

# Острое повреждение почек у недоношенных детей: частота, клинические особенности, ассоциированные факторы и состояния



Деревягина О.С.<sup>1, 2</sup>,  
Нароган М.В.<sup>1, 2</sup>,  
Иванец Т.Ю.<sup>1</sup>,  
Сугак А.Б.<sup>1</sup>,  
Рюмина И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Сложность диагностики острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных детей обусловлена отсутствием специфических симптомов, наличием неолигурического варианта ОПП, а также отсутствием единых представлений о нормальной концентрации сывороточного креатинина в зависимости от гестационного и постнатального возраста.

**Цель** – определить частоту встречаемости и выявить клинические особенности ОПП у недоношенных детей.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное и обсервационное проспективное исследование, включившее недоношенных детей, родившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр). В ретроспективное исследование вошли 459 недоношенных новорожденных, родившихся в Центре в 2018 г. и поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) из родильного зала. В проспективное исследование были включены 80 недоношенных, нуждавшихся в проведении лечения в ОРИТН: в 1-ю группу вошли 60 недоношенных детей без ОПП, во 2-ю группу – 20 недоношенных с ОПП. Группы были сопоставимы по массе тела при рождении и гестационному возрасту.

**Результаты.** Частота возникновения ОПП у недоношенных новорожденных, получавших лечение в условиях ОРИТН, составила 6,5%. Частота ОПП увеличивалась с уменьшением гестационного возраста и была наибольшей (71%) в группе детей с гестационным возрастом менее 28 нед. Среди форм ОПП встречались ранняя (в 60% случаях) и поздняя (в 40%). Развитие ОПП значительно повышало риск неблагоприятного прогноза. Среди детей, которые имели такое осложнение, как ОПП, летальный исход наступил у 36,7%. Внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени и перивентрикулярная лейкомаляция в 6 раз чаще встречались у детей с ОПП. Наличие фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной беременности повышало риск ОПП в 3,27 раза (95% доверительный интервал 0,98–10,93). Среди заболеваний и состояний раннего неонатального периода значимыми для развития ОПП были врожденная пневмония ( $p=0,004$ ), нарушение центральной гемодинамики ( $p<0,001$ ) и гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток ( $p=0,046$ ). У детей, потребовавших в раннем неонатальном периоде проведения высокочастотной осцилляторной искусственной вентиляции легких (ВЧО ИВЛ), традиционной ИВЛ и кардиотонической терапии, ОПП развивалось значительно чаще ( $p<0,001$ ). Применение нефротоксичных препаратов (гентамицина и ванкомицина) значительно чаще встречалось в группе детей с ОПП; у большинства отмечалось последовательное их назначение [17 (85%) против 30 (50%),  $p=0,045$  соответственно].

**Заключение.** К факторам, которые повышали риск развития ОПП у недоношенных детей, относятся врожденная пневмония, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, нарушение центральной гемодинамики, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, требующие проведения ИВЛ и кардиотонической терапии, а также применение нефротоксичных препаратов. ОПП у недоношенных

## Ключевые слова:

острое повреждение почек, факторы риска, смертность, новорожденные, интенсивная терапия, недоношенные, сывороточный креатинин

детей характеризуется наличием ранней и поздней форм, олигурического и неолигурического варианта. Внутривенные кровоизлияния II–III степени и перивентрикулярная лейкомаляция – заболевания, которые часто (в 45% случаев) ассоциировались с наличием ОПП у недоношенного ребенка.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Деревягина О.С., Нароган М.В., Иванец Т.Ю., Сугак А.Б., Рюмина И.И. Острое повреждение почек у недоношенных детей: частота, клинические особенности, ассоциированные факторы и состояния // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-12-19>

**Статья поступила в редакцию** 07.10.2021. **Принята в печать** 15.11.2021.

## Acute kidney injury in premature infants: frequency, clinical features, associated factors and conditions

*Derevyagina O.S.<sup>1,2</sup>,*

*Narogan M.V.<sup>1,2</sup>,*

*Ivanets T.Yu.<sup>1</sup>,*

*Sugak A.B.<sup>1</sup>,*

*Ryumina I.I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The difficulty in diagnosing acute kidney injury (AKI) in premature infants is due to the absence of specific symptoms of AKI, the presence of a nonoliguric AKI variant, and the lack of a common understanding of the normal concentration of serum creatinine depending on gestational and postnatal age.

