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни в диагностике ОПП

Fig. 1. ROC-curve of the prognostic significance of creatinine level at 1, 3 and 7 days of life in the diagnosis of AKI

деляющее значение: 70,5 мкмоль/л; 92,5 мкмоль/л. На рис. 1 представлены результаты ROC-анализа.

При исследовании диагностической значимости уровня цистатина С площадь под кривой на 1-е, 3-и, 7-е сутки составила 0,751, 0,901 и 0,943 соответственно. Чувствительность моделей составила 78,6, 82,1 и 92,9%. Специфичность 70,8, 79,2 и 86,1%. Разделяющее значение: 1,663 нг/мл; 1,733 нг/мл; 2,006 нг/мл. Результат отображен на рис. 2.

При исследовании диагностической значимости уровня b2-микроглобулина площадь под кривой на 1-е, 3-и, 7-е сутки составила 0,725, 0,720 и 0,817 соответственно. Чувствительность моделей составила 60,7, 71,4, 82,1%. Специфичность 63,9, 62,5, 70,8%. Раз-

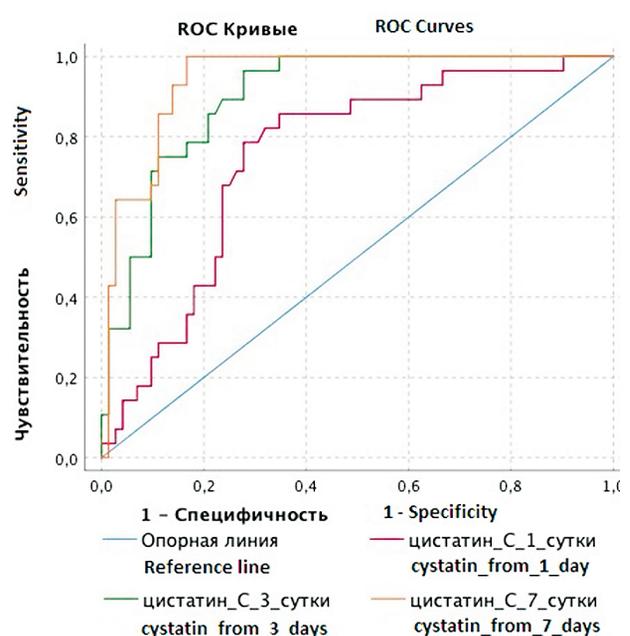


Рис. 2. ROC-кривая прогностической значимости уровня цистатина С на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни в диагностике ОПП

Fig. 2. ROC curve of the prognostic significance of cystatin C levels at 1, 3 and 7 days of life in the diagnosis of AKI

деляющее значение: 4,638 мг/л; 5,245 мг/л; 5,280 мг/л. Полученная ROC-кривая изображена на рис. 3.

По результатам ROC-анализа можно сделать вывод, что наиболее значимыми маркерами для диагностики ОПП уже с первых суток жизни являются цистатин С и b2-микроглобулин. Причем их диагностическая значимость повышается к 7-м суткам жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Количество выявленных пациентов с острым повреждением почек в нашем исследовании составило 28%, что не превышает среднее процентное содержание больных с ОПП в других исследованиях.

