Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Цинцадзе Белла Джемалиевна

Функциональное состояние почек у детей раннего возраста, родившихся недоношенными

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор А.Н. Цыгин

Москва – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ..... 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 12

1.1. Креатинин и СКФ, рассчитанная на основе креатинина, – показатели функции почек 12

1.2. Новые эндогенные биомаркеры функции почек – цистатин С и липокалин..... 22

Цистатин С..... 23

Липокалин..... 30

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39

ГЛАВА 3. КРЕАТИНИН КРОВИ И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА..... 44

3.1. Определение влияния массы тела при рождении, гестационного возраста на уровень креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе, у детей раннего возраста при ретроспективном анализе 44

3.2. Определение влияния 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..... 50

ГЛАВА 4. ЦИСТАТИН С И ЛИПОКАЛИН – ЭНДОГЕННЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА..... 62

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ РАННЕГО ВОЗРАСТА 71

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 78

Заключение..... 84

ВЫВОДЫ..... 89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 91

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 92

Приложение 1. 112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

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 [15]. Принято считать, что недоношенные дети при рождении в связи с морфологической незрелостью почек имеют более низкую СКФ [7].

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 [11].

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 [10]. Именно в данной когорте детей к известным причинам острого повреждения почек добавились факторы (например, особенности интенсивной терапии, включая кислородотерапию, медикаментозную терапию, особенности вскармливания и т.д.), которые, возможно, влияют 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 [116].

Степень разработанности темы исследования

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 глубоконедоношенных детей, в которой, как известно, риск развития ОПП значимо повышен, что связано со снижением числа нефронов и структурной незрелостью нефронов при рождении, а также с применением ИВЛ, нестабильной гемодинамикой, высокой лекарственной нагрузкой. Именно у этой категории пациентов с возрастом чаще развивается хроническая болезнь почек (ХБП), отставание в физическом развитии, нарушение когнитивных функций.

В зарубежной и отечественной литературе в настоящее время большее внимание уделяется исследованиям биомаркеров функции почек у взрослых и у детей – цистатину С, СКФ, рассчитанной на его основе, липокалину, но предложенные методы оценки функции почек и методы измерения СКФ (радионуклидные методы) не нашли широкого распространения в клинической практике [141]. На сегодня большинство медицинских учреждений при оценке функции почек во всех возрастных группах использует только уровень креатинина и СКФ, рассчитанную на его основе, в то время как референсные интервалы для этих параметров в группе глубоконедоношенных не разработаны, появляется все больше публикаций, посвященных ограничениям их использования в детской когорте [1,27]. 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 глубоконедоношенных 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, 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 выявленной динамики скорости клубочковой фильтрации могут быть отнесены к категории риска формирования ренальной дисфункции в последующие периоды жизни.

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 и проспективное наблюдение за 237 педиатрическими пациентами с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы (ППП ЦНС). 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 [9]. 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, критерия Краскела-Уоллиса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона или с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена [9].

Основные положения диссертации, 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.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в научной и клинической работе отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста федерального государственного автономного учреждения «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).

Степень достоверности результатов исследования

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 материалов диссертации

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 РФ, – 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

Личный 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 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Креатинин и СКФ, рассчитанная на основе креатинина, – показатели функции почек

По современным представлениям, СКФ остается основным мерилом функции почек. Безусловно, клубочковая фильтрация наилучшим образом измеряется клиренсом экзогенно введенных субстанций или эндогенных, отвечающих основному требованию, – эти субстанции попадают в мочу только путем фильтрации, не секретируются, а после фильтрации не реабсорбируются в канальцевой системе почек. Идеальным считается измерение СКФ по клиренсу инулина. Для пациентов, которые не могут по разным причинам (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисфункция мочевого пузыря) собрать мочу в точно определенное время, в том числе в силу возраста, прежде всего для детей, предложено измерение клиренса по скорости уменьшения концентрации введенного вещества в крови. К таким методам относится измерение скорости фильтрации с помощью EDTA или iohexol [140]. Последний нашел более широкое распространение в связи с тем, что не радиоактивен. Из эндогенных субстанций наибольшее распространение нашел креатинин, для измерения клиренса которого необходим однократный забор крови и сбор мочи в определенный промежуток времени с определением минутного диуреза.

Клиренс рассчитывается по известной формуле:

$$C=UV/P,$$

где C – клиренс субстанции, в данном случае – креатинина, U – концентрация креатинина в моче, V – минутный диурез в мл/минуту, P – концентрация креатинина крови.

В связи с тем, что измеренная по клиренсу креатинина клубочковая фильтрация наилучшим образом совпадала с фильтрацией, измеренной по инулину, при диурезе 2 мл/мин, была предложена водная нагрузка перед измерением фильтрации для достижения этого объема мочи [13]. После обнаружения тубулярной секреции креатинина предложен прием циметидина

для ее подавления. Первые поправки в формулу клиренса креатинина касались пересчета на поверхность тела именно у детей, для сопоставления с клиренсом креатинина у взрослых [151]. Оказалось, что клубочковая фильтрация у детей, отнесенная к поверхности тела, достигает уровня фильтрации у взрослых в возрасте до 24 месяцев. Это положение, многократно подтвержденное более полувека назад, не поколеблено и в настоящее время [14, 143, 152]. Референсные значения СКФ, измеренной по клиренсу инулина, который остается золотым стандартом для измерения клубочковой фильтрации, давно опубликованы и общеизвестны [48, 69].

Таблица 1.1. Скорость клубочковой фильтрации у здоровых детей и молодых людей без заболеваний почек [143]

Age (yr)	GFR (ml/min/1.73 m2) (mean SD)
3–4	**111.2 18.5**
5–6	114.1 18.6
7–8	111.3 18.3
9–10	110.0 21.6
11–12	116.4 18.9
13–15	117.2 16.1
2.7–11.6	127.1 13.5
9–12	116.6 18.1
16.2–34	112 13

Трудности при измерении фильтрации по клиренсу инулина, как и при использовании других субстанций, связаны с невозможностью точного сбора мочи, в том числе у детей раннего возраста. Кроме того, необходимость поддержания постоянной концентрации инулина в крови вызвала большие разногласия при обсуждении способа введения инулина – однократная инъекция или постоянная инфузия (4 часа и более), а также в отношении кратности забора крови – до 7 раз за исследование [78, 163]. Оказалось, что плазменный клиренс инулина превышает ренальный его клиренс, кроме того, зависит от величины ренального клиренса – меньше при значениях ниже 50 мл/мин на 1,73м^2 и больше при значениях ренального клиренса выше 50 мл/мин на 1,73 м^2. Методы, позволяющие измерить скорость клубочковой фильтрации, не прибегая к сбору мочи, нашли достаточно широкое

применение у детей. При условии, что введенное в кровоток вещество экскретируется только с мочой, скорость исчезновения этого вещества из плазмы крови отражает скорость клубочковой фильтрации. В качестве таких субстанций обсуждаются, наряду с инулином, iothalamate, Iohexol, и радиоизотопы: Cr-EDTA, Tc- DTPA.

Кривые, построенные на снижении концентрации введенного вещества в плазме, были внесены математические поправки, исследования выполнены у взрослых, возможность такого подхода подтверждена у детей с хроническими почечными заболеваниями [160, 144]. Однако при заболеваниях, сопровождающихся отеками и асцитом, метод (принцип, положенный в основу этих методов) не рекомендуется для определения клубочковой фильтрации в связи с нарушением отношений интра- и экстраваскулярного объема жидкости.

В настоящее время наиболее точным методом определения СКФ в случаях, когда невозможно ее измерение (т.е. без сбора мочи) считается определение по снижению концентрации Iohexol в крови. Для определения СКФ у детей по кривой Iohexol после однократной инъекции наиболее валидированной формулой считается уравнение Brochner-Mortensen, 1972, недавно подтвержденное Schwartz G.J., Furth S., Cole S., Warady B., Munoz A., 2006: СКФ = 0,9950, C1 – 0,001159 C12. В России Iohexol не принят в клинической практике. В 2006 году опубликованы нормальные значения СКФ у детей, вычисленные по клиренсу радиоизотопа, наиболее часто используемого в США, 99mTc-DTPA [129]. Подчеркнем, речь идет о здоровых доношенных детях. Кроме того, в случаях измеренного клиренса Iothalamate со сбором мочи обнаружены дополнительные недостатки в оценке функции почек как у детей, так и у взрослых [69, 99, 140, 144, 166]. Наряду с доказанной секрецией радиоизотопов тубулярными клетками, выявлены разнонаправленные расхождения их клиренсов с клиренсами креатинина и инулина [124]. В настоящее время в клинической практике у детей расчет клубочковой фильтрации с помощью формул на основе

креатинина крови вытеснил другие методы определения скорости клубочковой фильтрации в связи с необременительностью для пациента и персонала (не нужен сбор мочи с определением минутного диуреза, не нужны инфузии вводимых препаратов, в том числе радиоактивных, проводится однократный забор крови). Формулы различаются коэффициентами, которые в свою очередь зависят от возраста, степени доношенности, метода определения креатинина крови. При определении креатинина методом Jaffe для недоношенных детей рекомендован коэффициент 0,33, для доношенных – 0,44. При определении креатинина крови энзиматическим методом рекомендован единый коэффициент – 0,413. Авторы формулы подчеркивают, что формула апробирована для детей старше 3 лет (медиана возраста 10 лет), кроме того, речь идет о детях с разными стадиями хронической болезни почек [144]. При исследовании валидности формулы с единым коэффициентом во Франции и Швеции, где она была подтверждена, были исключены дети с физическим развитием ниже третьего центиля, обследованы дети в возрасте от 1 года до 18 лет [7].

В настоящее время особую озабоченность педиатров вызывают дети, рожденные глубоконедоношенными, на сроке гестации менее 32 недель, с ЭНМТ (менее 1000 г) и ОНМТ (более 1000 г, но менее 1500 г). Интерес исследователей к этой категории детей связан с увеличением их числа и особенностями функционирования многих систем, в том числе мочевыделительной системы, связанными с морфофункциональной незрелостью при рождении [7]. В настоящее время доказано влияние низкой массы при рождении на состояние здоровья взрослого человека, начиная от частоты развития ХБП и артериальной гипертензии и заканчивая влиянием на когнитивные функции и социализацию [124, 136, 141, 160]. Возможность развития ХБП подтверждается в оригинальных исследованиях и обзорах [109]. Необходимы фундаментальные научные исследования с участием глубоконедоношенных детей в связи с возможным влиянием на функционирование органов у них ятрогении в период реанимационных

мероприятий, включая кислородотерапию, нефротоксичные препараты и т.п. [11, 20, 21, 51]. Ведение глубоконедоношенных детей ставит много социальных вопросов, включая высокие затраты и особенности психологической атмосферы в семье, где родился ребенок с высоким риском инвалидизации.

Несмотря на всю важность проблемы, в настоящее время нет консенсуса в представлениях о нормальной функции почек у глубоконедоношенных детей, ситуация усугубляется в связи с применением разных методов исследования функции почек, в том числе разных методов определения креатинина крови и разных формул для вычисления СКФ.

Энзиматический метод определения креатинина характеризуется более высокой чувствительностью и специфичностью, а также считается в меньшей степени подверженным воздействию интерферирующих веществ. Наибольшую ценность энзиматический метод представляет для пациентов с низкими (или низкими–нормальными) концентрациями креатинина в сыворотке крови. Затрудняет распространение ферментативного метода его относительно высокая стоимость по сравнению с методом Jaffe [144].

Американская программа по болезням почек (NKDEP) в 2006 году сформулировала рекомендации по стандартизации методов определения креатинина для производителей лабораторного оборудования и реагентов, а также для клинических лабораторий. Изотопная масс-спектрометрия (IDMS –Isotope dilution mass spectrometry) является референтным методом определения креатинина. И энзиматический метод, и метод Jaffe были стандартизованы по IDMS, что позволило снизить межлабораторную вариабельность калибровки и погрешность в определении креатинина. Тем не менее, несмотря на стандартизацию по IDMS, возможно получение результатов, которые отклоняются от референсного метода.

Французское общество клинической химии провело исследование, в котором сравнивали результаты определения креатинина в сыворотке крови стандартизованным по IDMS энзиматическим методом и

некомпенсированным методом Jaffe (одних и тех же производителей) [144]. Были выбраны три пула сыворотки крови со следующими концентрациями креатинина, предварительно проверенными IDMS методом: 35,9±0,9 мкмоль/л; 74,4±1,4 мкмоль/л и 97,9±1,7 мкмоль/л. Затем концентрацию креатинина определяли двумя обозначенными методами на биохимических анализаторах производителей Roche, Beckman Coulter и Siemens. Оказалось, что в диапазоне нормальных значений результаты энзиматических методов всегда соответствовали требованиям NKDEP, в то время как погрешность некомпенсированных методов Jaffe большинства производителей превышала рекомендованную NKDEP.

После введения в практику расчета СКФ по формуле Шварца с единым коэффициентом в России она получила наибольшее распространение для определения креатинина крови для детей в возрасте 10 лет (средний возраст в обследованной группе) не для здоровых детей, а для детей с разными стадиями ХБП. Работ с предложениями нормальных значений функций почек у глубоконедоношенных детей практически нет, но имеющиеся исследования функций почек у глубоконедоношенных детей подтвердили морфофункциональную незрелость почек и свидетельствуют о гиперфильтрации в морфологически незрелых нефронах [1], что, по наблюдениям этих же авторов, сопровождается формированием хронических почечных заболеваний [14]. Авторы процитированных работ, характеризуя обследованных пациентов, сообщают о признаках поражения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в виде микроальбуминурии, повышения ангиотензиногена в моче, повышения фракционной экскреции натрия, тенденции к артериальной гипертензии. Более того, представлена структура патологии почек и динамика заболеваний в течение первых 3 лет жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ, с преобладанием инфекции мочевыделительной системы и тубулоинтерстициальных заболеваний [14]. Эти же авторы исследовали динамику функций почек, включая СКФ, у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Установлено

снижение функций на первом году жизни, к 3 годам функция почек у детей, родившихся с ОНМТ, достигает уровня у детей, родившихся доношенными, а у детей, родившихся с ЭНМТ, остается сниженной. К большому сожалению, авторы не сообщают каким методом исследовался креатинин крови, более того, оценка СКФ проведена по частоте уровней выше и ниже 60 мл/мин/1,73 м^2.

Преждевременные роды неразрывно связаны с нарушением нефрогенеза и уменьшением запаса нефронов в младенчестве, что приводит к артериальной гипертензии и хронической болезни почек (ХБП) у взрослых [79]. С улучшением выживаемости недоношенных детей на более ранних и более ранних сроках гестации необходимо учитывать влияние родов на недоношенность почек и долгосрочную функцию почек. Нефрогенез продолжается внутриутробно до 36 недель, и, следовательно, у недоношенных детей он все еще продолжается в некоторой степени во внеутробной среде. Оценка функции почек у недоношенных детей и ее нарушений затруднена и ограничена. Клинические признаки могут быть поздними или неспецифическими, такими как олиго- или анурия, отеки и нарушения электролитного баланса с накоплением продуктов азотистого обмена. Новорожденные с преренальными поражениями или гипоксически-ишемической почечной недостаточностью чаще реагируют олигурией/анурией из-за некроза коры головного мозга; новорожденные с нефротоксическими почечными поражениями, вызванными приемом лекарственных препаратов, чаще сохраняют нормальный диурез, таким образом ограничивая диагностику.

Исследования показали, что внематочная среда, по-видимому, неблагоприятно влияет на нефрогенез, что приводит к формированию меньшего количества слоев нефронов и увеличению числа неправильно развитых и дисфункциональных клубочков в нефронах. Наконец, в течение жизни дополнительные поражения почек могут еще больше уменьшить количество нефронов, что делает развитие ХБП и гипертензии гораздо более

вероятным, чем у тех, кто родился с полным набором нефронов [101]. Данные исследований вскрытия животных показали, что постнатальный нефрогенез у недоношенных детей отличается от нормального внутриутробного развития почек, при этом у недоношенных детей меньше функциональных нефронов. Гломерулогенез после рождения отличается от внутриутробного развития тем, что созревание клубочков ускоряется, и образуется больше аномальных клубочков [154].

Олигонефропатия, указывающая на «слишком мало нефронов», была связана с задержкой внутриутробного развития и экспериментально индуцированными аномалиями развития почек. Компенсаторные механизмы у недоношенных детей, выживших дольше, включают гломерулярную гипертрофию и мезангиальную пролиферацию, которые могут привести к гиперфильтрации. Олигонефрония и гиперфильтрация доказаны патологоанатомическими и экспериментальными исследованиями [102, 135]. Однако, есть исследования, допускающие продолжение нефрогенеза у недоношенных детей после рождения [135]. Так, согласно исследованию Rodríguez M.M. [135], почка продолжает формироваться постнатально у недоношенных новорожденных, но гломерулогенез прекращается через 40 дней. Более того, он дополнительно ингибируется почечной недостаточностью. Нефропатия недоношенных и острая почечная недостаточность мешают созреванию клубочков и канальцев недоношенных почек. Помимо того, что у недоношенных мало нефронов, их клубочки аномальны [154]. Причины появления аномальных клубочков не ясны. Этим так же обусловлена актуальность исследований, направленных на установление «нормальных» значений клубочковой фильтрации у недоношенных детей, особенно у глубоконедоношенных [124].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития протеинурии, артериальной гипертензии и ХБП в условиях перинатального стресса или преждевременных родов, до конца не выяснены. Было проведено много исследований в области уменьшения количества нефронов и теории

клубочковой гиперфильтрации, описанной Бреннером и его коллегами в 1981 году, которая объясняет, как уменьшенное количество нефронов может привести к гломерулярному склерозу и почечной недостаточности [85]. Однако это не полностью объясняет различные клинические проявления, упомянутые выше, и не объясняет повышенный риск ХБП в более позднем возрасте после поздних преждевременных или ранних доношенных родов.

Исследование функциональных и морфологических особенностей почек у детей, родившихся глубоконедоношенными, в неонатальном периоде – отдельное направление, значимость которого обусловлена большой вероятностью развития ОПП именно у этой категории и именно в этом возрастном периоде [118, 153]. Одной из основных причин развития ОПП в неонатальном периоде является гипоксически-ишемическое повреждение почек [156], на долю которого приходится 30-40% ОПП этого возрастного периода, при этом большая роль отводится ИВЛ, увеличивающей смертность новорожденных [4, 28, 31, 34]. Также к факторам риска развития ОПП в неонатальном возрасте относятся: низкая оценка по шкале APGAR, респираторный дистресс-синдром, лекарственные препараты, применяемые у матери и у ребенка, в том числе нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антибиотики, а также медицинские манипуляции проводимые при рождении (интубация при рождении, катетеризация центральных вен, фототерапия, механическая вентиляция легких) [50]. В наблюдениях за доношенными новорожденными, развившими ОПП, отмечена более частая соматическая патология у матерей (гестоз, фетоплацентарная патология, патология в родах с развитием острой интранатальной гипоксии и перинатальным поражением ЦНС) [3, 8, 16]. Диагностика ОПП у недоношенных затруднена в связи с отсутствием у большинства из них олигурии [33, 90]. Кроме того, есть расхождения в представлениях о том, что считать нормальным диурезом в неонатальном периоде [40, 134].

У детей с ОНМТ и ЭНМТ в неонатальном периоде установлено

повышение уровня креатинина крови и снижение СКФ с 4 дня жизни [22, 29]. Авторы подчеркивают незрелость нефронов у детей, родившихся с ЭНМТ. Важно, что уже с третьей недели постнатальной жизни у данной категории детей начинается гиперфильтрация (у тех, кто не развил ОПП), а при морфометрических исследованиях размеры клубочков превышают размеры у доношенных детей. Влияние массы тела при рождении и гестационного возраста на функцию почек у недоношенных детей подтверждено в ряде работ [87, 103, 124, 146].

Кроме того, выявлены различия в функциональном состоянии почек между рожденными с ЭНМТ и рожденными с ОНМТ. Согласно результатам исследования, проведенного Т.Н. Углевой и Л.А. Алексеенко в 2020 году, где авторы проследили по дням уровень СКФ и креатинина крови у недоношенных в неонатальном периоде и в течение 3 месяцев жизни после рождения посредством кинетического метода Яффе (Jaffe reaction) с помощью анализатора для биохимических исследований Cobas c311 (Roche, Германия), с расчетом СКФ по клиренсу эндогенного креатинина по модифицированной формуле Шварца (Schwartz) для новорожденных детей: СКФ (мл/мин/1,73 м2) = 0,33 х рост (см) / креатинин сыворотки (мг%), были выявлены существенные различия между подгруппами рожденных с ЭНМТ и рожденных с ОНМТ. Функция почек у детей, рожденных с ЭНМТ, оказалась ниже, чем в группе рожденных с ОНМТ. Особенности функционального состояния почек у детей, родившихся с ЭНМТ, подчеркиваются и другими авторами [131].

Таким образом, в качестве эндогенного маркера для оценки клубочковой фильтрации часто используется креатинин, который является побочным продуктом креатинфосфата в мышцах и вырабатывается организмом с постоянной скоростью. Снижение клиренса почками приводит к повышению уровня креатинина в крови. Рассчитанный клиренс креатинина используется для получения показателя СКФ.

Предполагается, как маркер СКФ креатинин имеет следующие недостатки: изменяется в зависимости от возраста, пола, степени мышечной ткани; при снижении клубочковой фильтрации происходит компенсаторная активация канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек; при каких-либо острых изменениях функции почек сывороточный креатинин недостаточно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилиз Предполагается, как маркер СКФ креатинин имеет следующие недостатки: уровень креатинина изменяется в зависимости от возраста, пола, степени мышечной ткани; при снижении клубочковой фильтрации происходит компенсаторная активация канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек; при каких-либо острых изменениях функции почек сывороточный креатинин недостаточно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния, что чаще всего происходит только спустя два дня после запуска поражения.

1.2. Новые эндогенные биомаркеры функции почек – цистатин С и липокалин

Потребность в поиске новых маркеров функционального состояния почек повышается по причине роста числа глубоконедоношенных новорождённых. Проблемы этой группы детей (инвалидизация, высокая смертность, высокий риск острого повреждения почек (ОПП), высокий риск развития хронической болезни почек у взрослых, родившихся с малой массой тела и др.) имеют особое социальное значение [52,61]. Ранее было обнаружено, что созревание гломерулярного аппарата у детей происходит в течение первых 2 лет жизни, далее функциональную способность почек можно оценивать, как у взрослых [64, 129]. Во время гестации активное формирование паренхимы почек приходится на III триместр беременности, а точнее на промежуток с 36-й по 40-ю неделю, в связи с этим у недоношенных новорожденных снижена масса нефронов, что является фактором риска развития ОПП [88, 135]. Около 80% случаев неонатального ОПП происходят

именно у недоношенных новорожденных [47]. Риск вторичного ОПП, по отношению к сепсису или врожденному пороку сердца, у тяжелобольных новорожденных высок как у доношенных, так и у недоношенных детей [47, 61]. Предлагаемые механизмы, лежащие в основе прогрессирования ХБП после ОПП, включают потерю нефронов и гиперфильтрацию, сосудистую недостаточность и дезадаптивные механизмы репарации [96].

Цистатин С.

В конце XX века в научной литературе появились работы, посвящённые изучению референсных значений цистатина С для детей [132]. Цистатин С – полипептид с молекулярной массой 13 359 Да, содержащий 120 аминокислотных остатков. Этот белок относится к семейству ингибиторов протеиназ [37]. Изначально данный полипептид обнаружен в 1961 году в спинномозговой жидкости и в моче, а в 1962 году белок выделили из плазмы крови. Предположение, что цистатин С может быть маркером СКФ было сделано еще в 1979 году сразу после того, как было обнаружено, что в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе, его уровень в 13 раз выше, чем у здоровых лиц. В 1982 году была описана его структура, и уже в 1985 году появились данные о том, что уровень цистатина С в крови способен отражать функциональные возможности почек [71, 149]. Цистатин С вырабатывается во всех ядросодержащих клетках организма, при этом скорость его продукции является постоянной величиной и не изменяется под действием внешних факторов [80]. Почка служит основным катаболизирующим органом для цистатина С, так как этот белок в связи с его низкой молекулярной массой и положительным зарядом при нормальном pH свободно фильтруется клубочками и реабсорбируется, катаболизируется и расщепляется в клетках проксимальных извитых канальцев [70]. Постоянная скорость продукции цистатина С во всех тканях, его элиминация через клубочковый фильтр, отсутствие секреции в проксимальных канальцах, а также независимость от многих внешних факторов, включая пол, возраст, диету, воспаление, являются потенциально идеальными условиями для его

использования в качестве эндогенного биохимического маркера клубочковой фильтрации [70]. В 2004 году цистатин С был официально одобрен FDA (Администрацией пищевых и лекарственных препаратов США) как маркер для определения СКФ. Далее в 2005 году были проведены сравнительные анализы по выяснению зависимости уровней цистатина С в сыворотке от значений СКФ, измеряемых с помощью «золотого стандарта», и была предложена простая формула для расчета СКФ по цистатину С.

