

© Коллектив авторов, 2016

А.И. Сафина¹, Г.А. Абдуллина², М.А. Даминова^{1,2}

ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫМИ

¹Казанская государственная медицинская академия, ²Городская детская больница № 1, г. Казань, РФ

Дети, рожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), имеют высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП). Цель исследования – комплексное изучение функций почек у глубоко недоношенных детей от момента выписки из неонатального стационара до 3-летнего возраста в зависимости от МТ при рождении. Проведено комплексное нефрологическое наблюдение 145 детей до достижения ими возраста 3 лет. Основная группа – 120 недоношенных детей с МТ при рождении менее 1500 г. В ней были выделены две подгруппы с учетом МТ при рождении: 1-я подгруппа – 78 недоношенных детей, родившихся с ОНМТ (1000–1500 г); 2-я подгруппа – 42 недоношенных ребенка, родившихся с ЭНМТ (менее 1000 г). Контрольная группа включала 25 условно здоровых доношенных детей. Период проведения исследования – 2013–2015 гг. У детей с ЭНМТ и ОНМТ до достижения ими возраста 3 лет развивалась нефрологическая патология, в структуре которой преобладали инфекции мочевой системы (38 и 14,1% соответственно, $p < 0,05$), метаболические тубулоинтерстициальные нефропатии (33,2 и 14% соответственно, $p < 0,05$), тубулоинтерстициальный нефрит (14,2 и 8,9% соответственно, $p > 0,05$). У недоношенных детей в возрасте до одного года жизни наблюдается снижение клубочковой и канальцевой функции почек, о чем свидетельствуют низкие показатели скорости клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину С, высокая мочевая экскреция α_1 -микроглобулина и микроальбумина, высокая активность ферментурии ($p < 0,05$). Чем меньше срок гестации при рождении, тем были более выражены морфофункциональные изменения в почках. У детей с ОНМТ показатели функции почек выравниваются к 3 годам, достигая уровня детей контрольной группы. Однако у детей с ЭНМТ к 3 годам жизни не достигается полное восстановление почечных функций.

Ключевые слова: недоношенные дети, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, функции почек.

Цит.: А.И. Сафина, Г.А. Абдуллина, М.А. Даминова. Формирование хронической болезни почек у детей раннего возраста, родившихся глубоко недоношенными. Педиатрия. 2016; 95 (5): 8–14.

A.I. Safina¹, G.A. Abdullina², M.A. Daminova^{1,2}

CHRONIC KIDNEY DISEASE FORMATION IN INFANTS BORN DEEPLY PRETERM

¹Kazan State Medical Academy; ²City Children's Hospital №1, Kazan, Russia

Children born with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) have a higher risk of chronic kidney disease (CKD) developing. Objective of the research – a comprehensive study of kidney function in extremely premature infants from the moment of discharge from the neonatal hospital up to 3 years depending on the birth BW. A complex neurological observation

Контактная информация:

Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ
Адрес: Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36
Тел.: (843) 562-52-66, E-mail: safina_asia@mail.ru
Статья поступила 4.08.16,
принята к печати 19.09.16.

Contact Information:

Safina Asiya Ildusovna – MD., prof., Head of Pediatrics and Neonatology Department, Kazan State Medical Academy
Address: Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 36
Tel.: (843) 562-52-66, E-mail: safina_asia@mail.ru
Received on Aug. 4, 2016,
submitted for publication on Sep. 19, 2016.

of 145 children up to 3 years old was performed. The main group – 120 preterm infants with birth BW less than 1500 g. It was divided into two subgroups based on BW at birth: 1st subgroup – 78 preterm infants born with VLBW (1000–1500 g); 2nd subgroup – 42 preterm infants born with ELBW (less than 1000 g). The control group consisted of 25 apparently healthy full-term infants. The period of the study – 2013–2015. In children with ELBW and VLBW before the age of 3 years developed nephrology pathology, with domination of urinary system infection (38 and 14,1%, respectively, $p < 0,05$), metabolic tubulointerstitial nephropathy (33,2 and 14%, respectively, $p < 0,05$), tubulointerstitial nephritis (14,2 and 8,9%, respectively, $p > 0,05$). In preterm infants under one year of age there is a decrease in glomerular and tubular kidney function, as evidenced by low glomerular filtration rate for creatinine and cystatin C, high urinary excretion of α_1 microglobulin and microalbumin, high enzymuria activity ($p < 0,05$). The lower the gestational age at birth, so were morphological changes in the kidneys more distinct. In children with VLBW renal function are aligned to 3 years, reaching the level of the control group children. However, in children with ELBW full recovery of renal function is not achieved to 3 years old age.

