

Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях

М.А. Даминова, А.И. Сафина, М.О. Копорулина

Казанская государственная медицинская академия

New early non-invasive biomarkers for acute kidney injury in critically ill full-term neonatal infants

M.A. Daminova, A.I. Safina, M.O. Koporulina

Kazan State Medical Academy

Новорожденные дети в критических состояниях имеют высокий риск развития острого повреждения почек. Цель исследования: оценка клинично-диагностического значения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ), интерлейкина-18 (ИЛ-18) и молекулы повреждения почки-1 (КИМ-1) в моче в диагностике острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критическом состоянии. Основная группа — 86 доношенных новорожденных в критических состояниях. На основании уровня креатинина крови в возрасте не ранее 2 дней жизни выделили 1-ю подгруппу ($n=12$; креатинин $\geq 1,5$ мг/дл) и 2-ю подгруппу ($n=74$; креатинин $< 1,5$ мг/дл). Группу контроля составили 26 здоровых доношенных новорожденных. Частота острого повреждения почек составила 14%. Клиническим признаком его развития явился диурез менее 1,5 мл/кг/ч ($p<0,001$). Содержание НГАЛ в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 10–14 дням жизни наблюдалось снижение этого показателя в 1,5 раза, но относительно группы контроля он оставался на достоверно высоком уровне. Содержание КИМ-1 в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 3 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 18–21-му дню жизни наблюдалось увеличение разницы до 7 раз ($p<0,01$). Содержание ИЛ-18 в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 18–21-му дню жизни разница оставалась на том же уровне ($p<0,05$). Определение в моче уровня НГАЛ, ИЛ-18 и КИМ-1 рекомендуется для ранней неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях. НГАЛ и КИМ-1 в моче — маркеры неблагоприятного исхода, а ИЛ-18 — маркер агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии.

Ключевые слова: новорожденные, критическое состояние, острое повреждение почек, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин-2 (НГАЛ), интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекулы повреждения почки-1 (КИМ-1).

Critically ill neonates are at high risk for acute kidney injury (AKI). Objective: to estimate the clinical and diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) 2, interleukin-18 (IL-18), and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels in diagnosing AKI in critically ill full-term newborn infants. Subjects and methods. A study group consisted of 86 critically ill full-term neonates who were divided into 2 subgroups according to their blood creatinine levels at the age of less than 2 days of life: 1) creatinine $\geq 1,5$ mg/dl ($n=12$) and 2) creatinine $< 1,5$ mg/dl ($n=74$). A control group included 26 healthy full-term newborns. Results. The incidence of AKI was 14%. Its clinical sign was urine output less than 1,5 ml/kg/h ($p<0,001$). On days 3–5 of life, Subgroup 1 showed urinary NGAL values that were twice higher than those in Subgroup 2; on days 10–14, there was a 1,5-fold decrease in this indicator, but it remained at a rather high level in the control group. On days 3–5 of life, the levels of urinary KIM-1 were thrice higher in Subgroup 1 than those in Subgroup 2; on days 18–21, the difference between them was almost 7 times higher ($p<0,01$). On days 3–5 of life, Subgroup 1 displayed urinary IL-18 values that were twice higher than those in Subgroup 2; on days 18–21, the difference remained at the same level ($p<0,05$). Conclusion. Determination of urinary NGAL, IL-18, and KIM-1 levels is recommended for the early non-invasive diagnosis of AKI in critically ill full-term neonates. Urinary NGAL and KIM-1 are markers of poor outcomes; IL-18 is a marker of the aggressive nephrotoxicity of the therapy performed.

Key words: newborn infants, critical condition, acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin 2, interleukin-18, kidney injury molecule-1.

В настоящее время актуальны проблемы перинатальной нефрологии. Большинство исследователей полагают, что именно воздействие повреждающих факторов в ранние этапы онтогенеза — пренатальный и неонатальный, представляет наиболее высокий риск для здоровья и развития человека [1–4]. Любое патологическое состояние перинатального периода,

токсическое воздействие лекарственных препаратов оказывают влияние на почки [3]. Особенности организма новорожденного способствуют быстрому прогрессированию патологического процесса с формированием некротических и склеротических изменений в почечной ткани [5].

