

Развитие и анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных

M.A. Даминова, А.И. Сафина

Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Development and anatomo-physiological features of kidneys in premature newborns

M.A. Daminova, A.I. Safina

Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Недоношенный ребенок, нуждающийся в реанимационных мероприятиях после рождения, подвергается воздействию повреждающих факторов, влияющих на весь организм, в том числе на почки. В обзоре рассмотрены этапы развития и определены основные анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных детей. Основным фактором риска развития патологии, связанной с незрелостью почек у недоношенных, служит несовершенные клубочковая и канальцевая функции почек, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-основного состояния и способность к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными. Любой повреждающий фактор в антенатальный период у недоношенных детей ввиду анатомо-физиологических особенностей и несовершенного компенсаторного ответа почек может безвозвратно изменить структуру почек, что приведет к развитию в дальнейшем хронической болезни почек. Правильная организация ведения недоношенных новорожденных с учетом анатомо-физиологических особенностей почек позволит значительно снизить риск развития тяжелых осложнений и смертности среди недоношенных новорожденных и улучшить перспективный клинический прогноз у таких детей.

Ключевые слова: новорожденные, преждевременные роды, недоношенность, почки, нефрон.

Для цитирования: Даминова М.А., Сафина А.И. Развитие и анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных. РОС ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ 2022; 67:(5): 135–142. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-135-142

A premature baby in need of resuscitation after birth is exposed to damaging factors that affect the entire body, including the kidneys. The review considers the stages of development and identifies the main anatomical and physiological features of the kidneys in premature babies. The main risk factor for the development of pathology associated with immaturity of the kidneys in preterm infants is imperfect glomerular and tubular functions of the kidneys, a large capillary surface of the kidneys, high renal blood flow, imperfect regulation of the acid-base balance, and the ability to concentrate, which become untenable under the influence of external loads. Any damaging factor in the antenatal period in premature infants, considering the anatomical and physiological characteristics and the imperfect compensatory response from the kidneys, can permanently change the structure of the kidneys, which will lead to the development of chronic kidney disease in the future. Proper management of premature newborns, considering the anatomical and physiological characteristics of the kidneys, will significantly reduce the risk of severe complications and mortality among premature newborns, and improve the long-term clinical prognosis in such children.

Key words: newborns, premature birth, prematurity, kidneys, nephron.

For citation: Daminova M.A., Safina A.I. Development and anatomo-physiological features of kidneys in premature newborns. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 135–142 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-135-142

Несмотря на постоянное совершенствование профилактики преждевременных родов, ежегодно в мире рождается более 15 млн недоношенных детей. Преждевременные роды представляют комплексную медико-социальную проблему, связанную с решением задач по улучшению качества последующей

жизни детей, родившихся недоношенными [1–7]. Мероприятия интенсивной терапии, а именно инфузионная терапия, которые неизбежны при выхаживании недоношенных детей, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде [2, 4]. Правильная организация ведения недоношенных новорожденных позволит значительно снизить риск развития тяжелых осложнений и смертности среди недоношенных новорожденных. Для этого необходимо понимать и учитывать морфофункциональные особенности почек у недоношенных [1–3, 7].

Основным фактором риска развития патологии, связанной с незрелостью почек у недоношенных, служат несовершенные как клубочковая, так и канальцевая функции почек, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-основ-

© Даминова М.А., Сафина А.И., 2022

Адрес для корреспонденции: Даминова Мария Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0001–6445–0893.

e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; засл. врач Республики Татарстан, ORCID: 0000–0001–6445–0893
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

ного состояния и способность к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными [4, 5]. В процессе эмбрионального развития (на 3-й неделе) мезодерма дифференцируется на 3 части:

1. Дорсальную сегментированную часть — сомиты.

2. Вентральную несегментированную часть, которая разделяется на соматоплеврь и спланхноплеврь, образуя выстилку целомической полости.

3. Промежуточную часть, которая соединяет дорсальную и вентральную части мезодермы.

