На правах рукописи

Цинцадзе Белла Джемалиевна

Функциональное состояние почек у детей раннего возраста, родившихся недоношенными

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Цыгин Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Еремеева Алина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чугунова Ольга Леонидовна

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» «_____» 2023 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____» «_____» 2023 года

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Оценка функционального состояния почек у новорожденных детей затруднена в связи с тем, что в первую неделю жизни уровень креатинина крови – общепринятого показателя функции почек – отражает уровень концентрации этого показателя в крови матери. Постепенно в неонатальном периоде уровень креатинина крови снижается и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) повышается. Ко второму году жизни функциональные показатели почек у детей достигают уровня показателей у взрослых (Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. 2018). Принято считать, что недоношенные дети при рождении в связи с морфологической незрелостью почек имеют более низкую СКФ (Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрудников М.А., Хамзина Г.А. 2014). В последнее десятилетие увеличилось число недоношенных детей, родившихся с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Это может быть связано не только с материнскими причинами, но и с принятием в РФ критериев живорождения, напрямую связанных с Международной конвенцией, защищающей права ребёнка, настоятельно рекомендованных к практическому внедрению представителями Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), а также в связи с улучшением методов выхаживания глубоконедоношенных детей (Raghu V.A. 2021).

Функция почек у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, исследована недостаточно. В литературе чаще встречаются данные, касающиеся диагностики острого повреждения почек (ОПП) у этой категории детей (Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. 2019). Именно в данной когорте детей к известным причинам острого повреждения почек добавились ранее неизученные факторы, возможно, влияющие на функцию почек. На сегодня общепринятые критерии нормального функционирования почек у недоношенных детей в раннем возрасте не разработаны, однако опубликованы исследования, показавшие влияние недоношенности на функцию почек в последующие периоды жизни (Sangla A., Kandasamy Y. 2021). Дополнительным доказательством целесообразности исследования явились результаты когортных исследований новорожденных с острым почечным повреждением, включающих разные страны и континенты (Jetton J.G, Guillet R., Askenazi D.J., Dill L., Jacobs J., Kent A.L., 2016). В доступной литературе отсутствует консенсус о референсных уровнях показателей (креатинина и СКФ) у недоношенных детей (Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М., Сафина А.И., Зверев Д. В., 2019)

Степень разработанности темы

При изучении научной литературы, посвященной исследованию функции почек у детей раннего возраста, выявлена недостаточная освещенность этой проблемы в настоящее время. Имеющиеся нормы параметров функции почек детей раннего возраста не учитывают их хронологический возраст, гестационный возраст и массу тела при рождении, а полученные результаты исследований противоречивы. Уточнение норм показателей функции почек особенно актуально в группе глубоко недоношенных детей, в которой, как известно, риск развития ОПП значимо повышен, что связано с применением ИВЛ, нестабильной гемодинамикой, высокой лекарственной нагрузкой. Именно у этой категории пациентов с возрастом чаще развивается ХБП, отставание в физическом развитии, нарушения когнитивных функций (Crump C., Sunquist J., Winkleby M., 2019).

В зарубежной и отечественной литературе в настоящее время большее внимание уделяется исследованиям новых биомаркеров функции почек у взрослых и у детей – цистатину С, СКФ, рассчитанной на его основе, липокалину, но предложенные методы оценки функции почек и радионуклидные методы не нашли широкого распространения в клинической практике (Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A. 2009). Инвазивные методы (оценка клиренса инулина, йоталамата), которые являются эталоном оценки функционального состояния почек, труднодоступны и мало применимы в клинической практике у детей раннего возраста, поэтому в исследовании

использовались неивазивные методы оценки функции почек (Chekhonatskaya M.L., Averianov A.P., Utts I.A. 2018).

На сегодня большинством медицинских учреждений при оценке функции почек во всех возрастных группах используется только уровень креатинина и СКФ, рассчитанная на его основе, в то время как референсные интервалы для этих параметров в группе глубоко недоношенных не разработаны, появляется все больше публикаций, посвященных ограничениям их использования в детской когорте (Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М., Сафина А.И., 2019). Все вышесказанное считаем доказательством целесообразности проведения исследования в рассматриваемом направлении, что и обусловило выбор темы диссертации «Функциональное состояние почек у детей раннего возраста родившихся недоношенными».

Цель исследования

Определить зависимость функционального состояния почек от массы тела при рождении и гестационного возраста у детей раннего возраста.

Задачи исследования

1. Оценить функцию почек у недоношенных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, используя показатели уровня креатинина и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе.
2. Определить уровень цистатина С в сыворотке крови, рассчитать скорость клубочковой фильтрации на основе уровня цистатина С у недоношенных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Оценить зависимость этих показателей от массы тела при рождении и гестационного возраста.
3. Оценить зависимость уровня сывороточного липокалина от массы тела при рождении и гестационного возраста.
4. Провести сравнительный анализ показателей функции почек, определяемых различными методами в различные возрастные периоды раннего возраста.
5. Охарактеризовать динамику функционального состояния почек в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста ребенка на основании примененных методик.

Научная новизна исследования

Впервые у детей раннего возраста (от рождения до 3х лет) с разной степенью доношенности изучена зависимость уровней креатинина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе, цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе, липокалина сыворотки крови от гестационного возраста и массы тела при рождении.

Впервые изучена динамика функционального состояния почек у глубоко недоношенных и рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в периоде раннего возраста на основе полученных функциональных параметров.

Впервые подобное исследование проведено в когорте детей без явных признаков заболеваний почек, тогда как подавляющее большинство опубликованных ранее исследований на эту тему выполнены у детей с заболеваниями почек (врожденными аномалиями обструктивного или гипопластического характера, острым воспалительным заболеванием почек, артериальной гипертензией или гипотензией, мочекаменной болезнью, нефрокальцинозом).

Впервые проведен сравнительный анализ информативности неинвазивных исследований функционального состояния почек, в когорте детей раннего возраста, рожденных недоношенными, в том числе с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате исследования дана общая характеристика и уточнена динамика функционального состояния почек на основании оценки уровней креатинина, цистатина С, скорости клубочковой фильтрации рассчитанной на их основе, и уровня липокалина

сыворотки крови, проанализирована зависимость каждого из этих параметров от массы тела при рождении и гестационного возраста ребенка.

Установлено, что в период от 0 до 3 месяцев скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на основе креатинина, у детей с экстремально низкой массой тела достоверно ниже, чем у детей, рожденных с массой более 2500 г, в то время как данные различия в скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С, отсутствуют. При этом скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину С, значимо выше, чем рассчитанная по креатинину. Предположительно, что у детей с экстремально низкой массой тела метод расчёта скорости клубочковой фильтрации по цистатину С является более достоверным с учетом дефицита мышечной массы.

В ходе настоящего исследования показано, что у детей с экстремально низкой массой тела характерна смена периода более низкой скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина и цистатина С, периодом компенсаторной гиперфильтрации, разрещающейся к 18 месяцам жизни, что является следствием морфо-функциональной незрелости почек.

Полученные данные позволяют усовершенствовать диагностику функционального состояния почек у новорожденных недоношенных детей на основе применения биомаркеров функции почек, дифференцированно подходить к интерпретации полученных данных в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении.

Дети с экстремально низкой массой тела с учетом выявленой динамики скорости клубочковой фильтрации могут быть отнесены к категории риска формирования ренальной дисфункции в последующие периоды жизни.

Внедрение результатов работы в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования внедрены в научную и клиническую работу отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и педиатрического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

При выполнении работы был проведен анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся проблемы функционального состояния почек у детей раннего возраста. Особое внимание уделялось недоношенным детям.

В работе использовалась ретроспективная оценка медицинской документации (n=334) и проспективное наблюдение за 237 педиатрическими пациентами с последствием перинатального поражения центральной нервной системы (ППППЦНС). При этом использовались методики описания и учета клинико-анамнестических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результаты анкетирования родителей пациентов.

Накопление данных, их корректировка и систематизация осуществлялись с использованием программы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation) и StatTech v. 2.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Для проверки характера распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для анализа статистической значимости различий количественных признаков двух независимых групп применялись t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уиттни. Для сравнения полученных результатов исследования показателей среди детей трех и более групп использовали однофакторный дисперсионный анализ путем расчета критерия F Фишера, критерий Краскела-Уоллиса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона или с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Положения, выносимые на защиту

1. Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на его основе, у детей раннего возраста зависят от массы тела при рождении, гестационного возраста. У недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в первом полугодии жизни и до 1 года креатинин крови ниже, чем у доношенных. Низкий креатинин – следствие малой мышечной массы, в связи с чем его значение в качестве показателя функции почек остается дискутабельным и требует поиска иных методов функционального исследования.