После этого опубликованы результаты исследований, посвященных сравнению точности и надежности креатинина и цистатина С как индикаторов СКФ. Мета-анализ, статей и неопубликованных кратких отчетов, содержащих результаты наблюдений около 4 500 пациентов и лиц контрольных групп, показал, что цистатин С дает более точное приближение к измеряемым значениям СКФ, чем креатинин [117].

В проспективном исследовании пациентов с первой стадией гипертензии наблюдали в течение 3 лет. СКФ определяли с помощью цистатина С по формуле Хоука, также измеряли альбумин в моче и кровяное давление. У лиц с СКФ в верхней тертили (> 115 мл/мин/1,73 м 2, гиперфильтрация) альбуминурия развивалась чаще. Значения СКФ по креатинину (формулы Кокрофта-Гаулта и MDRD) такой прогнозирующей способностью не обладали. Авторы полагают, что их данные указывают на то, что: определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертензии – более чувствительный метод для прогнозирования развития микроальбуминурии, чем определение клиренса креатинина; в данной клинической группе гиперфильтрация предшествует микроальбуминурии [124]. Таким образом, определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертензии весьма целесообразно для своевременного обнаружения гиперфильтрации и прогнозирования последующего развития микроальбуминурии.

Выявлено, что при тяжелых повреждениях почек нарушается процесс фильтрации цистатина С, вследствие чего повышается его содержание в

сыворотке крови, при этом его появление в моче указывает на нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах [80]. Для здоровых взрослых людей цистатин С является прогностическим биомаркером риска смерти, тяжёлой сердечно-сосудистой патологии и хронических заболеваний почек [148]. Предполагается, что с помощью данного показателя можно выявить нарушения функций почек на бессимптомной стадии, которые не выявляются с помощью сывороточного креатинина или рассчитанной скорости клубочковой фильтрации [91]. По данным метаанализа, уровень цистатина С является наиболее высоким сразу после рождения и находится в диапазоне 1–2 мг/л, не зависит от материнских показателей, гестационного возраста, массы и пола, имеет тенденцию снижаться в течение первого года жизни, а также коррелирует с уровнем креатинина [91]. В течение первых 2 лет жизни медиана уровня цистатина С снижается в зависимости от роста и массы тела. Цистатис С остаётся стабильным в течение 8 лет. С 11 до 14 лет наблюдается увеличение медианного уровня цистатина С у мальчиков до 0,98 мг/л и его снижение у девочек до 0,86 мг/л. Эти изменения связаны с половым созреванием и ростом (у мальчиков) [175]. В ряде работ предложены нормы содержания цистатина С в крови здоровых детей [145, 161]. A. Harmoinen и соавторы проанализировали биоматериал 58 недоношенных детей, 50 доношенных детей и 299 детей старшего возраста и выявили, что у недоношенных детей сывороточная концентрация цистатина С выше (в среднем 1,88 мг/л), чем у доношенных (в среднем 1,70 мг/л; p=0,0145) [76]. Референсный интервал концентраций цистатина С для недоношенных детей, рассчитанный непараметрически, составил 1,34–2,57 мг/л, а для доношенных – 1,36–2,23 мг/л [76]. Недостаточно изучено содержание цистатина С у недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела при рождении. В исследовании, где принимали участие только недоношенные дети, в первые сутки значения цистатина в сыворотке крови колебались от 1,25 до 2,84 мг/л, значительно снижаясь через 3 дня после начала жизни.

Уровни цистатина С и креатинина не зависели от пола, массы тела при рождении, уровня гемоглобина и степени гидратации. Показатели креатинина отрицательно коррелировали с гестационным возрастом (r=–0,25; p=0,009), обратное наблюдалось в отношении цистатина С. Значимая корреляция была обнаружена между уровнями цистатина С и креатинина на первый день жизни (r=0,21; p=0,031), но никакой связи не было обнаружено по образцам крови на третьи сутки (r=0,19; p=0,053) [32]. Авторами установлено, что концентрации цистатина С значительно снижались к третьему дню по сравнению с первым днём жизни (p<0,05) и не зависели от недели гестации, массы тела при рождении и состояния функции почек матери у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [133]. По сравнению с сывороточным креатинином и азотом мочевины крови уровень цистатина С не зависел от массы тела при рождении и гестационного возраста. Содержание цистатина С значительно снижалось по сравнению с первым днем жизни (p<0,05) [114].

Нужно учитывать, что при расчете СКФ по креатинину показатели СКФ могут быть занижены, поэтому цистатин С является адекватным маркером, показывающим функциональную способность почек у недоношенных новорожденных [77, 142]. Это положение было подтверждено Abitbol C.L. и соавторами, которые анализировали показатели СКФ 60 новорожденных (срок гестации <37 нед и 40 доношенных новорожденных). При этом было показано, что СКФ, определённая по уровню цистатина С, точно совпадает со значениями, которые рассчитывали по клиренсу инулина [30]. Считается, что преимуществами цистатина С для использования в неонатальной практике являются следующие его свойства:

1) белок не проникает через плаценту, в связи с чем его уровень можно достоверно определить отдельно у матери и плода [36];

2) его молекула не имеет интерференций с другими соединениями, то есть эндогенный уровень билирубина, кетоновых тел и гемоглобина не влияет на уровень цистатина С [159];

3) наличие воспалительных процессов, изменения пола, массы тела, возраста также не влияют на сывороточный уровень цистатина С [159].

Метаанализ, включавший 24 исследования с участием 1948 новорожденных, показал, что сывороточный уровень цистатина С был значительно увеличен у детей с ОПП, при этом чувствительность метода составила 85%, а специфичность – 61%. Была выявлена умеренная прогностическая значимость цистатина С в диагностике ОПП в течение первых 24 часов после поступления больных в стационар. Авторы пришли к выводу, что определение уровня цистатина С может быть альтернативой имеющимся методам выявления ОПП [119]. В связи с биохимическими особенностями анализ сывороточных уровней цистатина С является перспективным методом в диагностике ОПП у новорожденных [80]. Известно, что у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) повышен риск развития ОПП, в связи с чем необходимо выявление достоверного маркера, способного предсказывать ОПП у данной категории пациентов [164]. Так, Elmas A.T. и соавторы сравнивали уровень цистатина С в сыворотке крови новорожденных в возрасте 27-29 недель гестации (n=28) с РДС и детей референтной группы в возрасте 30-32 недель гестации (n=34) для изучения возможностей его использования в качестве предиктора ОПП. У новорожденных с РДС и ОПП уровень цистатина С был значительно выше, чем у новорожденных с РДС, но без ОПП, и новорожденных в контрольной группе на третьи сутки после родов. Уровень сывороточного цистатина С имел значимую связь с развитием ОПП у недоношенных с РДС, являясь независимым предиктором ОПП у данной группы детей [63]. Аналогичные данные представили El-Gammacy T.M. и соавторы при анализе 75 новорожденных, из которых у 50 был диагностирован РДС [62].

Цистатин С меньше зависит от других факторов, кроме функции почек (от воспаления, лихорадки и/или экзогенных агентов, мышечной массы, пола или возраста), чем креатинин. При легком поражении почек уровень цистатина С в сыворотке начинает увеличиваться за 24-48 часов до

увеличения уровня креатинина в сыворотке. Это раннее повышение уровня цистатина С в сыворотке крови при ОПП происходит до повышения уровня креатинина в сыворотке крови, что позволяет рассматривать цистатин С как «ранний биомаркер ОПП». Тем не менее, маркер ОПП цистатин С у недоношенных детей не в полной мере подходит, так как нарастает так же медленно, как и креатинин. А по результатам исследования цистатин С можно использовать в качестве скринингового биомаркера ОПП у новорожденных в критическом состоянии; тем не менее, он не превосходил сывороточный креатинин [80]. Таким образом, результаты о том, что повышение сывороточного уровня цистатина С диагностирует ОПП на 24-48 ч раньше, чем сывороточный креатинин, значительны. Однако следует иметь в виду, что сывороточный цистатин С не является специфическим маркером по отношению к типу ОПП, так как он выступает маркером нарушенной клубочковой фильтрации, но не тубулярной дисфункции.

Формулы для расчета цистатина С [147]:

Ларссон: 99.43 х (цистатин С (мг/л /l) $^{-1.587}$

Ле Бриккон: [(78) х 1/ цистатин С (мг/л)] + 4

Хоек: -4,32 + (80,35 х 1/ цистатин С (мг/л))

Грабб: 84.69 х (цистатин С (мг/л)$^{-1.168}$

Хотя существует несколько исследований, сравнивающих формулы на основе сывороточного креатинина и формулы на основе сывороточного цистатина С, нет исследований, сравнивающих различные формулы на основе сывороточного цистатина С друг с другом. Существует ряд исследований, сравнивающих различные формулы на основе цистатина С в сыворотке крови друг с другом у пациентов с трансплантацией почки, пациентов с циррозом печени и педиатрических пациентов с врожденным заболеванием почек или трансплантацией [66, 130, 169]. Исследование Грабба и соавт. [70], в котором приняли участие 451 пациент с врожденным заболеванием почек, показали более высокую точность формулы цистатина С по сравнению с формулой MDRD. Исследование проводилось с

использованием клиренса иогексола в качестве эталонного метода СКФ. В другом исследовании, опубликованном Hoek el al. [83], сравнивалась формула цистатина С с уравнением на основе сывороточного креатинина для оценки СКФ у пациентов с врожденным заболеванием почек. В этом исследовании авторы регулярно оценивали соотношение сывороточного креатинина (формула Кокрофта-Голта), формулу цистатина С и клиренс l25I-иоталамата (в качестве золотого стандарта для СКФ) у 93 взрослых пациентов с почечной недостаточностью с ХБП. Они обнаружили более высокую точность формулы сывороточного цистатина С по сравнению с формулой Кокрофта-Голта.

В исследовании Larsson и соавт. [98] были разработаны 2 различные формулы сывороточного цистатина С и проведено сравнение с клиренсом иогексола в качестве эталонного метода СКФ. В это исследование были включены 100 взрослых пациентов с различными заболеваниями почек, и авторы пришли к выводу, что формулы цистатина С представляют надежные данные о СКФ, основанные на однократном измерении концентрации цистатина С в сыворотке крови. При исследованиях функции почек концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови обычно преобразуют в их обратные значения для анализа. Концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови находятся в обратной зависимости от их клиренса. Следовательно, обратные значения креатинина и цистатина С могут быть использованы для расчета СКФ [100]. В исследовании Perkins и соавт. [128] авторы сообщили о более сильной взаимосвязи между взаимными значениями сывороточного цистатина С (100/сывороточный цистатин С) и измерениями СКФ (с использованием клиренса l25I-io-таламата) по сравнению с показателями, основанными на сывороточном креатинине (100/сывороточный креатинин или Формула Кокрофта-Голта) и СКФ. В этом исследовании авторы проспективно оценили СКФ у 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании Hojs R и соавт. [84], авторы сравнили различные

формулы на основе цистатина С в сыворотке крови с клиренсом ^{51}CrEDTA в популяции пациентов с ХБП. Результаты нашего исследования показывают, что наша формула цистатина С является надежным маркером СКФ у пациентов с ХБП. У 592 пациентов с различными стадиями ХБП были обнаружены сильные корреляции между золотым стандартом, т.е. клиренсом ^{51}CrEDTA, и различными формулами цистатина С. Однако сравнение коэффициентов корреляции показало более слабую корреляцию между формулой Грабба и клиренсом ^{51}CrEDTA, чем корреляции между золотым стандартом и другими формулами цистатина С.

В России определение данного показателя не является обязательным, тем не менее считается, что в некоторых случаях это может быть необходимо для уточнения диагноза и выбора тактики лечения недоношенных детей. Эта рекомендация имеет относительно высокий уровень доказательности – 1В [80]. Есть мнение, что при выборе формулы для определения рассчитанной скорости клубочковой фильтрации следует учитывать уровень и цистатина С, и креатинина [53]. При этом считается, что цистатин С достоверно отражает состояние почек у недоношенных даже при других сопутствующих формах патологии, например остеопении [94]. Несмотря на то, что анализ содержания цистатина С имеет перспективы для повсеместного использования, в России пока недостаточно работ, в которых предложены нормы, что обусловливает трудности внедрения данного диагностического маркера в клиническую практику.

Липокалин.

По современным данным, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) является наиболее чувствительным маркером ОПП [90, 150]. Впервые он был описан в 1993 году [93]. Липокалин синтезируется в разных органах и разных типах клеток, в том числе в эпителии почек [86], но выходит в плазму из вторичных гранул нейтрофилов, за что и получил название. Есть синонимы названия, появившиеся в процессе изучения, но наибольшую распространенность

получило именно это. Липокалин состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 178 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу 22 kDa. В нейтрофилах и в моче липокалин присутствует как мономер, с малым количеством димерной и тримерной формы. NGAL относится к белкам острой фазы, его наиболее важная функция – стимуляция пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь эпителиальных, и бактериостатическое [39]. Обнаружено, что повышение сывороточного уровня липокалина происходит за счет повышения его синтеза иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы и пищеварительного тракта в ответ на стресс, например инфекцию, воспаление [75], неопластической пролиферации, деградации тканей [2]. NGAL участвует в формировании эмбриональной почки – от перемещения клеток предшественников до окончания формирования всех отделов нефрона [73, 138].

При повреждениях почечной ткани повышается NGAL в почечной ткани, в плазме крови и в моче [112, 115, 137]. При ОПП липокалин из крови фильтруется в почках, таким образом как при физиологически здоровой (нормальной) почке в результате повреждения канальцевого эпителия, в проксимальных канальцах не реабсорбируется и синтезируется в эпителии дистального нефрона. В ряде публикаций повторяются конкретные степени повышения липокалина в крови и моче при ОПП: в 7-16 раз в сыворотке крови и в 25-1000 раз – в моче [110, 111, 113, 165]. По результатам исследований оказалось, что при ОПП липокалин синтезируется в тонких восходящих отделах петли Генле и собирательных трубках, однако повышение его в плазме при этом происходит за счет синтеза клетками других органов [35, 168].

NGAL наибольшую информативность показал на ранних сроках ОПП, когда еще не зафиксировано значимого нарастания креатинина: повышение его плазменного уровня позволяет предсказать развитие ОПП в ближайшие 48 часов и является показанием для заместительной терапии [72]. NGAL

может также быть использован в качестве прогностического маркера летальности [54, 60, 95]. Важным преимуществом NGAL является возможность его использования в качестве маркера ОПП при непочечных заболеваниях: при трансплантации печени [121], при кардиохирургических вмешательствах с применением аппаратов искусственного кровообращения, особенно у детей [110, 126]. В работе Mishral уровень NGAL в моче выше 50 мкг/л предложено считать критическим для прогнозирования ОПП у детей, перенесших сердечно-легочное шунтирование. После сердечно-легочного шунтирования сывороточный уровень NGAL у детей с развившимся ОПП повышался от 3,2 мкг/л до 61мкг/л через 2 часа после операции, в то время как уровень креатинина повышался только через 1-3 дня. Установлен пограничный уровень плазменного NGAL – 150 нг/мл, прогнозирующий ОПП после кардиохирургического вмешательства, а также его тяжесть и исход [58]. Метаанализ публикаций из 8 разных стран мира, включающий более 2 500 пациентов, позволил установить пограничные уровни NGAL в сыворотке крови и в моче для взрослых и детей для выявления ОПП [74].

У детей после сердечно-легочного шунтирования развитие ОПП отмечено у 51%, у которых через 2 часа уровень NGAL в моче повысился в 15 раз, а также коррелировал с тяжестью и длительностью ОПП, с необходимостью диализа и летальностью [38]. Подчеркивается, что особенно целесообразно использование определения NGAL в моче для выявления ОПП после сердечно-легочного шунтирования у пациентов с СКФ выше 90 мл/мин до операции [108]. При исследовании NGAL в моче обсуждаются механизмы его транспорта в нефроне [59, 120, 173]. Многие авторы отмечают преимущества исследования липокалина в моче перед исследованием сывороточного уровня [122]. Установлено прогностическое значение уровня NGAL в моче при ОПП у взрослых пациентов с политравмой [104]. У детей с гемолитико-уремическим синдромом установлены уровни NGAL в моче, характеризующие тяжесть почечного повреждения: показателем более тяжелого поражения, требующего проведения диализа, является уровень

NGAL в моче выше 200 нг/мл [158]. У детей в неонатальном периоде продемонстрирована корреляция уровня NGAL в моче с уровнем креатинина, мочевины в крови и с СКФ, рассчитанной по формуле Шварца. Эти же авторы установили, что определение NGAL в моче в динамике позволяет судить о степени тяжести ОПП и имеет прогностическое значение; критическим уровнем, определяющим развитие ОПП, предложено считать 150 нг/мл. У детей в отделениях интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких, установлено повышение NGAL в моче за двое суток до развития ОПП [174].

В настоящее время нет общепринятых норм для уровня липокалина в сыворотке крови и моче ни у взрослых, ни у детей (табл. 1.2). Приведенные нами уровни в таблице взяты из исследований, проведенных по разным поводам, в которых для сравнения были группы контроля: например, в исследованиях у пациентов в отделении интенсивной терапии группу наблюдения составили пациенты с ОПП, а контрольную – пациенты в этом же отделении без ОПП, что не делает их «здоровыми» [46].

Таблица 1.2. NGAL в сыворотке крови и в моче у взрослых и детей без заболеваний почек

	Взрослые	
Сыворотка крови	35,4 нг/мл	Belignano, et al., 2008
	21 нг/мл (средняя n=5)	Mori, et al., 2005
	76,34± 27,87 нг/мл	Malyszko, et al., 2008
Моча	22 нг/мл (n=10)	Mori, et al., 2005
	5.98±3.79 нг/мл	Malyszko, et al., 2008
	7,38±3,26 нг/мл (n=20) (без протеинурии)	Belignano, et al.., 2008
Сыворотка крови	Дети	
	80 нг/мл (55,5-85,5)	Wheeler, et al., 2008
	23 нг/мл (0,5-41,6) (1 мес. –17 лет)	Вознесенская Т.С., 2013
Моча	0.04-2.8 нг/мг креатинина (1 мес. – 17 лет)	Вознесенская Т.С., 2013
	16,6±3,24 нг/мл 14 сутки жизни – 13,64 ±2,45 нг/мл	Сафина А.И., Даминова М.А., 2012

В работе Сафиной и соавт. в отделении интенсивной терапии контрольную группу составили доношенные новорожденные без ОПП, находившиеся тоже в отделении интенсивной терапии (диагнозы не указаны). Поскольку изменения уровня NGAL в сыворотке и моче известны

при очень многих заболеваниях, в том числе непочечных, и спектр их расширяется, показатели в группах контроля можно отнести к нормальным весьма условно. Исследования, проведенные у детей, различаются возрастом обследованных пациентов – от раннего неонатального периода [16, 168] до обследования в группе от рождения до 17 лет. Т.С. Вознесенская отмечает отсутствие различий в зависимости от возраста [6]. Сведений о нормальных показателях NGAL в сыворотке крови и в моче у детей раннего возраста, в том числе первых месяцев жизни, в зависимости от степени доношенности мы не нашли. К этим комментариям следует присоединить различия в методах исследования NGAL, различия между разными лабораториями, связанными с разницей в применяемой аппаратуре. Еще большие различия касаются методов статистической обработки.

На уровень сывороточного NGAL влияют хронические заболевания почек, при этом уровень сывороточного липокалина коррелирует с уровнем креатинина, с концентрацией липокалина в моче, с гемоглобином, с гематокритом, с количеством лейкоцитов, с уровнем клубочковой фильтрации, с уровнями цистатина С. При хронических почечных заболеваниях у взрослых доказана связь NGAL с СКФ [105], обследованы пациенты с уровнем СКФ ниже 90 мл/мин, ниже 60 мл/мин, ниже 30 мл/мин. В другом исследовании у взрослых доказана прямая корреляция между сывороточным уровнем NGAL и его уровнем в моче, с сывороточным креатинином, а также обратная связь этих показателей со скоростью клубочковой фильтрации, корреляция с уровнем фильтрации оказалась более сильной для NGAL сыворотки и мочи, чем корреляция сывороточного уровня креатинина с уровнем фильтрации [46]. Сывороточный уровень NGAL оказался также прогностическим критерием прогрессирования: при исходном уровне NGAL в сыворотке выше 435 нг/мл заболевание прогрессирует быстрее, чем при исходном уровне ниже 435 нг/мл [46]. У взрослых пациентов с мембранозным и мембранопролиферативным гломерулонефритом установлена прямая корреляция между протеинурией и

NGAL в моче и обратная между NGAL в моче и СКФ [44].

NGAL является ранним чувствительным маркером диабетической нефропатии и ее прогрессирования [43, 170]. У детей при нефротическом синдроме сывороточный уровень NGAL выступает чувствительным показателем клубочковой фильтрации, а его повышение в моче отражает повреждение канальцев вследствие нефротоксичности медикаментов (циклоспорина А) [6]. У детей с разными хроническими заболеваниями почек повышение сывороточного уровня липокалина обнаружено только в группе со снижением СКФ ниже 90 мл/мин. Выявлена отрицательная корреляция между сывороточным уровнем липокалина и СКФ [122]. Связь с исходной клубочковой фильтрацией, рассчитанной по формуле Шварца, обнаружена у детей при исследовании другого нового биомаркера функции почек – цистатина С [24]. У детей с волчаночным нефритом динамическое определение NGAL в моче позволяет определить степень его активности [49, 81, 155]. У детей продемонстрированы возможности определения NGAL в моче как маркера инфекции мочевых путей [171]. Определение сывороточного уровня NGAL полезно у пациентов, находящихся на разных видах заместительной терапии, для представления об остаточной почечной функции и о степени дефицита железа, что для них актуально [45, 107].

Отдельным направлением является исследование NGAL у пациентов с трансплантированной почкой. Уровень NGAL в моче, измеренный с помощью автоматизированного лабораторного метода, достоверно предсказывал изменения значений рСКФ, наблюдаемые в течение следующего года, независимо от других предикторов. Хотя диагностическая точность NGAL мочи в прогнозировании снижения рСКФ была низкой (AUC 0,65 при анализе ROC-кривой), она была статистически значимой и существенно не отличалась от диагностической точности альбумина мочи. Более высокий исходный уровень NGAL также ассоциировался с персистирующей или нарастающей протеинурией в течение годичного наблюдения за исследуемыми пациентами [92]. Измерение NGAL в моче и

сыворотке у трансплантированных пациентов могут использоваться как маркеры нарушения функций трансплантата, помочь при отсроченной функции трансплантата и определении показаний к диализу [97, 106, 107].

NGAL оказался полезным для выявления нефротоксичности медикаментов [112]. У детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получавших циклоспорин, при динамическом наблюдении выявлено повышение NGAL в сыворотке крови и в моче [167], установлены уровни NGAL, свидетельствующие о нефротоксичности циклоспорина А [6]. Исследования NGAL в моче у пожилых пациентов с сердечной патологией и после оперативных вмешательств на сердце продемонстрировали возможности этого показателя для подтверждения безопасности лекарственных средств [41, 42].

NGAL оказался полезным при неренальных заболеваниях, например, при сердечной недостаточности и остром инфаркте миокарда [172]. При сердечной недостаточности уровень NGAL может быть показателем ее тяжести и предиктором летальности [55, 172]. Установлены уровни NGAL при неблагоприятном исходе инфаркта миокарда. NGAL может быть маркером преэклампсии у беременных [56, 57].

Обзор литературы представлен в статье [23].

Таким образом, NGAL, белок, принадлежащий к суперсемейству липокалина, первоначально обнаруженный в активированных нейтрофилах, экспрессируется несколькими типами клеток, включая почечные канальцы. Доказано, что увеличение продукции и высвобождения липокалина из канальцевых клеток в ответ на различные повреждения предсказывает ОПП, но его роль в выявлении функционального состояния почек в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста ребенка еще предстоит изучить. По этой причине он стал ценным неинвазивным биомаркером ОПП в клинической нефрологии.

Заключение к обзору литературы.

Итак, идеальным маркером СКФ должна быть эндогенная молекула,

которая, вырабатываясь с постоянной скоростью, выводится исключительно почками посредством свободной клубочковой фильтрации, не секретируясь ни канальцевыми клетками, ни реабсорбируясь в перитубулярный кровоток.