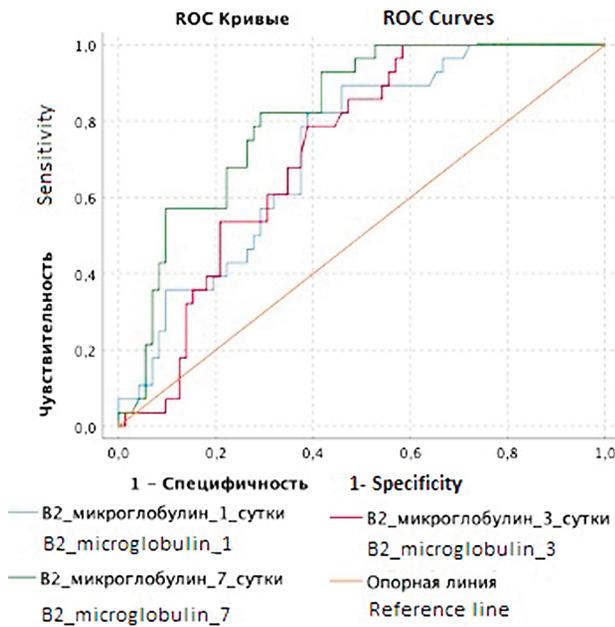


Рис. 3. ROC-кривая прогностической значимости уровня b2-микроглобулина на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни в диагностике ОПП

Fig. 3. ROC curve of the prognostic significance of b2-microglobulin levels on days 1, 3 and 7 of life in the diagnosis of AKI

Данная патология чаще выявлялась у новорожденных с глубокой степенью недоношенности с весом при рождении менее 1000 г. Это подтверждает более высокую уязвимость и низкую компенсаторную способность почек из-за их морфофункциональной незрелости, а также наличия меньшего количества функционирующих клубочков. Этой группе пациентов потребовалась также более интенсивная терапия: проведение инвазивной респираторной поддержки, в том числе и ВЧО ИВЛ, подключение инотропных препаратов для поддержания стабильной гемодинамики. Полученные данные соответствуют результатам других работ [21], где выявлена тесная связь между прогрессированием дыхательной недостаточности и развитием ОПП у недоношенных новорожденных. Острое повреждение вносит существенный вклад в развитие синдрома полиорганной дисфункции.

У всех исследуемых недоношенных новорожденных не было выявлено олигурии в раннем неонатальном периоде. Учитывая, что при нестабильности гемодинамики в лечение добавлялся инотропный препарат, сохранялся адекватный почечный кровоток и, соответственно, клубочковая фильтрация. Нельзя также исключить, что сохраняющийся высокий темп диуреза в раннем неонатальном периоде может быть связан со сниженной реабсорбцией воды на уровне канальцевого аппарата. Полученные результаты говорят о низкой значимости диуреза в диагностике ОПП у недоношенных новорожденных в первые 7 суток жизни.

Значения сывороточного креатинина, сывороточного цистатина С, b2-микроглобулина в моче повышались у одних и тех же пациентов, но в разное время. Таким образом, для диагностики ОПП у недоношенных новорожденных можно использовать каждый из перечисленных лабораторных показателей, отражающих поражение как клубочкового, так и канальцевого аппарата почек. Отсутствие общепринятых референсных интервалов для креатинина, цистатина С, b2-микроглобулина у недоношенных новорожденных не позволяет говорить об ОПП. При однократном исследовании необходима оценка нарастания маркеров в динамике. Из исследуемых нами маркеров самой низкой чувствительностью обладал креатинин: его повышение было выявлено у всех недоношенных с ОПП только к 7-м суткам жизни. Цистатин С и b2-микроглобулин показали более высокую чувствительность. Хотелось бы обратить также внимание на определение b2-микроглобулина в моче. Уже с первых суток жизни в основной группе концентрация данного маркера была значительно выше, и в динамике отмечалось интенсивное нарастание его уровня к 7-м суткам. Для определения данного показателя не требуется забор крови, что особенно важно для пациентов с ЭНМТ и ОНМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Острое повреждение почек. Согласно критериям KDIGO было диагностировано у 28% новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в критическом состоянии на первой неделе жизни.

2. У всех пациентов в нашем исследовании отмечался неолигурический вариант ОПП.

3. Цистатин С, креатинин и b2-микроглобулин повышались у одних и тех же новорожденных с ОПП, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс и клубочкового и канальцевого аппарата почек.

4. Повышение сывороточного креатинина по отношению к базальному. У детей с ОПП начиналось на 3-и сутки жизни.

5. Увеличение уровня сывороточного цистатина С и b2-микроглобулина мочи у детей основной группы в первые сутки жизни с последующим нарастанием позволяет считать их чувствительными маркерами ОПП.