2. Цистатин С крови и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на его основе, у детей раннего возраста, коррелирует с массой тела при рождении, гестационным возрастом, массой тела на момент госпитализации, с календарным возрастом. Это позволяет расценивать данные показатели как объективные и рекомендовать их для практического применения у детей раннего возраста в большинстве изученных возрастных периодов.

3. Липокалин крови у детей раннего возраста не зависит от массы тела при рождении, гестационного возраста, массы тела на момент госпитализации, календарного возраста. У глубоконедоношенных, рожденных ранее 28 недель гестации и с экстремально низкой массой тела, в возрасте до трех месяцев жизни сывороточный уровень липокалина ниже, чем у доношенных. Не выявлена корреляция сывороточного липокалина с тем или иным использованным показателем почечной функции, что можно расценить как подтверждение отсутствия повреждения почечной ткани у детей, включенных в исследование.

4. У детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, становление почечных функций существенно замедлено по сравнению с группами недоношенных с массой тела при рождении от 1000 г до 2500 г и доношенными, рожденными с массой тела более 2500 г. Помимо этого, у них возможно развитие гиперфильтрации приводящей к более низким уровням скорости клубочковой фильтрации в последующие возрастные периоды.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании данных определяется дизайном проспективного сравнительного исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, использованием современных адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Используемые статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Апробация результатов

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы на: III, IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (г. Севастополь, 2021, г. Смоленск, 2022), мастер-классе образовательного проекта «Школы здоровья детей»: Актуальные реалии нефрологии: от практика – практику (г. Москва, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, – 3 (из них в журнале, индексируемом в SCOPUS – 3), тезисов о результатах в изданиях – 4 (из них в журнале, индексируемом в SCOPUS – 4).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах работы: включая подготовку обзора литературы по теме диссертации, формулировку цели и задач исследования, обработку медицинской документации и наблюдение за всеми этапами терапии недоношенных детей с ЭНМТ и НМТ, детей раннего детского возраста в

стационаре, проведение аналитических расчетов и обобщения результатов исследований. Также проведена статистическая обработка полученных результатов, на основании которой были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, написаны публикации по теме.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований и их обсуждения, списка литературы, включающего 175 отечественных и зарубежных источников, приложения. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 14 рисунками.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол №12 от 16.10.2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем, методы и дизайн исследования

Работа выполнена на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в отделении патологии раннего детского возраста (заведующая отделением к.м.н. К.А. Казакова).

Проведено продольное (лонгитудинальное) амбиспективное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Работа основана на результатах ретроспективного и проспективного исследования. Ретроспективные исследования включали анализ историй болезни 334 детей, госпитализированных в отделение патологии раннего детского возраста (ОПРДВ) в 2012-2020 годах. Проспективные исследования включали 237 детей, госпитализированных в ОПРДВ в 2020-2022 годах.

Критерии включения в исследование:
- недоношенные дети в возрасте до 3 лет,
- доношенные дети в возрасте до 3 лет (группа сравнения).

Критерии не включения:
- недоношенные дети с заболеваниями почек,
- доношенные дети с заболеваниями почек,
- дети с изменениями почек по результатам УЗИ,
- дети с артериальной гипертензией
- дети с изменениями основных биохимических параметров крови, общему анализу мочи.

В ретроспективном исследовании по историям болезни оценен уровень креатинина крови и СКФ на его основе у детей в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении.

Возраст детей составлял от 1 месяца до 1,5 лет. Из 334 исследуемых детей количество мальчиков составляло 211, девочек 123. Минимальный гестационный возраст составил 23 недели, максимальный – 36 недель и 6 дней. В группу сравнения входило 115 детей. Минимальный гестационный возраст составил 37 недель, максимальный – 42 недели.

В проспективном исследовании проведен анализ уровня креатинина крови, СКФ, рассчитанной на основе креатинина, цистатина С, СКФ, рассчитанной на основе цистатина С, и липокалина у детей в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении.

Возраст детей составлял от 1 месяца до 2,5 лет. Из 237 детей мальчиков 146, девочек 91. Минимальный гестационный возраст составил 23 недели, максимальный – 36 недель и 6 дней. В группе сравнения было 89 детей. Минимальный гестационный возраст – 37 недель, максимальный – 41 неделя.

Дети госпитализировались с направляющим диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы.

В зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста были выделены 4 подгруппы (таблица 1). Также дети были поделены на группы в зависимости от возраста на момент поступления, в ретроспективном анализе было 5 группа, в проспективном анализе добавилась группа более 18 месяцев.

В зависимости от массы тела при рождении были выделены 4 подгруппы: с ЭНМТ (500-1000 г включительно), ОНМТ (>1000-1500 г включительно), НМТ (>1500-2500 г включительно), с нормальной массой тела при рождении (>2500 г). В зависимости от гестационного возраста выделены 4 подгруппы детей: рожденных до 28 недели гестации включительно, после 28 недель гестации до 32 недели включительно, рожденных после 32 недели гестации до 37 недели гестации включительно, рожденных после 37 недель гестации.

Также дети были поделены на 5 групп в зависимости от возраста на момент поступления: группа А – до 3 месяцев, группа В – от 3 до 6 месяцев, группа С – от 6 до 12 месяцев, группа Се объединенная группа, включающая детей от рождения до 12 месяцев, группа D – от 12 до 18 месяцев включительно, группа Е – более 18 месяцев.

Креатинин сыворотки крови определен энзиматическим методом на приборе Beckman Coulter, СКФ рассчитана по формуле Шварца:

$$СКФ = K \times L/Pcr,$$

где (К) – коэффициент, L – рост (см), Pcr – креатинин крови (мкмоль/л).

Использовали коэффициенты 0,33 для недоношенных и 0,44 для доношенных.

При измерении концентрации в сыворотке крови Цистатина С использовали иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием набора Human Cystatin C ELISA (BioVender Laboratory Medicine, Inc., Чехия), СКФ на основе цистатина С рассчитывали по формуле Ларссон: [СКФ(мл/мин)=99,43х(цистатин С)-1.5837].

Также проведен расчет СКФ на основе цистатина С по формуле Грабб: СКФ=84.69 х цистатин С (-1.68) и по формуле Букенкамп: СКФ = 162/цистатин С-30.

Проведен сравнительный анализ примененных методов (креатинин, СКФ, рассчитанная на его основе, цистатин С, СКФ, рассчитанная на его основе, липокалин). Материалы исследования были обработаны статистически с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился на основе программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и StatTech v. 2.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественным показателям проводилась оценка на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, с нормальным распределением, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отклонения от нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, с нормальным распределением, при условии равенства дисперсий проводились с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях проводились с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, с ненормальным распределением, проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось на основании дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) или с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Коэффициент корреляции по шкале Чеддока 0,1-0,3 расценивался как слабый; 0,3-0,5 – умеренный; 0,5-0,7 – заметный; более 0,7 – высокий. Вероятность ошибки $p<0,05$ расценивали как значимую.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации у детей раннего возраста

У детей из группы от 0 до 3 месяцев значимых различий в уровне креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении не выявлено. В возрасте после 3 месяцев до 6 месяцев включительно уровень креатинина крови в группе с ЭНМТ при рождении оказался ниже по сравнению с уровнем креатинина в этой группе в возрасте до 3 месяцев и ниже по сравнению с каждой из групп, выделенных на основании массы при рождении ($p=0.02$). Уровень креатинина крови имел более низкие значения среди глубоконедоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении по сравнению с детьми с массой тела до 2500 г и детьми, рожденными с массой тела более 2500 г ($p<0.001$). Во втором полугодии жизни уровень креатинина крови оставался ниже у детей с массой тела при рождении менее 2500 г, без различий в зависимости от степени снижения массы тела. В объединенной группе детей в возрасте до года уровень креатинина крови снижен у детей, рождённых ЭНМТ и ОНМТ, по сравнению с детьми со сниженной массой тела (от >1500 до <2500) и нормальной массой тела ($p<0.001$). Отмечалась умеренная положительная связь сывороточного креатинина и массы тела при рождении ($r=0,351$, $p<0,001$).

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении представлены на рисунке 2.