В рутинной клинической практике, как и в большинстве исследований, измерение концентрации креатинина в сыворотке крови в качестве косвенного метода оценки функции почек стало наиболее часто применяемым приближением к СКФ. Однако этот метод также ограничен из-за влияния ряда внепочечных факторов, включая мышечную массу и возраст человека, а также фактический метод измерения. Измерение клиренса креатинина с использованием 24-часового сбора мочи также используется для оценки СКФ, но надежность этого метода во многом зависит от точного и полного сбора мочи. Различные уравнения, основанные на сывороточном креатинине, были разработаны в попытке улучшить оценку СКФ по концентрации креатинина в сыворотке крови.

Недавно в качестве нового эндогенного маркера СКФ был предложен сывороточный цистатин С. Он свободно фильтруется через мембрану клубочка, реабсорбируется и метаболизируется в проксимальном канальце. Концентрация цистатина С в сыворотке крови не зависит от мышечной массы, пола или возраста, а также от воспаления, лихорадки и/или внешних факторов. Этот показатель также имеет ряд ограничений для применения в оценке функции почек, в том числе у детей. Было доказано, что увеличение продукции и высвобождения NGAL из канальцевых клеток в ответ на различные повреждения предсказывает ОПП, но его роль в выявлении функционального состояния почек в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста ребенка еще предстоит изучить.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности оценки функции почек у недоношенных детей, отсутствии консенсуса в отношении подходов к этой оценке и референсных значений уровня креатинина, цистатина С и СКФ, вычисленной на их основе, при разной степени недоношенности. Анализ отечественных и зарубежных публикаций свидетельствует, что

NGAL является маркером ОПП, как у взрослых [82], так и у детей, в том числе у детей раннего возраста. Основное преимущество NGAL – скорость его повышения в крови и моче по сравнению с другими маркерами функции почек, включая наиболее принятый в клинической практике креатинин. Тем не менее, в доступной нам литературе не обнаружены сведения о зависимости уровня креатинина, СКФ, рассчитанной на его основе, цистатина С, СКФ, рассчитанной на его основе, и липокалина от массы тела, а также об уровне NGAL у детей без заболеваний почек, родившихся недоношенными, о динамике этих биомаркеров в зависимости от возраста у недоношенных детей без заболеваний почек с учетом степени недоношенности и массы тела при рождении. Все вышесказанное обусловило проведение исследований в этом направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 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). Лабораторные исследования были проведены в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая лабораторией – к.м.н. Н.М. Алябьева).

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 12 от 16.10.2020).

Проведено продольное (лонгитудинальное) амбиспективное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке (схеме) 2.1.



Рисунок 2.1. 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 изменениями по биохимическому анализу 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. Причиной госпитализации у детей были ППП ЦНС.

Возраст детей составлял от 1 месяца до 3 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 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 (n=96), группа В – от 3 до 6 месяцев (n=85), группа С – от 6 до 12 месяцев (n=79), группа Се

объединенная группа, включающая детей от рождения до 12 месяцев (n=260), группа D – от 12 до 18 месяцев включительно (n=58).

Креатинин сыворотки крови определен энзиматическим методом на приборе Beckman Coulter [19], СКФ рассчитана по формуле Шварца:

$$СКФ = К \times L/Pcr,$$

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

Использовали коэффициенты 0,33 для недоношенных и 0,44 для доношенных [89] и формулу Шварца с единым коэффициентом 0,413 [18].

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. Дети госпитализировались с направляющим диагнозом ППП ЦНС. Возраст детей составлял от 1 месяца до 2 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.

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: < 28 недели гестации, >28-32 недели гестации включительно, >32-37 недели гестации включительно, >37 недели гестации.

Также дети были поделены на 5 групп в зависимости от возраста на момент поступления: группа A – до 3 месяцев (n=67), группа B – от 3 до 6 месяцев (n=45), группа C – от 6 до 12 месяцев (n=45), группа Ce – объединенная группа, включающая детей от рождения до 12 месяцев (n=157), группа D – от 12 до 18 месяцев включительно (n=45).

Креатинин сыворотки крови определен энзиматическим методом на приборе Beckman Coulter [19], СКФ рассчитана по формуле Шварца:

$$СКФ = К \times L/Pcr,$$

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

Использовали коэффициенты 0,33 для недоношенных и 0,44 для доношенных [89] и единый коэффициент Шварца 0,413 [18].

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)$^{-1.5837}$] [147].

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) [9].

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 [9].

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 [9].

ГЛАВА 3. КРЕАТИНИН КРОВИ И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1. Определение влияния массы тела при рождении, гестационного возраста на уровень креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе, у детей раннего возраста при ретроспективном анализе

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. (рис. 1) Уровень креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении (г)				
		Креатинин (мкмоль/л)				
		< 1000 (I)	1000–1500(II)	1500–2500(III)	> 2500 (IV)	
A	0-3 (n=96)	(n=9)	(n=6)	(n=26)	(n=54)	p>0.05
		32 [24;44]	32.3 [21.3;39.8]	38 [27.3;44.8]	37 [30.3;42.8]	
B	3-6 (n=85)	(n=20)	(n=17)	(n=13)	(n=34)	p_{I-II} = 0.046 p_{I-III}=0.001 p_{I-IV}<0.001 p_{II-III}=0.029 p_{II-IV}<0.001 p_{III-IV}=0.648
		20.5 [17.8;23.3]	24 [22;30]	34 [32;40]	37.5 [29;43.8]	
C	6-12 (n=79)	(n=25)	(n=15)	(n=10)	(n=27)	p_{I-IV}< .001 p_{II-IV}=0.001 p_{III-IV}= 0.012
		26 [22;29]	21 [19;26.5]	27 [24;29]	40 [31;45]	
Ce	0-12 (n=260)	(n =54)	(n =38)	(n = 49)	(n = 115)	p_{I-II}<0.001 p_{I-IV}< 0.001 p_{II-III}=0.001 p_{II-IV}<0.001
		24 [20;29]	24 [21;32]	34 [27;41]	37 [30;44]	
D	12-18 (n=58)	(n=23)	(n=19)	(n=8)	(n=11)	p>0.05
		29 [25.5;37.5]	28 [23.5;34]	28 [25.8; 34.3]	29 [19.5;45]	
	p	p_{A-B}=0.024 p_{B-C}=0.042 p_{B-D}< 0.001 $p_{Ce–D}$=0.013	p>0.05 $p_{Ce–D}$=0.054	p>0.05 $p_{Ce–D}$ =0.5	p>0.05 $p_{Ce–D}$=0.453	

У детей из группы А 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. 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. 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. Подтверждением зависимости креатинина крови от массы тела при рождении является коэффициент ранговой корреляции Спирмена, равный 0,351, p <0,001.

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от гестационного возраста при рождении представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. (рис. 2) Уровень креатинина крови в зависимости от гестационного возраста при рождении

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст (нед.)				
		Креатинин (мкмоль/л)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=96)	(n=13)	(n=10)	(n=20)	(n=52)	p>0.05
		35 [26;41]	30.5 [23.5;38.8]	38 [22.8;44.3]	38 [31;43.3]	
B	3-6 (n=85)	(n=24)	(n=20)	(n=11)	(n=29)	p_{I-IV}<0.001 p_{II-IV}<0.001 p_{III-IV}=0.003
		22 [18;27]	29.5 [22.5;33]	24 [22.5;26]	40 [34;45]	
C	6-12 (n=79)	(n=30)	(n=15)	(n=10)	(n=23)	p_{I-IV}<0.001 p_{II-IV}=0.039 p_{III-IV}=0.011
		23.5 [19.3;26.8]	27 [25.3;35.5]	29 [23.3;31]	42 [34.5;45]	
Ce	0-12 (n=260)	(n =67)	(n =45)	(n = 41)	(n = 104)	p_{I-III}=0.037 p_{I-IV}<0.001 p_{II-IV}<0.001 p_{III-IV}<0.001
		24 [20;30]	28 [23;36]	29 [22;40]	39 [33;44]	
D	12-18 (n=58)	(n=22)	(n=22)	(n=7)	(n=9)	p>0.05
		28 [25;33.5]	28 [26.3; 35]	29 [24.5; 45.5]	32 [20; 45]	
	p	p_{A-B}=0.039 p_{A-C}=0.039 p_{B-D}=0.022 p_{Ce-D}=0.045	p>0.05 p_{Ce-D}=0.165	p>0.05 p_{Ce-D}=0.8	p>0.05 p_{Ce-D}=0.4	

В возрасте до 3 месяцев различий в уровне креатинина крови в зависимости от гестационного возраста не выявлено. 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. Степень снижения уровня креатинина не зависела от степени недоношенности. В возрасте 6-12 месяцев уровень креатинина крови у недоношенных детей оставался сниженным, независимо от степени недоношенности, по сравнению с уровнем креатинина у доношенных. В объединенной группе детей в возрасте до года уровень креатинина крови снижен у всех недоношенных по сравнению с доношенными, 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. Подтверждением зависимости креатинина крови от гестационного возраста является коэффициент ранговой корреляции Спирмена равный 0,443, $p < 0,001$.

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 3.3.

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. У детей с ЭНМТ СКФ увеличивается с возрастом, в возрасте к году даже превысив величину СКФ у детей, рожденных с массой тела более 2500 г (различия значимы). 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 рождённых с ЭНМТ и ОНМТ, по сравнению с рожденными с массой тела выше 1500 г, но меньше 2500 г и нормальной массой тела. При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между СКФ и

массой тела при рождении отмечалась слабая отрицательная связь – -0,230, p<0,001

Таблица 3.3. (рис. 3) Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении (СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,413)

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении (г)				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м^2)				
		< 1000 (I)	1000–1500(II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	P
A	0-3 (n=96)	(n=9)	(n=7)	(n=26)	(n=64)	p_{I-II}=0.047 p_{I-IV}=0.012
		40.4 [33; 50.4]	79.5 [55.2;111]	53.7 [44.5;67.7]	77.6 [52.8;64.2]	
B	3-6 (n=85)	(n=20)	(n=17)	(n=14)	(n=34)	p>0.05
		77.9 [61.8;124]	81.9 [64.8; 103]	79.4 [50.3;87]	66.8 [61;78.8]	
C	6-12 (n=79)	(n=26)	(n=15)	(n=10)	(n=27)	p_{I-IV}=0.044
		99.7 [85.8;116]	116 [75.7; 139]	98.1 [75.8;116]	72.2 [65.7;95]	
Ce	0-12 (n=260)	(n=55)	(n=39)	(n=50)	(n=125)	p_{I-III}=0.030 p_{I-IV}=0.030 p_{II-III}=0.005 p_{II-IV}=0.003
		88.12 [60.7;114]	102 [63.4;120.7]	65.7 [49.6;87]	69 [59.7;80.2]	
D	12-18 (n=58)	(n=23)	(n=19)	(n=8)	(n=11)	p>0.05
		115 [82.5;129]	80.2 [71.4;123]	105 [57.5;119]	99.6 [63.7;163]	
	p	p_{A-B}=0.006 p_{A-C}=0.003 p_{Ce-D}=0.060	p>0.05 p_{Ce-D}=1	p>0.05 p_{Ce-D}=0.14	p>0.05 p_{Ce-D}=0.02	

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 3.4.

В возрасте до 3 месяцев наиболее низкий уровень СКФ 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). В объединённой группе детей (в возрасте от рождения до года включительно) подтверждено, что уровень СКФ был выше у рожденных до 28 недели гестации, чем у доношенных. При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между СКФ и гестационным возрастом наблюдалась слабая отрицательная связь – -0,296, p<0,001.

Таблица 3.4. (рис. 4) Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста (СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,413)

Группа	Возраст, месяцев	Гестационный возраст при рождении (недель)				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=96)	(n=13)	(n=10)	(n=21)	(n=52)	p>0.05
		46.6 [38.8;68.2]	58.5 [37.9;77.9]	57.1 [50.6;85.3]	63.4 [51.6;76.7]	
B	3-6 (n=85)	(n=24)	(n=21)	(n=11)	(n=29)	p>0.05
		78.2 [59.6;115]	76.6 [61.2;87.6]	94 [63.2;108]	67.3 [62.3;77.2]	
C	6-12 (n=79)	(n=28)	(n=15)	(n=10)	(n=24)	p_{I-IV}<0.001
		110 [92.8;127]	92.5 [66.4;107]	93.1 [72.9;123]	71.1 [64.6;91.4]	
Ce	0-12 (n=260)	(n=67)	(n=46)	(n=42)	(n=105)	p_{I-IV}=0.001
		91 [61;116.5]	77 [56.5;100.8]	74.15 [53;101.7]	68 [59;78.1]	
D	12-18 (n=58)	(n=22)	(n=22)	(n=7)	(n=9)	p>0.05
		115 [83.3;131]	86.3 [72.3;120]	66.3 [57.3;103]	107 [61.1;174]	
	p	p_{A-B}=0.017 p_{A-C}< 0.001 p_{A-D}< 0.001 p_{Ce-D}=0.015	p>0.05 p_{Ce-D}=0.067	p>0.05 p_{Ce-D}=0.8	p>0.05 p_{Ce-D}=0.07	

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 3.5.

При определении СКФ с использованием коэффициента 0,33 для недоношенных детей и 0,44 для доношенных подтверждается сниженная СКФ у рожденных с массой тела менее 1000 г и в сроки до 28 недель гестации в возрасте до 3 месяцев, увеличение СКФ у этой группы детей с возрастом, с достижением к возрасту до 6 месяцев уровня СКФ у рожденных с массой более 2500 г и в сроки более 37 недель (таблицы 3.5, 3.6). В отличие от СКФ, рассчитанной по формуле с использованием коэффициента 0,413, при использовании коэффициента 0,33 обнаружено снижение СКФ в возрасте до 3 месяцев в группе с массой тела менее 2500 г по сравнению с группой с массой тела более 2500 г. Кроме того, при использовании коэффициента 0,413, в группе детей с ЭНМТ СКФ к году превышает СКФ в

группе детей с массой более 2500 г, а при использовании коэффициента 0,33 СКФ у детей с ЭНМТ после 3 месяцев одинакова с СКФ у детей с массой тела более 2500 г. При исследовании влияния гестационного возраста СКФ, вычисленная с коэффициентом 0,413 с возрастом у детей с ЭНМТ, превысила СКФ у доношенных, а при использовании коэффициента 0,33 достигла уровня у доношенных. Результаты исследования СКФ в объединенной группе (от рождения до года включительно) подтверждают зависимость СКФ от массы тела при рождении и гестационного возраста. При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между СКФ и массой тела при рождении зафиксирована слабая отрицательная связь – -0,051, p=0.353.

Таблица 3.5. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении (СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,33 для рожденных с массой тела менее 2500 г и 0,44 для рожденных с массой тела более 2500 г)

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении (г)				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 1000 (I)	1000–1500(II)	1500–2500(III)	> 2500(IV)	P
A	0-3 (n=96)	(n=9)	(n=7)	(n=26)	(n=54)	p_{I-II}=0.047 p_{I-IV}<0.001 p_{III-IV}<0.001
		32.3 [26.4; 40.3]	63.6 [44.1;88.9]	44.1 [35.6;54.1]	63.4 [52.2; 76.1]	
B	3-6 (n=85)	(n=20)	(n=17)	(n=14)	(n=34)	p>0.05
		67.6 [50.4;98.9]	65.5 [51.8; 82]	63.5 [40.2; 69.6]	65.8 [60.4;77]	
C	6-12 (n=79)	(n=24)	(n=15)	(n=10)	(n=27)	p>0.05
		79.8 [68.6;92.8]	92.6 [60.6; 111]	78.5 [60.5; 92.5]	72.1 [64.6;84.9]	
Ce	0-12 (n=260)	(n=55)	(n=39)	(n=50)	(n=125)	p_{I-III}=0.018 p_{II-III}=0.004 p_{II-IV}=0.008
		72.7 [49.5;91.2]	81.7 [50.7;96.5]	52.6 [39.8;72.54]	67.34 [57;77.6]	
D	12-18 (n=58)	(n=23)	(n=18)	(n=8)	(n=11)	p>0.05
		92.5 [68.7;103]	64.1 [57.1; 98.3]	89.2 [46;104]	79.7 [60.5;163]	
	p	p_{A-B}=0.004 p_{A-C}=0.003 p_{A-D}<0.001 p_{Ce-D}=0.04	p>0.05 p_{Ce-D}=0.9	p>0.05 p_{Ce-D}=0.12	p>0.05 p_{Ce-D}=0.059	

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста (СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,33 для рожденных до 37 недели гестации и 0,44 для рожденных после 37 недели)

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст при рождении (нед.)				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=96)	(n=13)	(n=10)	(n=21)	(n=52)	p_{III-IV}=0.044
		37.3 [31.1;54.6]	46.8 [30.3;62.3]	45.7 [40.5;68.2]	63.4 [51.6;76.7]	
B	3-6 (n=85)	(n=24)	(n=21)	(n=11)	(n=29)	p>0.05
		65.6 [49.6;91.8]	61.3 [49;70.1]	75.2 [50.5;86.3]	67.3 [62.3;77.2]	
C	6-12 (n=79)	(n=30)	(n=15)	(n=10)	(n=24)	p>0.05
		87.7 [74.2;102]	74 [53.1;85.9]	74.5 [58.3;98.6]	71.1 [64.6;83.7]	
Ce	0-12 (n=260)	(n=67)	(n=46)	(n=42)	(n=105)	p=0.052
		73.7 [49.6;93]	61.5 [45.2;80.7]	59.2 [42.5;81.5]	67.73 [58.9;77]	
D	12-18 (n=58)	(n=22)	(n=22)	(n=7)	(n=9)	p>0.05
		92.5 [75.6;105]	69 [57.8;99.4]	53 [45.9;82.4]	107 [61.1;174]	
	p	p_{A-B}=0.009 p_{A-C}<0.001 p_{A-D}< .001 p_{Ce-D}=0.012	p>0.05 p_{Ce-D}=0.093	p>0.05 p_{Ce-D}=0.833	p>0.05 p_{Ce-D}=0.082	

При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между СКФ и гестационным возрастом слабая отрицательная связь – -0,113, p = 0.039.

Таким образом, при ретроспективном анализе 334 историй болезни, у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении креатинин крови в первом полугодии жизни и в возрасте до 1 года показал сниженный уровень концентрации по сравнению с таковым у доношенных детей.

3.2. Определение влияния 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) материалов крови от детей, которые находились в отделении с направляющим диагнозом ППП ЦНС. Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от

массы тела при рождении представлены в таблице 3.7. Из таблицы 3.7. 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.

Таблица 3.7. (рис. 5) Уровень креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении				
		Креатинин				
		< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=10)	(n=17)	0,069
		27,37 ± 7,33 (24,34 – 30,40)	36,08 ± 11,14 (29,91 – 42,24)	29,64 ± 10,83 (21,90 – 37,39)	33,77 ± 21,62 (22,66 – 44,89)	
B	3-6 (n=45)	(n=6)	(n=6)	(n=14)	(n=19)	p_{I-IV}=0,016
		20,26 ± 3,89 (16,18 – 24,34)	32,74 ± 11,98 (20,17 – 45,32)	26,26 ± 11,21 (19,79 – 32,73)	28,96 ± 9,07 (24,59 – 33,33)	
C	6-12 (n=45)	(n=8)	(n=11)	(n=12)	(n=14)	0,678
		25,41 ± 3,68 (22,34 – 28,49)	23,85 ± 7,80 (18,60 – 29,09)	23,58 ± 6,33 (19,56 – 27,6)	22,31 ± 3,93 (20,05 – 24,58)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=39)	(n=32)	(n=36)	(n=50)	0,168
		25,87 ± 6,70 (23,70 – 28,05)	31,25 ± 11,40 (27,14 – 35,36)	26,31 ± 9,75 (23,01 – 29,61)	28,74 ± 14,40 (24,64 – 32,83)	
D	12-18 (n=35)	(n=5)	(n=8)	(n=7)	(n=15)	0,635
		26,23 ± 6,67 (17,95 – 34,51)	27,14 ± 4,76 (23,16 – 31,11)	28,95 ± 9,56 (20,11 – 37,79)	31,21 ± 10,74 (25,26 – 37,16)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=9)	(n=7)	(n=23)	p_{I-IV}=0,029
		27,66 ± 5,96 (21,40 – 33,91)	25,93 ± 3,55 (23,21 – 28,66)	32,15 ± 6,09 (26,52 – 37,78)	25,37 ± 5,64 (22,93 – 27,81)	
	p	0,183	p_{A-C}=0,008	0,322	0,005	

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. У детей, рожденных с массой тела 1000-1500 г, достоверно креатинин крови снижался с возрастом. У детей, рожденных с массой тела более 2500 г, креатинин крови снижался с возрастом.

Результаты анализа уровня креатинина крови в зависимости от гестационного возраста при рождении представлены в таблице 3.8.

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. 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. В целом в возрасте до 1 года статистически подтвержденной является зависимость от гестационного возраста. 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). 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.

Таблица 3.8. (рис. 6) Уровень креатинина крови в зависимости от гестационного возраста при рождении

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст (нед.)				
		Креатинин (мкмоль/л)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=13)	(n=14)	p_{I-II} =0,009
		26,68 ± 7,09 (23,75 – 29,61)	37,16 ± 10,06 (31,58 – 42,73)	35,96 ± 19,44 (24,21 – 47,71)	28,86 ± 17,20 (18,93 – 38,79)	
B	3-6 (n=45)	(n=8)	(n=7)	(n=16)	(n=14)	p_{I-II} =0,012
		20,97 ± 4,25 (17,41 – 24,52)	35,95 ± 8,63 (27,97 – 43,93)	28,29 ± 12,15 (21,82 – 34,77)	25,99 ± 7,73 (21,53 – 30,45)	
C	6-12 (n=45)	(n=9)	(n=16)	(n=9)	(n=11)	0,384
		24,16 ± 4,16 (20,96 – 27,35)	24,67 ± 7,36 (20,75 – 28,59)	23,05 ± 6,37 (18,15 – 27,94)	21,95 ± 2,56 (20,23 – 23,67)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=42)	(n=38)	(n=38)	(n=39)	p_{I-II}=0,007
		25,05 ± 6,40 (23,06 – 27,05)	31,68 ± 10,45 (28,24 – 35,11)	29,67 ± 14,72 (24,84 – 34,51)	22,17 – 29,59 (22,17 – 29,59)	
D	12-18 (n=35)	(n=7)	(n=7)	(n=8)	(n=13)	0,266
		24,97 ± 6,02 (19,40 – 30,53)	28,18 ± 5,75 (22,87 – 33,50)	27,70 ± 7,55 (21,39 – 34,01)	32,72 ± 11,23 (25,94 – 39,51)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=11)	(n=10)	(n=18)	p_{III-IV}= 0,006
		27,10 ± 6,08 (20,72 – 33,48)	27,33 ± 4,30 (24,44 – 30,22)	31,22 ± 6,78 (26,37 – 36,06)	24,03 ± 4,47 (21,81 – 26,25)	
	p	0,207	p_{A-C}= 0,001 p_{A-E}= 0,019 p_{B-C}= 0,018	0,072	p_{C-D}= 0,033	

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9. (рис. 7) Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении (СКФ, рассчитана с использованием коэффициента 0,413)

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 1000 (I)	1000–1500(II)	1500–2500 (III)	> 2500(IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=10)	(n=17)	P_{I-IV}=0,034
		55 ± 20 (47 – 63)	48 ± 14 (40 – 56)	68 ± 28 (48 – 88)	83 ± 55 (55 – 111)	
B	3-6 (n=45)	(n=6)	(n=6)	(n=14)	(n=19)	0,527
		94 ± 21 (72 – 115)	67 ± 36 (30 – 104)	94 ± 62 (58 – 130)	78 ± 34 (62 – 94)	
C	6-12 (n=45)	(n=8)	(n=11)	(n=12)	(n=14)	0,375
		98 ± 13 (87 – 109)	112 ± 41 (85 – 140)	112 ± 35 (90 – 134)	122 ± 23 (109 – 136)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=39)	(n=32)	(n=36)	(n=50)	p_{I-IV}=0,020
		70 ± 27 (61 – 79)	74 ± 41 (59 – 89)	93 ± 48 (76 – 109)	92 ± 44 (80 – 105)	
D	12-18 (n=35)	(n=5)	(n=8)	(n=7)	(n=15)	0,635
		113 ± 24 (83 – 143)	98 ± 34 (69 – 127)	96 ± 31 (67 – 125)	93 ± 28 (77 – 108)	
E	> 18 мес	(n=6)	(n=9)	(n=7)	(n=23)	p_{III-IV}=0,032
		110 ± 43 (65 – 155)	127 ± 16 (115 – 140)	98 ± 22 (77 – 118)	132 ± 28 (120 – 144)	
	p	p_{A-D}=0,001 p_{A-B}=0,006 p_{A-C}=0,001 p_{A-E}=0,001	p_{A-D}=0,002 p_{A-C}=0,001 p_{A-E}= 0,001 p_{B-C}=0,026 p_{B-E}=0,002	0,217	p_{A-C}=0,025 p_{A-E}=0,001 p_{D-E}=0,011 p_{B-C}=0,005 p_{B-E}=0,001	

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). В целом в возрасте до 1 года СКФ у рожденных с ЭНМТ снижена по сравнению с СКФ у детей, рожденных с массой тела более 2500 г (доношенные). В группе детей больше 1,5 лет, рожденных с массой 1500-2500 г, СКФ остается сниженной по сравнению с СКФ у рожденных с массой более 2500 г. В группе с ЭНМТ скорость клубочковой фильтрации с возрастом нарастает. В группе с НМТ при рождении СКФ нарастает ко второму полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет. В группе детей, рожденных с массой тела более 2500 г (доношенных),

отмечается нарастание СКФ к первому полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет.