Именно из промежуточной части мезодермы формируются выделительные органы человека. В процессе эмбрионального развития мочевая система проходит 3 стадии (этапа):

I этап — формирование предпочки, *rgonephros* (передняя или головная почка, поскольку она расположена в краиальной части зародыша). Пронефрос представляет собой несколько сегментарно расположенных примитивных канальцев, так называемых протонефридиев. Один конец этих канальцев, открывающийся во вторичную полость тела, расширен в виде воронки и снабжен ресничками. Сегментарно отходящие от аорты и анастомозирующие между собой артерии образуют вблизи воронок протонефридий сосудистый клубочек. Второй конец протонефридий открывается в выводной проток предпочки, впадающий в клоаку. Канальцы образуют проток пронефроса (проток Лейдена), который открывается в клоаку.

II этап — формирование первичной, или туловищной почки, *mesonephros* (вольфово тело), которая закладывается каудальнее предпочки. Вольфово тело представляет собой систему из 20–25 сегментарных сильно извитых канальцев (метанефридий). Один конец канальца уже напоминает двустенную чашу, охватывающую сосудистый клубочек. Второй конец метанефридий впадает в выводной проток предпочки, который теперь уже называется мезонефральным протоком, или вольфовым протоком, открывающимся в клоаку. Одновременно из мезотелия вблизи вольфова протока формируется другой — окломезонефральный проток, или мюллеров проток.

III этап — формирование постоянной, или окончательной почки. Метанефрос (вторичная, или тазовая почка) закладывается у зародыша на 2-м месяце внутриутробного периода и имеет двойное происхождение — из метанефрогенной ткани и метанефрального протока. Каудальный конец метанефрического дивертикула удлиняется, из него образуется мочеточник, на этой стадии еще сохраняющий связь с клоакой. Краиальный конец, врастающий в метанефрогенную ткань, расширяется — это будущая почечная лоханка, затем на нем образуются выросты, из которых сформируются большие и малые почечные чаши, а затем и собирательные трубочки.

Одновременно идет превращение нефрогенной ткани в почечную ткань. Все выводные пути окончательной почки возникают из вольфова протока, а мочевые канальцы и мальпигиевы клубочки — из нефрогенной ткани. От дорсальной стенки вольфова протока, в том месте, где он впадает в клоаку, образуется слепое выпячивание с расширением на конце, которое растет вверху по направлению к нефрогенному тяжу. Вскоре расширенный конец этого выпячивания окружается нефрогенной тканью.

В целом формирование почек происходит от центра к периферии концентрическими слоями, поэтому к рождению корковые клубочки значительно меньше по размерам, чем ранее сформированные юкстамедуллярные гломерулы [6]. Таким образом, наиболее зрелыми в почке новорожденного являются юкстамедуллярные нефроны. Однако низкая осмолярность мочи, характерная для новорожденного, обусловлена тем, что в результате низкого катаболизма белков в этом возрастном периоде экскреция мочевины минимальная, а именно ее накопление в интерстиции медуллярного слоя почек вносит огромный вклад в процесс концентрирования мочи. Поэтому у детей, получающих искусственное вскармливание, созревание концентрационной функции почек идет более быстрыми темпами в условиях более высокого катаболизма белка.

Количество функционирующих нефронов в почках играет важную роль в способности длительного функционирования этого органа [7]. Количество клубочек в единице объема ткани у новорожденных и грудных детей больше, чем у взрослых, но диаметр их значительно меньше. Из-за малых размеров клубочек общая фильтрующая поверхность клубочек у новорожденных относительно небольшая (около 30% от нормы взрослого). Общее количество составляет от 300 тыс. до 1 млн, в среднем 600 тыс. Исследование M. Hughson и соавт. [8] показало, что с каждым килограммом массы тела при рождении увеличивается количество нефронов в почках на 250 тыс. Здоровый доношенный ребенок имеет полный набор нефронов, который остается на всю последующую жизнь. Количество нефронов взаимосвязано с гестационным возрастом при рождении — основное развитие почек прекращается примерно к 35-й неделе гестационного возраста (масса плода 2100–2500 г, длина тела 46–49 см), таким образом, преждевременные роды приводят к олигонефронии — сниженному количеству нефронов [9–14]. По завершению основного нефрогенеза почки увеличиваются в объеме преимущественно за счет роста тубулярного почечного интерстиция и гипертрофии клубочек, которые достигают взрослых размеров к возрасту 3,5 года [7]. Нужно понимать, что почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям [7, 14].