Кроме того, следует учитывать, что у достаточно большого процента новорожденных развиваются так называемые пограничные или переходные состояния, связанные с воздействием ряда неблагоприятных факторов на еще незрелую почку. Например, транзиторная олигурия новорожденных возникает в связи с недостаточным поступлением жидкости в организм и со становлением лактации у матери. Это состояние встречается в первые 3 дня жизни практически у всех

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5: 198–205

Адрес для корреспонденции: Даминова Мария Анатольевна — к.м.н., асс. каф. педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Копорулина Марина Олеговна — мл.н.с. ЦНИЛ указанного учреждения
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

здоровых новорожденных. В большинстве случаев переходные состояния купируются к концу раннего неонатального периода (на 6–7-е сутки жизни). Однако при усилении воздействия неблагоприятных факторов или при развитии соматической патологии у ребенка происходит срыв компенсаторных механизмов новорожденного и на фоне пограничных состояний развивается нефропатия [6, 7]. Все пограничные или переходные состояния у новорожденных детей при неблагоприятных условиях могут служить основой формирования заболеваний. При сохранении у новорожденных детей старше 7-дневного возраста признаков переходных состояний со стороны мочевыделительной системы их необходимо относить к патологическим [8].

Следует отметить, что у новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, которые поздно диагностируются и вызывают формирование хронической болезни почек уже в младенчестве. Отсутствие специфичных клинических проявлений и низкая информативность существующих методов обследования новорожденных детей затрудняют своевременную диагностику почечной патологии в неонатальном периоде и последующий выбор оптимальной терапии [9].

Острое повреждение почек определяется как сложный полиэтиологический синдром, который клинически характеризуется быстрым нарастанием концентрации креатинина: от несколько повышенных значений до собственно острой почечной недостаточности [10]. Более точно острое повреждение почек определяется как резкое, на протяжении менее 48 ч нарастание содержания креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем; или же повышение уровня креатинина крови на 0,3 мг/дл и более в течение 48 ч; и/или объективно отмеченная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч) [9, 10]. Острое повреждение почек характеризуется острым нарушением всех функций органа, вызывающим тяжелые расстройства гомеостаза: азотемию, ацидоз, электролитный дисбаланс, нарушение выведения жидкости. Основные клинические признаки патологии — резкое снижение объема мочи, повышение уровня креатинина (повышение уровня мочевины присоединяется позже) [10].

Новорожденные дети, находящиеся в условиях отделения реанимации, имеют более высокий риск развития острого повреждения почек в связи с анатомо-физиологической незрелостью; ранним воздействием нефротоксичных препаратов; наличием сопутствующих состояний, таких как гипоксия, открытый артериальный проток, массивная инфекция, ДВС-синдром, шок [7, 11–16]. Уровень заболеваемости новорожденных острым повреждением почек в развивающихся странах составляет 3,9 на 1000 живорожденных [3, 5]. Частота встречаемости заболевания у детей, находя-

щихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), по данным F. Plotz и соавт. (2008), колеблется от 8 до 22% [17]. Также известно, что дети, которые в неонатальном периоде переносят острое повреждение почек, находятся в группе риска последующего развития хронической болезни почек и гипертонической болезни [18]. По данным S. Andreoli (2004), смертность новорожденных по причине острого повреждения почек в ОРИТН находится в диапазоне 10–61% [12].

В 85% случаев острое повреждение почек обусловлено преренальными причинами, в 12% — поражением почечной паренхимы (ренальные причины), в 3% — хирургической патологией (постренальные причины). Также среди причин развития острого повреждения почек обращает на себя внимание роль некоторых препаратов, широко применяемых в современной неонатологии, — нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, фуросемида, эналаприла [9, 19].

По данным авторов, ишемически-гипоксическое повреждение головного мозга является одной из самых основных причин неонатального острого повреждения почек: на его долю приходится 30–40% случаев указанной патологии [20–22]. Также в некоторых исследованиях было выявлено, что оценка ребенка по шкале Апгар при рождении менее 6 баллов имеет прямую корреляцию с увеличением заболеваемости острым повреждением почек. В этой группе больных острое повреждение почек являлось основной причиной длительной госпитализации и смерти [23, 24].

Практически все новорожденные с перинатальным ишемическим и гипоксическим поражением головного мозга нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а это, как было подтверждено несколькими исследованиями, связано с 17-кратным увеличением смертности новорожденных с острым повреждением почек [20, 21]. M. Karłowicz (1995) и J. Perlman (1988) обнаружили, что поражение почек после перинатальной гипоксии имеет прямую корреляцию с тяжестью отдаленного неврологического исхода [25, 26]. На смертность и заболеваемость новорожденных с острым повреждением почек также влияет наличие полиорганной недостаточности и при олигурии [27].