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. (рис. 8) Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста (СКФ, рассчитана с использованием коэффициента 0,413)

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст при рождении				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=13)	(n=14)	p_{I-II}= 0,024 p_{II-IV}=0,022
		58 ± 19 (50 – 65)	43 ± 12 (37 – 50)	62 ± 29 (44 – 79)	93 ± 55 (61 – 125)	
B	3-6 (n=45)	(n=8)	(n=7)	(n=16)	(n=14)	0,153
		96 ± 20 (79 – 113)	50 ± 18 (33 – 66)	88 ± 60 (56 – 120)	88 ± 35 (68 – 108)	
C	6-12 (n=45)	(n=9)	(n=16)	(n=9)	(n=11)	p_{I-II}=0,012
		101 ± 14 (90 – 112)	111 ± 40 (89 – 132)	117 ± 39 (87 – 147)	122 ± 10 (115 – 128)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=42)	(n=38)	(n=38)	(n=39)	p_{II-IV}=0,026 p_{I-IV}= 0,034
		74 ± 27 (66 – 83)	73 ± 43 (59 – 87)	86 ± 50 (69 – 102)	99 ± 41 (86 – 113)	
D	12-18 (n=35)	(n=7)	(n=7)	(n=8)	(n=13)	0,194
		118 ± 23 (97 – 140)	89 ± 39 (53 – 125)	96 ± 19 (80 – 112)	92 ± 29 (74 – 109)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=11)	(n=10)	(n=18)	0,065
		112 ± 43 (67 – 157)	121 ± 22 (106 – 135)	108 ± 30 (86 – 129)	136 ± 25 (124 – 148)	
	p	p_{A-D}=0,001 p_{A-B}=0,001 p_{A-C}=0,001 p_{A-E}=0,001	p_{A-C}=0,001 p_{A-E}=0,001 p_{B-C}=0,001 p_{B-E}=0,001	p_{A-C}=0,026	p_{B-C}=0,021 p_{B-E}=0,002 p_{C-D}=0,023 p_{D-E}=0,002	

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. Также отмечается, что у доношенных детей СКФ выше, чем у рожденных на 28-32 неделе. В группе детей, рожденных до 28 недели, скорость клубочковой фильтрации с возрастом нарастает. 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.

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от массы тела при рождении (СКФ, рассчитана с использованием коэффициента 0,33 для рожденных с массой тела менее 2500 г и 0,44 для рожденных с массой тела более 2500 г)

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 1000 (I)	1000–1500(II)	1500–2500 (III)	>2500 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=10)	(n=17)	p_{I-IV}=0,027 p_{II-IV}=0,015
		43 ± 14 (37 – 48)	38 ± 11 (32 – 45)	57 ± 27 (38 – 76)	90 ± 61 (59 – 121)	
B	3-6 (n=45)	(n=6)	(n=6)	(n=14)	(n=19)	0,447
		63 ± 34 (27 – 99)	54 ± 28 (24 – 83)	80 ± 51 (51 – 110)	81 ± 38 (63 – 99)	
C	6-12 (n=45)	(n=8)	(n=11)	(n=12)	(n=14)	p_{II-IV}=0,005 p_{III-IV}=0,003 p_{I-IV}=0,001
		78 ± 10 (70 – 87)	90 ± 33 (68 – 112)	89 ± 28 (72 – 107)	128 ± 27 (113 – 144)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=39)	(n=32)	(n=36)	(n=50)	p_{I-III}=0,014 p_{I-IV}=0,001 p_{II-IV}=0,001
		53 ± 23 (46 – 61)	59 ± 33 (47 – 71)	77 ± 39 (63 – 90)	97 ± 48 (83 – 111)	
D	12-18 (n=35)	(n=5)	(n=8)	(n=7)	(n=15)	0,256
		67 ± 47 (8 – 125)	78 ± 27 (55 – 101)	86 ± 24 (64 – 108)	97 ± 32 (80 – 115)	
E	> 18 мес	(n=6)	(n=9)	(n=7)	(n=23)	p_{I-IV}=0,005 p_{II-IV}=0,022 p_{III-IV}=0,004
		88 ± 34 (53 – 124)	102 ± 13 (92 – 112)	90 ± 30 (62 – 118)	136 ± 32 (122 – 150)	
	p	p_{A-C}=0,005 p_{A-E}=0,001	p_{A-D}=0,003 p_{A-C}=0,001 p_{A-E}=0,001 p_{B-C}=0,027 p_{B-E}=0,002	0,241	p_{A-E}=0,004 p_{D-E}=0,034 p_{B-C}=0,009 p_{B-E}=0,001	

В возрасте до 3 месяцев у детей, рожденных с ЭНМТ, СКФ снижена по сравнению с СКФ, у рожденных с массой более 2500 г (доношенных). В возрасте 6-12 месяцев у детей, рожденных с НМТ тела, СКФ ниже, чем у детей, рожденных с массой тела выше 2500 г (доношенных). В целом в возрасте до 1 года СКФ у рожденных с ЭНМТ и НМТ снижена по сравнению с СКФ у детей, рожденных с массой тела более 2500 г (доношенных). В группе детей с возрастом больше 1,5 лет, рожденных с массой 1500-2500 г,

СКФ остается сниженной по сравнению с рожденными с массой более 2500 г (доношенные). Из таблицы также следует, что в группе с ЭНМТ скорость клубочковой фильтрации при рождении низкая, нарастает ко второму полугодию. В группе с НМТ при рождении СКФ нарастает ко второму полугодию, снижается к 1,5 годам и нарастает после 1,5 лет. В группе детей, рожденных с массой тела более 2500 г (доношенных), отмечается нарастание СКФ к первому полугодию, снижение к 1,5 годам и нарастание после 1,5 лет.

Результаты анализа скорости клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от гестационного возраста (СКФ, рассчитана с использованием коэффициента 0,33 для рожденных до 37 недели гестации и 0,44 для рожденных после 37 недели)

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст при рождении, нед.				
		Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=13)	(n=14)	P_{I-II}= 0,038 P_{I-IV}= 0,017 P_{II-IV}= 0,005
		45 ± 14 (39 – 50)	34 ± 9 (29 – 40)	52 ± 26 (36 – 68)	102 ± 60 (67 – 136)	
B	3-6 (n=45)	(n=8)	(n=7)	(n=16)	(n=14)	P_{II-IV}=0,025
		68 ± 31 (42 – 94)	41 ± 14 (28 – 53)	76 ± 48 (50 – 102)	94 ± 37 (72 – 115)	
C	6-12 (n=45)	(n=9)	(n=16)	(n=9)	(n=11)	P_{I-IV}=0,003 P_{II-IV}=0,002
		81 ± 11 (72 – 90)	88 ± 32 (71 – 106)	101 ± 42 (68 – 133)	130 ± 10 (123 – 137)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=42)	(n=38)	(n=38)	(n=39)	p_{I-IV}= 0,001 p_{II-IV}= 0,001 p_{III-IV}= 0,008
		57 ± 23 (50 – 64)	58 ± 34 (47 – 70)	74 ± 43 (59 – 88)	107 ± 44 (92 – 121)	
D	12-18 (n=35)	(n=7)	(n=7)	(n=8)	(n=13)	0,308
		78 ± 43 (38 – 118)	71 ± 31 (42 – 100)	89 ± 21 (71 – 107)	98 ± 31 (79 – 116)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=11)	(n=10)	(n=18)	p_{I-IV}= 0,001 p_{II-IV}= 0,001 p_{III-IV}=0,001
		89 ± 34 (54 – 125)	96 ± 17 (85 – 108)	100 ± 30 (79 – 121)	145 ± 27 (132 – 158)	
	p	p_{A-D}=0,020 p_{A-C}=0,003 p_{A-E}=0,002	p_{A-C}= 0,001 p_{A-E}= 0,001 p_{B-C}= 0,001 p_{B-E}= 0,001	p_{A-C}=0,028 p_{A-E}=0,025	p_{B-C}=0,020 p_{B-E}=0,002 p_{C-D}=0,022 p_{D-E}=0,002	

В возрасте до 3 месяцев статистически подтвержденной является зависимость СКФ от гестационного возраста. Также отмечается, что у доношенных детей СКФ выше, чем у рожденных на 28-32 неделе. Во втором полугодии отмечается повышение СКФ в зависимости от степени недоношенности. Из таблицы также следует, что в группе рожденных до 28 недели скорость клубочковой фильтрации с возрастом нарастает. 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 гестации (доношенных), отмечается нарастание СКФ к первому полугодию, снижение к 1,5 годам и нарастание после 1,5 лет.

Обнаружено снижение уровня креатинина крови у недоношенных детей по сравнению с доношенными (группа сравнения) в первые 3-6 месяцев жизни, при этом не выявлено различий уровня креатинина в зависимости от степени недоношенности. Однако 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), тогда как при меньших степенях недоношенности (гестационный возраст более 28 недель) различий в уровне креатинина крови с доношенными детьми во втором полугодии первого года жизни уже не было. В возрасте после года и на втором году жизни уровень креатинина крови у недоношенных детей, независимо от гестационного возраста, также не отличался от уровня креатинина в крови доношенных детей. Полученный вывод подтверждается при анализе уровня креатинина крови в каждой группе, выделенной по гестационному возрасту, в зависимости от возраста на момент исследования: креатинин крови в группе детей, родившихся до 28 недели гестации, существенно снизился при обследовании в возрасте 3-6 месяцев по сравнению с возрастом до 3 месяцев.

Анализ СКФ, рассчитанной по формуле Шварца, не выявил статистически значимых различий между недоношенными и доношенными детьми, независимо от степени недоношенности. Однако в группе детей,

рожденных до 28 недели гестации, СКФ значимо увеличилась после трёхмесячного возраста к году и после года.

В возрасте до 3 месяцев нами не обнаружено, так же, как и при анализе влияния гестационного возраста, значимых различий в уровне креатинина крови в зависимости от массы тела при рождении. В возрасте 3-6 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. В возрасте после года уровень креатинина крови не зависит от массы тела при рождении.

У детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, уровень креатинина крови снижается в возрасте 3-6 месяцев по сравнению с возрастом до 3 месяцев, но после года повышается, достигая уровня у детей, родившихся с большей массой тела.

У детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, в возрасте до 3 месяцев уровень СКФ оказался ниже, чем у родившихся с массой больше 1000 г, но меньше 1500 г, и ниже, чем у родившихся с массой тела более 2500 г. Различия в уровне СКФ между родившимися с массой тела менее 1000 г и более 1000 г, но менее 1500 г, в этом возрасте оказались статистически не значимы. В возрасте старше 3 месяцев зависимости СКФ от массы тела при рождении в наших наблюдениях не выявлено. В группе родившихся с массой тела менее 1000 г уровень СКФ увеличился после 3 месяцев и дальше с увеличением возраста не отличался от уровня у родившихся с большей массой тела.

Наиболее заметные отличия состояния функции почек, оцененной по уровню креатинина и СКФ, 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 12 месяцев включительно.

Результаты, представленные в главе, опубликованы в статье [24].

Клинический пример

Мальчик Н., дата рождения 06.01.2020.

Впервые поступил в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

*Из анамнеза известно, ребенок от 7 беременности. Мать – носитель антител к токсоплазмозу, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу. Роды III преждевременные, дорожные, самостоятельные, на сроке 23-24 недели гестации. Положение плода головное. Масса при рождении 588 г, длина 29 см, окружность головы 20 см, окружность груди 19 см, оценка по шкале APGAR 2/5 баллов. Ребёнок доставлен скорой медицинской помощью в городскую клиническую больницу Республики Дагестан в пеленках с температурой 32.8*С. Методы оживления: экстренно переведен в ОРИТ, помещен в кювез, проведена интубация трахеи, ИВЛ. Состояние после рождения тяжелое в связи с РДС, дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой (синдром угнетения гипоксического генеза), ЭНМТ. В первые сутки жизни ухудшение состояния в связи с развитием судорожного синдрома, введен диазепам. Проведен курс профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР), введен эндотрахеально поракта́нт альфа. ИВЛ в течение 43 суток, затем в связи с улучшением состояния переведен на самостоятельное дыхание. В возрасте 2 месяцев выставлен диагноз: Бронхолегочная дисплазия, новая форма. Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние 3-4 ст. Анемия недоношенных (проведено 3 гемотрансфузии). Ретинопатия недоношенных, регресс. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Дыхательная недостаточность III степени (купирована). Судорожный синдром (купирован). Недоношенность 23 недели. Крайняя незрелость плода.*

Получал ингаляционную терапию курсами: ипратропия бромидом и фенотеролом, будесонидом, диуретическую терапию, массивную комбинированную антибиотикотерапию, противогрибковую терапию, противосудорожную терапию: диазепамом. Для коррекции анемии введение эритроцитарной массы, железа (III) гидроксида полимальтозат. Находился на парентеральном питании 2 месяца, далее энтеральное питание через назогастральный зонд. Выписан в возрасте 6 месяцев в детский дом.

После 6 месяцев до поступления в Центр не госпитализировался. В Центр поступил в возрасте 1 года (2021 г). При поступлении состояние тяжелое. Вес 8800 г, рост 65 см. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности, чистые от патологической сыпи. Задняя стенка глотки и небные дужки не гиперемированы, миндалины не увеличены, налетов, наложений нет. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания. Носовое дыхание свободное, отделяемого из носовых ходов нет. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких дыхание пуэрильное, симметричное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край мягкий, закруглен, селезенка не пальпируется. Стул самостоятельный, ежедневный, оформленный, регулярный. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурии нет. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. По данным ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, выявлены признаки диффузных изменений паренхимы почек.

***Клинический диагноз:** Детский церебральный паралич. Спастическая диплегия. Задержка речевого и психического развития.*

***Сопутствующий диагноз:** Бронхолегочная дисплазия, новая форма, ДН 1-0 степени. Ретинопатия недоношенных. Состояние после лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки (от 20.03.2020). Недоношенность 24 недели.*

Таблица 3.13. Динамика изменений по анализам и УЗИ почек и мочевого пузыря (клинический случай)

Показатели	Данные с места жительства	Госпитализация 02.2021 г (I)	Госпитализация 08.2022 г (II)
Креатинин	39	31	28
СКФ	48	66	80
ОАМ	без патологий	без патологий	без патологий
Цистатин С	-	1182	-
Липокалин	-	89	-
УЗИ почек и мочевого пузыря	нет данных	признаков нарушений нет	признаки диффузных изменений паренхимы почек

В представленном клиническом примере в возрасте 2 лет у ребенка возможен риск развития хронической болезни почек, причиной чего, вероятнее всего, послужила его недоношенность (23 недели), крайняя незрелость плода, а также проведение интенсивной терапии.

ГЛАВА 4. ЦИСТАТИН С И ЛИПОКАЛИН – ЭНДОГЕННЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

На следующем этапе исследования проводили оценку зависимости уровня липокалина и цистатина С в сыворотке крови от массы тела при рождении и гестационного возраста у недоношенных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет включительно. Кроме этого, проведен расчёт СКФ на основе уровня цистатина С.

Показатели уровня цистатина С в сыворотке крови в зависимости от гестационного возраста представлены в таблице 4.1.

По результатам статистической обработки уровень цистатина С в крови у доношенных детей имеет более высокие значения в первом полугодии жизни, что может свидетельствовать о снижении функции почек. Начиная со второго полугодия жизни уровень цистатина С в крови понижается и остается стабильным после полутора лет. Уровень цистатина С в крови у недоношенных имеет более высокие значения в первом полугодии жизни, снижается к году-полутора годам, зависит от степени недоношенности: у глубоконедоношенных, рожденных до 28 недели гестации, уровень цистатина С остается выше, чем у доношенных, и после полутора лет.

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.

Таблица 4.1. (рис. 9) Показатели уровня цистатина С в сыворотке крови в зависимости от гестационного возраста

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст при рождении, нед.				P
		Цистатин С (нг/мл)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=13)	(n=14)	0,646
		1339,03 ± 407,75 (1170,72 -1507,34)	1448,19 ± 504,48 (1168,82-1727,56)	1356,92 ± 409,28 (1109,59-1604,24)	1540,06 ± 699,50 (1136,18-1943,94)	
B	3-6 (n=45)	(n=8)	(n=7)	(n=16)	(n=14)	0,328
		1300,80 ± 305,02 (1045,80- 1555,80)	1279,91 ± 287,24 (1014,26-1545,57)	1543,91 ± 582,50 (1233,52-1854,30)	1668,03 ± 694,15 (1267,24-2068,8)	
C	6-12 (n=45)	(n=9)	(n=16)	(n=9)	(n=11)	0,513
		1149,52 ± 498,12 (766,63 – 1532,40)	940,84 ± 176,43 (846,82 – 1034,85)	1096,48 ± 466,83 (737,65 – 1455,32)	936,18 ± 216,01 (791,06 – 1081,2)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=42)	(n=38)	(n=38)	(n=39)	0,251
		1291,14 ± 409,19 (1163,62- 1418,65)	1203,57 ± 421,31 (1065,09-1342,05)	1373,97 ± 519,93 (1203,07-1544,86)	1415,67 ± 663,50 (1200,59-1630,75)	
D	12-18 (n=35)	(n=7)	(n=7)	(n=8)	(n=13)	0,412
		856,82 ± 307,73 (572,22 – 1141,43)	1133,63 ± 529,67 (643,77 – 1623,49)	1243,44 ± 458,02 (860,53 – 1626,36)	1086,62 ± 444,45 (818,04 – 1355,20)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=11)	(n=10)	(n=18)	pI-IV = 0,015
		1567,52 ± 1044,28 (471,61 – 2663,43)	1012,15 ± 732,50 (520,05 – 1504,25)	809,39 ± 295,26 (598,17 – 1020,60)	741,27 ± 251,68 (616,12 – 866,43)	
	P	0,115	$p_{A-C} = 0,036$	$p_{B-E} = 0,003$	$p_{A-E} = 0,007$ $p_{B-C} = 0,014$ $p_{B-E} = 0,002$	

Показатели уровня цистатина С в сыворотке крови в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.3. (рис. 10) Показатели уровня цистатина С в сыворотке крови в зависимости от массы тела при рождении

Группа	Возраст, мес.	МТ при рождении, г				P
		Цистатин С (нг/мл)				
		< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=10)	(n=17)	0,841
		1386,03 ± 460,40 (1195,98- 1576,07)	1342,70 ± 417,30 (1111,61-1573,80)	1414,40 ± 474,92 (1074,67-1754,14)	1497,89 ± 641,11 (1168,26-1827,52)	
B	3-6 (n=45)	(n=6)	(n=6)	(n=14)	(n=19)	0,192
		1305,82 ± 366,73 (920,96 – 1690,68)	1275,48 ± 263,65 (998,79-1552,17)	1399,13 ± 431,09 (1150,23-1648,03)	1702,38 ± 695,11 (1367,34-2037,41)	
C	6-12 (n=45)	(n=8)	(n=11)	(n=12)	(n=14)	0,708
		973,81 ± 260,43 (756,08 – 1191,53)	1086,63 ± 456,79 (779,76-1393,51)	1054,45 ± 319,45 (851,48 – 1257,42)	940,61 ± 302,65 (765,86 – 1115,35)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=39)	(n=32)	(n=36)	(n=50)	0,261
		1289,13 ± 437,29 (1147,38- 1430,88)	1242,07 ± 413,34 (1093,05-1391,10)	1288,48 ± 432,78 (1142,05-1434,91)	1419,56 ± 659,31 (1232,18-1606,93)	
D	12-18 (n=35)	(n=5)	(n=8)	(n=7)	(n=15)	0,624
		859,36 ± 374,34 (394,56 – 1324,17)	1165,01 ± 472,77 (769,76-1560,25)	1174,70 ± 499,47 (712,76 – 1636,64)	1077,80 ± 438,14 (835,17 – 1320,43)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=9)	(n=7)	(n=23)	p_{I-III} = 0,028 p_{I-IV} = 0,005
		1654,83 ± 970,04 (636,84 – 2672,82)	989,10 ± 816,20 (361,7-1616,49)	776,54 ± 251,53 (543,91 – 1009,16)	769,95 ± 271,97 (652,34 – 887,56)	
	P	0,42	0,453	p_{A-E}= 0,021 p_{B-E} = 0,015	p_{A-C}=0,030 p_{A-E}=0,002 p_{B-C}=0,002 p_{B-D}=0,025 p_{B-E}=0,001	

У недоношенных, рожденных с пониженной массой тела, уровень цистатина С достигает уровня доношенных только к 1,5 годам. У рожденных

с очень низкой и экстремально низкой массой тела уровень цистатина С в крови повышен по сравнению с уровнем цистатина С у доношенных и после 1,5 лет.

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. У детей, родившихся с массой тела менее 2500 г (недоношенных), уровень цистатина С в крови также имеет более высокие показатели, снижаясь в возрасте более 1,5 лет у детей, родившихся с массой тела менее 2500 г, но более 1500 г. У детей, родившихся с массой тела менее 1500 г (с очень низкой и экстремально низкой массой тела), снижения уровня цистатина С не происходит и к 1,5 годам жизни.

Показатели уровня СКФ, рассчитанной на основе сывороточной концентрации цистатина С по формуле Ларссона в зависимости от гестационного возраста, представлены в таблице 4.3.

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, продолжает увеличиваться на втором году жизни, с максимальным уровнем СКФ у детей в возрасте больше 1,5 лет. 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. У детей, родившихся после 37 недели гестации (доношенных), СКФ, сниженная в первом полугодии жизни, начинает увеличиваться со второго полугодия жизни, к концу первого года жизни

достигает величины СКФ у взрослых, достигнув максимальных значений в возрасте после 1,5 лет.

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. СКФ у родившихся после 32 недели гестации (небольшая степень недоношенности) и после 28 недели гестации (умеренная недоношенность) максимальные значения СКФ достигались после 1,5 лет. 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.

Таблица 4.3. (рис. 11) Показатели уровня скорости СКФ, рассчитанной на основе сывороточной концентрации цистатина С по формуле Ларссона в зависимости от гестационного возраста

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст при рождении				
		СКФ по Цистатину С(мл/мин/1,73)				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=13)	(n=14)	0,969
		78 ± 48 (58 – 98)	78 ± 78 (35 – 121)	73 ± 34 (52 – 93)	70 ± 43 (45 – 95)	
B	3-6 (n=45)	(n=8)	(n=7)	(n=16)	(n=14)	0,864
		72 ± 24 (52 – 92)	74 ± 30 (46 – 103)	63 ± 29 (47 – 78)	64 ± 51 (34 – 93)	
C	6-12 (n=45)	(n=9)	(n=16)	(n=9)	(n=11)	0,918
		106 ± 59 (60 – 152)	117 ± 37 (98 – 137)	119 ± 73 (62 – 175)	122 ± 44 (92 – 152)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=42)	(n=38)	(n=38)	(n=39)	0,626
		83 ± 48 (68 – 98)	94 ± 58 (75 – 113)	79 ± 49 (63 – 95)	83 ± 52 (66 – 99)	
D	12-18 (n=35)	(n=7)	(n=7)	(n=8)	(n=13)	0,323
		159 ± 98 (68 – 249)	119 ± 78 (46 – 191)	89 ± 49 (49 – 130)	113 ± 61 (76 – 150)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=11)	(n=10)	(n=18)	0,1
		87 ± 69 (14 – 159)	150 ± 80 (96 – 204)	162 ± 109 (84 – 240)	194 ± 90 (149 – 238)	
	p	p_{A-D} = 0,017 p_{B-D} = 0,044	p_{A-E} = 0,049	p_{A-E}= 0,027 p_{B-E} = 0,006	p_{A-E}=0,001 p_{B-C}=0,041 p_{B-E}=0,001 p_{D-E}=0,043	

Показатели уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной на основе сывороточной концентрации цистатина С по

формуле Ларссона в зависимости от массы тела при рождении, представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. (рис. 12) Показатели уровня СКФ, рассчитанной на основе сывороточной концентрации цистатина С по формуле Ларссона в зависимости от массы тела при рождении

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении, г СКФ по Цистатину С (мл/мин/1,73)				
		< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25) 76 ± 49 (56 – 96)	(n=15) 83 ± 76 (41 – 125)	(n=10) 72 ± 39 (44 – 100)	(n=17) 70 ± 39 (50 – 90)	0,913
B	3-6 (n=45)	(n=6) 74 ± 32 (41 – 108)	(n=6) 73 ± 26 (46 – 101)	(n=14) 67 ± 24 (53 – 81)	(n=19) 61 ± 47 (39 – 84)	0,841
C	6-12 (n=45)	(n=8) 118 ± 52 (75 – 161)	(n=11) 111 ± 54 (75 – 147)	(n=12) 104 ± 40 (79 – 130)	(n=14) 130 ± 57 (97 – 163)	0,618
Ce	0-12 (n=157)	(n=39) 84 ± 49 (68 – 100)	(n=32) 91 ± 62 (68 – 113)	(n=36) 81 ± 37 (68 – 93)	(n=50) 83 ± 55 (68 – 99)	0,886
D	12-18 (n=35)	(n=5) 170 ± 118 (24 – 316)	(n=8) 100 ± 51 (57 – 143)	(n=7) 108 ± 75 (39 – 177)	(n=15) 115 ± 61 (81 – 148)	0,361
E	> 18 (n=45)	(n=6) 66 ± 39 (25 – 106)	(n=9) 165 ± 82 (102 – 228)	(n=7) 160 ± 114 (55 – 265)	(n=23) 186 ± 90 (148 – 225)	p_{I-IV} = 0,023
	p	p_{A-D} = 0,012 p_{D-E} = 0,030	p_{A-E}= 0,034	p_{A-E} = 0,027 p_{B-E} = 0,01	p_{A-C} = 0,022 p_{A-E} = 0,001 p_{B-C} = 0,009 p_{B-E} = 0,001	

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).