**The aim** was to determine the frequency and clinical features of AKI in premature infants.

**Material and methods.** A retrospective and observational prospective study was carried out, which included clinical, laboratory and ultrasound examination of premature infants born at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Center). The retrospective study included 459 preterm infants born at the Center in 2018 and admitted to the ICU from the maternity back. The prospective study included 80 preterm infants who needed treatment in the ICU. The children were divided into 2 groups. Group 1 included 60 premature babies without AKI, group 2 – 20 premature babies with AKI. The groups were comparable for birth weight and gestational age.

**Results.** The incidence of AKI in premature infants treated in the ICU was 6.5%. The incidence of AKI increased with decreasing gestational age and was the highest (71%) in the group of children with gestational age less than 28 weeks. Among the forms of AKI, there was an early form (60%) and a late form (40%). It was noted that the development of AKI significantly increased the risk of a poor prognosis. Among children who had such a complication as AKI, death occurred in 36.7%. Grade 2–3 intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia were 6 times more common in children with AKI. The presence of fetal transfusion syndrome in multiple pregnancies increased the risk of AKI by 3.27 times (95% CI 0.98–10.93). Among diseases and conditions of the early neonatal period, congenital pneumonia ( $p=0.004$ ), circulatory failure ( $p<0.001$ ) and hemodynamically significant functioning ductus arteriosus ( $p=0.046$ ) were significant for the development of AKI. In children who required high frequency mechanical ventilation, traditional mechanical ventilation and cardiotoxic therapy in the early neonatal period, AKI developed much more often ( $p<0.001$ ). The use of nephrotoxic drugs (Gentamicin and Vancomycin) was significantly more common in the group of children with AKI; the majority had their consistent appointment: 17 (85%) vs 30 (50%) ( $p=0.045$ ).

**Conclusion.** The factors that increased the risk of AKI in preterm infants include: congenital pneumonia, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, impaired central hemodynamics, respiratory and cardiovascular insufficiency, requiring mechanical ventilation and cardiotoxic therapy, as well as the use of nephrotoxic drugs. AKI in premature infants is characterized by the presence of early and late forms, oliguric and non-oliguric variants. Grade 2–3 intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia are diseases that are often (in 45%) associated with AKI in a premature baby.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Derevyagina O.S., Narogan M.V., Ivanets T.Yu., Sugak A.B., Ryumina I.I. Acute kidney injury in premature infants: frequency, clinical features, associated factors and conditions. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (4): 12–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-12-19> (in Russian)

**Received** 07.10.2021. **Accepted** 15.11.2021.

### Keywords:

acute kidney injury, risk factors, mortality, neonates, intensive care, preterm infants, serum creatinine

**О**строе повреждение почек (ОПП) – это сложный полиэтиологический синдром, характеризующийся внезапным снижением почечных функций, накоплением продуктов азотистого обмена, нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Причины ОПП подразделяют на преренальные, ренальные и постренальные. У новорожденных среди причин ОПП преобладают преренальные факторы, приводящие к гипоперфузии почек. Вместе с тем существенный вклад в развитие ОПП вносит применение нефротоксичных препаратов в периоде новорожденности. Среди таких препаратов наибольшей степенью нефротоксичности обладают антибиотики группы аминогликозидов и гликопептидов [1].

Большинство тяжелых пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), которые развивают полиорганную недостаточность, в том числе имеют и ОПП. Среди новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) частота ОПП определяется в пределах от 6–8 до 18% [2]. Недоношенность признана независимым фактором риска развития ОПП за счет неполного нефрогенеза и малого числа нефронов [1]. В первые дни после рождения недоношенные новорожденные подвергаются более высокому риску развития ОПП в связи с высоким сопротивлением почечных сосудов, низкой скоростью клубочковой фильтрации, высокой активностью ренина плазмы, сниженной межкорткальной перфузией и недостаточной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах [3].

В настоящее время диагностика ОПП осуществляется согласно модифицированной неонатальной классификации ОПП KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes): ОПП диагностируется при увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови на 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч или при увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза от известного в течение последних 7 дней или нормативного для данного постнатального возраста значения [4].

Однако до настоящего времени в неонатальные отделения еще недостаточно вошла практика оценки динамики концентрации сывороточного креатинина начиная с 3 сут жизни ребенка. Сложности диагностики ОПП могут воз-

никнуть у недоношенных детей в связи с отсутствием специфических симптомов ОПП, неолигурическим вариантом ОПП, а также с фактическим отсутствием единых четких представлений о нормальной концентрации сывороточного креатинина в зависимости от гестационного и постнатального возраста. Кроме того, ожидание повторного определения уровня креатинина будет задерживать диагностику повреждения почек. Таким образом, актуальным является изучение особенностей течения ОПП у недоношенных детей с определением факторов и состояний, ассоциированных с повреждением почек.