Для диагностики острого повреждения почек в клиниках обычно используют определение уровня креатинина сыворотки для оценки клубочковой функции вскоре после рождения, а также измерение уровня диуреза. С практической точки зрения очень сложно иметь представление о точном количестве выделенной мочи, так как не всегда у новорожденных в условиях реанимации используется мочевого катетер. Как известно, патологическая олигурия — это такое состояние, при котором в первые 2 сут жизни выделяется менее 0,5 мл/кг/ч мочи, а до конца 1-й не-

дели жизни — менее 1 мл/кг/ч [8, 9, 14, 28]. Но J. Jetton и D. Askenazi (2012) утверждают, что диурез у новорожденного < 0,5 мл/кг/ч является нечувствительным критерием острого повреждения почек, так как у этой категории пациентов заболевание в 60% случаев является неолигурическим. Диурез новорожденного < 1 мл/кг/ч авторы рекомендуют расценивать как склонность к олигурии [14]. В одном из последних обзоров Z. Ricci (2013) и соавт. предложили считать диурез у новорожденных нормальным только тогда, когда он выше 1,5 мл/кг/ч [29].

Уровень креатинина сыворотки также является малоинформативным маркером функции почек у новорожденных, поскольку в течение нескольких дней после рождения этот показатель у детей отражает функцию почек матери. Следовательно, повышенный уровень сывороточного креатинина не информативен ни в отношении точного времени, когда наступает острое повреждение почек, ни в отношении тяжести клубочкового или канальцевого поражения. Как показывают многочисленные исследования, высокий уровень сывороточного креатинина неспецифичен для повреждения почек — его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих не ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.) [27, 28, 30]. Кроме этого, до 50% ренальных функций может быть утрачено еще до повышения содержания креатинина. То есть уровень креатинина не отражает функции почек до того момента, пока не установится патологическое состояние, — через 2–3 дня после наступления острого повреждения почек [21, 24–27].

В итоге можем утверждать, что такие параметры, как уровень креатинина и уровень диуреза, не являются ни чувствительными, ни специфичными в диагностике острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде. Они, как правило, представляют собой показатели функционального нарушения, а не являются истинными маркерами повреждения почек. Все это должно учитываться при клинико-лабораторной оценке состояния почек у новорожденных. Изучение содержания в моче таких современных неинвазивных биомаркеров, как ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокалин-2 (НГАЛ), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и молекула повреждения почек-1 (КИМ-1), является особенно актуальным, поскольку их определение позволит в самые ранние сроки диагностировать острое повреждение почек и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению хронизации патологического процесса [27, 31–33].

В связи с этим целью нашего исследования являлась оценка клинико-диагностического значения уровня НГАЛ, ИЛ-18 и КИМ-1 в моче в диагностике острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное обсервационное исследование типа случай — контроль у доношенных новорожденных детей, находившихся на лечении в ОРИТН Детской городской больницы №1 Казани и в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных №3 Детской республиканской клинической больницы в 2011–2014 гг.

В исследование были включены 86 доношенных новорожденных в критическом состоянии, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые дни жизни (основная группа). Критерии исключения из основной группы: несогласие родителей на участие ребенка в исследовании; гестационный возраст менее 37 нед; несоответствие массы при рождении гестационному возрасту; врожденные пороки развития органов мочевой системы; выявленные хромосомные аномалии или подозрение на их наличие; инфекции органов мочевой системы; наличие генерализованной инфекции (сепсис).

Основным критерием острого повреждения почек у новорожденных, согласно неонатальной классификации AKIN (2011), является уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения. Так, в основной группе, в соответствии с классификацией были сформированы две подгруппы:

1-я подгруппа («острое повреждение почек +») — 12 доношенных новорожденных в критическом состоянии с уровнем креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения, что составило 14% от числа доношенных новорожденных, находившихся в ОРИТН;

2-я подгруппа («острое повреждение почек —») — 74 доношенных новорожденных в критическом состоянии с уровнем креатинина сыворотки крови < 1,5 мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения.

Группу контроля, сформированную методом случайной выборки, составили 26 соматически здоровых доношенных новорожденных ребенка.

Оценка состояния здоровья детей включала сбор анамнеза, анализ медицинской документации и результатов обследования, которое проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи новорожденным в ОРИТН. В работе анализировались клинические, функциональные и биохимические методы исследования: общий анализ мочи, биохимический анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, кислотно-основное состояние крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек с оценкой морфометрических характеристик и измерением кровотока, данные эхокардиографии, нейросонографии в начале госпитализации и в завершении нахождения ребенка в условиях стационара.

Диагностику острого повреждения почек у новорожденных осуществляли в динамике трехкратно: на 3–5, 10–14 и 18–21-й дни жизни. В эти дни опреде-

ляли уровень креатинина и мочевины в крови, креатинина в моче. Кроме этого, оценивали показатели суточного и почасового диуреза (мл/кг/ч). Величину диуреза определяли путем прямого измерения объема мочи в течение 1 ч и в течение суток.