У детей, родившихся с нормальной массой тела (более 2500 г), СКФ,

сниженная в первом полугодии жизни, увеличивалась во втором полугодии жизни, достигнув максимальных значений после 1,5 лет. При небольшом и умеренном снижении массы тела при рождении (у детей, рожденных с массой тела менее 2500 г, но больше 1000 г), как и у рожденных с нормальной массой тела, СКФ, сниженная при рождении, растет с возрастом, достигнув максимальных значений после 1,5 лет. Группа рожденных с экстремально низкой массой тела отличалась от всех других: СКФ, сниженная при рождении, как и в других группах, увеличилась после года, но после 1,5 лет вновь снизилась, статистически значимо отличаясь от СКФ в группе рожденных с нормальной массой тела. В возрасте до 1,5 лет не было различий в уровне СКФ в зависимости от массы тела при рождении.

Результаты, представленные в главе, опубликованы в статье [25].

При исследовании липокалина статистически подтвержденной зависимости от массы тела на момент обследования детей выявлено не было (табл. 4.5).

Таблица 4.5. (рис. 13) Липокалин (NGAL) в сыворотке крови у детей раннего возраста родившихся с разной массой тела

Группа	Возраст, мес.	Масса тела при рождении, г				
		Липокалин				
		< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=10)	(n=17)	0,260
		37,50 ± 23,08 (27,97 –47,03)	52,94 ± 39,33 (31,16 – 74,72)	56,13 ± 28,69 (35,60 – 76,66)	48,29 ± 29,33 (33,21–63,3)	
B	3-6 (n=45)	(n=6)	(n=6)	(n=14)	(n=19)	0,624
		84,03±132,48 (-54,1-223,05)	67,15 ± 58,41 (5,85 – 128,45)	44,59 ± 25,32 (29,97 – 59,21)	56,58 ± 53,41 (30,84-82,33)	
C	6-12 (n=45)	(n=8)	(n=11)	(n=12)	(n=14)	0,237
		106,61±88,64 (32,51-180,71)	49,36 ± 37,71 (24,03 – 74,70)	67,12 ± 75,05 (19,44 – 114,81)	65,06 ± 35,06 (44,81-85,3)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=39)	(n=32)	(n=36)	(n=50)	0,985
		58,84 ± 70,52 (35,98– 81,7)	54,38 ± 41,82 (39,3 – 69,45)	55,31 ± 48,10 (39,03 – 71,58)	56,14 ± 41,22 (44,4–67,85)	
D	12-18 (n=35)	(n=5)	(n=8)	(n=7)	(n=15)	0,154
		31,02 ± 7,89 (21,22–40,82)	57,58 ± 33,11 (29,9–85,25)	36,04 ± 16,95 (20,37 – 51,71)	49,37 ± 22,65 (36,82–61,9)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=9)	(n=7)	(n=23)	0,184
		52,70 ± 16,28 (35,62– 69,78)	67,90 ± 40,20 (37–98,8)	48,85 ± 42,93 (9,15 – 88,56)	42,35 ± 20,58 (33,45–51,2)	
	p	p_{A-C}=0,046	0,818	0,604	0,356	

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 нет.

Показатели концентрации липокалина (NGAL) в сыворотке крови у детей раннего возраста без заболеваний почек в зависимости от гестационного возраста представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. (рис.14) Липокалин (NGAL) в сыворотке крови у детей раннего возраста без заболеваний почек в зависимости от гестационного возраста

Группа	Возраст, мес.	Гестационный возраст при рождении, нед.				
		Липокалин				
		< 28 (I)	28-32 (II)	32-37 (III)	> 37 (IV)	P
A	0-3 (n=67)	(n=25)	(n=15)	(n=13)	(n=14)	p_{I-II}=0,005
		33,97 ± 23,73 (24,18 – 43,77)	65,60 ± 36,56 (45,35 – 85,85)	45,59 ± 24,40 (30,84 – 60,33)	49,14 ± 28,23 (32,84 – 65,43)	
B	3-6 (n=45)	(n=8)	(n=7)	(n=16)	(n=14)	0,459
		87,51 ± 118,35 (-11,4 –186,45)	45,81 ± 27,52 (20,36 – 71,27)	59,66 ± 44,75 (35,81 – 83,51)	45,08 ± 46,89 (18,00 – 72,15)	
C	6-12 (n=45)	(n=9)	(n=16)	(n=9)	(n=11)	0,404
		100,37 ± 85,29 (34,81 – 165,93)	62,34 ± 69,52 (25,30 – 99,39)	58,17 ± 29,27 (35,67 – 80,66)	62,54 ± 37,87 (37,10 – 87,97)	
Ce	0-12 (n=157)	(n=42)	(n=38)	(n=38)	(n=39)	0,867
		58,40 ± 71,11 (36,24 – 80,56)	60,58 ± 51,39 (43,69 – 77,48)	54,49 ± 35,11 (42,95 – 66,03)	51,46 ± 38,14 (39,10 – 63,82)	
D	12-18 (n=35)	(n=7)	(n=7)	(n=8)	(n=13)	0,604
		41,40 ± 24,97 (18,30 – 64,50)	48,79 ± 33,93 (17,41 – 80,16)	38,06 ± 17,67 (23,29 – 52,84)	51,75 ± 22,20 (38,33 – 65,16)	
E	> 18 (n=45)	(n=6)	(n=11)	(n=10)	(n=18)	0,419
		59,25 ± 24,48 (33,56 – 84,94)	59,45 ± 36,28 (35,08 – 83,83)	46,36 ± 38,77 (18,63 – 74,09)	42,79 ± 19,79 (32,95 – 52,63)	
	p	p_{A-C}=0,045	0,873	0,552	0,565	

У детей, родившихся позже 37 недели гестации (полностью доношенных), нет различий в сывороточном уровне липокалина в

зависимости от возраста. У детей, родившихся до 37 недели гестации, но после 28 недели (с небольшой и умеренной степенью недоношенности), также нет различий в сывороточном уровне липокалина в зависимости от возраста. 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.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В исследовании были 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 (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Взаимосвязь массы тела на момент госпитализации с креатинином в разные возрастные периоды

	возрастные периоды после рождения	R	p
Креатинин - Масса тела на момент госпитализации	0-3 мес.	-0,304	**0,012**
	3-6 мес.	-0,557	**<0,001**
	6-12 мес.	0,095	0,535
	12-18 мес.	-0,171	0,326
	более 18 мес.	-0,025	0,869

В возрасте до 3 месяцев выявлена достоверная умеренная отрицательная связь между массой на момент госпитализации и креатинином. В возрастной группе от 3 месяцев до 6 месяцев выявлена

достоверная заметная отрицательная связь между массой на момент госпитализации и креатинином.

Взаимосвязь массы тела при рождении с цистатином С в разные возрастные периоды представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2. Взаимосвязь массы тела при рождении с цистатином С в разные возрастные периоды

	возрастные периоды после рождения	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**

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 (табл. 5.2).

Таблица 5.3. Взаимосвязь массы тела на момент госпитализации с цистатином С в разные возрастные периоды

	возрастные периоды после рождения	R	p
Цистатин С - Масса на момент госпитализации	0-3 мес.	-0,025	0,843
	3-6 мес.	-0,402	**0,006**
	6-12 мес.	-0,161	0,290
	12-18 мес.	-0,365	**0,031**
	более 18 мес.	-0,037	0,812

Отмечается умеренная отрицательная связь между массой на момент госпитализации и цистатином С в возрастных группах от 3 до 6 месяцев и от 12 месяцев до 18 месяцев. Во всех остальных возрастных группах связь отсутствовала.

Связь массы тела при рождении, массы тела на момент госпитализации и липокалина в разные возрастные периоды представлена в таблице 5.4.

При оценке корреляции между массой тела при рождении и липокалином связи не выявлено, а также не выявлена связь с массой тела на момент госпитализации.

Таблица 2. Взаимосвязь массы тела при рождении, массы тела на момент госпитализации с липокалином в разные возрастные периоды

Липокалин - Масса при рождении	Возраст жизни	R	p
	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
Липокалин - Масса на момент госпитализации	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	-0,005	0,969
	3-6 мес.	-0,267	0,076
	6-12 мес.	0,276	0,067
	12-18 мес.	0,224	0,197
	более 18 мес.	0,165	0,278

Зависимость креатинина, липокалина, цистатина С от гестационного возраста в разные возрастные периоды отражена в таблице 5.5.

Таблица 5.5. Взаимосвязь гестационного возраста с креатинином, липокалином, цистатином С в разные возрастные периоды

Креатинин – Гестационный возраст	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	0,013	0,915
	3-6 мес.	0,031	0,840
	6-12 мес.	-0,242	0,110
	12-18 мес.	0,227	0,190
	Более 18 мес.	-0,279	0,063
Цистатин С – Гестационный возраст	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	0,062	0,617
	3-6 мес.	0,168	0,270
	6-12 мес.	-0,079	0,608
	12-18 мес.	0,151	0,386
	Более 18 мес.	-0,366	**0,013**
Липокалин – Гестационный возраст	Возраст жизни	R	p
	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 связи гестационного возраста с показателями – креатинин, цистатин С и липокалин – связи между показателями не обнаружено. Однако в возрастной группе более 18 месяцев выявлена отрицательная корреляционная связь между гестационным возрастом и цистатином С.

Связь массы тела при рождении со скоростью клубочковой фильтрации с коэффициентами 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей и

единый коэффициент 0,413 в разные возрастные периоды отражены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. Связь массы тела при рождении со скоростью клубочковой фильтрации с коэффициентами 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей и единый коэффициент 0,413 в разные возрастные периоды

СКФ 0,33 – Масса тела при рождении	Возраст жизни	R	p
	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**
СКФ 0,413 – Масса тела при рождении	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	0,224	**0,068**
	3-6 мес.	-0,053	0,727
	6-12 мес.	0,169	0,268
	12-18 мес.	-0,126	0,470
	Более 18 мес.	0,313	**0,036**

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, посчитанная с коэффициентами 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей. Также выявлена достоверная заметная положительная связь в возрастной группе более 18 месяцев.

При оценке связи массы тела при рождении и СКФ, посчитанной с коэффициентом 0,413, связь отсутствовала.

Связь массы тела на момент госпитализации со скоростью клубочковой фильтрации, посчитанной с использованием коэффициентов 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей и с использованием единого коэффициента 0,413 в разные возрастные периоды, отражена в таблице 5.7.

При оценке связи между массой тела на момент госпитализации и СКФ (с использованием коэффициентов 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей и с единым коэффициентом 0,413), выявлена заметная положительная связь в возрастной группе до 3 месяцев, достоверная высокая положительная связь в возрастной группе от 3 до 6 месяцев и заметная положительная связь в возрастной группе от 12 до 18 месяцев.

Таблица 5.7. Взаимосвязь массы тела на момент госпитализации со скоростью клубочковой фильтрации, посчитанной с использованием коэффициентов 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей и с использованием единого коэффициента 0,413 в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	R	p
СКФ (0,33) - Масса тела на момент госпитализации	0-3 мес.	0,601	< **0,001**
	3-6 мес.	0,734	< **0,001**
	6-12 мес.	0,036	0,814
	12-18 мес.	0,619	< **0,001**
	более 18 мес.	0,202	0,182
	Возраст жизни	R	p
СКФ (0,413) - Масса тела на момент госпитализации	0-3 мес.	0,523	< **0,001**
	3-6 мес.	0,705	< **0,001**
	6-12 мес.	0,044	0,776
	12-18 мес.	0,528	**0,001**
	более 18 мес.	0,119	0,438

Связь СКФ, рассчитанной по цистатину С и массой тела при рождении в разные возрастные периоды представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8. Взаимосвязь 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**

При оценке связи массы тела при рождении и СКФ, рассчитанной по цистатину С, выявлена умеренная положительная связь в возрастной группе более 18 месяцев (табл. 5.9).

Таблица 5.9. Взаимосвязь массы тела на момент госпитализации со СКФ, рассчитанной по цистатину С в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	R	p
СКФ по цистатину С -Масса тела на момент госпитализации	0-3 мес.	0,024	0,849
	3-6 мес.	0,402	**0,006**
	6-12 мес.	0,161	0,290
	12-18 мес.	0,365	**0,031**
	более 18 мес.	0,085	0,581

В возрастных группах от 3 до 6 месяцев, от 12 до 18 месяцев выявлена умеренная положительная связь между массой тела на момент госпитализации и цистатином С.

Взаимосвязь гестационного возраста со скоростью клубочковой фильтрации с коэффицентами 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей в разные возрастные периоды представлена в таблице 5.10.

Таблица 5.10. Взаимосвязь гестационного возраста со скоростью клубочковой фильтрации с коэффициентами 0,33 и 0,44 для недоношенных и доношенных детей в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	R	p
СКФ 0,33 – 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**

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

Взаимосвязь гестационного возраста со СКФ, рассчитанной по цистатину С в разные возрастные периоды, представлена в таблице 5.11.

Таблица 5.11. Взаимосвязь гестационного возраста со СКФ, рассчитанной по цистатину С в разные возрастные периоды

	Возраст жизни	R	p
СКФ по цистатину С – Гестационный возраст	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 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.

Данные таблицы 5.12, показывают, что связь менялась с возрастом как в отношении ее наличия или отсутствия, так и в отношении конкретных показателей.

Таблица 5.12 Связь между использованными методами оценки функции почек

Креатинин – Цистатин С сыворотки крови	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	0,156	0,209
	3-6 мес.	0,465	**0,001**
	6-12 мес.	0,035	0,821
	12-18 мес.	0,401	**0,017**
	Более 18 мес.	0,272	0,070
Креатинин – Липокалин сыворотки крови	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	0,265	**0,030**
	3-6 мес.	0,241	0,111
	6-12 мес.	-0,085	0,577
	12-18 мес.	0,066	0,705
	Более 18 мес.	0,070	0,650
Цистатин С – Липокалин сыворотки крови	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	-0,010	0,935
	3-6 мес.	0,029	0,848
	6-12 мес.	-0,164	0,283
	12-18 мес.	-0,054	0,759
	Более 18 мес.	-0,016	0,919
СКФ по креатинину - СКФ по цистатину С	Возраст жизни	R	p
	0-3 мес.	0,065	0,600
	3-6 мес.	0,369	**0,013**
	6-12 мес.	0,157	0,304
	12-18 мес.	0,288	0,094
	Более 18 мес.	0,412	**0,005**

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).

Взаимосвязи цистатина С и липокалина от массы тела при рождении и гестационного возраста не обнаружено, а также отмечается отсутствие корреляции с теми или иными использованными показателями почечной функции.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

С начала XXI века неуклонно растет доля глубоконедоношенных детей среди рожденных живыми. Растет и актуальность изучения проблем, специфичных для этой группы пациентов, накапливается число наблюдений, растет продолжительность катамнеза [15]. На сегодня повышен интерес к изучению влияния недоношенности на функцию почек в течение жизни. В этой связи необходимо унифицировать методы функциональной оценки почечной функции у недоношенных и маловесных при рождении детей в периоде новорожденности и раннего возраста. Кроме того, корректная оценка почечной функции в неонатальном периоде необходима для своевременной диагностики ОПП, расчета доз препаратов, элиминирующихся почками [4, 127, 157].

На момент написания настоящей работы нет общепризнанного алгоритма оценки почечной функции у недоношенных, маловесных к сроку гестации детей. По накопленным данным, очевидны ограничения к использованию уровня креатинина для расчета СКФ в данной группе: параметр зависит от мышечной массы, зрелости нефронов, в раннем неонатальном периоде – от уровня креатинина матери. У недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении повышен риск ОПП и ХБП [17]. Однако получить точные оценки СКФ у доношенных и недоношенных детей было проблематично.

Креатинин сыворотки, традиционный биомаркер фильтрации, зависит от мышечной массы и почечной экскреции. Сравнение полученных результатов с имеющимися в литературе затруднено в связи с различием методов определения креатинина сыворотки крови (Jaffe или энзиматический) и коэффициентов при использовании формулы Шварца (0,33 или 0,413) [15].

В результате ретроспективного и проспективного исследования выявляли особенности функции почек у недоношенных детей в возрасте от 1

месяца до 3 лет включительно с учетом вариативности биомаркеров: креатинина крови, цистатина С, сывороточного липокалина, СКФ. Наиболее чувствительным и специфичным для оценки функции почек у детей раннего возраста по результатам проведенного статистического анализа данных были креатинин и СКФ, рассчитанная на его основе. Базируясь на полученных результатах, проведена оценка становления функции почек у недоношенных детей, включая группу глубоконедоношенных.

Оценка зависимости уровня креатинина от массы тела при рождении показала, что у детей, рожденных с массой тела менее 2500 г, креатинин крови в большей степени снижен в возрасте до года по сравнению с детьми, рожденными с массой тела более 2500 г, при этом более низкие показатели креатинина в возрасте до 6 месяцев связаны с более низкой массой тела при рождении, при этом наиболее низкие значения выявлены в группе детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Снижение уровня креатинина сыворотки крови у детей с низкой массой тела, вероятнее всего, можно объяснить недостаточностью его продукции в группе детей с более низкими показателями мышечной массы. Зависимость креатинина сыворотки крови от массы тела при рождении совпадает с зависимостью гестационного возраста: у всех недоношенных новорожденных уровень креатинина сыворотки имел более низкие по сравнению с доношенными в возрасте до 12 месяцев жизни детьми показатели.

Исследование и расчетная СКФ по формуле Шварца с применением коэффициента 0,413 СКФ в возрасте жизни до 3 месяцев оказалась сниженной, по сравнению с другими недоношенными и по сравнению с доношенными, только у детей, родившихся с массой тела менее 1000 г. У других недоношенных СКФ в этом возрасте не отличалась от СКФ доношенных. В возрасте 3-6 месяцев СКФ у рожденных с ЭМНТ увеличилась до уровня у остальных недоношенных и не отличалась от СКФ у доношенных. Но в возрасте после 6 месяцев до 1 года у рожденных с экстремально низкой массой тела СКФ превысила уровень СКФ в этом

возрасте у рожденных с массой тела более 2500 г и остается стабильной после 18 месяцев.

У рожденных до 28 недель гестации уровень СКФ, сниженный в возрасте до 3 месяцев жизни, повышается с возрастом, и к году превышает уровень СКФ у доношенных в этом возрасте. Клубочки меньше по количеству и менее развиты у недоношенных, чем у доношенных детей, и это различие может быть фактором риска почечной дисфункции в более позднем возрасте. Почки с меньшим количеством нефронов могут приводить к уменьшению площади поверхности фильтрации, что приводит к ограничению экскреции натрия, вызывая повышение артериального давления и снижение адаптационной способности почек. Более того, компенсаторные механизмы, включая гломерулярную гипертрофию и мезангиальную пролиферацию, могут привести к гиперфильтрации. Для подсчета СКФ мы использовали коэффициенты 0,413, предложенные Schwartz G.J. и соавторами [139] для детей независимо от возраста и пола, коэффициент общепринят в практической педиатрии в связи с введением IDMS метода определения креатинина крови. Наряду с коэффициентом 0,413, мы использовали коэффициенты 0,33 и 0,44, ранее предложенные для подсчета СКФ у недоношенных и доношенных детей раннего возраста в годы, когда для определения креатинина крови применялся метод Jaffe. Эти коэффициенты до сих пор используются для подсчета СКФ, независимо от метода определения креатинина крови [15]. Сравнение коэффициентов не входило в задачи нашего исследования. Важно, что в возрасте до 1 года при использовании всех трех коэффициентов у глубоконедоношенных детей СКФ оказалась выше, чем у доношенных детей.

У недоношенных детей с низкой массой тела срок гестации влияет на показатели сывороточного креатинина больше, чем масса тела при рождении на момент исследования, расчеты по формуле Шварца могут быть малоинформативны. Оказалось, что более высокая СКФ у детей после 6 месяцев может быть связана с наличием у них гиперфильтрации,

запускающийся в ответ на меньшее количество нефронов, сформировавшихся на момент рождения. Также у детей с экстремально низкой массой тела и низкой массой тела при рождении динамика почечной функции на протяжении первого года жизни диктует необходимость тщательного мониторинга СКФ и артериального давления в последующие возрастные периоды. Функция почек у детей при оценке по уровню креатинина крови и СКФ, рассчитанной на его основе, зависит от возраста жизни и степени недоношенности, массы тела при рождении, массы на момент госпитализации, гестационного возраста.

В исследовании была поставлена задача выявить наличие зависимости сывороточного цистатина С от возраста, массы тела, у детей раннего возраста без установленных заболеваний почек, при этом исследован не только уровень сывороточного цистатина С, но и СКФ, рассчитанная по формуле на его основе. Основным отличием наших исследований от имеющихся публикаций является выделение групп по степени недоношенности и дефициту массы тела при рождении. Установленное в наших исследованиях повышение сывороточного цистатина С у детей в возрасте до 3 месяцев и снижение к 12-18 месяцам согласуется с традиционными представлениями о низкой фильтрационной функции почек у новорожденных и постепенным ее повышением к 2 годам у доношенных детей. У недоношенных снижение уровня цистатина С происходит медленнее, чем у доношенных, и зависит от степени недоношенности: у родившихся ранее 28 недель гестации уровень цистатина С остается повышенным и после 18 месяцев. У недоношенных детей раннего возраста СКФ, рассчитанная по формуле на основе сывороточного цистатина С, снижена при рождении, не зависит от степени недоношенности, остаётся сниженной в первом полугодии жизни, начинает расти с возрастом, практически достигнув к году уровня фильтрации у взрослых.

Дети, рожденные до 28 недель, отличаются от рожденных на других сроках гестации: максимальные значения СКФ достигаются у них до 1,5 лет,

тогда как у рожденных на более поздних сроках гестации максимальные значения фильтрации достигаются после 1,5 лет. Более того, у рожденных до 28 недель гестации СКФ после 1,5 лет снижается. Кроме того, в возрасте после 1,5 лет СКФ у рожденных с массой тела менее 1000 г была ниже по сравнению с СКФ у рожденных с массой тела более 2500 г. Обнаруженные нами факты позволяют заключить, что у детей раннего возраста уровень цистатина С и СКФ рассчитанная на его основе зависят от возраста, на эти показатели у детей могут также повлиять глубокая недоношенность и очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении. Можно предположить, что динамика изменения СКФ с возрастом в группе, рожденных до 28 недели гестации и с экстремально низкой массой тела объясняется гиперфильтрацией после рождения, связанной с незрелостью и сниженным количеством нефронов, что приводит к нарушению функции почек уже после 2 лет. Известно, что теория гиперфильтрации является одним из основных механизмов прогрессирования ХБП, особенно в качестве фактора риска развития хронической болезни почек у взрослых, родившихся с низкой массой тела [14]. По изложенным выше причинам возможности сравнения полученных нами результатов с ранее опубликованными данными исследований ограничены. Тем не менее, исследования Frankfurt Joshua A. и соавторов [68] согласуются с нашими результатами: авторы по динамике уровня цистатина С крови и СКФ, рассчитанной по формуле на его основе, пришли к выводу, что недоношенные дети, рожденные с очень низкой массой тела, имеют сниженную функцию почек, возрастающую к 3 годам, но не достигают уровня у детей, рожденных с более высокой массой тела. Более того, сопоставления с динамикой АД у этих же детей позволили косвенно подтвердить гиперфильтрацию у глубоконедоношенных детей. Заметим, что взрослые пациенты со сниженной массой тела имеют повышение СКФ, рассчитанной по формуле на основе креатинина и цистатина С, по сравнению с измеренной СКФ [100].