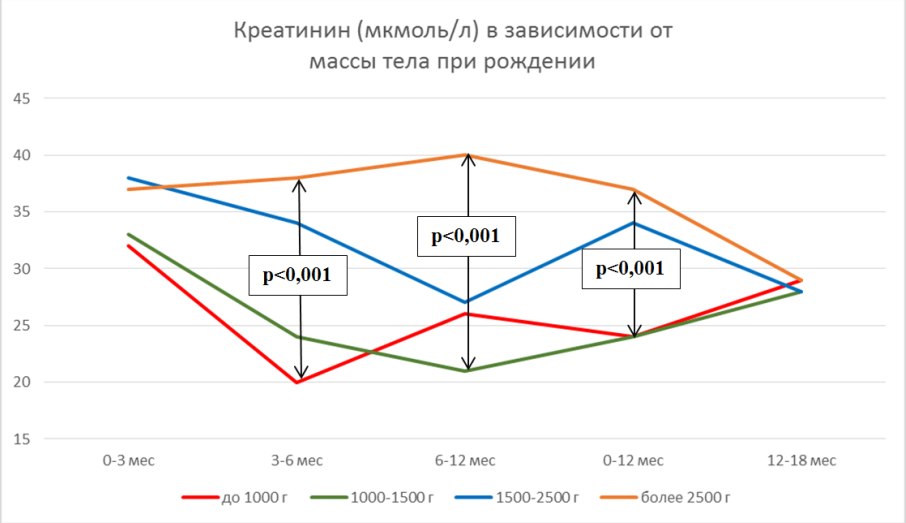


Рисунок 2. Уровень креатинина (мкмоль/л) сыворотки крови в зависимости от массы тела при рождении

В возрасте до 3 месяцев различий в уровне креатинина крови в зависимости от гестационного возраста не выявлено (r=0.9, p=0.53). В возрасте после 3 месяцев до 6 месяцев включительно уровень креатинина крови у детей, рожденных до 28 недель гестации, снизился по сравнению с уровнем у этих детей в возрасте до 3 месяцев. У всех детей, рожденных до 37 недели гестации, в возрасте 3-6 месяцев жизни уровень креатинина крови был снижен по сравнению с его уровнем у детей, рожденных в срок (p=0.03). В возрасте 6-12 месяцев уровень креатинина крови у недоношенных детей оставался сниженным, независимо от степени недоношенности, по сравнению с уровнем креатинина у доношенных (p<0.01). В объединенной группе детей в возрасте до года уровень креатинина крови снижен у всех недоношенных по сравнению с доношенными (p<0.01), кроме того уровень креатинина крови в группе детей, рожденных до 28 недели, оказался снижен по сравнению с детьми, рожденными после 32 недели, но до 37 недель гестации (p=0.03). Отмечалась умеренная положительная связь сывороточного креатинина и гестационного возраста (r=0,443, p <0,001).

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от гестационного возраста при рождении представлены на рисунке 3.

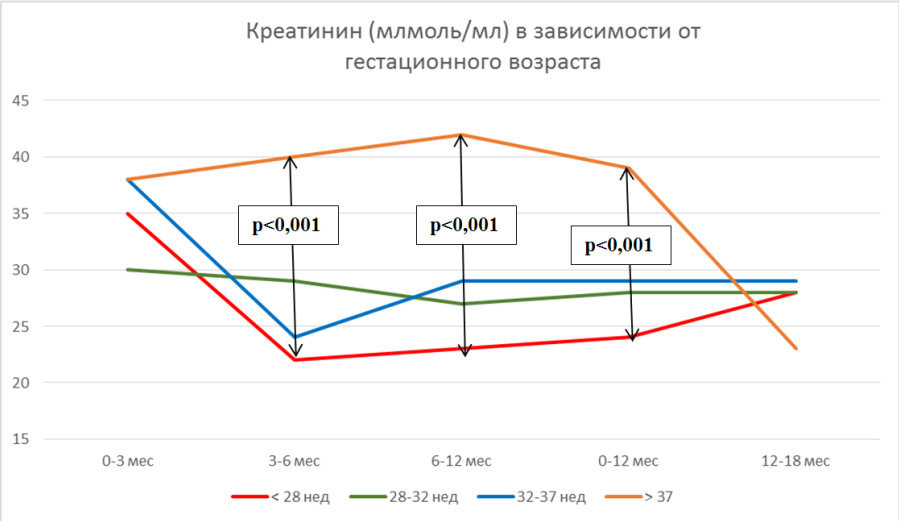


Рисунок 3. Уровень креатинина (мкмоль/л) сыворотки крови в зависимости от гестационного возраста при рождении.

В возрасте до 3 месяцев жизни СКФ у рожденных с массой тела менее 1000 г снижена по сравнению с рожденными с массой тела более 1000 г, но менее 1500 г и снижена по сравнению с рожденными с массой тела более 2500 г (p=0.012). У детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, СКФ увеличивается с возрастом, в возрасте к году даже превысив величину СКФ у детей, рожденных с массой тела более 2500 г (p=0,03). У детей других групп, родившихся с низкой массой тела, обнаружены также высокие уровни СКФ, однако различия оказались статистически незначимы. В объединённой возрастной группе детей (в возрасте от рождения до года включительно) СКФ оказалась наиболее высокой у детей, рождённых с экстремально низкой и очень низкой массой тела, по сравнению с рожденными с массой тела выше 1500 г, но меньше 2500 г и нормальной массой тела (p=0.03).

При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между СКФ, рассчитанной на основе креатинина и массой тела при рождении наблюдалась слабая отрицательная связь – r=-0,230, p<0,001

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, в зависимости от массы тела при рождении представлены на рисунке 4.

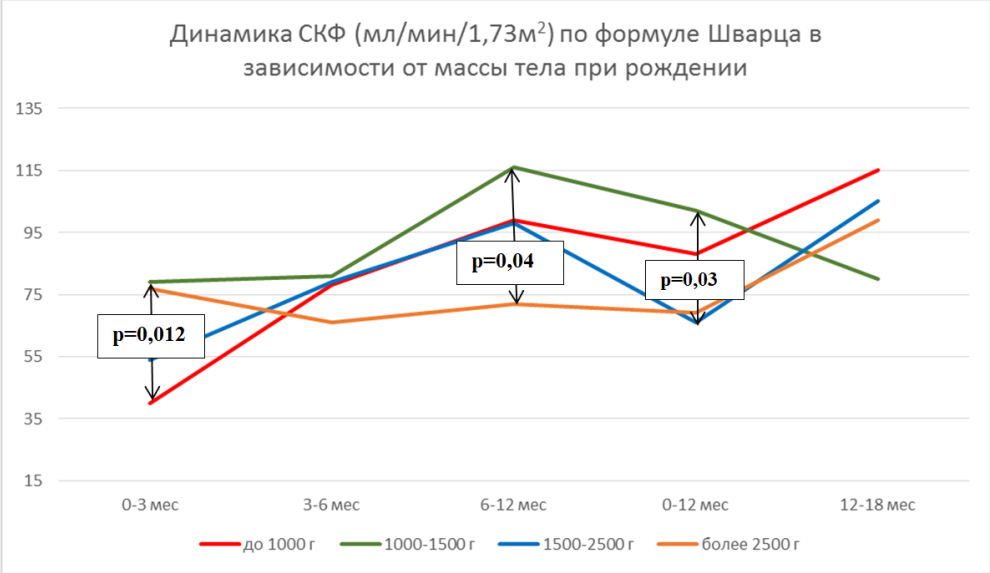


Рисунок 4. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2) в зависимости от массы тела при рождении.

В возрасте до 3 месяцев наиболее низкий уровень скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, обнаружен у детей, родившихся до 28 недели гестации, но достоверно увеличивается с возрастом, после 3 месяцев значимо превысив уровень СКФ у доношенных детей к году (различия между возрастными периодами имеют высокий уровень показателя значимости p=0,001). В возрасте 6-12 месяцев у детей, рожденных до 28 недели гестации, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на основе креатинина, достоверно ниже, чем у детей рожденных после 37 недели (доношенные) (p=0.001). У детей других групп, родившихся недоношенными, обнаружены также высокие уровни скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, однако различия оказались статистически незначимы.

При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между СКФ, рассчитанной на основе креатинина и гестационным возрастом наблюдалась слабая отрицательная связь – r=-0,296, p<0,001.

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, в зависимости от гестационного возраста при рождении представлены на рисунке 5.