Keywords: preterm infants, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cystatin C, renal function.

Quote: A.I. Safina, G.A. Abdullina, M.A. Daminova. Chronic kidney disease formation in infants born deeply preterm. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 8–14.

В связи с внедрением новых методов выхаживания и переходом на критерии живорождения, рекомендованные ВОЗ (приказ Минздрава РФ 1687н от 27.12.2011 г.), в настоящее время отмечается увеличение удельного веса детей, рожденных недоношенными, в т.ч. с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1]. Эта категория детей отличается глубокой функциональной незрелостью всех органов и систем и низкими адаптационными возможностями организма [2, 3]. Так, у детей, рожденных с МТ при рождении менее 1500 г, имеется меньшее количество нефронов (олигоневрония), так как их число находится в прямой зависимости от гестационного возраста (ГВ) [4, 5]. Как следствие олигоневронии снижается функциональный почечный резерв и почки ребенка становятся более уязвимыми к внешним и внутренним воздействиям, т.е. «мишенью» для возможного «дополнительного» повреждения [6]. Задержка внутриутробного развития, хориоамнионит, антенатальное введение медикаментов, интенсивная терапия, воздействию которых подвергаются недоношенные дети после рождения, оказывают дополнительное негативное влияние на формирование нефронов, и, в конечном итоге, проявляются снижением функций почек [7]. Выраженная незрелость и снижение функций почек у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении определяют высокую вероятность развития инвалидизирующей патологии в более старшем возрасте.

Таким образом, недоношенность является фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) в отдаленном возрасте. ХБП определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение 3 месяцев и/или более независимо от нозологического диагноза. Понятие и классификация стадий ХБП используется в современной нефрологии с 2002 г. по инициативе NKF-K/DOQI. В 2003 г. термин предложен для использования в детской нефрологии [8].

Последние национальные рекомендации по основным принципам скрининга, диагности-

ки, профилактики и подходов к лечению ХБП утверждены в 2012 г. [7]. Для установления диагноза ХБП необходимо наличие одного из критериев: стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², наличие стойких маркеров повреждения почек (повышенная альбуминурия/протеинурия, стойкие изменения в осадке мочи, изменения электролитного состава крови и мочи, изменения почек по данным лучевых методов исследования) и/или патоморфологические изменения в почечной ткани, выявленные при прижизненной биопсии [8].

Одним из ранних маркеров повреждения почек является увеличение соотношения в моче альбумина на 1 г креатинина (альбумин-креатининовое соотношение – АСР). На Лондонской конференции KDIGO 2009 г. была принята новая терминология для описания выраженности мочевой экскреции альбумина: А0 «оптимальный» (менее 10 мг/г), А1 «высоконормальный» (10–29 мг/г), А2 «высокий» (30–299 мг/г), А3 «очень высокий» (300–1999 мг/г) и А4 «нефротический» (более 2000 мг/г) [8]. Наличие альбумина в моче указывает на нарушение целостности барьера клубочковой фильтрации. Микроальбуминурия является одним из первых признаков развития ХБП и предшествует снижению СКФ [9].

Стойкая экскреция низкомолекулярных белков с мочой также может служить показателем ХБП. Белки с низкой молекулярной массой, такие как α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин и ретинол-связывающий белок, свободно проходят через клубочковую фильтрацию и обратно реабсорбируются через клетки проксимальных канальцев [10]. На сегодняшний день в обычной клинической практике уровень белка с низкой молекулярной массой в моче не измеряется. Однако среди белков с низкой молекулярной массой могут быть потенциально новые биомаркеры канальцевого повреждения клеток, что требует дальнейших исследований [11, 12].

На сегодняшний день очевидно наличие взаимосвязи между ХБП и низкой МТ при рождении. Роль дефицита МТ при рождении как фактора

риска ХБП установлена во многих работах зарубежных исследователей. Анализ регистра новорожденных, родившихся в Норвегии с 1967 г., и норвежского регистра нефрологической патологии показал, что недоношенность и низкая МТ при рождении обуславливают увеличение относительного риска терминальной почечной недостаточности более чем на 50%. S.L. White и соавт. (2009) выполнили систематизированный обзор и мета-анализ 31 наблюдательного исследования, включившего 232 693 пациента, в 16 из этих исследований них была установлена роль низкой МТ при рождении как фактора риска ХБП. В целом дефицит МТ при рождении был сопряжен с ростом вероятности ХБП в 1,73 раза, в т.ч. альбуминурии – в 1,81, терминальной почечной недостаточности – в 1,58 и стойкого снижения СКФ – в 1,79 раза [13].