6. Для более эффективного использования сывороточного креатинина, цистатина С, b2-микроглобулина в диагностике ОПП необходимо определение нормальных значений у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение ис-

следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Callister L.C. The World Health Organization's Updated Recommendations for Care of Preterm or Low Birthweight Infants. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2024;49(1):55. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000965.
2. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1485–90. DOI: 10.3109/14767058.2013.860522.
3. Libório A.B., Branco K.M., Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed Res Int.* 2014;2014:2–3. DOI: 10.1155/2014/601568.
4. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., Guillet R., Mhanna M.J., Askenazi D.J. Neonatal acute kidney injury. *Paediatrics.* 2015;136(2):463–73. DOI: 10.1542/peds.2014-3819.
5. Hinchliffe S.A., Sargent P.H., Howard C.V., Chan Y.F., van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991;64(6):777–84.
6. Evans R.E., Peterson J., Kim J.J., Mahaveer A. How to know when little kidneys are in trouble: a review of current tools for diagnosing AKI in neonates. *Front Pediatr.* 2023;11:1270200. DOI: 10.3389/fped.2023.1270200.
7. Kandasamy Y., Baker S. An Exploratory Review on the Potential of Artificial Intelligence for Early Detection of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(18):2865. DOI: 10.3390/diagnostics13182865.
8. Chen C.C., Chu C.H., Lin Y.C., Wang S.T., Huang C.C. Preceding risks and mortality outcomes of different neonatal acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(4):1530–1537. DOI: 10.1038/s41390-023-02650-x.
9. Lazarovits G., Ofek Shlomai N., Kheir R., Bdolah Abram T., Eventov Friedman S., Volovelsky O. Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants: A Major Morbidity and Mortality Risk Factor. *Children (Basel).* 2023;10(2):242. DOI: 10.3390/children10020242.
10. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789.
11. Guignard J.P., Santos F. Section IV: clinical methods. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., editors. *Paediatric nephrology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 2009:399–425.
12. Askenazi D.J., Koralkar R., Hundley H.E. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Paediatr.* 2016;161:270–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.007.
13. Holford N., O'Hanlon C.J., Allegaert K., Anderson B., Falcão A., Simon N., Lo Y.L., Thomson A.H., Sherwin C.M., Jacqz-Aigrain E., Llanos-Paez C., Hennig S., Mockus L., Kirkpatrick C. A physiological approach to renal clearance: From premature neonates to adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2023. DOI: 10.1111/bcp.15978.
14. Askenazi D.J., Halloran B.A., Heagerty P.J., Schmirer R.H., Juul S.E., Hingorani S., Goldstein S.L. PENUT Trial Consortium. Urine acute kidney injury biomarkers in extremely low gestational age neonates: a nested case control study of 21 candidate urine biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(4):1329–1342. DOI: 10.1007/s00467-022-05688-x.
15. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Эндогенные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(4):18–27. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27.
16. Abdullah Kadam P., Yachha M., Srivastava G., Pillai A., Pandita A. Urinary beta-2 microglobulin as an early predictive biomarker of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):281–286. DOI: 10.1007/s00431-021-04205-w.