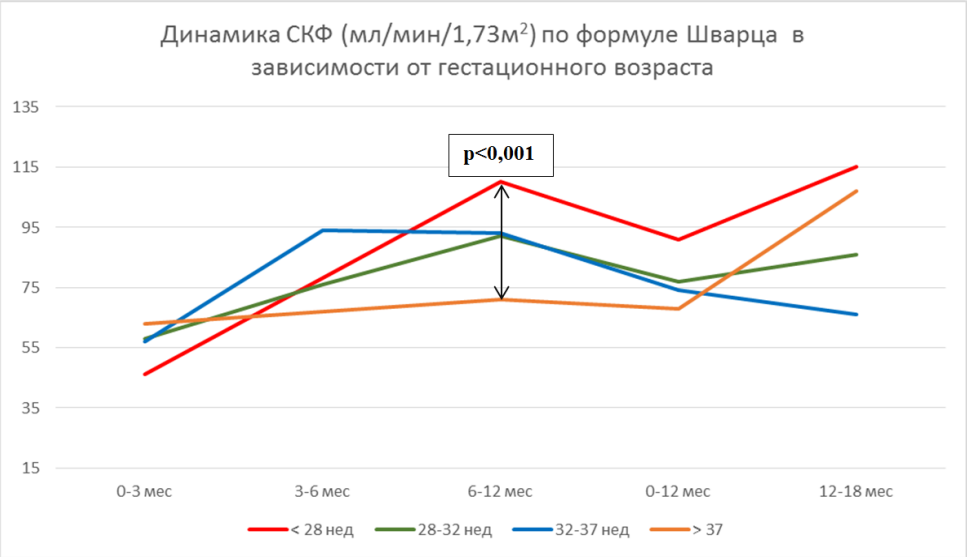


Рисунок 5. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2) в зависимости от гестационного возраста.

Влияние массы тела, гестационного возраста на уровень креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной на его основе, у детей раннего возраста при проспективном анализе

В проспективном исследовании проведен анализ (237) проб крови от детей, которые находились в отделении с направляющим диагнозом ППП ЦНС.

Также было проведено анкетирование матерей (n=168) на наличие у них почечной патологии (заболеваний почек) в анамнезе. Ни у одной из матерей не было выявлено почечной патологии в анамнезе и на момент исследования.

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении представлены на рисунке 6. Из рисунка 6. следует, что в возрасте 3-6 месяцев креатинин крови у детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, снижен по сравнению с креатинином крови у детей, рожденных с массой тела более 2500 г (p=0.01). Установлено, что в возрасте после 18 месяцев креатинин крови у детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, оказался выше креатинина крови у детей с массой тела более 2500 г (p=0.02). У детей, рожденных с массой тела 1000-1500 г, достоверно креатинин крови снижался с возрастом (p=0.008).

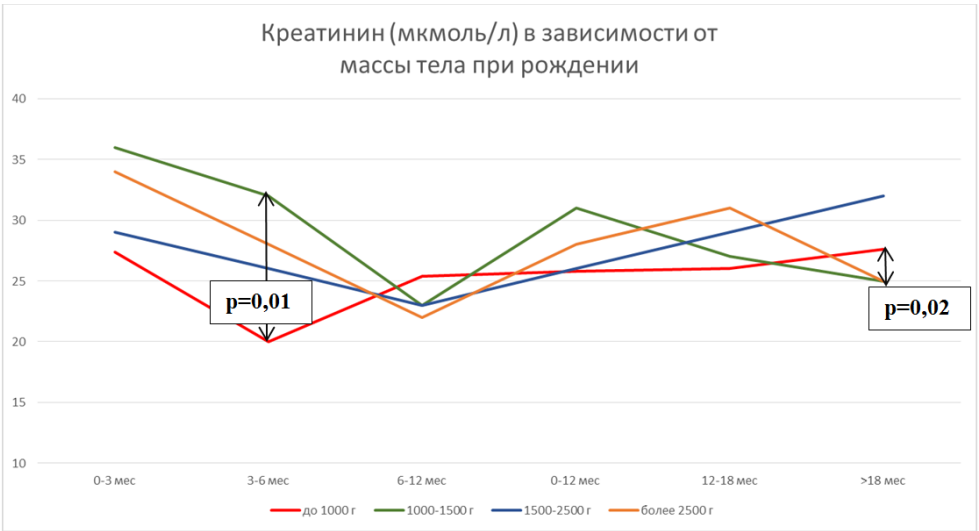


Рисунок 6. Уровень креатинина (мкмоль/л) крови в зависимости от массы тела при рождении

Выявлено, что креатинин крови у детей в возрасте до 3 месяцев снижен в группе с гестационным возрастом меньше 28 недель по сравнению с группой с гестационным возрастом от 28 до 32 недель (p=0.009). Креатинин крови у детей в возрасте 3-6 месяцев с гестационным возрастом меньше 28 недель снижен по сравнению с группой с гестационным возрастом от 28 до 32 недель (p=0.012). В возрасте более 18 месяцев статистически доказано, что креатинин крови выше у детей с гестационным возрастом от 32-37 недель по сравнению с креатинином в группе родившихся после 37 недель (доношенными) (p=0.006). У детей, рожденных на 28-32 неделе, креатинин крови снижался к 1,5 годам. Также достоверно доказано, что у доношенных детей (рожденных после 37 недели гестации) креатинин крови снижался после 6 месяцев к году и значимо увеличился к 1,5 годам.

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от гестационного возраста представлены на рисунке 7.

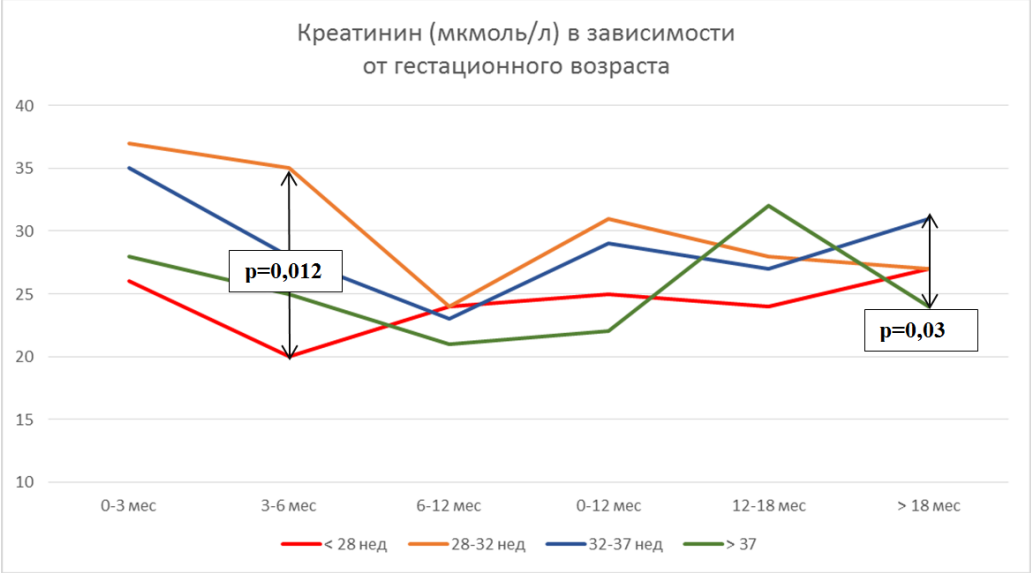


Рисунок 7. Уровень креатинина (мкмоль/л) крови в зависимости от гестационного возраста

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, в зависимости от массы тела при рождении представлены на рисунке 8.

В возрасте до 3 месяцев СКФ у детей, рожденных с ЭНМТ, снижена по сравнению с СКФ у детей, рожденных с массой более 2500 г (доношенных)(p=0.03). В возрасте 6-12 месяцев у детей, рожденных с ЭНМТ, СКФ ниже, чем у детей, рожденных с массой тела выше 2500 г (доношенных) (p=0.03). В целом в возрасте до 1 года СКФ, рассчитанная на основе креатинина, у рожденных с ЭНМТ снижена по сравнению с СКФ у детей, рожденных с массой тела более 2500 г (доношенных) (p=0.02). В группе детей больше 1,5 лет, рожденных с массой 1500-2500 г, СКФ, рассчитанная на основе креатинина, остается сниженной по сравнению с СКФ у рожденных с массой более 2500 г (доношенных) (p=0.03). В группе детей рожденных с ЭНМТ скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на основе креатинина, с возрастом нарастает. В группе детей рожденных с НМТ при рождении СКФ нарастает ко второму полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет, также как у детей рожденных с массой тела более 2500 г (доношенных). В группе детей, рожденных с массой тела более 2500 г (доношенных), отмечается нарастание СКФ, рассчитанной на основе креатинина, к первому полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет.