Внутриутробное созревание почечных канальцев начинается во II триместре беременности, но наибольшая активность этого процесса отмечается на 32–36-й неделях гестации [14]. Поэтому у недоношенных детей имеется незрелость как проксимальных, так и дистальных отделов канальцев. Причем у таких детей дистальные отделы нефрона характеризуются высокой пассивной проницаемостью и низким уровнем активного транспорта, а также нечувствительностью к минералокортикоидам. Последняя обусловлена малой плотностью и низкой активностью натриевых каналов [9]. Таким образом, для недоношенных новорожденных детей характерен гломеруло-канальный дисбаланс. В результате указанного дисбаланса большая часть гломерулярного фильтрата не подвергается реабсорбции в проксимальном канальце, несмотря на то что количество канальцев и площадь поверхности мембран достаточны для осуществления реабсорбции.

В процессе мочеобразования кровь в почках первоначально подвергается ультрафильтрации в клубочках. Скорость клубочковой фильтрации зависит от почечного кровотока, площади фильтрационной поверхности гломерул и внутриклубочкового гидростатического давления [7, 14]. Все эти факторы изменяются в постнатальном периоде. Затем ультрафильтрат претерпевает изменения в почечных канальцах путем реабсорбции и секреции электролитов и воды с формированием собственно вторичной мочи. У доношенного новорожденного, имеющего полный набор нефронов, скорость клубочковой фильтрации снижена из-за небольшой площади фильтрационной поверхности гломерул и составляет около 30 мл/мин/1,73 м². Скорость клубочковой фильтрации у доношенных достигает взрослых значений в возрасте 2 лет. Скорость клубочковой фильтрации у недоношенных составляет 1/2–1/3 скорости клубочковой фильтрации доношенных новорожденных, и достижение взрослого уровня происходит только к 8 годам [7, 10–12]. Скорость клубочковой фильтрации у недоношенных детей рассчитывают по модифицированной формуле Шварца [13]: скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) = 0,33 × рост (см) / креатинин сыворотки (мг%). R. Vieux и соавт. (2010) [121] также приводят референсные значения скорости клубочковой фильтрации в первый месяц жизни, в зависимости от гестационного возраста (табл. 1).

Концентрация креатинина в плазме крови отражает два фактора — скорость клубочковой фильтрации и мышечную массу. У недоношенных новорожденных уровень креатинина в крови повышается в первые 2–3 сут жизни до 1,3–1,5 мг/дл, дальнейшее снижение до уровня <1 мг/дл происходит медленно в течение 2–4 нед, стабилизируясь на уровне 0,5–0,6 мг/дл только к концу 8-й недели жизни, в то время как у здоровых доношенных новорожденных концентрация креатинина в плазме крови

к 10-му дню снижается и остается на этом уровне в течение первых 2 лет жизни [14]. В своей работе D. Bateman и соавт. [11] определили нормативные значения концентрации креатинина в сыворотке крови у недоношенных детей, рожденных ранее 34-й недели гестации (табл. 2).

При выхаживании недоношенных новорожденных следует учитывать, что высокий уровень креатинина в плазме отражает не повреждение, а в большей степени незрелость функции почек, в частности, почечных канальцев, в которых креатинин реабсорбируется, а не секreтируется, как у взрослых [7, 10, 11]. Кроме того, выявлена четкая корреляция с возрастом гестации: чем меньше возраст ребенка, тем больших значений достигает концентрация креатинина в сыворотке крови и тем медленнее происходит его снижение.