Согласно данным зарубежных исследований, недоношенные дети с ГВ менее 32 недель и с МТ менее 1500 г при рождении, которые подвергаются воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на развивающиеся почки в перинатальном периоде, находятся в зоне риска развития ХБП в дальнейшей жизни. Необходимы оптимизация методов ранней диагностики повреждения органов мочевой системы и своевременное назначение нефропротективной терапии у данной категории детей.

В отечественной литературе существует мало работ, посвященных изучению отдаленных последствий со стороны органов мочевой системы у недоношенных детей, перенесших в периоде новорожденности реанимацию и интенсивную терапию, поэтому мы обследовали таких детей в первые годы их жизни.

Цель исследования: комплексное изучение функций почек у глубоко недоношенных детей от момента выписки из неонатального стационара до 3-летнего возраста в зависимости от МТ тела при рождении.

Материалы и методы исследования

Было проведено квази-рандомизированное контролируемое исследование в виде углубленного комплексного нефрологического наблюдения с исследованием функций почек 145 детей до достижения ими возраста 3 лет, из которых основную группу составляли 120 недоношенных детей с МТ при рождении менее 1500 г. Исследование было одобрено Комитетом по Этике ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ (протокол заседания Комитета по этике № 6/01 от 23 января 2013 г.).

В основной группе были выделены две подгруппы с учетом МТ при рождении: 1-я подгруппа включала в себя 78 недоношенных детей, родившихся с ОНМТ (1000–1500 г) на сроке $30,3 \pm 0,2$ недель гестации (подгруппа «ОНМТ»); 2-я подгруппа – 42 недоношенных ребенка, родившихся с ЭНМТ (менее 1000 г) на сроке $27,5 \pm 0,2$ недель гестации (подгруппа «ЭНМТ»).

До года под наблюдением находились все 120 недоношенных детей («ОНМТ» – 78, «ЭНМТ» – 42), до 2 лет – 110 детей («ОНМТ» – 70, «ЭНМТ» – 40), к 3 годам – 100 недоношенных детей («ОНМТ» – 65, «ЭНМТ» – 35). Контрольная группа включала 25 условно здоровых доношенных детей, родившихся на сроке $38,9 \pm 0,2$ недель гестации, обследованных в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Критериями исключения из основной группы и контрольной группы были: грубые врожденные пороки развития органов мочевой системы (аплазия почек, гипоплазия почек, агенезия почек, кистозная дисплазия почек, гидронефроз и др.); наследственные заболевания органов мочевой системы (врожденный нефротический синдром, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, первичные тубулопатии и др.); несоответствие МТ ребенка при рождении ГВ (задержка внутриутробного развития).

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования мы проводили полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование в 6, 12, 24 и 36 ± 1 мес скоррегированного возраста в основной группе и фактического возраста в контрольной группе в ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани МЗ РТ (главный врач – М.В. Потапова). Клубочковую фильтрацию оценивали по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга–Тареева в 3 года; по сывороточному креатинину с расчетом по модифицированной формуле Шварца (G.L. Schwarz и соавт., 1976) и по сывороточному цистатину С по формуле Грабба (A. Crubb и соавт., 2005) 4-кратно в 6, 12, 24 и 36 ± 1 мес скоррегированного возраста. Количественное определение цистатина С проводили «сэндвич»-методом иммуоферментного анализа с помощью коммерческого набора Human Cystatin C ELISA.

Было проведено исследование функции канальцев по показателям экскреции с мочой низкомолекулярных белков (микроальбумин, α_1 -микроглобулин) 4-кратно в 6, 12, 24 и 36 ± 1 мес скоррегированного возраста, а определение канальцевой реабсорбции фосфатов, мочевой кислоты, кальция, суточной экскреции щавелевой кислоты, аминного азота, аммиака с мочой в 3-летнем возрасте. Оценка канальцевых функций почек проведена у детей, не имеющих тубулоинтерстициальных поражений (пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит). Количественное определение альбумина методом иммуоферментного анализа проводили с помощью коммерческого набора ORGENTEC Micro-Albumin. Определение уровня α_1 -микроглобулина в моче проводили методом двушагового твердофазного иммуоферментного анализа с помощью коммерческого набора alpha-1-Microglobulin ELISA, производство Immunodiagnostik AG. Полученные данные были стандартизированы путем перерасчета на 1 г креатинина.