Функциональное состояние почек оценивалось на основании данных определения в плазме и в моче концентрации креатинина. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по модифицированной формуле Шварца:

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 0,45 · длина тела в см / креатинин плазмы в мг/дл.

Параллельно с общепринятыми методами оценки функции почек с помощью иммуноферментного анализа определяли в моче биомаркеры острого повреждения почек: НГАЛ, КИМ-1 и ИЛ-18. Исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программ IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Office Excel 2007. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет соответствия ее распределения закону нормального распределения, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе обследуемых менее 60) и критерий Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых более 60). В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между ними служил *t*-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовались методы непараметрического анализа с применением *U*-критерия Манна–Уитни. Когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, значение $p < 0,05$ — об их наличии.

Результаты и обсуждение

Все дети родились доношенными на сроке 37–40 нед гестационного возраста. Средняя масса тела при рождении в основной группе составила 3430,58±36,38 г, длина — 53,79±0,3 см, в группе сравнения 3356,54±45,09 г и 52,69±0,26 см соответственно. Анализ распределения детей по полу и массе показал, что межгрупповые различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). Всем детям основной группы оказывалась первичная и реанимационная

помощь в родильном зале с последующим переводом их в 1–2-е сутки жизни в ОРИТН и дальнейшим лечением в отделении патологии новорожденных.

Длительность госпитализации новорожденных из основной группы в ОРИТН в среднем составила 5,9±0,44 сут, в отделении патологии новорожденных (острая почечная недостаточность, последующий этап выхаживания) — 11,42±0,51 сут; новорожденные из 1-й подгруппы основной группы находились в условиях указанных отделений — 7,83±1,23 и 13,75±3,34 сут соответственно; новорожденные из 2-й подгруппы основной группы — 5,58±0,47 (3–30) и 11,04±0,3 (0–47) сут соответственно. Общая летальность в основной группе составила 2% ($n=2$), в подгруппах — 8% ($n=1$) и 1% ($n=1$) соответственно (разность статистически незначима). По данным патологоанатомического исследования, смерть новорожденных наступила в связи с синдромом полиорганной недостаточности.

С целью выявления факторов риска развития острого повреждения почек проведен анализ ante- и интранатального анамнеза обследуемых новорожденных. При оценке акушерско-гинекологического анамнеза матерей в 1-й подгруппе («острое повреждение почек +») было установлено, что основными отягощающими факторами были перенесенные во время беременности ОРВИ, хронические инфекции мочевых путей с обострением, угроза прерывания беременности, преждевременное отхождение околоплодных вод в родах.

У 75% новорожденных основной группы оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была менее 5 баллов, причем все дети в 1-й подгруппе родились с оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов, т.е. в асфиксии средней и тяжелой степени тяжести. У 83% детей основной группы в раннем неонатальном периоде отмечались проявления дыхательных нарушений, потребовавшие проведения респираторной поддержки; детям 1-й подгруппы статистически чаще, чем новорожденным 2-й подгруппы, требовалось проведение ИВЛ — в 100 и 79% случаев соответственно ($p_{1-2} < 0,001$). Длительность пребывания новорожденных основной группы на ИВЛ составляла от 2 до 30 сут, причем средняя длительность пребывания на ИВЛ новорожденных 1-й подгруппы была достоверно выше, чем у новорожденных 2-й подгруппы (4,67±0,55 и 3,44±0,51 сут соответственно).

Отечный синдром разной степени выраженности, являющийся клиническим признаком нарушений функций почек, был выявлен у всех 86 новорожденных основной группы. Статистически значимой разницы в проявлениях отека в двух подгруппах выявлено не было: пастозность лица наблюдалась в 100 и 97% случаев соответственно, отеки конечностей — в 58 и 53% соответственно, отеки туловища — в 50 и 35% соответственно, общая отечность — в 75 и 53% соответственно.

Мочевой синдром в виде протеинурии чаще встречался в 1-й подгруппе (67 и 41%, $p<0,01$). Поэтому новорожденные, имеющие такие проявления мочевого синдрома, должны быть включены в группу риска развития острого повреждения почек. Микрогематурия наблюдалась в 1-й подгруппе в 42% ($n=5$), во 2-й подгруппе — в 28% ($n=21$) случаях, различие статистически незначимо. Цилиндрурия в виде наличия зернистых цилиндров в общем анализе мочи статистически чаще встречалась во 2-й подгруппе, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи развития острого повреждения почек и наличия цилиндрурии.