17. Polin R.A., Spitzer A.R. Hayley and Belfus. Fetal and neonatal secrets. Philadelphia; 2001.
18. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C., Marrocco G., Torrolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;5(1-2):119–124.
19. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M. et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1-2):105–8.
20. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
21. Паршин Е.В., Александрович Ю. С, Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология.* 2010; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-kislorodnogo-statusa-kak-markery-disfunktsii-pochek-u-novorozhdennyh-v-kriticheskom-sostoyanii> (дата обращения: 19.04.2024)
2. Callister L.C. The World Health Organization's Updated Recommendations for Care of Preterm or Low Birthweight Infants. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2024;49(1):55. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000965.
3. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1485–90. DOI: 10.3109/14767058.2013.860522.
4. Libório A.B., Branco K.M., Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed Res Int.* 2014;2014:2–3. DOI: 10.1155/2014/601568.
5. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., Guillet R., Mhanna M.J., Askenazi D.J. Neonatal acute kidney injury. *Paediatrics.* 2015;136(2):463–73. DOI: 10.1542/peds.2014-3819.
6. Hinchliffe S.A., Sargent P.H., Howard C.V., Chan Y.F., van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991;64(6):777–84.
7. Evans R.E., Peterson J., Kim J.J., Mahaveer A. How to know when little kidneys are in trouble: a review of current tools for diagnosing AKI in neonates. *Front Pediatr.* 2023;11:1270200. DOI: 10.3389/fped.2023.1270200.
8. Kandasamy Y., Baker S. An Exploratory Review on the Potential of Artificial Intelligence for Early Detection of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(18):2865. DOI: 10.3390/diagnostics13182865.
9. Chen C.C., Chu C.H., Lin Y.C., Wang S.T., Huang C.C. Preceding risks and mortality outcomes of different neonatal acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(4):1530–1537. DOI: 10.1038/s41390-023-02650-x.
10. Lazarovits G., Ofek Shlomai N., Kheir R., Bdolah Abram T., Eventov Friedman S., Volovelsky O. Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants: A Major Morbidity and Mortality Risk Factor. *Children (Basel).* 2023;10(2):242. DOI: 10.3390/children10020242.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789.
12. Guignard J.P., Santos F. Section IV: clinical methods. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., editors. *Paediatric nephrology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 2009:399–425.
13. Askenazi D.J., Koralkar R., Hundley H.E. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Paediatr.* 2016;161:270–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.007.
14. Holford N., O'Hanlon C.J., Allegaert K., Anderson B., Falcão A., Simon N., Lo Y.L., Thomson A.H., Sherwin C.M., Jacqz-Aigrain E., Llanos-Paez C., Hennig S., Mockus L., Kirkpatrick C. A physiological approach to renal clearance: From premature neonates to adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2023. DOI: 10.1111/bcp.15978.
15. Askenazi D.J., Halloran B.A., Heagerty P.J., Schmicker R.H., Juul S.E., Hingorani S., Goldstein S.L. PENUT Trial Consortium. Urine acute kidney injury biomarkers in extremely low gestational age neonates: a nested case control study of 21 candidate urine biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(4):1329–1342. DOI: 10.1007/s00467-022-05688-x.
16. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., Pekareva N.A. Endogennye markery ocenki skorosti klubochkovej fil'tracii u novorozhdennyh i detej pervogo goda zhizni. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2020;8(4):18–27. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27. (in Russian).
17. Abdullah Kadam P., Yachha M., Srivastava G., Pillai A., Pandita A. Urinary beta-2 microglobulin as an early predictive biomarker of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):281–286. DOI: 10.1007/s00431-021-04205-w.
18. Polin R.A., Spitzer A.R. Hayley and Belfus. Fetal and neonatal secrets. Philadelphia; 2001.
19. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C., Marrocco G., Torrolo G. Progression of renal function in preterm

- neonates with gestational age < or 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;5(1-2):119–124.
19. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M. et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1-2):105–8.
 20. Chugunova O.L. Porazhenie organov mochevoj sistemy v perinatal'nom i neonatal'nom periode (novye tekhnologii v diagnostike, otsenke ehffektivnosti lecheniya i prognoze). [Urinary system organ damage in the perinatal and neonatal period (new technologies in diagnosis, assessment of treatment efficacy and prognosis)]. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva; 2001. (in Russian).
 21. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu. S, Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisnov Kon-stantin Viktorovich, Nurmagambetova B.K. Pokazateli kislorodnogo statusa kak markery disfunkcii pochek u novorozhdennyh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya re-animatologiya.* 2010;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-kislorodnogo-statusa-kak-markery-disfunktsii-pochek-u-novorozhdennyh-v-kriticheskom-sostoyanii> (accessed: 19.04.2024).