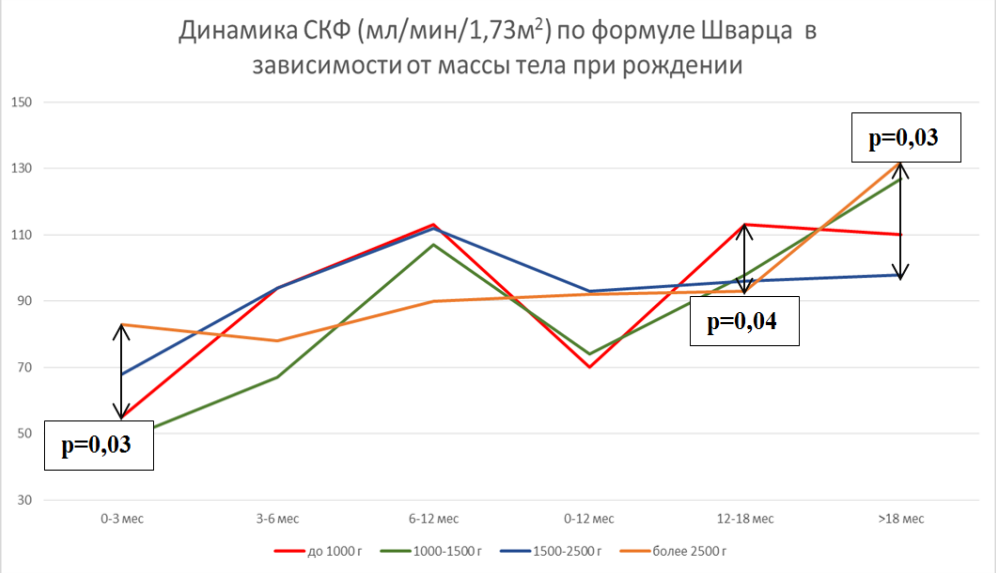


Рисунок 8. Зависимость скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2), рассчитанной по креатинину от массы тела при рождении.

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, в зависимости от гестационного возраста представлены на рисунке 9.

В возрасте до 3 месяцев статистически подтвержденной является зависимость СКФ от гестационного возраста (r=0,3, p=0,001). В возрасте до 3 месяцев у детей, рожденных до 28 недели гестации, СКФ повышена по сравнению с СКФ у рожденных на 28-32 неделе гестации (p=0.02). Также отмечается, что у доношенных детей СКФ выше, чем у рожденных на 28-32 неделе (p=0.022). В группе детей, рожденных до 28 недели, скорость клубочковой фильтрации с возрастом нарастает (p=0.001). В группе рожденных на 28-32 неделе гестации СКФ нарастает ко второму полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет. В группе детей, рожденных после 37 недели (доношенных), отмечается нарастание СКФ к первому полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет.

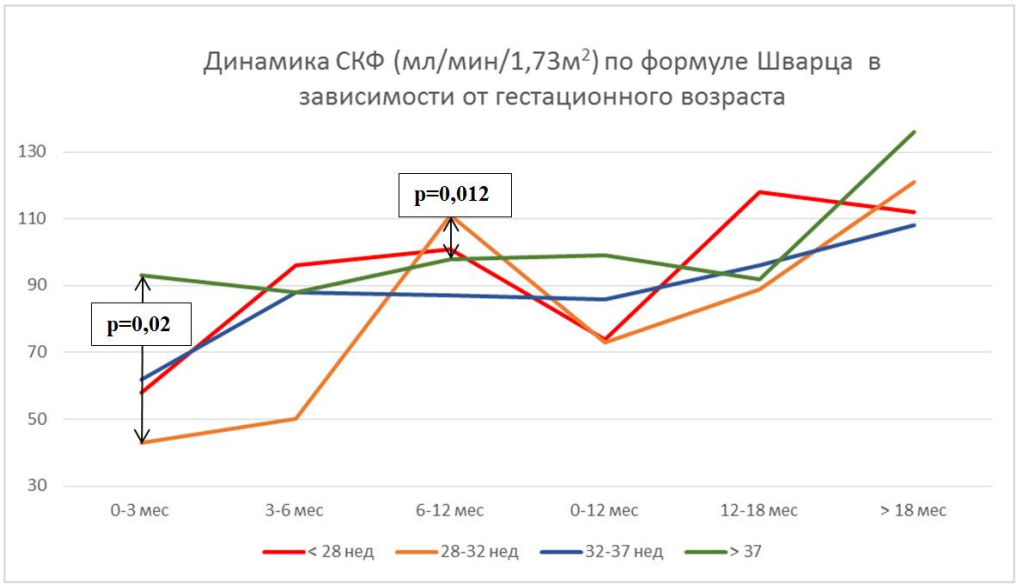


Рисунок 9. Зависимость скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2), рассчитанной по креатинину, от гестационного возраста

Обнаружено снижение уровня сывороточного креатинина у глубоконедоношенных детей по сравнению с доношенными (группа сравнения) в первые полгода жизни. В группе детей, родившихся до 28 недель гестации, уровень креатинина оставался сниженным по сравнению с доношенными во второй половине первого года жизни (от 6

до 12 месяцев включительно). В возрасте от 3 до 6 месяцев жизни креатинин крови у детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, и у рожденных с массой тела больше 1000 г, но меньше 1500 г, был ниже уровня креатинина у детей того же возраста, родившихся с массой тела больше 2500 г. Во втором полугодии жизни в этих двух группах (рожденных с массой тела менее 1500 г) уровень креатинина остается сниженным по сравнению с детьми с массой тела при рождении больше 2500 г. Полученный вывод подтверждается при анализе уровня креатинина крови в каждой группе, выделенной по гестационному возрасту, в зависимости от возраста на момент исследования.

Анализ скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, по формуле Шварца, выявил статистические различия между недоношенными и доношенными детьми. Отмечается, что в возрасте 3 месяцев, у доношенных детей скорость клубочковой фильтрации, выше чем у детей родившихся на 28-32 неделе гестации. В группе детей, рожденных до 28 недели гестации (глубоконедоношенные), скорость клубочковой фильтрации значимо увеличилась после трёхмесячного возраста к году и после года.

В возрасте 3 месяцев, у детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, уровень скорости клубочковой фильтрации оказался ниже, чем у родившихся с массой больше 1000 г, но меньше 1500 г. У недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении с 6 месяцев до 12 месяцев выявлена более высокая скорость клубочковой фильтрации, что объясняется компенсаторной гиперфильтрацией, обусловленной снижением числа нефронов и структурной незрелостью нефронов при рождении.

Наиболее заметные отличия состояния функции почек, оцененной по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина, у недоношенных детей от доношенных выявлены у глубоконедоношенных детей, родившихся на сроке гестации менее 28 недель и с массой тела менее 1000 г. Влияние гестационного возраста более отчетливо, чем влияние массы тела. Максимальная длительность сохранения различий в состоянии функций почек между недоношенными и доношенными детьми – возраст до 18 месяцев включительно.

Цистатин С и липокалин – эндогенные маркеры функции почек у детей раннего возраста

Проведена оценка зависимости уровня сывороточного цистатина С и липокалина от массы тела при рождении и гестационного возраста у детей раннего возраста в возрасте от 1 месяца до 3 лет включительно.

Результаты анализа цистатина С в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста представлены на рисунках 10 и 11.

У недоношенных, рожденных с пониженной массой тела (1500 до 2500г), уровень цистатина С достигает уровня доношенных только к 1,5 годам. У рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела уровень цистатина С крови повышен по сравнению с уровнем цистатина С у доношенных после 1,5 лет ($p=0.005$). У детей, родившихся с массой тела более 2500 г (доношенных), в возрасте до 3 месяцев уровень цистатина С имеет более высокие показатели в течение первого полугодия жизни, затем снижается, начиная со второго полугодия жизни, и остаётся на этом уровне после 1,5 лет.