Из имеющихся публикаций наиболее близкими к результатам нашего

исследования оказались исследования Harmoinen A. и соавторов [76], прежде всего в связи с отбором пациентов (обследовались дети без патологии почек, разных возрастных групп, в том числе раннего возраста, доношенные и недоношенные), использовались сравнимые лабораторные методы. Получены сопоставимые результаты о зависимости цистатина С у детей от возраста, о влиянии степени доношенности. В отличие от цитируемых авторов, нам удалось продемонстрировать зависимость цистатина С от массы тела при рождении и детализировать динамику уровня цистатина С на первом году жизни. Важно, что полученные нами результаты исследования цистатина С и СКФ на его основе подтверждают общепринятое представление о снижении функции почек у детей по сравнению со взрослыми, сложившееся при изучении СКФ как на основе цистатина С, так и при использовании других методов [67].

Сывороточный уровень NGAL у недоношенных в возрасте до 3 месяцев жизни зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении, после 3 месяцев жизни сывороточный уровень NGAL не зависит от возраста, гестационного возраста и массы тела при рождении. 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. Концентрация цистатина С в сыворотке крови у детей раннего возраста зависит от возраста жизни, гестационного возраста, массы тела при рождении.

Согласно полученным результатам, использованные методы оценки функции почек (креатинин, цистатин С, липокалин сыворотки крови, СКФ на основе креатинина, СКФ на основе цистатина С) имели различия по степени чувствительности и специфичности, а также по уровню зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста. У недоношенных с

экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в первом полугодии жизни и до 1 года снижен креатинин крови, что делает невалидными формулы для подсчёта СКФ на его основе у этих детей. Более целесообразным является использование показателя СКФ на основе цистатина С. Можно предположить, что потеря нефронов может уменьшить резервуар почечной функции, что, в свою очередь, сделает выживших недоношенных детей более уязвимыми к повреждениям, таким как истощение объема, травма, избыточный вес, гипертония. Однако ранние признаки легкой почечной недостаточности могут не обнаруживаться с помощью уровней общих биомаркеров в сыворотке крови и, следовательно, требуют комплексной оценки. Настоящее исследование показало, что преждевременные роды могут негативно влиять на функцию почек в долгосрочной перспективе, предположительно из-за снижения массы нефрона, вызванного инсультами в период нефрогенеза, которые могут быть не обнаружены с помощью обычно используемых отдельных лабораторных биомаркеров.

Заключение

В связи с тем, что в последнее десятилетие в условиях совершенствования технологий выхаживания глубоконедоношенных детей увеличилось их число, появилось и отдельное направление в педиатрии, заключающееся в изучении особенностей их развития, в том числе обсуждается вопрос о нормальных показателях работы разных органов и систем органов. Важно также, что в ряде исследований доказано влияние недоношенности не только на частоту ХБП у взрослых, но и на их социализацию и когнитивные способности. В настоящее время нет общепринятого представления о нормальных показателях функции почек у глубоконедоношенных детей. Объясняется это многими причинами, прежде всего разными методами оценки функции почек. В России функция почек у детей оценивается по креатинину крови и СКФ, рассчитанной по формуле Шварца. Новые биомаркеры (цистатин С крови, СКФ, рассчитанная на его

основе, NGAL) изучены мало.

Целью нашего исследования было оценить показатели функции почек в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении, при этом отдельная задача состояла в проведении сравнения примененных методов оценки функции почек.

Нашей задачей был анализ зависимости этих показателей, а также показателей функции почек, определяемых на основе диагностики уровня концентрации липокалина и цистатина С, от возраста ребенка, от гестационного возраста, от массы тела при рождении, от массы тела на момент госпитализации. В исследование включены дети без признаков заболеваний почек в анамнезе и в период обследования.

В результате проведенного исследования установлено: креатинин крови у недоношенных детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, в возрасте 3-12 месяцев снижен по сравнению с доношенными детьми. У детей, рожденных до 28 недель гестации, креатинин крови выше по сравнению с уровнем креатинина в возрасте после 3 месяцев в той же группе. У всех недоношенных детей, независимо от степени недоношенности, уровень креатинина крови снижен по сравнению с доношенными детьми в возрасте 3-6 месяцев. В возрасте 6-12 месяцев сниженный по сравнению с доношенными уровень креатинина сохраняется только у рожденных ранее 28 недель гестации.

Следовательно, на уровень креатинина крови влияет возраст, в котором проведено исследование, а также срок гестации и масса тела при рождении. Недоношенные дети имеют более высокие значения SCr при рождении по сравнению с доношенными детьми в сочетании с более медленным снижением в течение первых 3-4 недель жизни. Это наблюдение, скорее всего, связано с канальцевой секрецией и реабсорбцией креатинина незрелыми клетками канальцев. Уровень креатинина в сыворотке зависит от массы тела, поэтому его использование в качестве неонатального почечного биомаркера может привести к высокой межиндивидуальной вариабельности

среди новорожденных из-за массы тела.

Масса тела при госпитализации влияет на креатинин и СКФ, рассчитанную на его основе, во все анализируемые возрастные периоды, кроме показателя детей в возрасте 6-12 месяцев. СКФ, рассчитанная на основе креатинина, в возрасте до 3 месяцев снижена у детей, рожденных с ЭНМТ по сравнению с доношенными детьми. В возрасте 3-6 месяцев не обнаружено значимых различий в СКФ в зависимости от массы тела при рождении. В возрасте 6-12 месяцев СКФ у детей, рожденных с массой тела ниже 2500 г, оказалась выше по сравнению с СКФ у детей, рожденных с массой тела выше 2500 г. В возрасте после года влияния массы тела и гестационного возраста на уровень СКФ не обнаружено. Следовательно, у детей в возрасте до года СКФ, рассчитанная на основе креатинина крови зависела от возраста на момент исследования, от массы тела при рождении, от гестационного возраста.

Цистатин С крови у детей в возрасте от рождения и до полутора лет зависит от возраста жизни, гестационного возраста, массы тела при рождении, от массы тела на момент обследования. СКФ, рассчитанная на основе цистатина С по формуле Ларссона, снижена у доношенных детей в первом полугодии жизни, достигает уровня СКФ у взрослых к году, максимальных значений после полутора лет. У недоношенных, рожденных с ЭНМТ, СКФ остается сниженной в возрасте после 1,5 лет. Следовательно, утверждение о независимости цистатина С от возраста жизни, гестационного возраста, массы тела при рождении, массы тела на момент исследования не распространяется на детей раннего возраста. Кроме того, цистатин С не был широко валидирован с инулином у новорожденных, и его предпочтительный метод измерения (нефелометрический тест) нуждается в улучшенной стандартизации.

Проведенные нами исследования уровня NGAL в крови у детей раннего возраста не выявили зависимости этого показателя от возраста жизни, гестационного возраста, массы тела при рождении, массы тела при

обследовании.

В связи с отсутствием в литературе сведений о нормальных показателях креатинина, СКФ, рассчитанной на его основе, цистатина С, СКФ, рассчитанной на его основе, NGAL в зависимости от возраста жизни, гестационного возраста, массы тела при рождении, массы тела при обследовании, полученные нами показатели рекомендуются для практического применения.

Полноценное сравнение полученных нами показателей с существующими в литературе практически невозможно в связи с различиями подходов (разница в делении по возрасту, по степени доношенности, причине госпитализации или отборе амбулаторных пациентов), различиями в лабораторных методах, оборудовании, методах статистической обработки, различиями в формулах при подсчете СКФ.

Оценка функции почек у новорожденных имеет первостепенное значение для прогнозирования дозировки препаратов, обеспечения безопасности медикаментозной терапии и раннего выявления острых повреждений почек. Однако крайняя уязвимость, уникальный состав тела, быстрый рост и созревание младенцев делают эту задачу довольно сложной. В связи с чем продолжение исследований мы видим в катамнестических наблюдениях за обследованными нами пациентами, а также в более широком внедрении в практику полученных результатов, особенно в отделениях патологии новорожденных, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей раннего возраста, в отделениях патологии раннего детского возраста, в решении вопроса о переводе пациента на заместительную почечную терапию. Есть необходимость расширить спектр заболеваний, при которых целесообразно использование цистатина С. Недоношенные дети, особенно глубоконедоношенные, нуждаются в разработке новых формул для расчёта СКФ. Уравнения, основанные на SCr, могут недооценивать СКФ в этой популяции, скорее всего, из-за крайне низких значений. Уравнения на основе цистатина С (самостоятельно или в

сочетании с другими биомаркерами), по-видимому, лучше подходят; однако они требуют дальнейшей валидации у детей в возрасте до 1 месяца.

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 расчёта 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина Г.А., Сафина А.И., Даминова М.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения. Вестник современной медицины. 2014;7(6):9-13.
2. Аборин С.В. Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных: клиническое значение, механизм развития, возможности ранней диагностики. Аспирантский вестник Поволжья. 2016;16(1-2):44-49.
3. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И. Ранняя диагностика острого повреждения почек у глубоконедоношенных новорожденных с использованием мочевого биомаркера NGAL. Наука и инновации в медицине. 2017;2(4): 47-52.
4. Ахмадеева Э.Н., А.Я. Васиулина, Н.Н. Крывкина. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(1):12-16.
5. Вельков В.В. NGAL – «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек. Клинико-лабораторный консилиум. 2011;2(38):90-100.
6. Вознесенская Т.С., Бершова Т.В., Сергеева Т.В. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим. Российский педиатрический журнал. 2013;5:20-24.
7. Даминова М.А, Сафина А.И, Сатрудников М.А., Хамзина Г.А. Морфофукциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(2):79-86.
8. Куликова Н.Ю., Т.В. Чаша, А.Н. Можаева, Г.Н. Кузьменко, О.Г. Ситникова. Ивановский НИИ материнства и детства. Ишемическая нефропатия у новорожденных, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование и ранняя диагностика. Здоровье ребенка. Неонатологія. 2010;2(23):104-107.

9. Наследов А.Д. Профессиональный статистический анализ данных. SPSS 19. СПб: Издательский дом «Питер». 2011;399,321

10. Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. Функциональное состояние почек недоношенных детей в неонатальном периоде. Педиатр. 2019;10(6): 19-25.

11. Папаян А.В.. Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология: Руководство. СПб: Питер. 2002;90-114,371-394.

12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. N 1687н « О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи ».

13. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика). М.: Медицина; 1977.

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

15. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(5):166-173.

16. Сафина А.И., Даминова М.А. Диагностическое значение определения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у новорожденных в критических состояниях. Педиатрия 2012;91(6):41-44.

17. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных. Практическая медицина. 2011;5(53):43-50.

18. Смирнов И.Е., Комарова Н.Л., Герасимова Н.П., Видюков В.И. Новая технология радионуклидной оценки функциональной активности почечной ткани у детей. Российский педиатрический журнал. 2014;17(5):30-33.

19. Смирнов И.Е., Хворостов И.Н., Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Зоркин С.Н. Радионуклидные исследования структурно-функционального

состояния почек при гидронефрозе у детей. Российский педиатрический журнал. 2013;3:7-13.

20. Сукало А.В., Ткаченко А.К. Некоторые вопросы нефрологии в неонатологии. Учебно-методическое пособие. 2002:30-37.

21. Уварова Е.В. Оценка функции почек и почечного кровотока у недоношенных новорожденных в период назначения лекарственных препаратов. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012;3:95-103.

22. Углева Т.Н., Алексеенко Л.А. Функция почек у новорожденных детей. Евразийский Союз Ученых. 2020;76(5):54-59.

23. Цинцадзе Б.Д. Цистатин С и липокалин – эндогенные маркёры клубочковой фильтрации у детей, родившихся недоношенными. Российский педиатрический журнал. 2022;25(3):206-2011.

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

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

26. Цыгина Е.Н., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Куприянова О.О., Сорокина Т.Е., Лукина О.Ф, Баканов М.И., Курлова А.В., Цыгин А.Н. Исследование безопасности неионных рентгеноконтрастных средств и их влияния на функциональные и метаболические показатели у детей с нефропатиями. Педиатрическая фармакология. 2010;7(2):78-82.

27. Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М., Сафина А.И., Зверев Д.В., Даминова М.А., Макулова А.И., Солдатова И.Г., Дегтярев Д.Н., Балашова Е.Н., Подуровская Ю.Л., Володин Н.Н. Острое повреждение почек у новорожденных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019;7(2):68-81.

28. Шафранская К.С., Кашталап В.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина-2, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в кардиологии (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2011;26(4):15-19.

29. Янин В.Л., Углева Т.Н., Петухова С.Н., Бактимиров Т.Р., Алексеенко Л.А., Хадиева Е.Д. Функциональная и морфологическая характеристика почек новорожденных с экстремально низкой массой тела. FORCIPE. 2020;3(3):5-12.

30. Abitbol C.L., Seeherunvong W., Galarza M.G., Katsoufis C., Francoeur D., Defreitas M., et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? Pediatr. 2014;164(5):1026-1031.

31. Abitobol C.L., Chabdar J., Rodriguez M.M., Berho M., Seeherunvong W., Freundlich M., Zilleruelo G. Obesity and preterm birth: additive risks in progression of kidney disease in children. Pediatr. Nephrol. 2009;24(7):490-493.

32. Armangil D., Yurdakök M., Canpolat F.E., Korkmaz A., Yiğit S., Gülsevin T. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. Pediatric Nephrology. 2008;23(11):2081-3.

33. Askenazi D.J., Ambalavian N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? Pediatric Nephrology. 2009;24:265-274.

34. Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G. Neonatology: Pathophysiology and Manadgement of Newborn.6 ed., Vol.2. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. 2005:1000-1009.

35. Bagshaw S.M., Bennett M., Haase M., et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase – associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. Intensive Care Medicine. 2010;36:452-461.

36. Bardallo Cruzado L., Pérez González E., Martínez Martos Z., Bermudo Guitarte C., Granero Asencio M., Luna Lagares S., et al. Serum cystatin

C levels in preterm newborns in our setting: Correlation with serum creatinine and preterm pathologies. Nefrologia. 2015;35(3):296-303.

37. Barrett A.J., Davies M.E., Grubb A. The place of human γ-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. Biochemical and Biophsical Reseach Communication. 1984;120(2):631-6.

38. Bennett M., Dent C.L., Ma Q., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. Clinical Journal of the American society of Nephrology. 2008;3(3):665-673.

39. Berger T., Togawa A., Duncan G.S., et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia – reperfusion injury. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2006; 103(6):1834-1839. https://doi.org/10.1073/pnas.0510847103

40. Bhatia J. Fluid and electrolyte management in very low birth weight neonate. Journal of Perinatology. 2006;26:19-21.

41. Boldt J., Brosch C., Ducke M., et al. Influence of volume therapy with a modern hydroxyethyl starch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin. Critical Care Medicine. 2007;35:2740-2746.

42. Boldt J., Brosch C.H., Rohm K., et al. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. British journal of Anaesthesia. 2008;100(4):457-464.

43. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. Kidney and Blood Pressure Research. 2009;32(2):91-8.

44. Bolignano D., Coppolino G., Campo S, Aloisi C., Nicocia G., Frisina N., Buemi M. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. Nephrology dialysis Transplantation. 2008;23:414-416.

45. Bolignano D., Coppolino G., Romeo A., et al. Neutrophil gelatinase-

associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. Nephrology dialysis Transplantation. 2009;24(11):3398-3403.

46. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., Campo S., Arena A., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. Kidney and Blood Pressure Research. 2008;31(4):255-258.

47. Branagan A., Costigan C.S., Stack M., Slagle C., Molloy E.J. Management of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. Frontiers in Pediatrics. 2022;10:867715. https://doi.org/10.3389/fped.2022.867715

48. Brodehl J, Gellissen K, Weber H-P: Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. Journal of Clinical Nephrology. 1982;17(4):163- 171.

49. Brunner H.I., Mueller M., Rutherford C., et al. Urinary NGAL as biomarker of nephritis in childhood-onset SLE. Arthritis and Rheumatology. 2006;54(8):2577-2584.

50. Cataldi L., Leone R., Moretti U., de Mitri B., Fanos V., Ruggeri L., Sabatino G., Torcasio F., Zanardo V., Attardo G., Riccobene F., Martano V., Benini D, Guzzolin L. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: case-control study. Archives of disease in Chilhood – Fetal and neonatal edition. 2005;90(6):514-519;

51. Charlton J.R., Boohaker L., Askenazi D., Brophy P.D., D-Angio C., Fuloria M., Gien J., Griffin R., Hingorani S., Ingraham S., Mian A., Ohls R.K., Rastogi Sh., Rhee Ch.J., Revenis M., Sarkar S., Smith A., Starr M., Kent A.L. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(2):184-195.

52. Chaturvedi S., Ng K.H., Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. Pediatric Nephrology. 2017;32(2):227-241.

53. Cho S.Y., Lee H.J., Suh J.T., Cho B.S., Suh J.S. Cystatin C creatinine ratio in pediatric kidney disease. Clinical and experimental nephrology. 2011;15(6):976-977.

54. Constantin J.M., Futier E., Perbetb S., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study. Journal Critical Care. 2010;25(1):176.

55. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2008;10(10):997-1000.

56. D-Anna R., Baviera G., Giordano D., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2010;89(2):275-278.

57. D-Anna R., Baviera G., Giordano D., et al. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2008;87(12):1370-1373.

58. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M., Barasch J. and Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. Critical Care. 2007;11(6):R127.

59. Devarajan P., Krawczeski C.D., Nguyen M.T., et al. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. American Journal of Kidney diseases. 2010;56(4):632-642.

60. Di Grande A., Giuffrida C., Carpinteri G., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department. European review for Medical and Pharmacological Sciences. 2009;13(3):197-200.

61. Duzova A., Bakkaloglu A., Kalyoncu M., Poyrazoglu Y., Delibas A., Ozkaya O., et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. Pediatric Nephrology. 2010;25(8):1453-1461.

62. El-Gammacy T.M., Shinkar D.M., Mohamed N.R., Al-Halag A.R.

Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. Scandinavian Journal Clinical Laboratory Investigation. 2018;78(5):352-357.

63. Elmas A.T., Tabel Y., Elmas O.N. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. Pediatric Nephrology. 2013;28(3):477-484.

64. Faa G., Gerosa C., Fanni D., Nemolato S., Locci A., Cabras T., et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2010;23(Suppl.3):129-33.

65. Fan L., Inker L.A., Rossert J., Froissart M., Rossing P., Mauer M., Levey A.S. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(6):1195-1203.

66. Filler G., Foster J., Acker A., et al: The Cock-croft-Gault formula should not be used in children. Kidney lnt. 2005;67:2321-2324

67. Finney H., Newman D.J., Gruber W., Merie P., Price C.P. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle – enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). Clinical Chemistry. 1997;43(6 Pt 1):1016-1022.

68. Frankfurt J.A., Duncan A.F., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1-3 years of age. Pediatr Nephrol. 2012;27(12):2285-2291.

69. Gibb D.M., Dalton N.R., Barratt M.T. Measurement of glomerular filtration rate in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Clinica Chimica Acta. 1989;182(2):131-139

70. Grubb A. Cystatin C is indispensable for evaluation of kidney disease. EJIFCC. 2017; 28(4):268-76.

71. Grubb A., Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. Proceedings of the

National Academy of Sciences. 1982;79(9):3024-7.

72. Gruz D.N., de Cal M., Garzotto F., et al. Plasma neutrophil galatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. Intensive Care. 2010;36(3):444-451.

73. Gwira J.A., Wei F., Ishibe S., Ueland J.M., Barasch J., Cantley L.G. Expression of neutrophil gelatinase associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(9):7875-7882.

74. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase- Fielitz A. NGAL. Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. Americal Journal of Kidney Diseases. 2009;54(6):1012-1024.

75. Haase M., Fielitz-Haase A., Bellomo R., et al. Sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a pilot double blind, randomized controlled trial. Critical care Medicine. 2009;37(1);39-47.

76. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M., Janas M., Kaila M., Kouri T. Reference Intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. Pediatric Nephrology. 2000;15(1-2):105-108.

77. Hasson D., Menon S., Gist K.M. Improving acute kidney injury diagnostic precision using biomarkers. Practical Laboratory Medicine. 2022;30:e00272.

78. Hellerstein S., Berenbom M., Alon U., Warady B. The renal clearance and infusion clearance of inulin are similar, but not identical. Kidney International. 1993;44(5):1058-1061.

79. Heo J.S. & Lee J.M. The long-term effect of preterm birth on renal function: a meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health 18, 2951 (2021).

80. Hidayati E.L., Utami M.D., Rohsiswatmo R., Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury incritically ill neonates. Pediatric Nephrology. 2021;36(1):181-186.

81. Hinze C.H., Suzuki M., Klein-Gitelman M., et al. Neutrophil

gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood – onset systemic lupus erythematosus disease activity. Arthritis Rheumatoid. 2009;60(9):2772- 2781.

82. Hirsch R., Dent C., Pfriem H., Allen J., Beekman R.H. 3rd, Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M., Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. Pediatric Nephrology. 2007;22(12):2089-2095.

83. Hoek Frans J., Frits A.W. Kemperman and Raymond T. Krediet, A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockroft and Gault formula for estimation of glomerular filtration rate. Nephrology Dialysis Transplantation. 2003;18(10):2024-2031

84. Hojs R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L. Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;114(2):c118-26.

85. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G., Venkatachalam M.A., Brenner B.M. (1981) Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Phys 241:F85–F93

86. Hraba-Renevey S., Turler H., Kress M., Salomon C., Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. Oncogene. 1989;4(5):601-608.

87. Hughson M., Farris A. B., Douglas-Denton R., Hoy W.E., Bertram J.F. Glomerular Number and Size in Autopsy Kidneys: The Relationship to Birth Weight. Kidney Int. 2003;63(6):2113-22.

88. Iacobelli S., Guignard J.P. Maturation of glomerular filtration rate in neonates and infants: an overview. Pediatric Nephrology. 2021; 36(6):1439-1446.

89. Jetton J.G, Guillet R., Askenazi D.J., Dill L., Jacobs J., Kent A.L., et al. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study. Frontiers in Pediatrics. 2016;19(4):68.

90. Jetton J.G., Askenazi D.J. Upgrade on acute kidney injury in the neonate. Current Opinion in Pediatrics. 2012;24(2):191-196.

91. Kandasamy Y., Smith R., Wright I.M. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. Pediatr. Critical Care Medicine. 2013;14(3):318-322.

92. Kielar M., Dumnicka P., Gala-Błądzińska A., Będkowska-Prokop A., Ignacak E., Maziarz B., Ceranowicz P., Kuśnierz-Cabala B. Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up. J Clin Med. 2020 Dec 25;10(1):43.

93. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelov H., Borregaard N.. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. Journal of Biological Chemistry. 1993;268(14):10425-10432.

94. Korkut S., Memur Ş., Halis H., Baştuğ O., Korkmaz L., Özdemir A., et al. A study of the relationship between cystatin C and metabolic bone disease in preterm infants. Journal Clinical Research Pediatric Endocrinology. 2018;10(2):119-24.

95. Kumpers P., Hafer C., Lukasz A., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. Critical Care. 2010;14(1):R9-129.

96. Kuo J., Akison L.K., Chatfield M.D., Trnka P., Moritz K.M. Serum and urinary biomarkers to predict acute kidney injury in premature infants: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. Journal of Nephrology. 2022;35(8):2001-2014. https://doi.org/10.1007/s40620-022-01307-y

97. Kusaka M., Kuroyanagi Y., Mori T., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. Cell Transplantation. 2008;17(1-2):129-134.

98. Larsson A., Palm M., Hansson L.-O., Axelsson O. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2010;89(7):939-944.

99. Levey A.S., Greene T., Schluchter M.D., Cleary P.A., Teschan P.E., Lorenz R.A., Molitch M.E., Mitch W.E., Siebert C., Hall P.M., Steffes M.W. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Journal of the American Society of Nephrology. 1993;4(5):1159-1171.

100. Levey A.S: Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney lnt 1990;38:167-184.

101. Lumbers E. R., et al. Programming of renal development and chronic disease in adult life. Front. Physiol. 2020;16(11):757.

102. Luyckx V.A., Shukha K., Brenner B.M. Low Nephron Number and Its Clinical Consequences. Rambam Maimonides Medical Journal. 2011;2(4):1-16.

103. Maklaszewska M., Korohoda P., Drozdz D., Zachwieja K., Tomasik T., Moczulska A., Korzeniecka-Kozerska A., Kwinta P. GFR values and selected renal urine biomarkers in preterm neonates with uncomplicated clinical course. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; 28(12):1657-1666.