**Цель** исследования – определить частоту встречаемости и выявить клинические особенности острого повреждения почек у недоношенных детей.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное и обсервационное проспективное исследование, включавшее клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование недоношенных детей, родившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

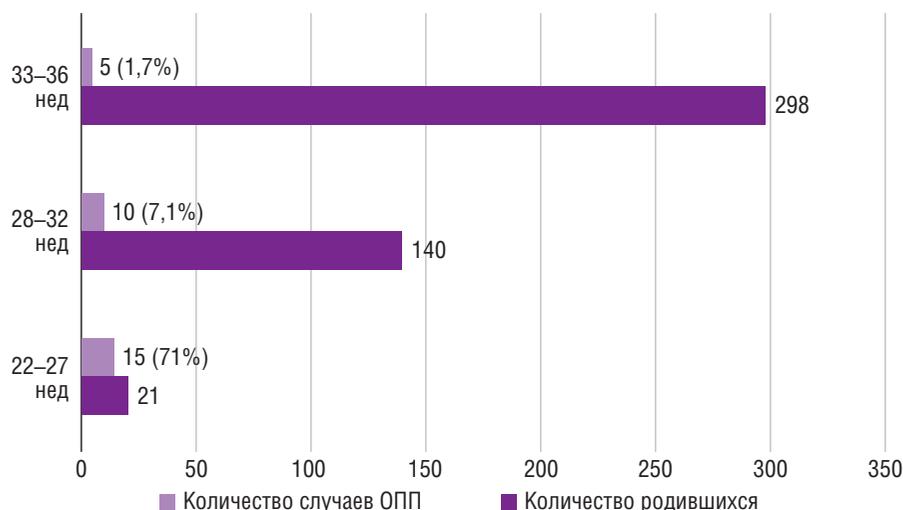
В ретроспективное исследование вошли 459 недоношенных новорожденных, родившихся в Центре в 2018 г. и поступивших в ОРИТН из родильного зала. У этих детей были оценены частота развития ОПП и частота неблагоприятного исхода при ОПП.

В проспективное исследование были включены 80 недоношенных новорожденных, нуждавшихся в проведении лечения в ОРИТН. Дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 60 недоношенных детей без ОПП, во 2-ю группу – 20 недоношенных детей с ОПП. Группы были сопоставимы по массе тела при рождении и гестационному возрасту.

В исследования не включали доношенных новорожденных, новорожденных с множественными пороками развития, детей с пороками развития мочеполовой системы, требующими хирургической коррекции, новорожденных с критическими врожденными пороками сердца, хромосомными патологиями, наследственными метаболическими, а также с хирургическими заболеваниями.

**Таблица 1.** Нормальный уровень сывороточного креатинина у недоношенных новорожденных (в мкмоль/л)

Возраст	50-й перцентиль	95-й перцентиль
<b>7 дней</b>		
25–27 нед гестации	76,9	108,7
28–29 нед гестации	74,3	103,9
30–33 нед гестации	58,3	83,9
<b>10–14 дней</b>		
25–27 нед гестации	66,3	97,3
28–29 нед гестации	61	90,3
30–33 нед гестации	50,4	74,1
<b>1 мес</b>		
25–27 нед гестации	42,4	63,6
28–29 нед гестации	36,2	57
30–33 нед гестации	30,9	50,2
<b>2 мес</b>		
25–27 нед гестации	27,4	44,9
28–29 нед гестации	28,8	51,6
30–33 нед гестации	22,2	-



**Рис. 1.** Частота острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста

У всех включенных в исследование детей брали биологический материал для исследования после получения добровольного информированного согласия родителей.

Все дети с момента рождения до момента выписки из стационара находились под динамическим наблюдением стандартными методиками. Биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, мочевины, натрия и калия осуществлялся на 3, 7, 14 и 28-е сутки жизни (при наличии показаний – чаще). В эти же сроки проводили исследование микроальбумина и креатинина в разовой порции мочи с расчетом альбумин-креатининового соотношения. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек выполняли на 1–3-е сутки жизни, на 7–10-е сутки, далее – 1 раз в 14 сут.

В качестве нормы креатинина у недоношенных новорожденных использовали данные, представленные в работе D. Vateman и соавт., которые определили нормативные показатели сывороточного креатинина у недоношенных детей (табл. 1) [5].