Исследование ферментурии в моче с определением γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) на биохимическом анализаторе Express Plus («Ciba-corning», Англия) с использованием наборов реактивов DiaSys (Германия) в пересчете на 1 г выделенного креатинина проводили

4-кратно в в 6, 12, 24 и 36 ± 1 мес скорректированного возраста.

Статистическую обработку и исследование достоверности различия полученных результатов проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни при 5% уровне значимости с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0» (StatSoft Inc.).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в структуре нефрологической патологии у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте до года преобладали инфекции мочевой системы (ИМС), которые статистически значимо чаще встречались у детей с ЭНМТ (19%), чем с ОНМТ (6,4%) (рис. 1). На 2-м месте были метаболические тубулоинтерстициальные нефропатии (ДМН), которые также чаще отмечались у детей с ЭНМТ (16,6%), чем с ОНМТ (7,7%) ($p < 0,05$); на 3-м – тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), который отмечался у 4,8% детей с ЭНМТ и 3,8% детей с ОНМТ ($p > 0,05$). На первом году жизни частота нефрологической патологии у детей с ЭНМТ составляла 40,4%, у детей с ОНМТ – 17,9% ($p < 0,05$), к концу раннего возраста частота нефрологической патологии у недоношенных детей существенно снизилась – у детей с ЭНМТ в 7 раз до 5,7%, а у детей с ОНМТ – в 4 раза до 4,5% ($p < 0,05$).

Изолированная протеинурия (А4) чаще была выявлена в подгруппе «ЭНМТ» в возрасте до года, чем в подгруппе «ОНМТ» (23,8 и 5,1% соответственно, $p < 0,01$). Изолированная микрогематурия отмечалась в возрасте до года у 5,1% детей с ОНМТ и 9,5% детей с ЭНМТ, от года до 2 лет – у 8,5 и 5% детей соответственно, без статистически значимых различий. От 2 до 3 лет изолированной микрогематурии и протеинурии в основной группе не отмечалось. «Асимптоматическая бактериурия» чаще наблюдалась у недоношенных детей (у 26,9% детей с ОНМТ и 28,5% детей с ЭНМТ), чем в контрольной группе в возрасте до года (8%) ($p < 0,01$), к 3 годам – у 8,5 и 9,2% детей основной группы и 4% детей контрольной группы ($p > 0,05$). У детей с ЭНМТ чаще высевалась *Escherichia coli* (35,7%), а у детей с ОНМТ – *Klebsiella pneumoniae* (32%) и *Proteus mirabilis* (20,5%) ($p < 0,05$).

Показатели ферментурии демонстрировали статистически значимую более высокую активность ферментов (ЩФ, ЛДГ, ГГТ) у детей с ЭНМТ до 3-летнего возраста, в сравнении с подгруппой «ОНМТ» и контрольной группой (рис. 2). У детей с ОНМТ статистически значимо высокий уровень ЛДГ и ГГТ в сравнении с контрольной группой сохранялся до 1 года, но уже 2 годам показатели соответствовали значениям контрольной группы. Уровень ЩФ у детей с ОНМТ не имел статистически значимой разницы по сравнению с контрольной группой. Таким образом, у детей с ЭНМТ, в отличие от детей с ОНМТ, к 3 годам жизни сохраняется высокая активность ГГТ и ЩФ в моче, свидетельствующая о поражении

проксимальных извитых канальцев и нисходящей части петли Генле.

Недоношенные дети к 3 годам жизни не достигают сверстников, рожденных в срок, по размерам почек. Отмечается существенная разница величины почек недоношенных по длине и ширине в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом наибольшее отставание в размере почек демонстрируется у недоношенных с ЭНМТ, площадь почек которых в 3 года в 1,3 раза меньше (14,2 см²), чем у детей контрольной группы (24,6 см²). Согласно данным многих зарубежных исследований, меньшие размеры почек у недоношенных детей, являются следствием олигонефронии [13–16].

В 3-летнем возрасте повышение артериального давления выше 95-го центиля чаще отмечалось в основной группе – у 11,4% детей с ЭНМТ и 7,6% детей с ОНМТ, чем в контрольной группе (0%) ($p < 0,05$).