Имеется обратная зависимость клиренса креатинина от тяжести соматического состояния ребенка (длительность и интенсивность дыхательной и инотропной поддержки). Скорость клубочковой фильтрации ниже у детей, перенесших перинатальную асфиксию, особенно у тех, которые нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (т.е. снижение скорости клубочковой фильтрации коррелирует с тяжестью гипоксии), а также при полицитемии и гипербилирубинемии. Кроме того, усиленная стимуляция ренин-ангиотензиновой и аденоzinовой систем (при гипоксии) при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может привести к почечной недостаточности.

Почти 92% недоношенных и доношенных младенцев выделяют мочу в первые 24 ч после рождения, из них 20–25% — около 20 мл мочи выделяют сразу, и оставшиеся 80% — в течение 48 ч. Скорость выделения мочи у здоровых доношенных новорожденных в первые 24 ч после рождения составляет 0,5 мл/кг/ч, в последующем 2–3 мл/кг/ч [14]. Следует отметить, что суточный диурез у недоношенных новорожденных постоянно возрастает: первое его удвоение происходит на 2-е, а второе удвоение — на 4-е сутки; частота мочеиспускания в семидневном возрасте достигает 8–13 раз в сутки, к 10-му дню жизни увеличивается до 17–28 раз и так в течение первых 2 мес жизни [7]. Клубочки и канальцы у недоношенных, как указано ранее, недоразвиты, в результате чего фильтрационная способность их снижена, особенно у глубоконедоношенных новорожденных, и не может обеспечивать хороший диурез, а пониженное выделение ионов натрия и хлора способствует задержке воды, что ведет к развитию отечных состояний. Кроме того, у недоношенных новорожденных быстрее развивается обезвоживание [4, 7, 14, 15].

Тело недоношенного ребенка состоит из воды в среднем не на 75%, как у доношенного, а на 87%, при этом внеклеточная жидкость составляет в среднем не 40%, а 52% соответственно [6]. В связи

Таблица 1. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) в зависимости от срока гестации при рождении и возраста новорожденного (день жизни, д.ж.) [12]

Table 1. The value of the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²) depending on the gestational age at birth and the age of the newborn (day of life)

Дни жизни	3-й перцентиль	10-й перцентиль	Медиана	90-й перцентиль	97-й перцентиль
27 нед гестации					
7-й	7,9	8,7	13,4	18,1	18,9
14-й	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
21-й	12,5	13,3	18,0	22,7	23,5
28-й	15,5	116,3	21,0	25,7	26,5
28 нед гестации					
7-й	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
14-й	13,5	14,4	19,1	23,8	24,6
21-й	15,3	16,1	20,8	25,5	26,3
28-й	18,3	18,7	23,9	28,1	29,4
29 нед гестации					
7-й	13,6	14,4	19,1	23,8	24,6
14-й	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
21-й	18,2	19,0	23,7	28,4	29,2
28-й	21,2	21,6	26,7	30,9	32,2
30 нед гестации					
7-й	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
14-й	19,3	20,1	24,8	29,4	30,3
21-й	21,0	21,8	26,5	31,2	32,0
28-й	24,0	24,4	29,6	33,8	35,0
31 нед гестации					
7-й	19,3	20,1	24,8	29,5	30,3
14-й	22,1	22,9	27,6	32,3	33,1
21-й	23,9	24,7	29,4	34,1	34,9
28-й	26,9	27,3	32,4	36,6	37,9

с незрелостью канальцевой системы у недоношенных детей имеется малая плотность расположения и низкая активность натриевых каналов, поэтому для недоношенных детей характерна большая потеря внеклеточной жидкости. Нужно также учитывать, что экскреция натрия выше у более маловесных детей и снижается с увеличением постнатального возраста [9]. У недоношенных детей в первые 5–7 сут жизни масса тела может уменьшаться не на 10%, как у доношенных, а на 15%. Причины снижения массы тела те же, т.е. в основном за счет потери внеклеточной жидкости. У этих детей транзиторная олигурия не проявляется, и у них выделяют 3 фазы водно-электролитного баланса, независимо от температурных условий окружающей среды [7, 16, 17]:

1) предиуретическая фаза — от рождения до 2-го дня жизни. Характеризуется низким диурезом (1 мл/кг/ч) и минимальным выделением натрия;

2) диуретическая/натрийуретическая фаза — от 2-го до 5-го дня жизни. Характеризуется резким увеличением диуреза (>3 мл/кг/ч) и повышенной экскрецией натрия;

3) гомеостатическая фаза — после 5-го дня жизни. Происходит снижение диуреза и экскреции натрия, затем выделение становится пропорционально потреблению.