Уровень цистатина С в крови у недоношенных имеет более высокие значения в первом полугодии жизни, снижается к году-полутора годам. У глубоконедоношенных, рожденных до 28 недели гестации, уровень цистатина С имеет более высокие значения в первом полугодии, снижается к году и после 1,5 лет повышается, превышая уровень цистатина С у доношенных. У доношенных детей (родившихся после 37 недели гестации) в возрасте до 6 месяцев уровень цистатина С в крови имеет более высокие значения и снижается к году, оставаясь сниженным после полутора лет. У недоношенных, рожденных между 28 и 32 неделями гестации, как и при рождении ребенка между 32 и 37 неделями, цистатин С имеет более высокие значения до 3 месяцев и снижается к 1-1,5

годам. Различий в уровне цистатина С между группами детей, рожденных на разных сроках гестации после 28 недель, в зависимости от гестационного возраста не обнаружено. Исключение составили дети, рожденные до 28 недели гестации. Более высокий уровень цистатина С в этой группе отмечен и после года, и после 18 месяцев жизни. Уровень цистатина С в этой группе в возрасте после 18 месяцев превышал уровень цистатина С у доношенных.

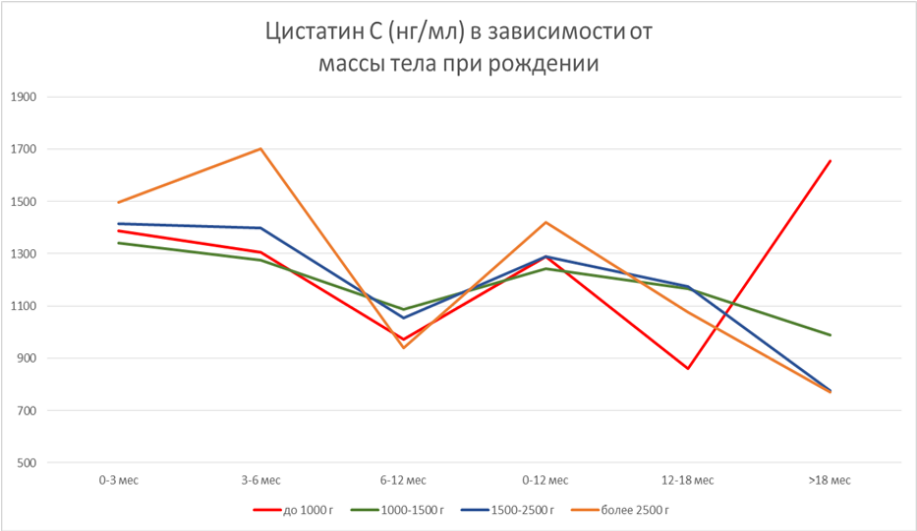


Рисунок 10. Уровень цистатина С (нг/мл) в зависимости от массы тела при рождении

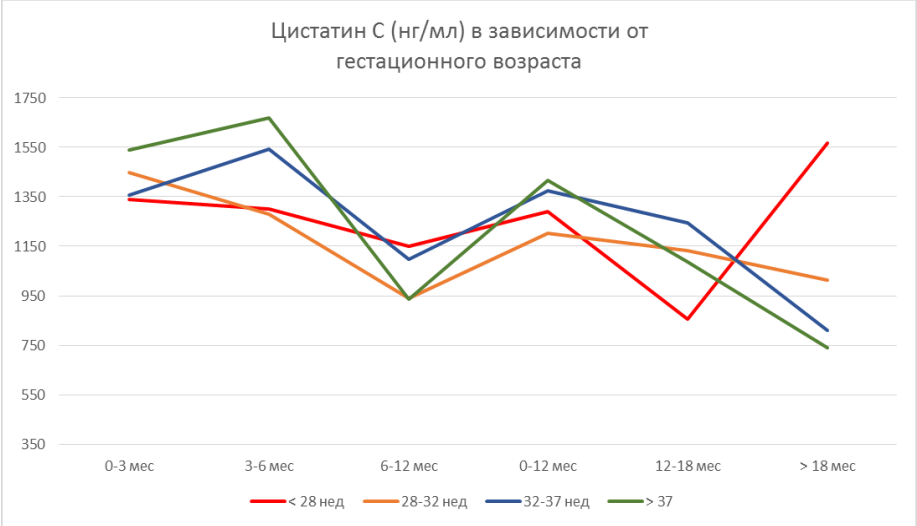


Рисунок 11. Уровень цистатина С (нг/мл) в зависимости от гестационного возраста.

Результаты анализа СКФ, рассчитанной на основе цистатина С в зависимости от массы тела при рождении представлены на рисунке 12.

У детей, рожденных с массой тела более 2500 г, СКФ, рассчитанная на основе цистатина С, имеет более низкие показатели в первом полугодии жизни, увеличивается со второго полугодия жизни, достигая максимального уровня после 1,5 лет. У детей, рожденных с массой тела менее 2500 г, но более 1000 г, СКФ, рассчитанная по цистатину С, также снижена в первом полугодии и увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте больше 1,5 лет. У детей, родившихся с массой тела менее 1000 г (с ЭНМТ) максимальный уровень СКФ достигается до 1,5 лет, но в возрасте после 1,5 лет вновь падает (различия с детьми, родившимися с нормальной массой тела значимы ($p=0,023$).

В возрасте до 1,5 лет не было различий в уровне СКФ в зависимости от массы тела при рождении.

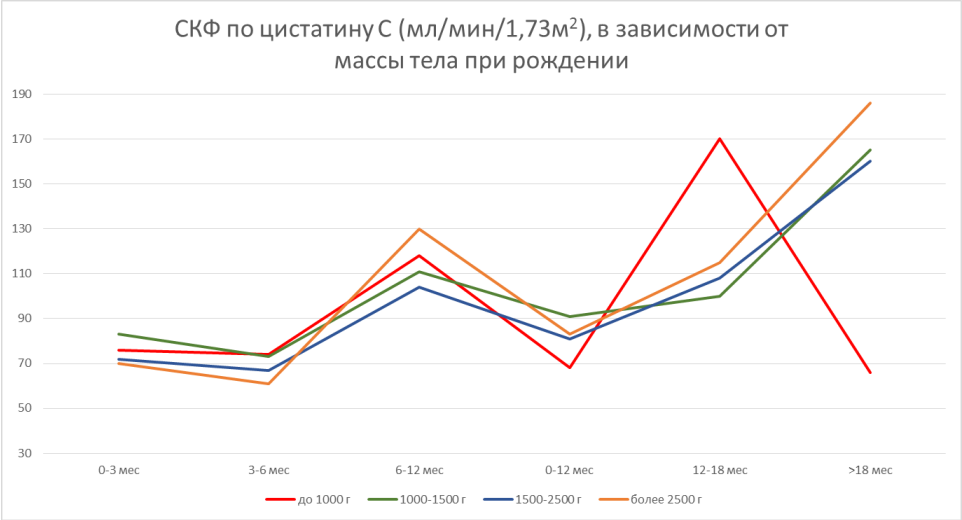


Рисунок 12. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2), рассчитанная на основе цистатина С в зависимости от массы тела при рождения.

Показатели уровня СКФ, рассчитанной на основе сывороточной концентрации цистатина С в зависимости от гестационного возраста, представлены на рисунке 13.

СКФ, рассчитанная на основе цистатина, у доношенных детей имеет более низкие показатели в первом полугодии жизни, увеличивается со второго полугодия, достигая к году значений, сравнимых с уровнем СКФ у взрослых. У недоношенных детей, как и у доношенных, СКФ, рассчитанная на основе цистатина С, низкая в первом полугодии жизни и увеличивается с возрастом. Значимых различий в уровне СКФ, рассчитанной на основе цистатина С, в зависимости от степени недоношенности не обнаружено. Однако в группе рожденных глубоконедоношенными (на сроке менее 28 недель) есть особенность: максимальная СКФ достигается на втором году жизни, в возрасте после 1,5 лет СКФ снижается. Ни в одном из возрастных периодов не было значимых различий в уровнях СКФ в зависимости от гестационного возраста, в том числе не было различий и между доношенными и недоношенными. Обращает на себя внимание группа глубоконедоношенных детей (родившиеся до 28 недели гестации): как и в других группах, сниженная в первом полугодии СКФ увеличивается после года, но после 1,5 лет вновь снижается.