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС наблюдалось у всех новорожденных основной группы. Причем церебральная ишемия 3-й степени тяжести статистически чаще встречалась в 1-й подгруппе (100%), чем во 2-й (57%; $p<0,01$), а церебральная ишемия 1–2-й степени чаще выявлялась во 2-й подгруппе (43%; $p<0,01$). Статистически значимой разницы в развитии анемии, неонатальной желтухи и неонатальной пневмонии в обеих подгруппах выявлено не было.

У новорожденных 1-й подгруппы диурез на первой неделе жизни был достоверно ниже, чем у детей 2-й подгруппы, но более 1 мл/кг/ч, т.е. превышал значение, рекомендованное для диагностики олигурии у доношенных новорожденных со 2–3-х сут. жизни. Поэтому такой параметр, как диурез ≤ 1 мл/кг/ч не может быть использован в диагностике острого повреждения почек у новорожденных в критических состояниях, постоянно находящихся на инфузионной терапии. При проведении статистического анализа установлено, что большую статистическую значимость ($p_{1-2}<0,001$) в диагностике острого повреждения почек имеет уровень диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч (табл. 1).

Таблица 1. Показатели азотовыделительной функции почек, уровня диуреза и СКФ у новорожденных, находящихся в критическом состоянии

Параметр	1-я подгруппа, $n=12$	2-я подгруппа, $n=74$	p
Диурез, мл/кг/ч ($M\pm m$)			
1–3-й день жизни	$1,21\pm 0,1$	$2,7\pm 0,11$	$<0,001$
5–7-й день жизни	$4,0\pm 0,58$	$5,1\pm 0,18$	$<0,05$
10–14-й день жизни	$4,64\pm 0,4$	$4,6\pm 0,09$	$>0,05$
Диурез, абс. (%)			
$\leq 1,5$ мл/кг/ч	10 (83%)	10 (14%)	$<0,001$
$\leq 1,0$ мл/кг/ч	2 (17%)	1 (1%)	$>0,05$
Креатинин сыворотки, мг/дл ($M\pm m$)			
3–5-й день жизни	$1,78\pm 0,06$	$1,04\pm 0,02$	$<0,05$
10–14-й день жизни	$1,06\pm 0,09$	$0,81\pm 0,02$	$<0,05$
18–23-й день жизни	$1,02\pm 0,09$	$0,76\pm 0,07$	$<0,05$
Мочевина сыворотки, мг/дл ($M\pm m$)			
3–5-й день жизни	$30,53\pm 5,87$	$20,83\pm 0,73$	$<0,01$
10–14-й день жизни	$16,81\pm 2,51$	$18,84\pm 0,94$	$<0,05$
18–23-й день жизни	$14,74\pm 3,13$	$19,84\pm 2,55$	$<0,05$
СКФ, мл/мин/1,73м ² ($M\pm m$)			
3–5-й день жизни	$13,54\pm 0,46$	$24,04\pm 0,52$	$<0,001$
10–14-й день жизни	$24,13\pm 1,97$	$31,09\pm 0,68$	$<0,05$
18–23-й день жизни	$24,04\pm 2,21$	$29,73\pm 1,52$	$<0,05$

При анализе лабораторных данных было выявлено статистически значимое различие между подгруппами по уровню сывороточного креатинина — в 1-й подгруппе он был статистически значимо выше ($p<0,01$). У новорожденных этой подгруппы в течение всего периода наблюдения также были повышены показатели мочевины в крови ($p<0,05$). СКФ на 3–5-й и 10–14-й дни жизни у детей 1-й подгруппы была достоверно ниже ($p<0,001$).

При анализе электролитных и метаболических нарушений у доношенных новорожденных в критическом состоянии было установлено, что снижение парциального давления кислорода менее 50 мм. рт. ст. с одинаковой частотой встречалось в обеих подгруппах, также как не было статистически значимой разницы между подгруппами в частоте гиперкалиемии и гипокалиемии. Нарушение баланса натрия (гипернатриемия и гипонатриемия) статистически чаще встречалось у больных 2-й подгруппы ($p<0,05$). Мочевой синдром в виде протеинурии и микрогематурии чаще наблюдался в 1-й подгруппе ($p<0,01$).