В табл. 3 показаны изменения водно-электролитного баланса, объема внеклеточной жидкости, функций почек в зависимости от фазы адаптации. Эти данные демонстрируют, что почки новорожденных, особенно недоношенных, не способны эффективно концентрировать мочу — почки доношенных новорожденных концентрируют мочу до 600 мОsm/l, а недоношенных — до 500 мОsm/l [7]. Следовательно, минимальная потребность в воде для выведения растворенных веществ у недоношенных больше, чем у доношенных,

и у недоношенных имеются ограниченные возможности для сохранения свободной воды [14].

Таким образом, значительно выраженная морфофункциональная незрелость почки недоношенного новорожденного обусловливает большую неустойчивость его водно-солевого баланса, для которого имеет значение и бедная натрием диета (грудное молоко, низкосолевая формула молочной смеси), и неэффективная кишечная абсорбция, и потеря большого количества натрия с мочой, что приводит к развитию отрицательного натриевого баланса и уменьшению массы тела новорожденного (гипонатриемия недоношенных). Чем меньше гестационный возраст, тем выше экскреция натрия. В первые недели жизни происходит установление функции реабсорбции, и экскреция натрия снижается с дальнейшей тенденцией к увеличению за счет увеличения числа нормально функционирующих нефронов. В связи с этим необходима дотация натрия ребенку (минимум 2 ммоль/кг) для поддержания этого баланса либо перевода его в положительный баланс [14, 18]. Рекомендуемые концентрации натрия в сыворотке крови у недоношенных новорожденных представлены в табл. 4.

Особенность экскреции калия у недоношенных новорожденных заключается в том, что профильтро-

Таблица 2. Уровень креатинина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных [11]

Table 2. Serum creatinine level in premature newborns

Возраст	Срок гестации	Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	
		50-й перцентиль	95-й перцентиль
7 дней	25–27 нед	76,9	108,7
	28–29 нед	74,3	103,9
	30–33 нед	58,3	83,9
10–14 дней	25–27 нед	66,3	97,3
	28–29 нед	61	90,3
	30–33 нед	50,4	74,1
1 мес	25–27 нед	42,4	63,6
	28–29 нед	36,2	57
	30–33 нед	30,9	50,2
2 мес	25–27 нед	27,4	44,9
	28–29 нед	28,8	51,6
	30–33 нед	22,2	—

Таблица 3. Постнатальная адаптация функций почек у недоношенных с очень низкой массой тела [7]

Table 3. Postnatal adaptation of kidney function in very low birth weight preterm infants

Показатель	Характеристика		
Фаза	Предиуретическая	Диуретическая	Гомеостатическая
Возраст	С рождения до 2-го дня жизни	2-й–5-й дни жизни	После 5-го дня жизни
Диурез	Низкий	Резко увеличен	Снижается пропорционально потреблению
Экскреция натрия	Минимальная	Резко увеличена	Снижается пропорционально потреблению
Экскреция калия	Минимальная	Резко увеличена	Снижается пропорционально потреблению
Водный баланс	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Соответствует балансу натрия
Баланс натрия	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Стабильный, затем положительный
Баланс калия	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Стабильный, затем положительный
Объем внеклеточной жидкости	Стабильный или незначительно снижен	Резко снижен	Пропорционален балансу натрия, увеличивается с ростом
Скорость клубочковой фильтрации	Низкая	Резко увеличена	Снижается, затем постепенно увеличивается с ростом
Индекс экскреции натрия	Неустойчивый	Увеличивается	Постепенно снижается
Индекс экскреции калия	Неустойчивый	Не изменяется	Не изменяется
Плотность мочи	Относительно гипотонична	Относительно гипотонична	Относительно гипотонична