Диагноз ОПП устанавливали на основании динамики уровня креатинина с учетом клинических практических рекомендаций KDIGO.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Определяли медиану (*Me*), интерквартильные размахи –  $UQ-LQ$  (25–75-й перцентили). Для оценки различий между двумя группами пациентов использо-

вали непараметрический критерий *U* (Манна–Уитни) и критерий  $\chi^2$ . В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Ретроспективно был проведен анализ частоты ОПП у недоношенных детей, рожденных в 2018 г. и поступивших в ОРИТН (рис. 1). В 2018 г. в ОРИТН поступили 459 недоношенных новорожденных, из них у 30 новорожденных имелись признаки ОПП (6,5%), каждый 3-й новорожденный с ОПП погибал (11 детей, 36,7%). Умерли 20 недоношенных детей, из них 11 новорожденных с диагнозом ОПП. Таким образом, более 50% умерших недоношенных новорожденных имели в качестве осложнения ОПП. Частота ОПП увеличивалась с уменьшением гестационного возраста, наиболее часто ОПП встречалось у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 28 нед (71%).

Проспективно проводили сравнительный анализ показателей между двумя группами недоношенных детей, имевших и не имевших ОПП. Группы детей были сопоставимы по массе и длине тела при рождении, по гестационному возрасту и гендерной принадлежности. В исследуемых группах число детей с малой массой тела к сроку гестации статистически

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика недоношенных детей с острым повреждением почек и без него

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=20)	<i>p</i>
Масса тела при рождении, г, <i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	1546 [1435–1658]	1529 [1181–1877]	0,92
Гестационный возраст, нед, <i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	31 [29–33]	30 [28–32]	0,156
Длина тела, см, <i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	41 [38–42]	38 [33–44]	0,475
Малая масса тела к сроку гестации, абс. (%)	7 (12)	1 (5)	0,672
Мужской пол, абс. (%)	3 (60)	8 (40)	0,13
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, <i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	7 [6–7]	6 [4–7]	<b>0,041</b>
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, <i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	8 [7–8]	7 [6–8]	<b>0,024</b>

**Примечание.** Здесь и в табл. 3–6: полужирным шрифтом выделены данные, имеющие статистическую значимость.

**Таблица 3.** Респираторная и кардиотоническая терапия

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=20)	p
ВЧО ИВЛ, абс. (%)	19 (31,67)	15 (75)	<b>0,001</b>
Традиционная ИВЛ, абс. (%)	12 (20)	12 (60)	<b>0,001</b>
Допамин, абс. (%)	20 (33,33)	18 (90)	<b>&lt;0,001</b>
Добутрекс, абс. (%)	16 (26,67)	16 (80)	<b>&lt;0,001</b>
Адреналин, абс. (%)	1 (1,67)	9 (45)	<b>&lt;0,001</b>

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

значимо не различалось. Была выявлена статистически значимая разница оценок по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минуте: чем ниже оценка на 1-й и 5-й минутах, тем чаще развивалась ОПП (табл. 2).

При анализе факторов, осложняющих течение беременности (многоплодная беременность, осложнение беременности фето-фетальным трансфузионным синдромом, гестационным сахарным диабетом, преэклампсией), статистически значимых различий выявлено не было. Однако наличие фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной беременности повышало риск ОПП в 3,27 раза (95% ДИ 0,98–10,93). Также было отмечено, что преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты повышала риск ОПП в 3,72 раза (95% ДИ 0,49–28,28).

Среди заболеваний и состояний раннего неонатального периода значимыми для развития ОПП были врожденная пневмония ( $p=0,004$ ), нарушение центральной гемодинамики ( $p<0,001$ ) и гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток ( $p=0,046$ ). У детей, которым в раннем неонатальном периоде потребовалось проведение высокочастотной осцилляционной искусственной вентиляции легких (ВЧО ИВЛ) и традиционной ИВЛ, а также применение кардиотонической терапии, ОПП развивалось значительно чаще (табл. 3).

Анализируя заболеваемость в исследованных группах, можно отметить нозологии, которые чаще ассоциировались с развитием ОПП. Так, внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени и перивентрикулярная лейкомаляция в 6 раз чаще встречались у детей с ОПП (табл. 4).

Анализ лекарственной терапии в первые 14 сут жизни показал, что нефротоксичные препараты гентамицина и ванкомицина значительно чаще получали дети с ОПП, причем наиболее часто регистрировалось их последовательное назначение. В 1-й и 2-й группах гентамицин применяли у 48 (69,6%) и 19 (95%) детей,  $p=0,02$ ; ванкомицин – у 36 (52,2%) и 18 (90%),  $p=0,002$ ; последовательное назначение данных нефротоксичных препаратов отмечалось у 30 (50%) и 17 (85%) детей,  $p=0,045$  соответственно.