Оценка диуреза у детей в возрасте 3 лет показала, что полиурия отмечалась у детей подгруппы «ЭНМТ» в 11,4% случаев ($n=4$), никтурия – у 9,2% ($n=6$) детей с ОНМТ и 14,2% ($n=5$) детей с ЭНМТ без статистически значимой разницы. В контрольной группе изменений диуреза обнаружено не было. Исследование концентрационной функции почек у обследуемых детей 3-летнего возраста выявило изменения только в основной группе: гипоизостенурию у 17,1% ($n=6$) детей с ЭНМТ и 1,5% ($n=1$) детей с ОНМТ ($p < 0,05$).

Были исследованы показатели СКФ по стандартным методам и уровню сывороточного цистатина С у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

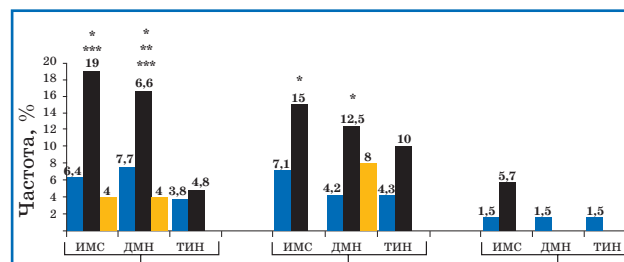


Рис. 1. Структура нефрологической патологии у детей основной и контрольной групп до 3-летнего возраста.

Здесь и на рис. 2: *достоверность (p) различий между показателями детей с ОНМТ (■) и ЭНМТ (■) – $< 0,05$, **достоверность (p) различий между показателями детей с ОНМТ и контрольной группой (■) $< 0,05$, ***достоверность (p) различий между показателями детей с ЭНМТ и контрольной группой $< 0,05$.

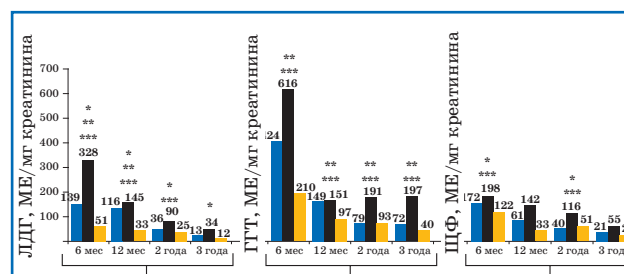


Рис. 2. Ферментурия у детей основной и контрольной групп.

при рождении и в течение первых 3 лет жизни. Так, СКФ по формуле Шварца у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ в 1 год скорректированного возраста статистически значимо не различалась и была менее 60 мл/мин/1,73 м²; в 2 года – показатели СКФ имели значения 60–89 мл/мин/1,73 м². К 3 годам СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² статистически значимо чаще отмечалась у детей с ЭНМТ (85,7%), чем у детей с ОНМТ (53,8%), при этом у 17,1% детей с ЭНМТ отмечалась гиперфилтрация. СКФ по уровню цистатина С у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ статистически значимо не различалась. Согласно расчету СКФ по эндогенному креатинину (проба Реберга), проведенному в возрасте 3 лет, СКФ в основной группе составляла 74 мл/мин/1,73 м², а в группе контроля – 94,6 мл/мин/1,73 м² (p<0,05).

Сравнивая разные способы расчета СКФ, необходимо отметить, что расчет СКФ по формуле Шварца более предпочтительнее, чем по уровню цистатина С, поскольку СКФ по цистатину С демонстрирует более высокие показатели СКФ (рис. 3 и 4). Так, например, в возрасте 1 года снижение СКФ по формуле Шварца менее 60 мл/мин/1,73 м² отмечалось у всех детей с ЭНМТ и 79,5% детей с ОНМТ, тогда как при расчете по цистатину С – только у 28,5% детей с ЭНМТ и 8,9% детей с ОНМТ. С учетом того, что формула расчета СКФ по цистатину С не валидизирована для недоношенных детей, средние значения СКФ практически не отличаются от нормы. Измерение клиренса креатинина по пробе Реберга–Тареева требует сбора мочи в течение суток, вследствие чего часто сопровождается ошибками и затруднительно для пациентов, особенно для недоношенных детей с тяжелой неврологической патологией. Поэтому данный метод

оценки СКФ не имеет преимуществ в сравнении с расчетами по формулам.

Было проведено исследование функции канальцев, в т.ч. экскреции низкомолекулярных белков с мочой (микроальбумин, α₁-микроглобулин), у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении и в течение первых 3 лет жизни в зависимости от МТ при рождении. Оценка канальцевой функции почек была проведена у детей, не имеющих в анамнезе пиелонефрит и ТИН. Из данного исследования выпали 14 детей с ОНМТ и 15 детей с ЭНМТ.