При проведении эхокардиографии у детей 1-й подгруппы чаще, чем во 2-й подгруппе, выявлялись дефект межпредсердной перегородки (17% и 0 соответственно) и дополнительная хорда левого желудочка (75 и 34% соответственно). По данным нейросонографии, статистически чаще ($p<0,05$) у детей 1-й подгруппы в начале госпитализации встречались повышенная эхогенность мозгового вещества и внутрижелудочковые кровоизлияния разной степени выраженности, а в конце госпитализации реже отмечалась положительная динамика. При проведении УЗИ почек с доплерографией у детей 2-й подгруппы статистически чаще выявлялись повышение эхогенности паренхимы почек, снижение

Таблица 2. Значение стандартизированного уровня НГАЛ (в нг на 1 мг креатинина) в моче у новорожденных контрольной, основной групп, 1-й и 2-й подгрупп на 3–5-й, 10–14-й, 18–21-й дни жизни

Пациенты	День жизни		
	3–5-й	10–14-й	18–21-й
Контрольная группа (n=26)	29,79±3,62	31,7±3,06	24,72±2,96
Основная группа (n=86)	482,98±27,69	317,02±23,33	372,78±61,4
p	<0,01	<0,01	<0,01
1-я подгруппа (n=12)	872,11±52,64	556,62±80,33	542,15±102,92
2-я подгруппа (n=74)	419,88±24,18	278,17±21,07	273,98±66,86
p	<0,01	<0,01	<0,05

максимальной и минимальной скоростей кровотока в магистральных почечных артериях, а также некоторое статистически значимое повышение индекса резистентности и пульсационного индекса ($p<0,05$).

При анализе проведенной терапии было установлено, что новорожденные основной группы ежедневно получали различных лекарственных средств в среднем $16,5\pm0,3$. В целом, за весь период госпитализации больные дети получили лекарственных препаратов в среднем $25,6\pm1,8$, из них $2,9\pm0,4$ составляли антибактериальные средства, обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны и др.). Все дети основной группы получали цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, сульперазон), в 55% случаев ($n=47$) – аминогликозиды (амикацин, гентамицин), в 1% ($n=1$) – гликопептиды (ванкомицин), в 7% ($n=6$) – карбапенемы (меронем, тиенем); диуретические препараты получали 57% ($n=49$) новорожденных. Препараты аминогликозидового ряда в 1-й подгруппе применялись статистически чаще, чем во 2-й подгруппе ($p<0,01$), также как диуретические средства, которые назначались новорожденным 1-й подгруппы чаще и более длительно, чем во 2-й подгруппе (в 83 и 53% случаев, в течение $4,6\pm1,34$ и $2,84\pm0,49$ дней соответственно). Следовательно, одним из факторов развития острого повреждения почек в ОРИТН явилась терапия антибактериальными препаратами аминогликозидного ряда и назначение диуретиков курсом более 4,5 дней.

При исследовании уровня биомаркеров, заявленных в нашем исследовании, установлено, что на 3–5-й день жизни у новорожденных основной группы относительное значение НГАЛ в моче, стандартизированное путем перерасчета на 1 мг креатинина мочи, в 16 раз превышало значение данного параметра в контрольной группе (табл. 2). В последующие возрастные периоды уровень НГАЛ несколько снижался, но оставался выше, чем в группе контроля ($p<0,01$). В 1-й подгруппе относительное содержание в моче НГАЛ было достоверно выше (практически в 2 раза), чем во 2-й подгруппе, причем к 10-му дню жизни эти показатели снизились в 1,5 раза, но оставались на высоком уровне относительно группы контроля ($p<0,01$). Установлена прямая связь уровня НГАЛ в моче с содержанием креатинина в крови ($r=0,74$; $p<0,01$).

Исследование уровня КИМ-1 в моче доношенных новорожденных в критических состояниях показало, что на 3–5-й день жизни у новорожденных основной группы относительное значение этого показателя, стандартизированное путем перерасчета на 1 мг креатинина мочи, в 3 раза превышало его значение в контрольной группе (табл. 3). В последующие возрастные периоды показатель КИМ-1 в основной группе оставался практически на том же высоком уровне и к 18–21-му дню жизни был в 10 раз выше, чем в контрольной группе ($p<0,01$). В то время как в группе контроля этот параметр в указанные сроки снижался. В 1-й подгруппе относительное содержание в моче КИМ-1 было до-

Таблица 3. Значение стандартизированного уровня КИМ-1 (в нг на 1 мг креатинина) в моче у новорожденных контрольной, основной групп, 1-й и 2-й подгрупп на 3–5-й, 10–14-й, 18–21-й дни жизни

Пациенты	День жизни		
	3–5-й	10–14-й	18–21-й
Контрольная группа (n=26)	0,31±0,03	0,19±0,02	0,1±0,01
Основная группа (n=86)	0,9±0,09	0,7±0,07	0,97±0,19
p	<0,01	<0,01	<0,01
1-я подгруппа (n=12)	2,12±0,25	1,78±0,23	1,44±0,26
2-я подгруппа (n=74)	0,7±0,08	0,52±0,05	0,22±0,03
p	<0,01	<0,01	<0,05

стоверно выше в 3 раза, чем во 2-й подгруппе, причем к 18–21-му дню жизни разница увеличилась в 7 раз ($p<0,05$). На основании этих данных можно судить о том, что на протяжении наблюдаемого периода происходило прогрессирование нарушения функций почек у детей 1-й подгруппы, а у новорожденных 2-й подгруппы нарушения были транзиторными. Таким образом, определение в моче КИМ-1 можно рекомендовать для ранней, неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критическом состоянии.