Концентрация креатинина и мочевины в крови в группе детей с ОПП была закономерно выше, чем в группе детей без ОПП, и различия сохранялись на протяжении всего первого месяца жизни (табл. 5). У детей без ОПП максимум сывороточного креатинина отмечался на 3-е сутки жизни, в дальнейшем концентрация креатинина снижалась. В группе с ОПП пиковое значение креатинина приходилось на 14-е сутки жизни. У детей с ОПП рост креатинина зависел от формы ОПП. Ранняя форма ОПП наблюдалась у 12 (60%) детей, при этом повышение креатинина начиналось с 3-х суток жизни, максимальные значения зафиксированы на 14-е сутки жизни. При поздней форме, отмеченной у 8 (40%), повышение креатинина начиналось с 7-х суток жизни с максимальными значениями также на 14-е сутки жизни.

К признакам развития ОПП относятся патологическая прибавка массы тела, которая в основном ассоциируется с отечным синдромом. По нашим данным, этот признак оказался характерным, однако не строго специфичным для детей с ОПП. На 3-и сутки жизни в 1-й и 2-й группах патологическая прибавка массы тела отмечалась у 7 (12%) и 10 (50%) детей соответственно ( $p<0,001$ ). При оценке диуреза не у всех детей с ОПП удалось зафиксировать его снижение. Только у 9 (45%) детей с ОПП отмечена олигурия, соответственно у остальных 11 (55%) можно говорить о развитии неолигурического варианта ОПП.

У половины недоношенных детей с ОПП отмечались электролитные нарушения: у 11 (55%) наблюдалась гипонатриемия с минимальным значением до 114,4 ммоль/л, а у 10 (50%) диагностировалась гиперкалиемия с максимальным уровнем калия 9,9 ммоль/л.

При анализе альбумин-креатининового соотношения в моче между исследуемыми группами было выявлено, что у детей с ОПП оно сохранялось более высоким на протяжении всего неонатального периода, что, вероятнее всего, говорит о поражении клубочкового аппарата почек (табл. 6).

Дополнительным признаком ОПП у недоношенных детей может являться изменение ультразвуковых характеристик

**Таблица 4.** Частота встречаемости перинатальных заболеваний в группах детей

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=20)	p
Бронхолегочная дисплазия, абс. (%)	9 (15)	4 (20)	0,478
Некротизирующий энтероколит, абс. (%)	7 (12)	5 (25)	0,163
Инфекция мочевыводящих путей, абс. (%)	7 (12)	6 (30)	0,079
Перивентрикулярная лейкомаляция, абс. (%)	5 (8)	9 (45)	<b>&lt;0,001</b>
Внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени, абс. (%)	4 (7)	9 (45)	<b>&lt;0,001</b>

**Таблица 5.** Динамика уровня сывороточного креатинина и мочевины, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Возраст	Лабораторный показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=20)	p
3-и сутки жизни	Креатинин, мкмоль/л	72,8 [64,3–81,1]	105,2 [85,05–116,2]	0,053
	Мочевина, ммоль/л	5,8 [4,2–7,25]	13,3 [10,95–15,83]	<b>&lt;0,001</b>
7-е сутки жизни	Креатинин, мкмоль/л	61,5 [54,6–71,95]	112,1 [86,17–134,45]	<b>&lt;0,001</b>
	Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,4–6,9]	19,05 [13,23–22,42]	<b>&lt;0,001</b>
14-е сутки жизни	Креатинин, мкмоль/л	57,7 [52,3–67,5]	130,55 [99,35–196,05]	<b>&lt;0,001</b>
	Мочевина, ммоль/л	3,35 [2,3–4,5]	11,1 [6,0–18,7]	<b>0,001</b>
28-е сутки жизни	Креатинин, мкмоль/л	52,4 [47,8–57,7]	72,75 [60,7–96,35]	<b>0,002</b>
	Мочевина, ммоль/л	2,35 [1,4–3,2]	3,7 [1,9–6,72]	<b>0,027</b>

почек. Для детей с ОПП характерны сглаженность дифференцировки и повышение экзогенности как коркового слоя, так и всей паренхимы обеих почек – так называемая ультразвуковая картина «белых почек» (рис. 2). В группе ОПП данная особенность описана у 15 (75%) детей, тогда как в группе сравнения – у 10 (17%),  $p < 0,001$ .