Результаты белкового профиля мочи у обследуемых детей (табл. 1) показали, что у детей с ЭНМТ отмечались более высокие показатели микроальбуминурии на протяжении 3 лет, по сравнению с подгруппой «ОНМТ» и контрольной группой. К возрасту 3 лет отмечалась тенденция к снижению уровня данного белка в моче, однако нормальных значений он не достиг. В подгруппе детей с ОНМТ средние значения микроальбумина на 1 г креатинина были выше до 2 лет, чем в контрольной группе. Повышение мочевого экскреции микроальбумина (>10 мг/г креатинина) в возрасте 1 года отмечалось у 100% детей с ЭНМТ и 79,2% детей с ОНМТ (p<0,05); сохранялось в 2 года у 100% с ЭНМТ и 67,2% с ОНМТ (p<0,05), в 3 года – у 47 и 42,8% детей соответственно (p<0,05) (рис. 5). У детей с ЭНМТ в 3 года преимущественно отмечался высокий (A2) уровень микроальбуминурии (41,2%). Аналогичные данные были получены Zanardo, который в своем исследовании продемонстрировал более высокую мочевую экскрецию микроальбумина у детей с ГВ менее 37 недель в возрасте 18 месяцев скорректированного возраста [9].

Уровень мочевого экскреции α₁-микроглобулина у детей с ЭНМТ до года был выше, чем в других группах (табл. 2). В то время как у детей с ОНМТ более высокие показатели α₁-микроглобулин/креатинина отмечались до 6 месяцев. Повышение мочевого экскреции α₁-микроглобулина (>5 мг/г креатинина) в возрасте 1 года отмечалось у 62,8% детей с ЭНМТ и 5,5% детей с ОНМТ (p<0,05); в 2 года – только у 32,4% с ЭНМТ, исчезая полностью к 3 годам. Наши данные отличаются от результатов исследования, полученных Zaffanello, согласно кото-

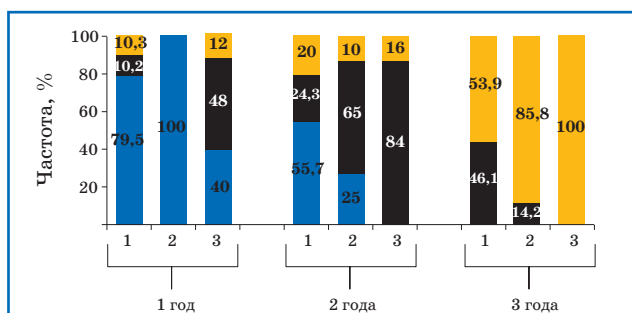


Рис. 3. Распределение величины СКФ по формуле Шварца у детей основной и контрольной групп. Здесь и на рис. 4: 1 – ОНМТ, 2 – ЭНМТ, 3 – контроль; ■ – СКФ < 90 мл/мин/1,73 м², ■ – СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м², ■ – СКФ > 90 мл/мин/1,73 м².

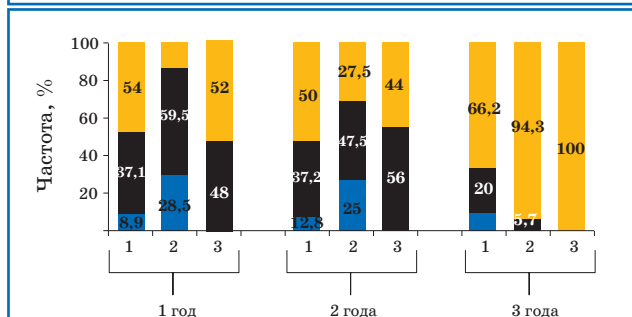


Рис. 4. Распределение величины СКФ по цистатину С у детей основной и контрольной групп.

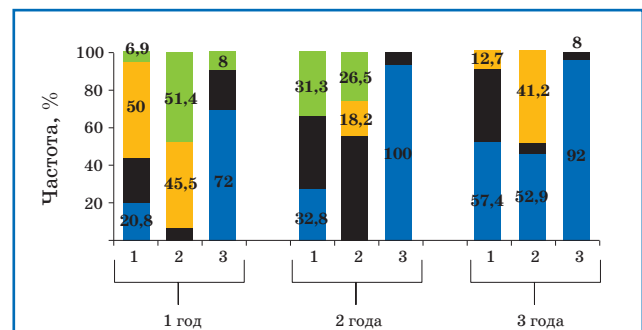


Рис. 5. Распределение величины альбумин/креатининового соотношения у детей основной и контрольной групп. 1 – ОНМТ, 2 – ЭНМТ, 3 – контроль; ■ – A3 (300–1999 мг/креатинин, г), ■ – A2 (30–299 мг/креатинин, г), ■ – A1 (10–29 мг/креатинин, г), ■ – A0 (<10 мг/креатинин, г).