Таблица 4. Концентрация натрия и калия в сыворотке у недоношенных новорожденных в зависимости от возраста
Table 4. Serum sodium and potassium concentrations in preterm infants by age

Показатель, мэкв/л	Неделя жизни			
	1-я	2-я	5-я	7-я
Натрий	139,6±3,2 (133–146)	136,3±2,9 (129–142)	136,8±2,5 (133–148)	137,2±1,8 (133–142)
	5,6±0,5 (4,6–6,7)	5,8±0,6 (4,5–7,1)	5,5±0,6 (4,5–6,6)	5,7±0,5 (4,6–7,1)
Калий				

вавшийся калий полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [14]. Таким образом, экскреция калия зависит от секреции его в дистальных канальцах и собираательных трубочках через специфические калиевые каналы [18]. По данным многочисленных наблюдений, состояние гиперкалиемии развивается при уровне калия в сыворотке более 6,7 ммоль/л. Такое состояние гиперкалиемии наблюдается у 25–50% детей с массой тела менее 1000 г, или до 28 нед гестации в первые 24–72 ч после рождения в отсутствие экзогенного потребления калия или при почечной недостаточности [7, 18–20]. Задержка калия в организме ребенка — это удачная адаптационная характеристика, так как растущий организм нуждается в большом количестве калия. Однако баланс калия в организме новорожденного регулируется не только почками, но и желудочно-кишечным трактом. Причинами гиперкалиемии служат незрелость калиевых каналов в дистальных канальцах и, соответственно, низкая его экскреция; переход калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство непосредственно в послеродовом периоде [7]. Величина этого сдвига коррелирует со степенью недоношенности, но этого не происходит после 32 нед гестации. После наступления диуретической фазы уровень калия в сыворотке снижается (у 50% детей до 4 ммоль/л) [7, 14]. Физиологическая стабилизация уровня калия происходит после 4-го дня жизни (см. табл. 4).

В диагностическом плане нельзя забывать о гипонатриемии разведения, которая возникает в результате водной интоксикации (неадекватные объемы инфузционной терапии, использование малорасторимых смесей или больших объемов воды для допаивания). При сохраняющейся гиперкалиемии в отсутствие признаков поражения мочевой системы необходимо помнить, что гиперкалиемия характерна для надпочечниковой недостаточности, адреногенитального синдрома (сольтеряющей формы), гемолитической болезни новорожденных, рассасывания массивных кровоизлияний и других состояний, характеризующихся цитолизом.

Способность мочи к ацидификации напрямую зависит от гестационного возраста новорожденного и созревание этого процесса происходит только к возрасту 6 нед [2, 14]. Особенность ацидификации

мочи у недоношенных состоит в том, что pH мочи у них не может быть менее 6,0, тогда как у доношенных может снижаться до 4,5 [7, 14]. Таким образом, незрелость ренального механизма регуляции кислотно-основного состояния в неонатальный период приводит к развитию ренального метаболического ацидоза, основные причины которого — низкий порог реабсорбции для бикарбонатов, способствующий потерям бикарбоната с мочой; низкая скорость клубочковой фильтрации, которая приводит к снижению в моче фосфатов и других буферов, участвующих в образовании и выведении титруемых кислот ($H_2PO_4^-$); незрелость канальцев, сопровождающаяся уменьшением площади, необходимой для секреции ионов водорода, быстрым истощением запасов энергии, необходимой для их транспорта, а также нарушением образования бикарбоната в просвете канальцев [7, 18, 21, 22]. Ренальный механизм регуляции кислотно-основного состояния формируется у недоношенных детей только к 2 годам [1].