По результатам наших наблюдений, недоношенные с ОПП значительно дольше находились в ОРИТН: 15 койко-дней (11–29) против 10 (5–20),  $p = 0,019$ . Общий койко-день среди детей 2 групп не имел статистически значимой разницы, но был в 1,2 раза больше в группе с ОПП [52 (36–68) против 44 (38–51),  $p = 274$ ]. В 1-й группе все дети выписались из стационара, во 2-й группе летальный исход наступил у 5 (25%) детей ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

В представленной работе определяли частоту возникновения ОПП у недоношенных новорожденных среди поступивших в ОРИТН, которая составила 6,5%. Частота ОПП увеличивалась с уменьшением гестационного возраста и была наибольшей (71%) в группе детей с гестационным возрастом менее 28 нед. Отмечено, что развитие ОПП значительно повышало риск неблагоприятного прогноза. Среди детей, которые имели такое осложнение, как ОПП, летальный исход наступил у 36,7%. Полученные данные в целом сопоставимы с данными литературы, указывающими на зависимость ОПП от гестационного возраста и высокий риск неблагоприятного исхода при присоединении ОПП. По итогам первого крупного многоцентрового многонационального ретроспективного когортного исследования новорожденных (AWAKEN) выяснилось, что среди 2022 новорожденных диагноз ОПП имели 29,9% и у них отмечалась более высокая смертность, чем у детей без ОПП (10% против 1%) [6]. А. Мiан и соавт. указали, что частота ОПП у новорожденных, родившихся на 22–25-й неделе гестации, составляет 65%, а при сроке

26–28 нед гестации – 25% [7]. По данным российских исследований, среди новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ частота ОПП варьирует в пределах от 6–8 до 18% [2], а максимальная частота ОПП наблюдалась у детей, рожденных до 29-й недели гестации (44,9%) [8, 9].

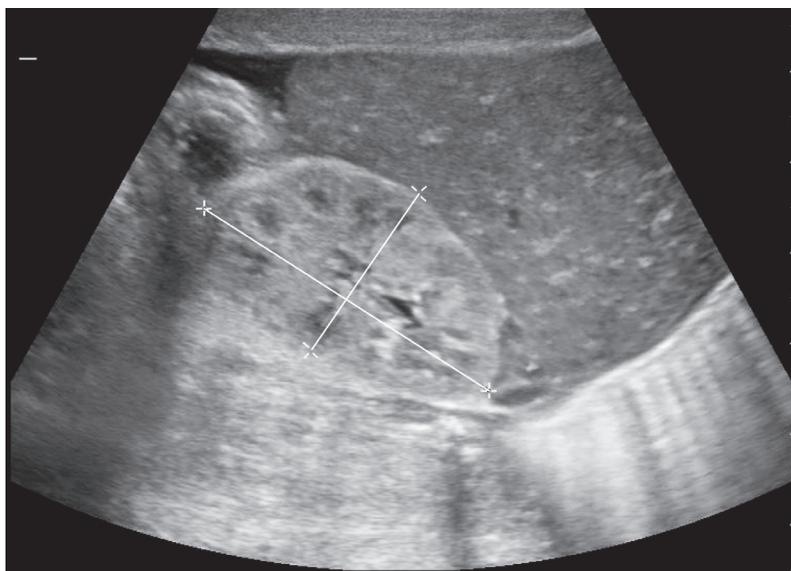
При поиске состояний, ассоциированных с развитием ОПП, нами было выявлено, что внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени и перивентрикулярная лейкомаляция в 6 раз чаще встречались у детей с ОПП. Ряд авторов указывают на достоверную связь между ОПП в периоде новорожденности и такими состояниями, как внутрижелудочковые кровоизлияния и бронхолегочная дисплазия [10, 11]. По данным литературы, у детей с ОПП была более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (5 против 6 баллов), что прослеживается и в нашем исследовании (6 баллов против 7) [8].

В настоящее время в мировой литературе выделяют раннее (до 7 сут жизни) и позднее (позже 7 сут после рождения) ОПП у новорожденных [12]. В нашей работе было определено, что ранняя форма у недоношенных новорожденных встречалась несколько чаще – у 60% детей, а поздняя форма наблюдалась у 40%. Более частое возникновение ранней формы ОПП объясняется многообразием факторов риска, воздействующих на новорожденного в интранатальном периоде и в первые дни после рождения, что заставляет согласиться с J. Charlton и соавт. в том, что риск развития ОПП очень высок в раннем неонатальном периоде и требует пристального внимания врача-неонатолога и анестезиолога-реаниматолога к оценке динамики выделительной функции почек [11].