Динамика мочевого экскреции микроальбумина (ACR) у наблюдаемых детей

Возраст/достоверность различий между группами	Мочевая экскреция микроальбумина, мг/г креатинина (M±m)		
	ОНМТ (1)	ЭНМТ (2)	контрольная группа (3)
6 месяцев/ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,01$	154±37,2	316±28,5	22,1±8,3
12 месяцев/ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	52,7±19,2	488±141	18,1±14,2
2 года/ $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	20,6±4,4	107±48,4	2,5±0,4
3 года/ $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	14±3,2	41,2±17,2	6,5±0,1

Здесь и в табл. 2: p_1 – достоверность различий между показателями детей с ОНМТ и ЭНМТ, p_2 – достоверность различий между показателями детей с ОНМТ и контрольной группой, p_3 – достоверность различий между показателями детей с ЭНМТ и контрольной группой.

Таблица 2

Динамика мочевого экскреции α_1 -микроглобулина у наблюдаемых детей

Возраст/достоверность различий между группами	Мочевая экскреция α_1 -микроглобулина, мг/г креатинина (M±m)		
	ОНМТ (1)	ЭНМТ (2)	контрольная группа (3)
6 месяцев/ $p_1 < 0,5$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	31,1±13,1	26,1±17,7	4,9±1,4
12 месяцев/ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	2,5±0,5	45,5±18,9	0,4±0,1
2 года/ $p_1 < 0,5$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	1,5±0,4	5,2±2,9	1,8±0,7
3 года/ $p_1 < 0,5$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$	1,5±0,6	0,4±0,1	0,9±0,1

рым у детей с ЭНМТ до 5 лет сохраняется высокая экскреция α_1 -микроглобулина [15].

У детей с ЭНМТ и ОНМТ с одинаковой частотой встречались нарушения канальцевой реабсорбции фосфатов (35,2 и 26,9% соответственно) и аминокислот (32,3 и 36,5% соответственно), тогда как нарушение канальцевой реабсорбции мочевой кислоты (23,5% с ЭНМТ и 55,5% с ОНМТ) и повышение клиренса кальция (5,8% с ЭНМТ и 12,6% с ОНМТ) чаще отмечались у детей с ОНМТ ($p < 0,05$). Таким образом, нарушения реабсорбции фосфатов и аминокислот в проксимальных канальцах не зависят от МТ при рождении, а метаболические нарушения чаще отмечались у детей с большим МТ при рождении.

Для оценки состояния дистального отдела канальцев, поддерживающего кислотно-основное равновесие, был определен уровень суточной экскреции аммиака с мочой, который показал, что в основной группе средние значения были повышены до 15,1–15,7 мг/кг/сут по сравнению с контрольной группой, где его содержание составляло 12,3±1,9 мг/кг/сут ($p < 0,05$). Высокие значения аммиака в моче отмечались у 44,17% ($n=15$) детей с ЭНМТ и 55,5% ($n=35$) детей с ОНМТ.

Также с целью выявления нарушений процессов ацидогенеза у наблюдаемых детей проводили оценку кислотности в разовой моче. Определение pH мочи в 6-месячном возрасте демонстрировало преимущественно слабнокислую реакцию у детей основной группы (67–80%), что статистически значимо чаще, чем у детей контрольной группы (32%, $n=8$) ($p < 0,01$). У доношенных детей в 48% случаев отмечалась щелочная реакция, тогда как в основной группе – в 14–27% случаев ($p < 0,05$). В возрасте 1 года также в основной группе преобладала слабнокис-

лая реакция, в контрольной группе – щелочная ($p < 0,05$). Данные различия, вероятно, связаны с видом вскармливания детей грудного возраста: преимущественно грудное вскармливание – у доношенных детей, искусственное – у недоношенных детей. В 2 года у детей контрольной группы и детей подгруппы «ОНМТ» (92 и 78,6% соответственно) статистически значимо чаще регистрировалась слабнокислая реакция мочи, тогда как в подгруппе «ЭНМТ» (67,5%) – кислая реакция ($p < 0,05$). В 3 года у большинства детей определялась слабнокислая реакция мочи: в подгруппе «ОНМТ» – в 93,8% случаев ($n=61$), в контрольной группе – в 88% ($n=22$), в подгруппе «ЭНМТ» – в 45,7% ($n=16$), что статистически значимо реже чем в 1-й подгруппе и контрольной группе ($p < 0,05$). У 11,4% детей подгруппы «ЭНМТ» была определена щелочная реакция мочи, что статистически значимо чаще, чем в других группах.