При выхаживании недоношенных детей обращают внимание на такие транзиторные синдромы, или дисфункции созревания систем, как транзиторная протеинурия, транзиторная микрогематурия, транзиторная глюкозурия [7, 14, 18]. Транзиторная протеинурия обусловлена незрелостью клубочков [7, 14]. У недоношенных величина потери белка с мочой больше, чем у доношенных. Чем менее зрелый ребенок, тем на более долгий срок сохраняется протеинурия. Патологической протеинурией считается выделение с мочой более 4 мг/м²/ч или более 0,5 мг белка на 1 мг выделенного с мочой креатинина [14]. Величина допустимой транзиторной протеинурии в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении представлена в табл. 5.

Причинами транзиторной микрогематурии служат незрелость и нарушение гемодинамики в сосудах почек. Патологической гематурией считается экскреция более 10 эритроцитов в 1 мм³ мочи [7, 14]. Транзиторная глюкозурия характерна только для недоношенных новорожденных, особенно со сроком гестации меньше 28 нед. Причины такого состояния — глюкозурии при нормальном содержании глюкозы в крови (при уровне глюкозы в крови менее 5,5 ммоль/л) — состоят в низком пороге выведения глюкозы у детей, родившихся с низкой массой тела и незрелости

Таблица 5. Допустимый уровень протеинурии в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении
Table 5. Acceptable level of proteinuria depending on the gestational age of the child at birth

Гестационный возраст при рождении, нед	Протеинурия, мг/м ² /ч
<28	0,86 (0,2–1,33)
30	2,08 (0–9,4)
	2,32 (0–5,22)
34	2,48 (0–13,7)
35	1,27 (0–4,6)
40	1,29 (0–6,14)

канальцевой системы нефрона. Глюкозурия может сохраняться в течение 2 нед, а у недоношенных со сроком гестации менее 28 нед — до 30 дней [14].

Недоношенность также служит независимым фактором риска развития острого повреждения почек в результате неполного нефрогенеза, раннего воздействия нефротоксических препаратов; наличия сопутствующих состояний, таких как открытый артериальный проток и респираторный дистресс-синдром [14, 23–25]. Известно, что у новорожденных детей, особенно у недоношенных, функциональная (преренальная) острые почечные недостаточности встречаются часто, что связано с нарушением почечного кровотока в результате артериальной гипотензии, гипоксии и сепсиса. Это приводит к развитию некротических и воспалительных процессов в почках [7].

Ретроспективное многоцентровое исследование AWAKEN, завершенное в 2017 г., показало, что ранняя (в первые 7 сут жизни) и поздняя (после 1-й недели жизни) формы острого повреждения почек часто встречаются у недоношенных новорож-

денных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и увеличивают их смертность в 3 раза [5, 14]. Даже незначительные нарушения функции почек в неонатальном периоде могут приводить к прогрессирующей почечной недостаточности в последующие периоды жизни.