Одним из признаков ОПП является патологическая прибавка массы тела с развитием отеков [12]. По нашим данным, этот признак оказался характерным, однако не строго специфичным для детей с ОПП. На 3-и сутки жизни в 1-й и 2-й группах патологическая прибавка массы тела отмечалась у 7 (12%) и 10 (50%) детей соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 6.** Динамика альбумин-креатининового соотношения в моче, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Возраст	Альбумин-креатининовое соотношение в моче		p
	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=20)	
3-и сутки жизни	27,38 [15,17–40,91]	44,66 [25,11–98,83]	0,072
7-е сутки жизни	25,93 [10,62–57,5]	119,37 [42,43–245,42]	<b>0,004</b>
14-е сутки жизни	14,96 [7,76–27,3]	47,6 [27,22–90,15]	<b>0,038</b>
28-е сутки жизни	9,48 [5,68–21,8]	41,98 [12,98–69,76]	<b>0,047</b>



**Рис. 2.** Повышение эхогенности коркового слоя и всей паренхимы почки при ультразвуковом исследовании у ребенка с острым повреждением почек

Учитывая высокую частоту инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных, при лечении очень часто встает вопрос о выборе антибактериальной терапии. В нашем исследовании у всех детей с ОПП применяли один из наиболее нефротоксичных препаратов – гентамицин или ванкомицин, при этом у большинства [17 (85%)] их назначали последовательно. Таким образом, необходимо обратить внимание на необходимость возможно ранней диагностики ОПП с целью своевременной отмены нефротоксичных препаратов, в случаях же необходимости лечения данными препаратами у детей с ОПП рекомендуется снижение дозы или увеличение интервала введения на фоне контроля концентрации препарата в крови [13, 14].

Единичные данные оценивают частоту электролитных нарушений у новорожденных с ОПП. В нашей работе у новорожденных нередко отмечались электролитные нарушения: у 11 (55%) наблюдалась гипонатриемия (против 50% в литературе), а у 10 (50%) диагностировалась гиперкалиемия (против 22% в имеющейся литературе) [14].

В нашей работе показано, что наличие ОПП в 1,5 раза повышало койко-день недоношенных детей в ОРИТН и в 1,2 раза увеличивало общую длительность пребывания в стационаре. Подобная закономерная тенденция определялась и в других работах [6].

## Заключение

Частота ОПП среди недоношенных детей, поступивших в ОРИТН, составила 6,5%, при этом чем меньше гестационный возраст, тем частота ОПП выше: у детей с гестационным возрастом 22–27 нед – 71%, у детей 28–32 нед – 7,1%, у детей 33–36 нед – 1,7%. К факторам, которые повышали риск развития ОПП у недоношенных детей, можно отнести: врожденную пневмонию, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, нарушение центральной гемодина-

мики, потребность в инвазивной респираторной и кардиотоксической терапии, применение нефротоксичных препаратов (гентамицин, ванкомицин). Клинико-лабораторная картина ОПП у недоношенных детей характеризовалась определенным разнообразием, включая раннюю и позднюю формы, олигурический и неолигурический варианты, отсутствие/наличие патологической прибавки массы и отеков, а также отсутствие/наличие электролитных нарушений. Внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени и перивентрикулярная лейкомация – заболевания, которые часто (в 45%) ассоциировались с наличием ОПП у недоношенного ребенка. У недоношенных детей с ОПП данные заболевания головного мозга встречались в 6 раз чаще по сравнению с недоношенными без ОПП. Развитие ОПП приводило к значимому увеличению пребывания недоношенного ребенка в ОРИТН (в 1,5 раза) и значительному повышению риска неблагоприятного исхода. Смертность среди недоношенных детей с ОПП составила 36,7%.

Таким образом, ОПП является серьезным осложнением неонатального периода, требующим ранней диагностики и своевременной терапии. Учет факторов, ассоциированных с развитием ОПП, а также особенности клинико-лабораторной и ультразвуковой картины позволят выделить детей, которым необходимо проведение раннего и динамического обследования для оценки состояния функции почек. С учетом проведенного исследования и литературных данных можно рекомендовать исследование креатинина и мочевины в крови, начиная с 3-х суток жизни с определенной периодичностью. Учитывая высокий процент детей с ОПП, получавших гентамицин и ванкомицин, целесообразно данные препараты назначать новорожденным с учетом неонатальной фармакокинетики и фармакодинамики и в зависимости от гестационного возраста, а также избегать их последовательного назначения, особенно у детей с факторами риска развития ОПП.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Деревягина Ольга Сергеевна (Olga S. Derevyagina)** – аспирант кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач отделения новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: o\_derevyagina@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8534-7120>

**Нароган Марина Викторовна (Marina V. Narogan)** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: m\_narogan@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3160-905X>

**Иванец Татьяна Юрьевна (Tatiana Yu. Ivanets)** – доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

**Сугак Анна Борисовна (Anna B. Sugak)** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: sugak08@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4509-4154>

**Рюмина Ирина Ивановна (Irina I. Ryumina)** – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: i\_ryumina@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>