104. Makris K., Markou N., Evodia E., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2009;47(1):79-82.

105. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Sitniewska E., Malyszko J.S., Poniatowski B. & Dobrzycki S. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Renal Function in Non-Diabetic Patients with Stage 2-4 chronic kidney disease. Renal Failure. 2008;30:625-628.

106. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a new and sensitive marker of kidney function in chronic kidney disease patients and renal allograft recipients. Transplantation Proceedings. 2009;41(1):158-161.

107. Malyszko J., Malyszko J.S., Koc-Zorawska E., et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Dialyzed Patients Is Related to Residual Renal Function, Type of Renal Replacement Therapy and Inflammation. Kidney and Blood Pressure Research. 2010;32(6):464-469.

108. Mellroy D.R., Wagener G., Lee H.T., et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;5(2):211-219.

109. Millisor V.E., Roberts J.K., Sun Y., Tang L., Vinay M., Daryani, D., et al. Derivation of new equations to estimate glomerular filtration rate in pediatric oncology patients. Pediatric Nephrology. 2017;32:1575-1584.

110. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q., Kelly C., Ruff S.M., Zahedi K., Shao M., Bean J., Mori K., Barasch J., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet. 2005;365(9466):1231-1238. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X

111. Mishra J., Ma Q., Kelly C., Mitsnefes M., Mori K., Barasch J., Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. Pediatric Nephrology. 2006;21(6):856-863.

112. Mishra J., Mori K., Ma Q., Kelly C., Yang J., Mitsnefes M., Barasch J., and Devarajan P. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(12):3073-3082.

113. Mishra J., et al. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(10):2534-2543.

114. Monzani A., Crespi I., Genoni G., Edefonti A., Montini G., Bellomo G., et al. Kidney-Detrimental factors and estimated glomerular filtration rate in preterm newborns: the role of nutrition. Nutrients. 2020;12(3):651.

115. Mori K., Lee T., Rapoport D., Drexler I.R., Fosrer K., Yang J., Schmidt-Ott K.M., Chen X., Li J.Y., Weiss S., Mishra J., Cheema F.H., Markowitz G., Suganami T., Sawai K., Mukoyama M., Kunis C., D-Agati V., Devarajan P., and Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia – reperfusion injury. Journal of Clinical Investigation.

2005;115(3):610-62.

116. Moritz K.M., Cullen-McEwen L.A. Kidney development and fetal programming. Early Life Origins of Health and Disease. 2006;573:130-144.

117. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J., et al.: Recommendations for improve ing serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 2006;52:5-18.

118. Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D. Acute kidney injury in the fetus and neonate. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(2):90-97.

119. Nakhjavan-Shahraki B., Yousefifard M., Ataei N., Baikpour M., Ataei F., Bazargani B., et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrology. 2017;18(1):120.

120. Nejat M., Jonathan V. Hill, John W. Pickering, Charles L. Edelstein, Prasad Devarajan and Zoltan H. Endre. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(Supple 3):96-103.

121. Niemann C.U., Walia A., Waldman J., et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Liver Transplantation. 2009;15(12):1852-1860.

122. Nishida M., Kawakatsu H., Okumura Y., et al. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases. Pediatrics International. 2010;52(4):563-568.

123. Odlind B., Hallgren R., Sohtell M., Lindstrom B. Is 125I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? Kidney International. 1985;27(1):9-16.

124. Otukesh H., Hoseini R., Rahimzadeh N., Hosseini S. Glomerular Function in Neonates. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2012;6(3):166-172.

125. Palatini P., Benetti E., Zanier A., et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. Nephron Clin Pract. 2009;113(4):c309-14.

126. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H., et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney International. 2006;70(1):199-203.-131.

127. Perazzo S., Revenis M., Massaro A., Short B.L., Ray P.E. A New Approach to Recognize Neonatal Impaired Kidney Function. Kidney international reports. 2020;5(12):2301-2312.

128. Perkins H.A., Nelson R.G., Ostrander B.E., et al: Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cys-tatin C concentration: results of a 4-year follow up study. I Am Soc Nephrol. 2005;16:1404-1412.

129. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal (51)Cr-ethylenediaminetetra aceticacid clearance values in children. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2006;33(12):1477-82.

130. Pögc U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B., et al: Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:660-664.

131. Raaijmakers A., Ortibus E., Van Tienoven T.P., Allegaert K. Neonatal creatinemia trends as biomarker of subsequent cognitive outcome in extremely low birth weight neonates. Early Human Development. 2015;91(6):367-372.

132. Randers E., Krue S., Erlandsen E.J., Danielsen H., Hansen L.G. Reference interval for serum cystatin C in children. Clin. Chem. 1999;45(10):1856-1858.

133. Renganathan A., Warner B.B., Tarr P.I., Dharnidharka V.R. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth-a worldwide systematic review. Pediatric Nephrology. 2021;36(7):1709-1718.

134. Ricci Z., Di Nardo M., Rondo C. Year in review 2013: Critical care-nephrology. Critical Care. 2014;18(5):574.

135. Rodríguez M.M., Gómez A.H., Abitbol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in

extremely preterm infants. Pediatric and Developmental Pathology. 2004;7(1):17–25.

136. Salvador C.L., Tondel C., Rowe A.D., Bjerre A., Brun A., Brackman D., Morkrid L. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine and cystatin C-based equations. Pediatric Nephrology. 2019;34(2):301-311.

137. Schmidt – Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., Li J-Yi., Paragas N., Nicolas T., Devarajan P., Barasch J. Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin – mediated iron traffic in kidney epithelia. Current Opinion Nephrology and Hypertension. 2006;15(4):442-449.

138. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y., Kalandadze A., Cohen D.J., Devarajan P., Barasch J. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(2):407–413.

139. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Comparative study. 1987;34(3):571-590.

140. Schwartz G.J. Clinical assessment of renal function. Clinical Pediatric Nephrology. 2006:71-93.

141. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., et al. New equations to estimate GFR in Children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(3):629-637.

142. Schwartz G.J., Schneider M.F., Maier P.S., Moxey-Mims M., Dharnidharka V.R., Bradley A., et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney International. 2012;82(4):445-53.

143. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. Clinical Journal of the American society of Nephrology. 2009;4:1832-1843.

144. Schwartz G.J., Furth S., Cole S., Warady B., Munoz A: Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney

disease in children. Kidney International. 2006;69(11):2070-2077.

145. Sethi S.K., Bunchman T., Chakraborty R., Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. Kidney. Best Practice & Research: Clinical Rheumatology. 2021;40(1):40–51.

146. Shalaby M.A., Sawan Z.A., Nawawi E., Alsaedi S., Al-Wassia H., Kari J.A. Incidence, risk factors, and autcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. Pediatric Nephrology. 2018;33(9):1617-1624.

147. Shin J.E., Lee S.M., Eun H.S., Park M.S., Park K.I., Namgung R. Usefulness of serum cystatin C to determine the dose of vancomycin in neonate. Korean Journal Pediatric. 2015;58(11):421-426.

148. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Fried L.F., Newman A.B., Stehman-Breen C., et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. Annals of internal Medicine. 2006;145(4):237-46.

149. Simonsen O., Grubb A., Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scandinavian journal of Clinical and Laboratory investigation. 1985;45(2):97-101.

150. Slater M.B., Anand V., Uleryk E.M., et al. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. Kidney International. 2012;81(8):791-798.

151. Smith H.W. The Kidney strukture and function in Health and Disease. New York. Oxford University Press. 1951:12-31.

152. Spitzer A., Schwartz G. The kidney during development. Handbook of Physiology. New York. Oxford University Press. 1992:475-544.

153. Stojanovic V., Barisic N., Radovanovic T., et al. Acute kidney injury in premature newborns-definition, etiology, and outcome. Pediatric Nephrology. 2017; 32 (10):1963- 1970.

154. Sutherland M.R., Gubhaju L., Moore L., et al. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(7):1365-1374.

155. Suzuki M., Wiers K.M., Klein-Gitelman M.S., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. Pediatric Nephrology. 2008;23(3):403-412. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0685-x

156. Sweeman D.U., Molloy E.J. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. European Journal of Pediatrics. 2013;172(3):305-316. https://doi.org/10.1007/s00431-012-1890-6

157. Tondel C., Salvador C.L., Hufthammer K.O., Bolann B., Brackman D., Bjerre A., et al. Iohexol plasma clearance in children: validation of multiple formulas and single- point sampling times. Pediatric Nephrology. 2018;33(4):683-696. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3841-y

158. Trachtman H., Christen E., Cnaan A., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D-HUS a novel marker of renal injury. Pediatric Nephrology. 2006;21(7):989-994. https://doi.org/10.1007/s00467-006-0146-y

159. Treiber M., Pecovnik-Balon B., Gorenjak M. Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in the newborn. Wiener klinische Wochenschrift. 2006;118(Suppl.2):66-70. https://doi.org/10.1007/s00508-006-0555-8

160. Tundel C., Salvador Lytomt C., Hufthammer Ove K., Bolann B., Brackman D., Bjerre A., Svarstad E., Brun A.. Iohexol plasma clearance in children: validation of multiple formulas and single-point sampling times. Pediatric Nephrology. 2018;33(4):683-696. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3841-y

161. Uemura O., Ushijima K., Nagai T., Yamada T., Hayakawa H., Nabeta Y., et al. Reference serum cystatin C levels in Japanese children. Clinical and experimental nephrology. 2010;14(5):453–456. https://doi.org/10.1007/s10157-010-0314-z

162. Uchida K., Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. Clinica Chimica Acta. 2002;323(1-2):121-128. https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00177-8

163. van Rossum L.K., Cransberg K., de Rijke Y.B., Zietse R., Lindemans

J., Vulto A.G. Determination of inulin clearance by single injection or infusion in children. Pediatric Nephrology. 2055;20(6):777-781.

164. Villacrés S.M., Medar S.S., Aydin S.I. Acute kidney injury in children With acute respiratory failure. Clinical Pediatrics. 2018;57(11):1340-1348.

165. Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J.M., Sladen R.N., Lee HT: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology. 2006;105(3):485-491.

166. Waller D.G., Fleming J.S., Ramsay B., Gray J. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. Postgraduate Medical Journal. 1991;67(783):42-46.

167. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? Pediatric Nephrology. 2010;25(5):889-897.

168. Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q., Harmon K., Monaco M., Svijanovich N., Wong H.R. Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children with Septic Shock. Critical Care Medicine. 2008;36(4):1297-1303.

169. White C., Akbari A., Hussain N., et al: Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. J Am Soc Nephrol. 2005;16:3763-3770.

170. Yang Y.H., He X.J., Chen S.R., Wang L., et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic pacients with nephropathy: one-year observational follow-up study. Endocrine. 2009; 36(1):45-51.

171. Yilmaz A., Sevketoglu E., Gedikbasi A., et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Pediatric Nephrology. 2009;24(12):2387-2392.

172. Yindestad A., Landro L., Ueland T., et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and

experimental heart failure. European Heart Journal. 2009;30(10):1229-1236.

173. Zachwieja J., Soltysiak J., Fichna P., et al. Normal –range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. Pediatric Nephrology. 2010;25(8):1445-1451. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1443-z

174. Zappitelli M., Washburn K.K., Arikan A.A., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. Critical Care. 2007;11(4):R84.

175. Ziegelasch N., Vogel M., Müller E., Tremel N., Jurkutat A., Löffler M., et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. Pediatric Nephrology. 2019;34(3):449-57.

Приложение 1.

Рисунок 1. Динамика креатинина в зависимости от массы тела при рождении (ретроспективный анализ)

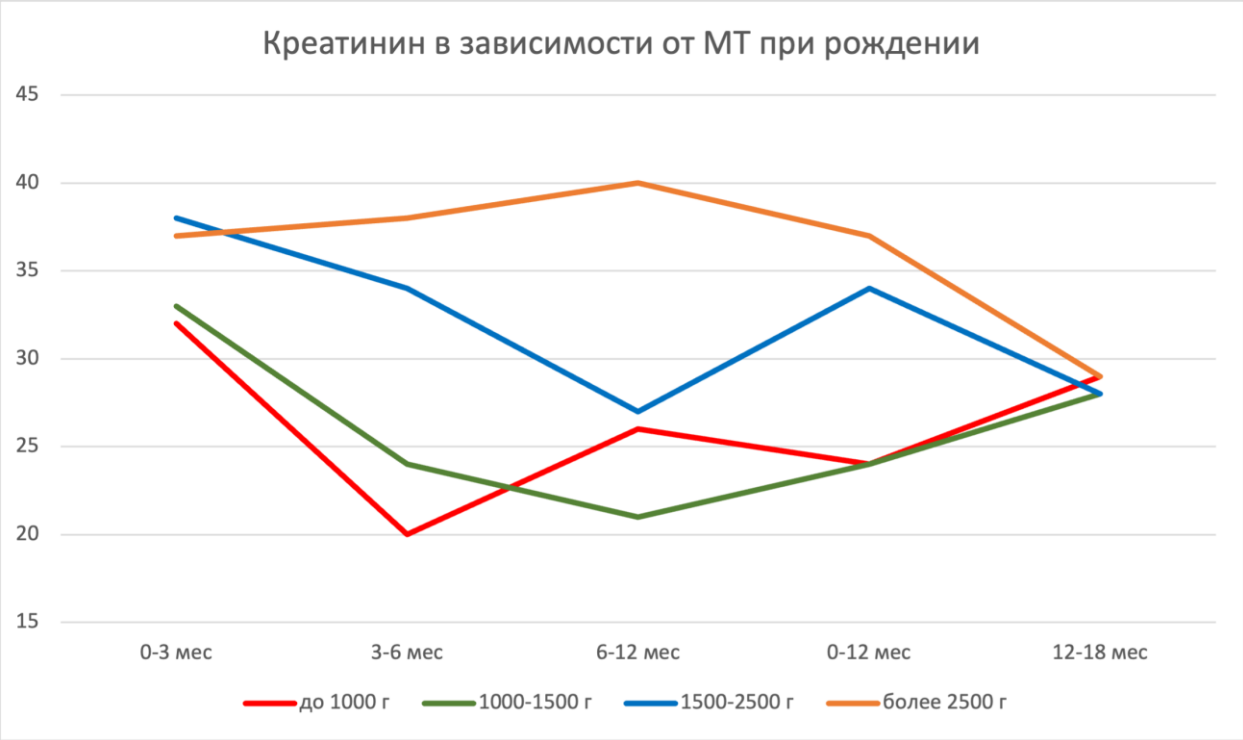


Рисунок 2. Динамика креатинина в зависимости от гестационного возраста (ретроспективный анализ)

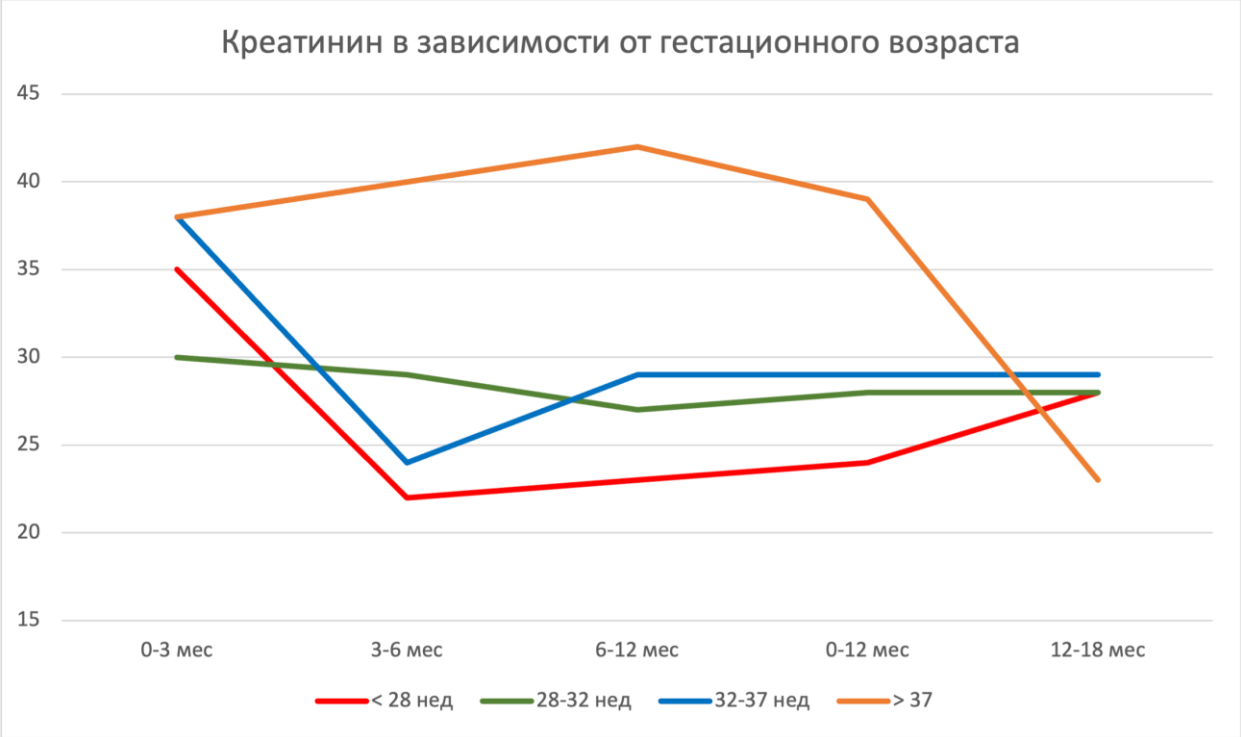


Рисунок 3. Динамика СКФ, рассчитанной по креатинину в зависимости от массы тела при рождении (ретроспективный анализ)

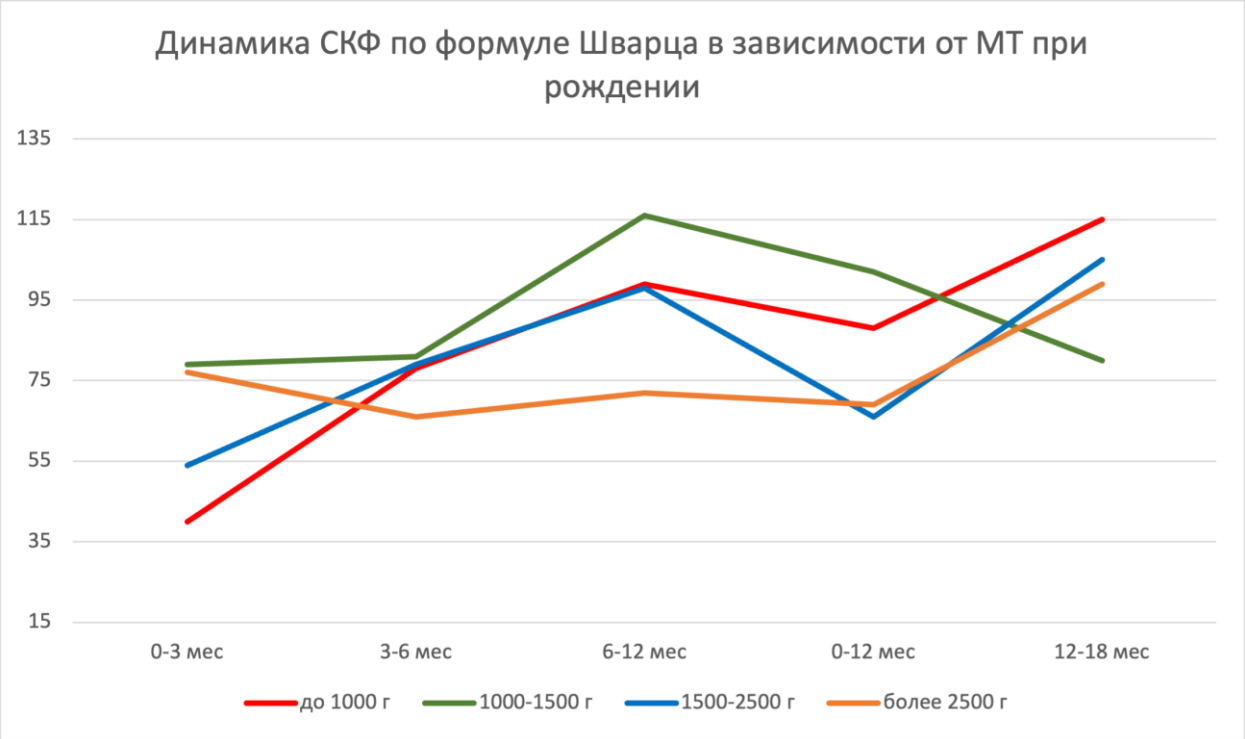


Рисунок 4. Динамика СКФ, рассчитанной по креатинину в зависимости от гестационного возраста (ретроспективный анализ)

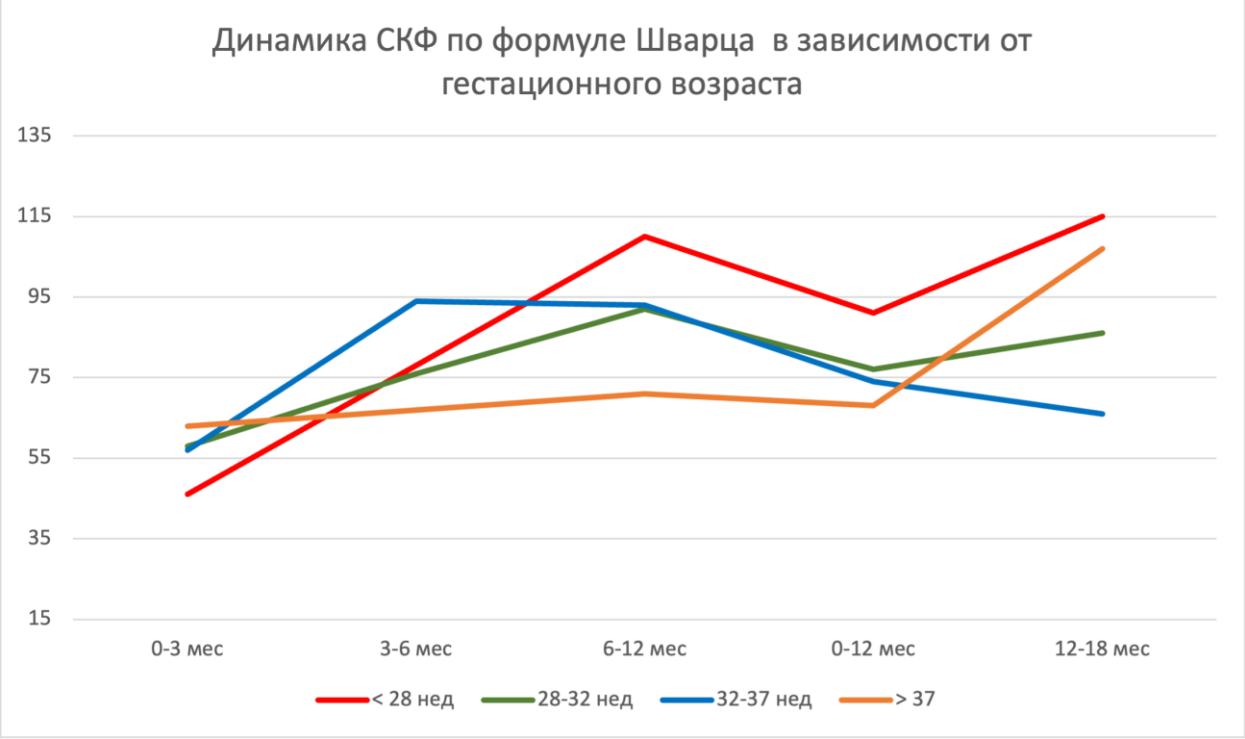


Рисунок 5. Динамика креатинина в зависимости от массы тела при рождении (проспективный анализ)