Исследование уровня ИЛ-18 установило следующее: на 3–5-й день жизни у новорожденных основной группы относительное значение ИЛ-18 в моче, стандартизированное путем перерасчета на 1 мг креатинина мочи, в 8 раз превышало значение данного параметра в контрольной группе. В 1-й подгруппе относительное содержание ИЛ-18 было достоверно выше в 2 раза, чем во 2-й подгруппе, и в 13 раз выше, чем в группе контроля. Причем к 18–21-му дню жизни уровень оставался высоким с сохранением двукратной разности параметров со 2-й подгруппой и 22-кратной разности с группой контроля. Различия между группами оставались статистически значимыми (табл. 4).

Учитывая тот факт, что ИЛ-18 интенсивно выводится с мочой в основном при поражении почек, связанном в первую очередь с применением нефротоксичных препаратов, можно предположить, что главенствующая роль в этиологии острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях принадлежит агрессивному воздействию нефротоксичных агентов.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно выделить следующие отягощающие факторы, способствующие развитию острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях: наличие тяжелой асфиксии с развитием церебральной ишемии 3-й степени тяжести (100%) и длительностью ИВЛ $\geq 4,5$ сут; угроза прерывания беременности (58%); острые инфекционные заболевания матери в период беременности (67%), нали-

чие хронического пиелонефрита у матери в анамнезе и его обострение во время беременности (42%).

При наблюдении за доношенными новорожденными в критическом состоянии можно выделить следующие ведущие клинические синдромы, характерные для пациентов с развившимся острым повреждением почек: перинатальное поражение ЦНС в форме мышечной гипотонии, церебральная ишемия 3-й степени тяжести, уровень почасового диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч, гиперкреатининемия, низкие значения СКФ относительно возрастных норм, мочевого синдрома с выраженной протеинурией. При УЗИ у таких пациентов выявляется повышение эхогенности паренхимы почек, снижение максимальной и минимальной скорости кровотока в магистральных почечных артериях, повышение индекса резистентности и пульсационного индекса. Обнаруженные при проведении эхокардиографии дефект межпредсердной перегородки и дополнительная хорда левого желудочка, возможно, предрасполагают к развитию острого повреждения почек у новорожденных в критическом состоянии. Можно предположить, что в зоне риска также находятся доношенные новорожденные в критическом состоянии с выявленными при нейросонографии изменениями в виде повышенной эхогенности тканей мозга, внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени выраженности, при отсутствии положительной динамики в течение двухнедельного наблюдения. В группу высокого риска развития острого повреждения почек необходимо относить доношенных новорожденных в критическом состоянии, получающих терапию антибактериальными препаратами аминогликозидового ряда и диуретическими средствами длительностью более 4,5 дней.

Определение в моче НГАЛ, ИЛ-18 и КИМ-1 следует рекомендовать к применению для ранней неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критическом состоянии. Уровень НГАЛ и КИМ-1 в моче необходимо оценивать как наиболее прогностически значимые маркеры неблагоприятного исхода, а уровень ИЛ-18 – как маркер агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии.

Таблица 4. Значение стандартизированного уровня ИЛ-18 (в пг на 1 мг креатинина) в моче у новорожденных контрольной, основной групп, 1-й и 2-й подгрупп на 3–5-й, 10–14-й, 18–21-й дни жизни