## ЛИТЕРАТУРА

- Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants // *J. Matern. Neonatal Med.* 2014. Vol. 27. P. 1485–1490. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>
- Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А. Хамзина Г.А. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными // *Вестник современной клинической медицины.* 2013. Т. 6, № 2. С. 79–86.
- Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D.J. Acute kidney injury in the fetus and neonate // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2017. Vol. 22. P. 90–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.12.001>
- Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению / пер. А.М. Андрусева, Е.С. Камышовой; под ред. Е.В. Захаровой // *Нефрология и диализ.* 2013. Т. 15, № 1. С. 14–53.
- Bateman D.A., Thomas W., Parravicini E., Polesana E., Locatelli C., Lorenz J.M. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34–36 wk postmenstrual age // *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 77. P. 696–702. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.25>
- Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E. et al.; Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health.* 2017. Vol. 1, N 3. P. 184–194. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30069-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X)
- Mian A.N., Guillet R., Ruck L. et al. Acute kidney injury in premature, very low-birth-weight infants // *J. Pediatr. Intensive Care.* 2016. Vol. 5, N 2. P. 69–78.
- Bozkurt O., Yucesoy E. Acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia receiving therapeutic hypothermia // *Am. J. Perinatol.* 2020. Jan 27. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701024> Epub ahead of print. PMID: 31986537.
- Макулова А.И., Золотарева Л.С., Кузнецова И.В., Дегтярев Д.Н. и др. Эпидемиология острого почечного повреждения у новорожденных в отделениях реанимации // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2020. Т. 99, № 1. С. 58–64.
- Shalaby M.A., Sawan Z.A., Nawawi E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study // *Pediatr. Nephrol.* 2018. Vol. 33, N 9. P. 1617–1624.
- Charlton J.R., Boohaker L., Askenazi D., Brophy P.D. et al.; Neonatal Kidney Collaborative. Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 14, N 2. P. 184–195.
- Макулова А.И., Золотарева Л.С., Аборин С.В., Голомидов А.В., Липп К.Н., Васеева Е.В. и др. Острое почечное повреждение у новорожденных в неонатальных отделениях реанимации: результаты многоцентрового исследования // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 9, № 1. С. 8–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-8-23>
- Le J., Bradley J.S. Optimizing antibiotic drug therapy in pediatrics: current state and future needs // *J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 58. P. S108–S122. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1128>
- Чугунова О.Л., Макулова А.И., Лифшиц В.И., Зайцева О.В., Зверев Д.В., Эмирова Х.М. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2007. № 6. С. 40–45.

## REFERENCES

- Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Neonatal Med.* 2014; 27: 1485–90. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>
- Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A., Khamzina G.A. Morphofunctional features urinary tract in children born premature and underweight. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2013; 6 (2): 79–86.
- Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D.J. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 90–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.12.001>
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120 (4): c179-84. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339789> PMID: 22890468.

5. Bateman D.A., Thomas W., Parravicini E., Polesana E., Locatelli C., Lorenz J.M. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34–36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res.* 2015; 77: 696–702. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.25>
6. Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E., et al.; Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017; 1 (3): 184–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30069-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X)
7. Mian A.N., Guillet R., Ruck L., et al. Acute kidney injury in premature, very low-birth-weight infants. *J Pediatr Intensive Care.* 2016; 5 (2): 69–78.
8. Bozkurt O., Yucesoy E. Acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia receiving therapeutic hypothermia. *Am J Perinatol.* 2020. Jan 27. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701024> Epub ahead of print. PMID: 31986537.
9. Makulova A.I., Zolotareva L.S., Kuznetsova I.V., Degtyarev D.N., Lukashev K.V., Zorina E.B., et al. Epidemiology of acute kidney injury in newborns in the intensive care unit. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2020; 99 (1): 58–64. (in Russian)
10. Shalaby M.A., Sawan Z.A., Nawawi E., et al. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33 (9): 1617–24.
11. Charlton J.R., Boohaker L., Askenazi D., Brophy P.D., et al.; Neonatal Kidney Collaborative. Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14 (2): 184–95.
12. Makulova A.I., Zolotareva L.S., Aborin S.V., Golomidov A.V., Lipp K.N., Vaseeva E.V., et al. Acute kidney injury in newborns treated in intensive care units: results of a multicenter study. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (1): 8–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-8-23> (in Russian)
13. Le J., Bradley J.S. Optimizing antibiotic drug therapy in pediatrics: current state and future needs. *J Clin Pharmacol.* 2018; 58: S108–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1128>
14. Chugunova O.L., Makulova A.I., Lifshits V.I., Zaitseva O.V., Zverev D.V., Emirova Kh.M. Diagnosis and treatment of acute renal failure in neonates and infants of first months of life. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2007; (6): 40–5. (in Russian)