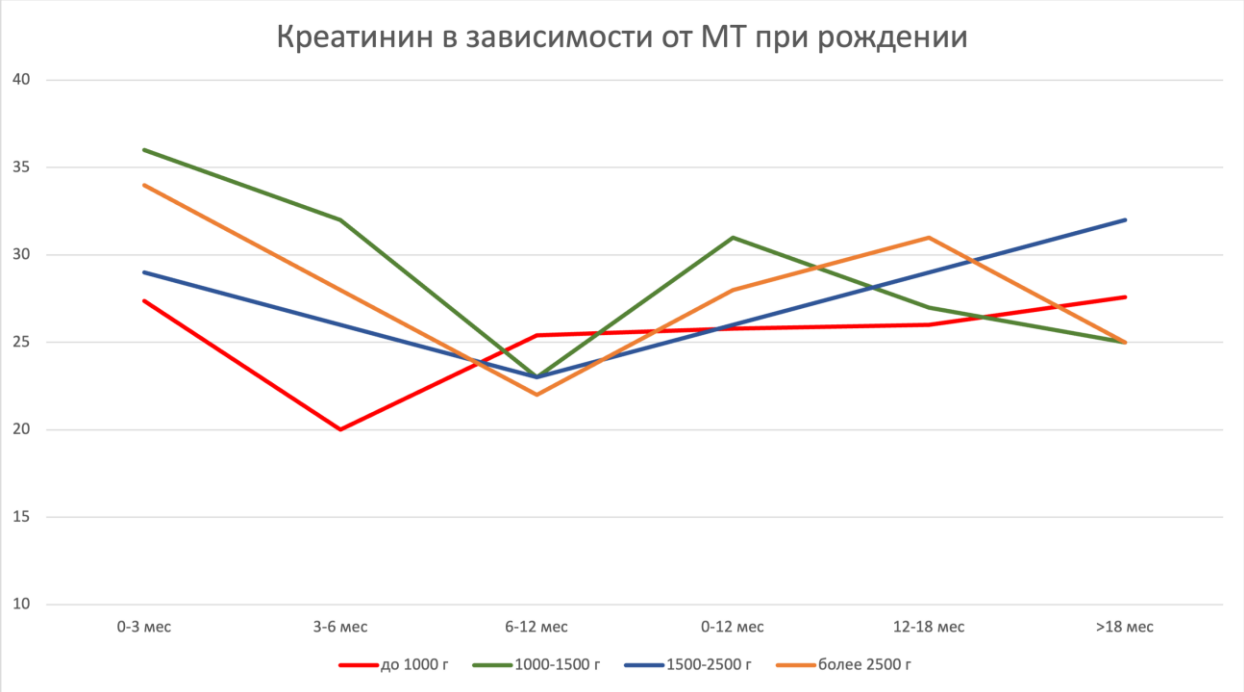


Рисунок 6. Динамика креатинина в зависимости от гестационного возраста (проспективный анализ)

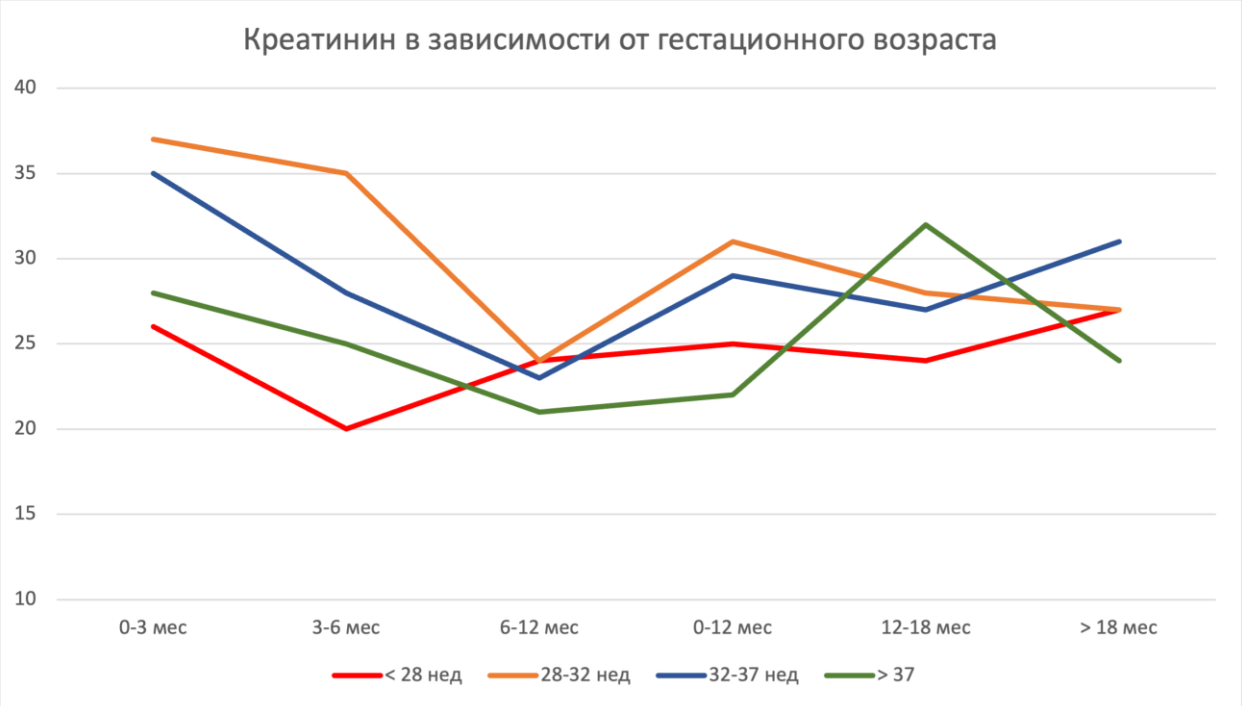


Рисунок 7. Динамика СКФ, рассчитанной по креатинину в зависимости от массы тела при рождении (проспективный анализ)

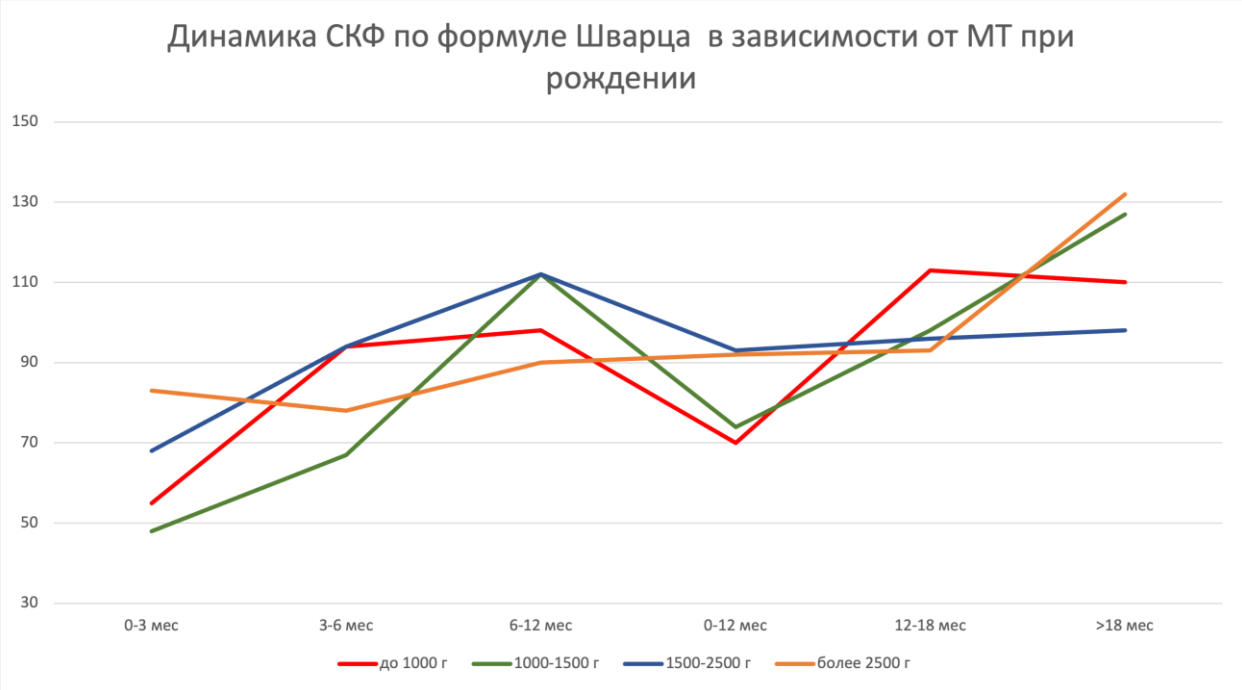


Рисунок 8. Динамика СКФ, рассчитанной по креатинину в зависимости от гестационного возраста (проспективный анализ)

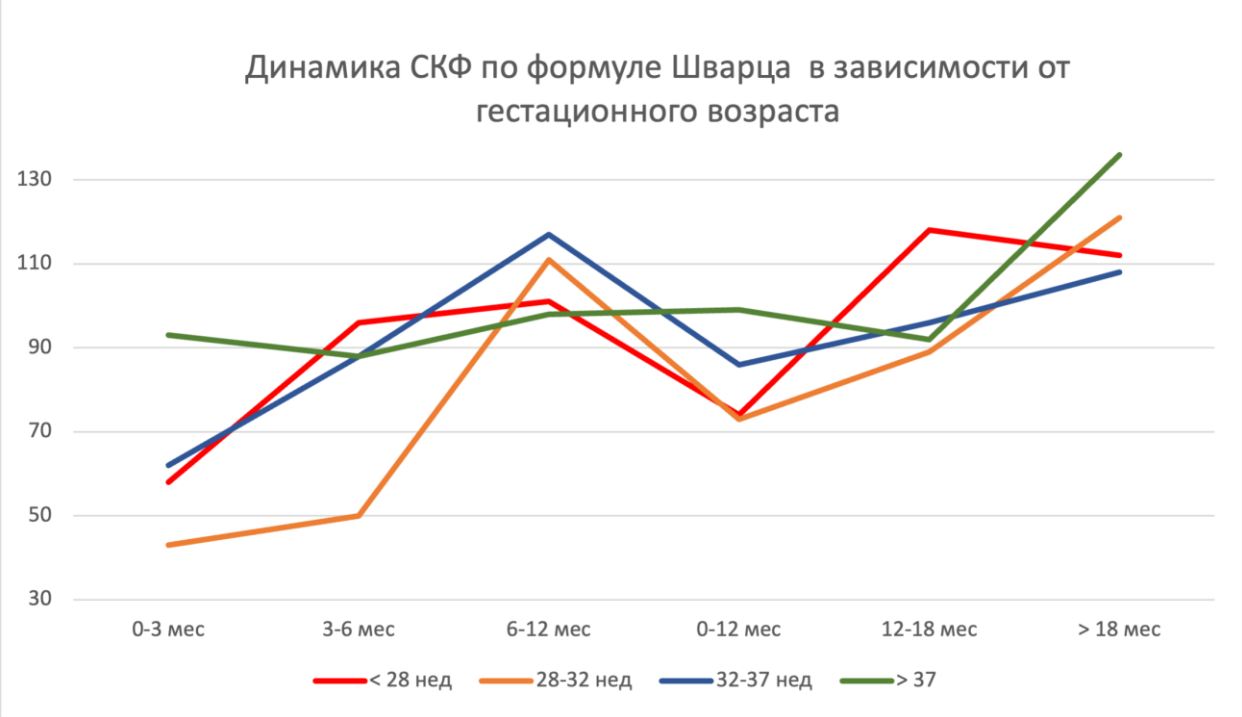


Рисунок 9. Динамика цистатина С в зависимости от гестационного возраста

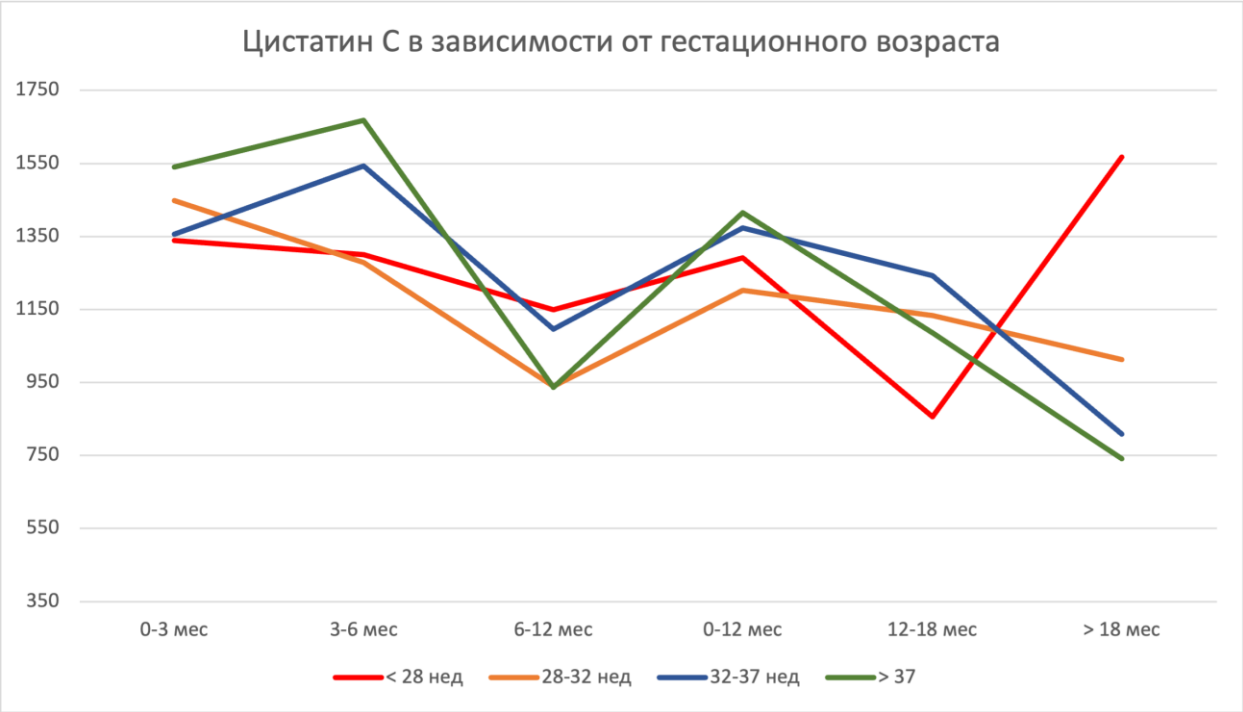


Рисунок 10. Динамика цистатина С в зависимости от массы тела при рождении

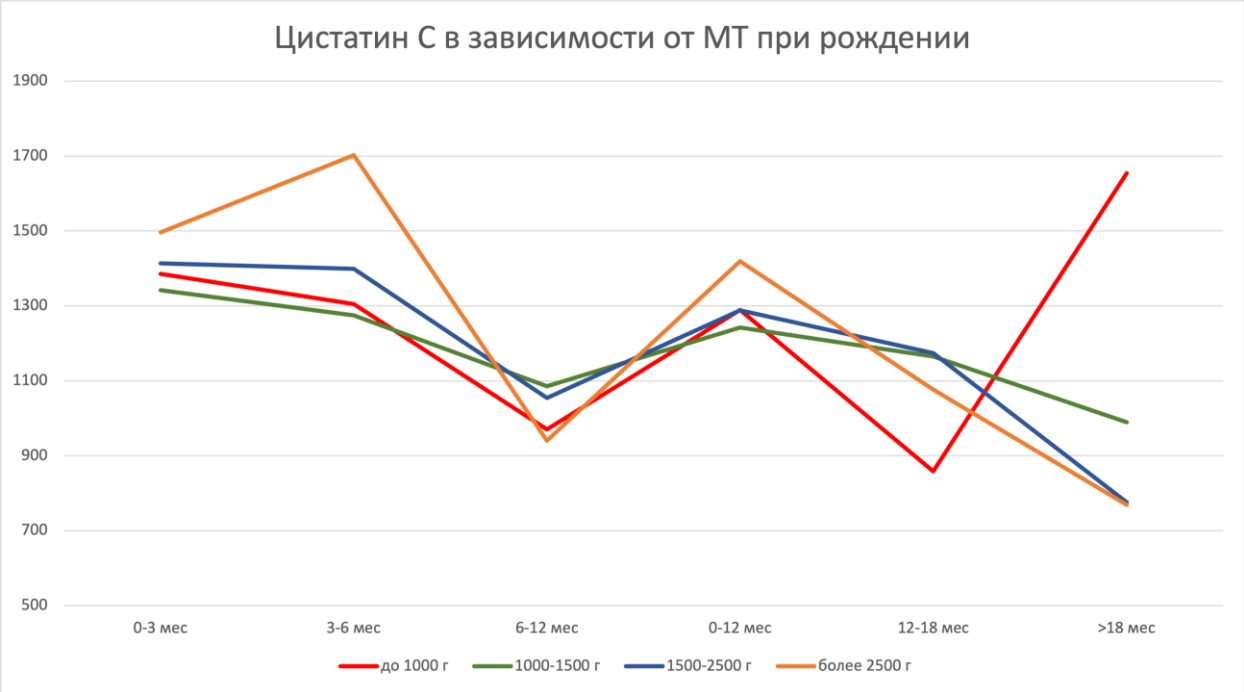


Рисунок 11. Динамика СКФ, рассчитанной по цистатину С в зависимости от гестационного возраста

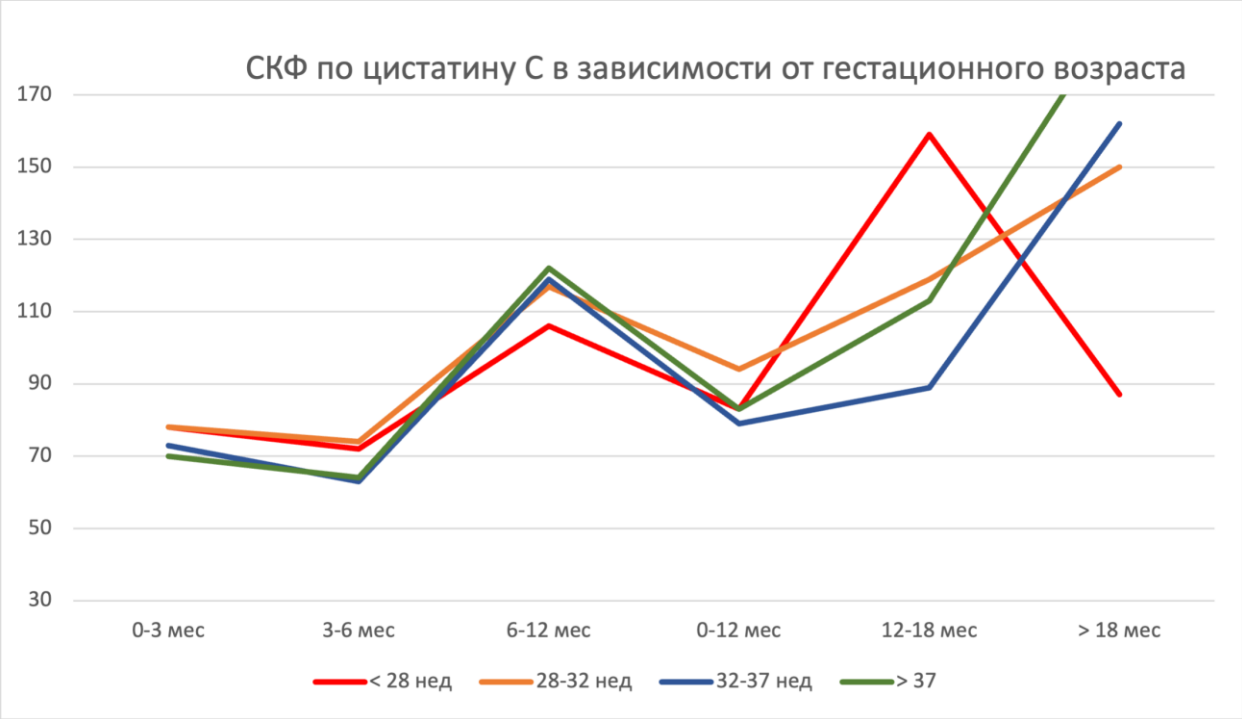


Рисунок 12. Динамика СКФ, рассчитанной по цистатину С в зависимости от массы тела при рождении

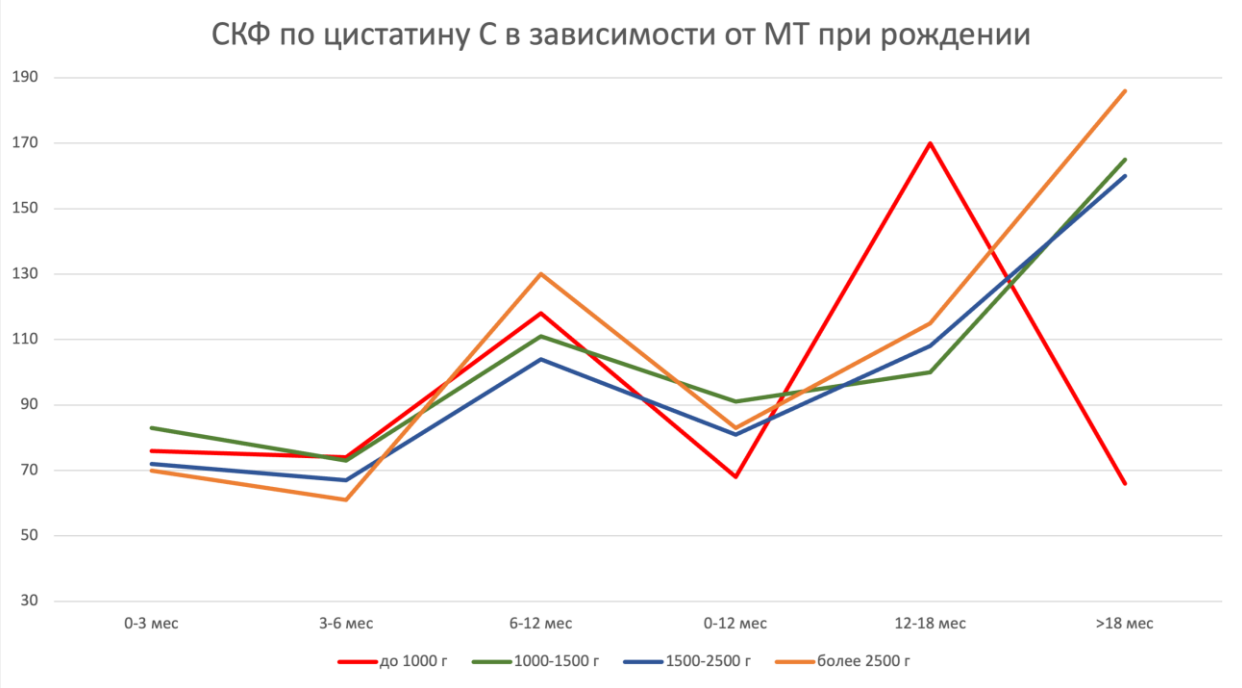


Рисунок 13. Динамика липокалина в зависимости от массы тела при рождении

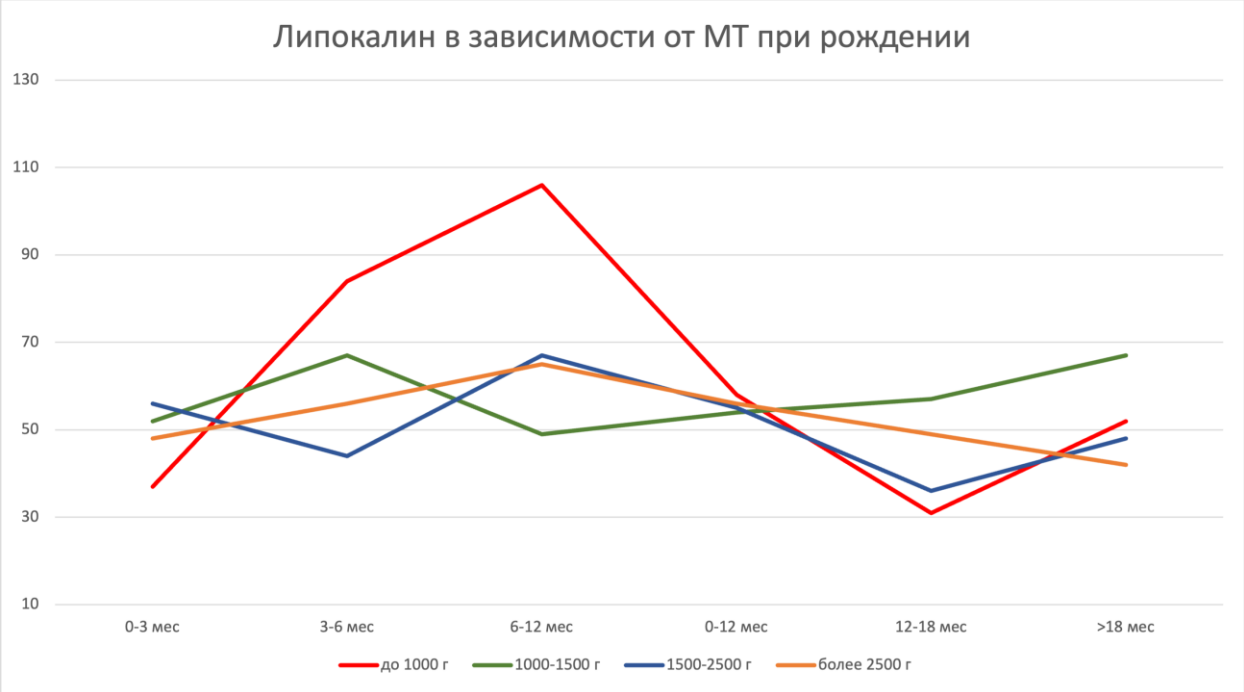


Рисунок 14. Динамика липокалина в зависимости от гестационного возраста