Пациенты	День жизни		
	3–5-й	10–14-й	18–21-й
Контрольная группа ($n=26$)	65,7 $\pm$ 5,04	55,94 $\pm$ 3,41	32,85 $\pm$ 2,71
Основная группа ($n=86$)	494,08 $\pm$ 34,9	377,07 $\pm$ 29,05	532,21 $\pm$ 345,5
p	<0,01	<0,01	<0,05
1-я подгруппа ($n=12$)	945,55 $\pm$ 122,69	728,49 $\pm$ 113,85	748,64 $\pm$ 100,66
2-я подгруппа ($n=74$)	420,86 $\pm$ 28,02	320,08 $\pm$ 23,08	405,96 $\pm$ 97,88
p	<0,01	<0,01	<0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володиной. М: ГЭОТАР-Медицина 2007; 848. (Neonatology. National leadership. N.N. Volodin (ed.). M: GEOTAR-Medicine 2007; 848.)
2. Папаян А.В., Стяжжина И.С. Неонатальная нефрология. Ст-Петербург: Питер 2002; 448. (Papaian A.V., Stjazhkina I.S. Neonatal nephrology. St-Petersburg: Piter 2002; 448.)
3. Чугунова О.Л., Панова Л.Д. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиат 2010; 55: 1: 12–20. (Chugunova O. L., Panova L.D. Risk factors and diagnosis of diseases of the urinary system in newborns. Ros vestn perinatol i pediat 2010; 55: 1: 12–20.)
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2006; 636. (Shabalov N.P. Neonatology: Tutorial. M: MEDpress-inform 2006; 636.)
5. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А. и др. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. Вестн соврем клин мед 2013; 6: 2: 79–86. (Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A. et al. Morphofunctional especially urinary tract in children born preterm and LBW. Vestn sovrem klin med 2013; 6: 2: 79–86.)
6. Mussap M., Degrandi R., Fravega M. et al. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23: 3: 70–72.
7. Askenazi D., Ambalavanan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol 2009; 24: 265–274.
8. Чугунова О.Л., Макулова А.И., Лифшиц В.И. и др. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Педиатрия 2007; 86: 6: 7. (Chugunova O.L., Makulova A.I., Lifshic V.I. et al. Diagnosis and treatment of renal failure in neonates and young infants. Pediatrija 2007; 86: 6: 7.)
9. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных. Практ мед 2011; 5: 53: 43–50. (Safina A.I., Daminova M.A. Acute renal failure in the newborn. Prakt med 2011; 5: 53: 43–50.)
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements 2012; 2: 1: 126.
11. Perlman J.M., Tack E.D., Martin T. et al. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. Am J Dis Child 1989; 143: 617–620.
12. Andreoli S.P. Acute renal failure in the newborn. Semin Perinatol 2004; 28: 2: 112–123.
13. Durkan A.M., Alexander R.T. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. J Pediat 2011; 158: 29–33.
14. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. Curr Opin Pediat 2012; 24: 191–196.
15. Karlowicz M.G., Adelman R.D. Acute renal failure in the neonate. Clin Perinatol 1992; 19: 1: 139–158.
16. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T. et al. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. Ann Trop Pediat 2011; 31: 129–134.
17. Plotz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A., et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. Intensive Care Med 2008; 34: 1713–1717.
18. Goldstein S.L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. Blood Purif 2012; 33: 131–137.
19. Mishra J., Mori K., Ma Q. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. Am J Nephrol 2004; 24: 3: 307–315.
20. Willis F., Summers J., Minutillo C. et al. Indices of renal tubular function in perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1997; 77: 57–60.
21. Gupta B.D., Sharma P., Bagla J. et al. Renal failure in asphyxiated neonates. Indian Pediat 2005; 42: 9: 928–934.
22. Sweetman D.U., Molloy E.J. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. Eur J Pediat 2013; 172: 305–316.
23. Mathur N.B., Agarwal H.S., Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. Indian J Pediat 2006; 73: 499–502.
24. Mortazavi F., Hosseinpour S., Sakha N. Nejati Acute kidney failure in neonatal period. Iran J Kidney Dis 2009; 3: 136–140.
25. Karlowicz M.G., Adelman R.D. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. Pediat Nephrol 1995; 9: 6: 718–722.
26. Perlman J.M., Tack E.D. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome. J Pediat 1988; 113: 875–879.
27. 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. (Safina A. I., Daminova M. A. Diagnostic value of determination of the level of lipocalin-2, neutrophil gelatinase-associated, in the urine of newborns in critical condition. Pediatrija 2012; 91: 6: 41–44.)
28. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N. et al. Glomerular function in neonate. Iran J Kidney Dis 2012; 6: 3: 166–172.
29. Ricci Z., Ronco C. Neonatal RIFLE. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 9: 2211–2214.
30. Даминова М.А., Сафина А.И., Хамзина Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных. Вестн соврем клин мед 2013; 6: 6: 62–70. (Daminova M.A., Safina A.I., Hamzina G.A. New in the classification and diagnosis of acute kidney injury in neonates. Vestn sovrem klin med 2013; 6: 6: 62–70.)
31. Zappitelli M. Preoperative prediction of acute kidney injury from clinical scores to biomarkers. Pediat Nephrol 2013; 28: 8: 1173–1182.
32. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. Crit Care Med 2008; 36: 4: 159–165.
33. Sarafidis K., Tsepkentzi E., Agakidou E. et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. Pediat Nephrol 2012; 27: 9: 1575–1582.

Поступила 30.06.15