Так, нами было выявлено, что исходом функционального состояния почек детей к концу раннего периода жизни является сформированная ХБП в группе недоношенных детей: I стадии (устанавливается при наличии маркера повреждения почек, выявляющегося на протяжении периода длительностью не менее 3 месяцев и при уровне СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м² [8]) – у 36% детей с ОНМТ и 45,7% детей с ЭНМТ ($p < 0,05$); II стадии (СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² и присутствуют стойкие маркеры повреждения почек [8]) – у 16,9% с ОНМТ и 8,5% с ЭНМТ ($p < 0,05$). Следовательно, недоношенные дети находятся в группе риска развития ХБП в отдаленном периоде.

Таким образом, в результате проведенного полного лабораторно-инструментального обследования детей раннего возраста можно утверж-

дать, что у глубоко недоношенных детей в возрасте до одного года жизни наблюдается снижение клубочковой и канальцевой функций почек, о чем свидетельствуют низкие показатели СКФ по креатинину и цистатину С, высокая мочевая экскреция α_1 -микроглобулина и микроальбумина, высокая активность ферментурии. Сравнивая разные способы расчета СКФ, необходимо отметить, что расчет СКФ по формуле Шварца более предпочтительнее, чем по уровню цистатина С, поскольку СКФ по цистатину С демонстрировал более высокие показатели СКФ.

Заключение

Чем меньше срок гестации при рождении, тем более выражены морфофункциональные изменения в почках. В динамике отмечается улучшение

некоторых показателей, характеризующих функциональное состояние почек недоношенных детей, однако полной зрелости к концу периода раннего возраста не достигается. У детей с ОНМТ показатели функции почек выравниваются к 3 годам, достигая уровня детей контрольной группы. Но у детей с ЭНМТ к 3 годам жизни не достигается полного восстановления почечных функций. Следовательно, можно уверенно говорить о том, что недоношенные дети находятся в группе риска развития ХБП в отдаленном возрастном периоде.

Источник финансирования и конфликт интересов: авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Соловьева А.В., Оленев А.С., Хапова Т.В., Кузнецова О.А. Невынашивание и недонашивание: спорные и нерешенные вопросы. Доктор Ру. 2013; 7 (85): 70–74.
2. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 6: 6–9.
3. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004: 448.
4. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. Pediatr. Dev. Pathol. 2004; 7: 17–25.
5. Luysckx VA, Shukha K, Brenner BM. Low Nephron Number and Its Clinical Consequences. Rambam Maimonides Medical Journal. 2011; 2: 1–16.
6. Franco MCP, Oliveira V, Ponzio B, et al. Influence of Birth Weight on the Renal Development and Kidney Diseases in Adulthood: Experimental and Clinical Evidence. International Journal of Nephrology. 2012; 2012: ID 608025: 5.
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: Национальные рекомендации. Нефрология. 2012; 16 (1): 89–115.
8. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (2): 36–41.
9. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. Kidney Int. 2011; 80: 119–123.
10. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. Pediatr. Nephrol. 1992; 6: 565–571.
11. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. Ann. Clin. Biochem. 2010; 47: 301–312.
12. Rosner MH. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. Adv. Clin. Chem. 2009; 49: 73–97.
13. Singh GR, Hoy WH. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. Am. J. Kidney Dis. 2004; 43 (2): 253–259.
14. Konje JC, Okaro CI, Bell SC, et al. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997; 10 (1): 22–26.
15. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. Am. J. Kidney Dis. 2001; 37: 915–920.
16. Keijzer-Veen MG, Dolger A, Dekker FW, et al. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. Pediatr. Nephrol. 2010; 25 (3): 509–516.
17. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth weight: a preliminary cross-sectional study. Acta Paediatr. 2010; 99: 1192–1198.
18. Manisha Sahay. Basic Nephrology and Acute Kidney Injury. Rijeka Croatia: InTech, 2012: 236.