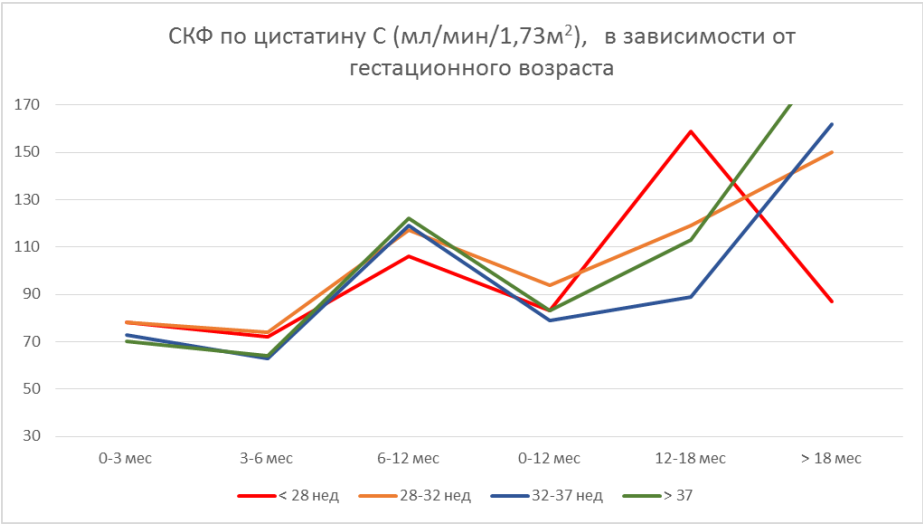


Рисунок 13. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2), рассчитанная на основе цистатина С в зависимости от гестационного возраста.

Результаты анализа сывороточного липокалина в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста представлены на рисунках 14 и 15.

При оценке сывороточного липокалина у детей, родившихся с массой тела более 2500 г (нормальной), уровень липокалина в сыворотке крови не менялся с возрастом от рождения до конца периода наблюдения. У детей, родившихся с низкой и очень низкой массой тела (менее 2500 г, но более 1000 г), уровень липокалина в сыворотке крови также не менялся с возрастом. У родившихся с экстремально низкой массой тела (меньше 1000 г) до 3 месяцев жизни липокалин в сыворотке крови снижен, значимо увеличивается во втором полугодии жизни, не изменяется после года. В каждом возрастном периоде значимых различий уровня липокалина в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста нет.

У детей, родившихся до 28 недели гестации при рождении и до 3 месяцев жизни, уровень липокалина в сыворотке крови снижен, значимо повышается во втором полугодии жизни, без изменений за весь дальнейший период наблюдения (до 3 лет). В каждом возрастном периоде, кроме возраста от рождения до 3 месяцев жизни, нет значимых различий в сывороточном уровне липокалина между родившимися доношенными и недоношенными. В возрасте от рождения до 3 месяцев жизни у рожденных до 28 недели гестации липокалин в сыворотке крови значимо снижен по сравнению с уровнем в подгруппе рожденных после 28 недель, но до 32 недели гестации.

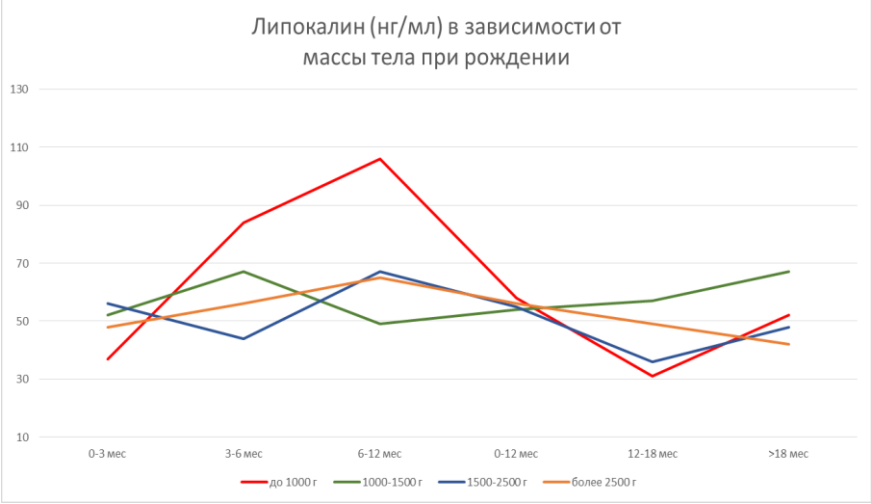


Рисунок 14. Уровень липокалина крови (нг/мл) в зависимости от массы тела при рождении.

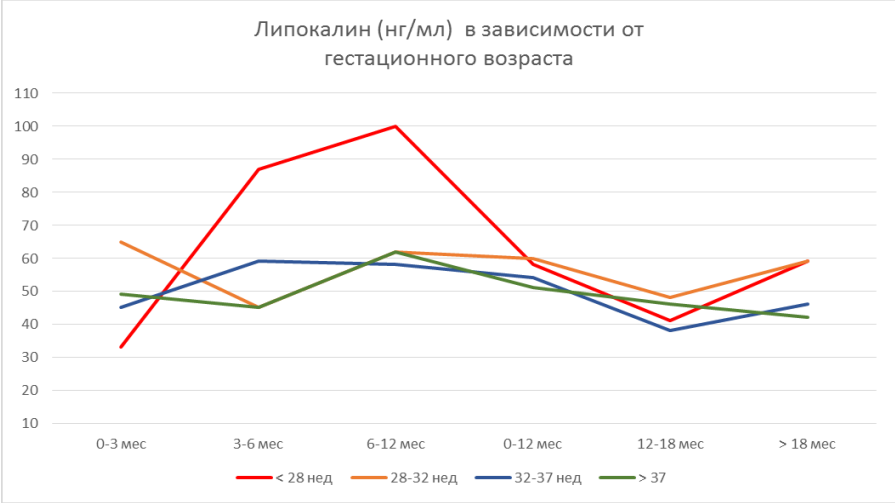


Рисунок 15. Уровень сывороточного липокалина (нг/мл) в зависимости от гестационного возраста.

В каждом возрастном периоде значимых различий уровня липокалина в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста нет, несмотря на тенденцию к повышению у группы глубоконедоношенных детей.

Сравнительный анализ показателей функции почек, определяемых различными методами в различные возрастные периоды раннего возраста

В исследовании использованы разные методы оценки функции почек у детей, наиболее распространенные в клинической практике в настоящее время:

- биомаркер – креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Шварца (с коэффициентом 0,33 для недоношенных детей и 0,44 для доношенных детей, а также с единым коэффициентом 0,413);
- биомаркер – цистатин С в сыворотке крови, СКФ, рассчитанная на его основе по формуле Ларрсона;
- биомаркеры – сывороточный липокалин (NGAL).

Взаимосвязь массы тела при рождении, гестационного возраста и массы тела на момент госпитализации с исследованными показателями подтверждалась с использованием коэффициента корреляции Пирсона. При оценке связи между исследованными показателями с использованием коэффициента корреляции Пирсона были получены следующие результаты.

При оценке связи массы тела при рождении и креатинина в большей доле представленных возрастных групп (кроме трёхмесячного возраста) связи не выявлено.

Взаимосвязь массы тела при рождении с цистатином С в разные возрастные периоды представлена в таблице 1.

При оценке корреляции между массой тела при рождении и цистатином С выявлена достоверная умеренная отрицательная связь в возрастной группе после 18 месяцев, во всех остальных возрастных группах связь отсутствовала.

Таблица 1. Взаимосвязь массы тела при рождении с цистатином С в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	r	p
Цистатин С - Масса тела при рождении	0-3 мес.	0,080	0,519
	3-6 мес.	0,172	0,257
	6-12 мес.	-0,095	0,536
	12-18 мес.	0,132	0,450
	Более 18 мес.	-0,358	**0,016**

Связь массы тела при рождении, гестационного возраста и липокалина в разные возрастные периоды представлена в таблице 2.

Таблица 2. Взаимосвязь массы тела при рождении с липокалином в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	r	p
Липокалин - Масса при рождении	0-3 мес.	0,175	0,156
	3-6 мес.	0,013	0,931
	6-12 мес.	-0,053	0,729
	12-18 мес.	0,179	0,305
	Более 18 мес.	-0,243	0,108
	Возраст жизни	r	p
Липокалин — Гестационный возраст	0-3 мес.	0,256	0,036
	3-6 мес.	-0,163	0,286
	6-12 мес.	-0,029	0,851
	12-18 мес.	0,243	0,159
	Более 18 мес.	-0,166	0,277

При оценке корреляции между массой тела при рождении, гестационным возрастом и липокалином связи не выявлено.