Заключение

Почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям. Все перечисленные анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных в итоге приводят к замедлению ликвидации отечного синдрома, длительному сохранению желтухи, медленной прибавке массы тела, угнетению центральной нервной системы, снижению синтеза сурфактанта, плохому всасыванию легочной жидкости, возможной централизации кровообращения, склонности к брадикардии, артериальной гипотонии, обезвоживанию. Любой повреждающий фактор в антенатальный период у недоношенных детей ввиду уменьшенного количества нефронов и несовершенного компенсаторного ответа организма может безвозвратно изменить структуру почек, что приведет к их острому повреждению в раннем периоде и развитию в дальнейшем хронической болезни почек. Физиологически низкие почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, баланс основных биохимических показателей, динамика диуреза и изменения массы тела, а не нормы объема инфузии, обязательно должны учитываться, особенно у недоношенных новорожденных, при назначении объема инфузионной терапии и определении дозировок лекарственных препаратов, основным путем экскреции которых являются почки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mazaheri M., Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants, predictive strategies. Iran J Kidney Dis 2019; 13: 310–315
2. Rooz R., Генцель-Боровичени О. Неонатология. Практические рекомендации. М.: Мед. Лит, 2011; 120 с. [Rooz R., Gencel'-Borovicheni O. Neonatology. Practical recommendations. M.: Med. lit. 2011, 120 s. (in Russ.)]
3. Andreoli S.P. Acute renal failure in the newborn. Semin Perinatol 2004; 28 (2): 112–123. DOI: 10.1053/j.semperi.2003.11.003
4. Choker G., Gouyon J.B. Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants. Biol Neonate 2004; 86(3): 212–216. DOI: 10.1159/000079619
5. Charlton J.R., Boohaker L., Askenazi D., Brophy P.D., D'Angio C., Fuloria M. Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 184–195. DOI: 10.2215/CJN.03670318
6. Игнатьева М.С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии. Клиническая нефрология 2011; 4: 10–15. [Ignatova M.S. Dysembryogenesis of the urinary system and nephropathy. Klinicheskaya nefrologiya 2011; 4: 10–15. (in Russ.)]
7. 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. [Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Renal function improvement in children born prematurely. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 61(5): 166–173. (in Russ.)]
8. Hughson M., Farris A.B., Douglas-Denton R. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. Kidney Int 2003; 63: 2113–2122. DOI: 10.1046/j.1523–1755.2003.00018.x
9. Панаян А.В., Стыажкина И.С. Неонатальная нефрология. Руководство. Спутник врача. СПб.: Питер, 2002; 434 с. [Panayyan A.V., Styazhkina I.S. Neonatal nephrology. Leadership. Companion of the doctor. SPb.: Peter, 2002; 434 s. (in Russ.)]
10. Auron A., Mhanna M.J. Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. J Perinatol 2006; 26: 755–760. DOI: 10.1038/sj.jp.7211604
11. 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: 10.1038/pr.2015.25

12. Vieux R., Hascoet J.M., Merdariu D., Fresson J., Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125 (5): e1186–e1192. DOI: 10.1542/peds.2009–1426
13. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028–1035. DOI: 10.1038/sj.ki.5002231
14. 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; 6 (2): 79–86. [Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A., Khamzina G.A. Morphofunctional features of the urinary system organs in children born prematurely and underweight. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6(2): 79–86. (in Russ.)]
15. Stojanovic V., Barisic N., Radovanovic T., Bjelica M., Miljanovic B., Doronjski A. Acute kidney injury in premature newborns — definition, etiology, and outcome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1963–1970. DOI: 10.1007/s00467–017–3690–8
16. Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 184–194. DOI: 10.1016/S2352–4642(17)30069-X
17. Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D.J. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 90–97. DOI: 10.1016/j.siny.2016.12.001
18. Gorga S.M., Murphy H.J., Selewski D.T. An update on neonatal and pediatric acute kidney injury. *Curr Pediatr Rep* 2018; 6: 278–290. DOI: 10.1007/s40124–018–0184–5
19. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных. Практическая медицина 2011; 5(53): 43–50. [Safina A.I., Daminova M.A. Acute renal failure in newborns. Prakticheskaya meditsina 2011; 5(53): 43–50. (in Russ.)] DOI: 616.61–008.64–053.31
20. Askenazi D.J., Griffin R., McGwin G., Carlo W., Ambalavanan N. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birth weight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 991–997. DOI: 10.1007/s00467–009–1133-x
21. Grammatikopoulos T., Greenough A., Pallidis C., Davenport M. Benefits and risks of calcium resonium therapy in hyperkalaemic preterm infants. *Acta Paediatr* 2003; 92(1): 118–120. DOI: 10.1111/j.1651–2227.2003.tb00481.x
22. Чугунова О.Л., Панова Л.Д. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55 (1): 12–20. [Chugunova O.L., Panova L.D. Risk factors and diagnosis of diseases of the urinary system in newborns. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2010; 55 (1): 12–20. (in Russ.)]
23. Harer M.W., Pope C.F., Conaway M.R., Charlton J.R. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (6): 1067–1076. DOI: 10.1007/s00467–017–3603-x
24. Абдуллина Г.А., Сафина А.И., Даминова М.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения. Вестник современной клинической медицины 2014; 6(7): 9–13. [Abdullina G.A., Safina A.I., Daminova M.A. Clinical physiology of the kidneys in prematurity: the role of follow-up. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2014; 6(7): 9–13. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.