Связь массы тела при рождении со скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина в разные возрастные периоды отражена в таблице 3.

В возрасте до 3 месяцев, от 6 до 12 месяцев, от 12 до 18 месяцев выявлена достоверная умеренная положительная связь между массой тела при рождении и СКФ, рассчитанной на основе креатинина. Также выявлена достоверная заметная положительная связь в возрастной группе более 18 месяцев.

Таблица 3. Связь массы тела при рождении со скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по креатинину, в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	r	p
СКФ – Масса тела при рождении	0-3 мес.	0,372	**0,002**
	3-6 мес.	0,189	0,214
	6-12 мес.	0,487	**< 0,001**
	12-18 мес.	0,376	**0,026**
	Более 18 мес.	0,593	**< 0,001**

Определена взаимосвязь гестационного возраста с СКФ, рассчитанной на основе креатинина в разные возрастные (таблица 4).

В возрастных группах до 3 месяцев, от 3 до 6 месяцев, от 12 до 18 месяцев также выявлена умеренная положительная связь между гестационным возрастом и скоростью клубочковой фильтрации.

Таблица 4. Взаимосвязь гестационного возраста со скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по креатинину в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	r	p
СКФ – Гестационный возраст	0-3 мес.	0,371	**0,002**
	3-6 мес.	0,339	**0,023**
	6-12 мес.	0,592	**< 0,001**
	12-18 мес.	0,346	**0,042**
	Более 18 мес.	0,662	**< 0,001**

Взаимосвязь гестационного возраста, массы тела при рождении со СКФ, рассчитанной по цистатину С в разные возрастные периоды, представлена в таблице 5.

При оценке связи гестационного возраста со скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе цистатина С, выявлена умеренная корреляционная связь в возрастной группе более 18 месяцев, во всех остальных группах связь не обнаружена.

При оценке связи массы тела при рождении и СКФ, рассчитанной по цистатину С, выявлена умеренная положительная связь в возрастной группе более 18 месяцев

Таблица 5. Взаимосвязь гестационного возраста, массы тела при рождении со СКФ, рассчитанной по цистатину С в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	r	p
СКФ по цистатину С – Масса при рождении	0-3 мес.	-0,079	0,525
	3-6 мес.	-0,172	0,257
	6-12 мес.	0,094	0,540
	12-18 мес.	-0,132	0,450
	Более 18 мес.	0,369	**0,013**
СКФ по цистатину С – Гестационный возраст	Возраст жизни	r	p
	0-3 мес.	-0,062	0,618
	3-6 мес.	-0,168	0,270
	6-12 мес.	0,079	0,608
	12-18 мес.	-0,151	0,386
	Более 18 мес.	0,364	**0,014**

При сравнении СКФ, рассчитанной по креатинину (43,0±14, 95% ДИ 37 – 48) с СКФ, рассчитанной по цистатину С (76±49, 95% ДИ 56 – 96) в возрастной группе от 0 до 3 месяцев у детей, рожденных с ЭНМТ были выявлены статистически значимые различия (p=0,006).

ВЫВОДЫ

1. Детям с экстремально низкой массой тела в возрасте до года и очень низкой массой тела в возрасте до 6 месяцев свойственна более низкая концентрация сывороточного креатинина по сравнению с доношенными детьми за счет дефицита мышечной массы, что может вести к невалидности у них формулы скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина.

2. При исследовании у всех недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении с 6 месяцев и до 1,5 лет выявлена более высокая скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина по формуле Шварца, по сравнению с доношенными детьми, что объясняется компенсаторной гиперфильтрацией, обусловленной снижением числа нефронов и структурной незрелостью нефронов при рождении. Аналогичная динамика скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С, подтверждает данное положение.

3. Сывороточная концентрация цистатина С в общей группе детей раннего возраста коррелирует с гестационным возрастом, массой тела при рождении, объективно отображая динамику почечных функций в постнатальном и последующих периодах, что позволяет расценивать данные показатели как объективные и рекомендовать их для практического применения у детей раннего возраста в большинстве изученных возрастных периодов.

4. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе цистатина С, снижена у доношенных детей в первом полугодии жизни, достигает уровня скорости клубочковой фильтрации у взрослых к году, что согласуется с большинством исследований и свидетельствует об объективности метода. При этом для детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, характерна смена периода более низкой скорости клубочковой фильтрации периодом компенсаторной гиперфильтрации, который, в свою очередь, сменяется более низкой скоростью клубочковой фильтрации в последующие возрастные периоды.

5. У недоношенных, рождённых с экстремально низкой массой тела, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе цистатина С, ниже чем у доношенных в возрасте после 1,5 лет, что является следствием меньшего количества сформировавшихся нефронов и представляет собой фактор риска развития хронической болезни почек в последующей жизни.

6. Сывороточный липокалин (NGAL) у детей раннего возраста не зависит от возраста, массы тела при рождении, гестационного возраста, не коррелирует с показателями скорости клубочковой фильтрации, таким образом, его использование для оценки почечной функции нецелесообразно и его следует расценивать только как маркер острого почечного повреждения.

7. Креатинин и цистатин С, используемые для рассчета скорости клубочковой фильтрации по соответствующим формулам, в равной степени информативны, однако в ранний возрастной период у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, предпочтение следует отдать цистатину С.

8. У глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела отмечается замедление становления почечных функций по сравнению с остальными группами детей. Также у этой группы отмечается развитие гиперфильтрации, приводящей к более низким уровням скорости клубочковой фильтрации в последующие возрастные периоды, что может быть связано со структурной незрелостью и дефицитом мышечной массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки функции почек на протяжении первых 1,5 лет жизни детей, родившихся недоношенными могут быть с адекватной информативностью использованы как креатинин, так и цистатин С, а также в соответствующие формулы СКФ на их основе.
2. У детей, рожденных с ЭНМТ при рождении, а также со значимым дефицитом мышечной массы при госпитализации, следует предпочесть определение почечной функции по показателям цистатина С.
3. С учетом значимой вероятности более низких значений СКФ у детей рожденных с ЭНМТ уже на втором году жизни необходим регулярный контроль почечной функции и рассмотрение вопроса о применении нефропротективных методик.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Влияние массы тела при рождении и гестационного возраста на функции почек у недоношенных детей. Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А., Черников В.В., Фисенко А.П., Цыгин А.Н. Российский педиатрический журнал. 2021;24(4):222-230

2. Цистатин С как индикатор функционального состояния почек у детей раннего возраста. Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А., Черников В.В., Фисенко А.П., Жужула А.А., Алябьева Н.М., Цыгин А.Н. Российский педиатрический журнал. Russian pediatric journal (Russian journal). 2022;25(2):121-127

3. Цистатин С и липокалин – эндогенные маркёры клубочковой фильтрации у детей, родившихся недоношенными. (Обзор литературы). Цинцадзе Б.Д. Российский педиатрический журнал. Russian pediatric journal (Russian journal). 2022;25(3):206-211.

4. Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации у детей, родившихся недоношенными. Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. Российский педиатрический журнал. 2021;24(4):284

5. Креатинин, цистатин С, сывороточный липокалин — маркеры функции почек у недоношенных детей. Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. Российский педиатрический журнал. 2022;25(4):289-290

6. Сывороточный липокалин у детей раннего возраста. Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. Российский педиатрический журнал. 2022;25(4):290-292

7. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, - новый эндогенный биомаркер функции почек. Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. Российский педиатрический журнал. 2022;25(6):445-446

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – Бронхолегочная дисплазия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДН – Дыхательная недостаточность
ИВЛ – Искусственная вентиляция легких
ИМТ – Индекс массы тела
КТ – Компьютерная томография
НМТ – Низкая масса тела
НПВС – Нестероидные противовоспалительные средства
ОНМТ – Очень низкая масса тела
ОПП – Острое повреждение почек
ОПРДВ – Отделение патологии раннего детского возраста
ППП ЦНС – Последствия перинатального поражения центральной нервной системы
РДС – Респираторный дистресс-синдром
СДР – Синдром дыхательных расстройств

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
УЗИ – Ультразвуковое исследование
ХБП – Хроническая болезнь почек
ЦДК – Цветовое (или цветное) допплеровское картирование
ЧЛС – Чашечно-лоханочная система
ЭНМТ – Экстремально низкая масса тела
APGAR – Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
GFR – Glomerular filtration rate
GMFCS - Gross motor function classification system
IDMS – Isotope dilution mass spectrometry
NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
CPAP – Continuous positive airway pressure