

## Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно

А.И. Сафина<sup>1</sup>, Г.А. Абдуллина<sup>2</sup>, М.А. Даминова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия

### Formation renal function in children born prematurely

A.I. Safina<sup>1</sup>, G.A. Abdullina<sup>2</sup>, M.A. Daminova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy; <sup>2</sup>City Children's Hospital №1, Kazan, Russia

**Цель работы:** анализ современных данных по проблеме становления функций почек у детей, рожденных недоношенными. Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены данные рандомизированных клинических и эпидемиологических исследований. **Результаты.** Мероприятия интенсивной терапии, которые включают в себя искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию, парентеральное питание, внутривенное введение лекарственных средств, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде. Особым фактором риска служит еще несовершенная клубочковая и канальцевая функции, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-щелочного состояния и способность к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными. При воздействии повреждающих факторов на почки с дефицитом нефронов увеличивается риск дальнейшего снижения функции почек. Предполагается, что дефицит нефронов без дополнительных негативных факторов не приводит к хроническим заболеваниям в будущем. **Заключение.** Анализируя проведенные исследования по становлению функций почек у детей, рожденных недоношенными, можно предполагать, что дети с гестационным возрастом менее 32 нед и с массой тела менее 1500 г при рождении, которые подвергаются воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на развивающиеся почки в перинатальном и неонатальном периодах, находятся в зоне риска развития хронической болезни почек в дальнейшей жизни.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, преждевременные роды, хроническая болезнь почек.

**Для цитирования:** Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61: 5: 166–173. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–166–173

A premature baby needing resuscitation after birth, is exposed to damaging factors affecting the entire body, including the kidneys. **Aim** — analysis of current data on the issue of the formation of kidney function in children born prematurely. **Materials and methods.** The review publications domestic and foreign authors studied data from randomized clinical and epidemiological studies. **Results and discussion.** Events intensive care, which include mechanical ventilation, infusion therapy, parenteral nutrition, intravenous drugs, lead to an increased load on the immature kidney premature baby in the neonatal period. A special risk factor for preterm is still imperfect glomerular and tubular function, renal large capillary surface, high renal blood flow, inadequate regulation of acid-base balance and the ability to concentrate, are under the influence of external loads become insolvent. Under the influence of damaging factors on the kidney nephron deficit increases the risk of further decline in kidney function. It is assumed that no additional nephrons deficit is not negative factors leads to chronic diseases in the future. **Conclusion.** Analyzing conducted research on the formation of kidney function in children born prematurely, it can be assumed that children with a gestational age less than 32 weeks and weighing less than 1500 grams at birth, who are exposed to adverse environmental factors on the developing buds in the perinatal and neonatal periods. They are in the zone of risk of chronic disease of the kidneys in later life.

**Keywords:** premature babies, premature birth, chronic kidney disease.

**For citation:** Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Formation renal function in children born prematurely. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2016; 61: 5: 166–173 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–166–173

**В** связи с широким внедрением новых репродуктивных технологий, увеличением количества многоплодных родов, расширением показаний для преждевременного родоразрешения за последние годы в развитых странах отмечается нарастание частоты преждевременных родов, которая составляет от 4,5 до 16% и не имеет тенденций к снижению [1].

В России, по данным ВОЗ, в 2010 г. частота преждевременных родов — 7% [2]. Преждевременными принято считать роды, произошедшие в срок 22–37 нед гестации [1]. Недоношенные дети занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности перинатального периода. Ежегодно в мире рождаются 15 млн недоношенных детей [3]. В России рождаемость детей ранее 37 нед гестационного возраста составляет 6–12%, из них на долю детей с очень низкой массой тела (1000–1499 г) и экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении приходится 1–1,8 и 0,3–0,5% соответственно [3]. Несмотря на небольшой уровень рождаемости детей с массой тела менее 1500 г, данная категория недоношенных составляет основную часть среди умерших в неонатальном периоде детей — 50–70% [4].

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Даминова Мария Анатольевна — к.м.н., асс. той же кафедры

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Абдуллина Гулия Анасовна — врач-нефролог педиатрического отделения

№ 1 Городской детской больницы № 1

420012 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Научно-технический прогресс и интенсивное развитие высоких технологий способствовали улучшению первичной реанимационной помощи, достижениям в области интенсивной терапии и совершенствовании технологий выхаживания, что позволило перейти к новым критериям живорожденности. Таким образом, если ранее регистрации в органах ЗАГС подлежали все дети с массой при рождении 1000 г и более и дети с массой при рождении 500–999 г, прожившие более 7 сут, то с 1 января 2012 г. наша страна перешла к новым критериям живорождения: масса при рождении более 500 г и длина тела более 25 см при сроке гестации более 22 нед при наличии признаков живорожденности [4]. Следовательно, реанимационная помощь всем этим младенцам должна оказываться в полном объеме с первых дней жизни.

С 2013 г. в связи с внедрением новых технологий выхаживания наметилась тенденция снижения младенческой смертности и повышения уровня выживаемости детей с гестационным возрастом 22–24 нед. Среди выживших новорожденных отмечается высокая вероятность инвалидизации в будущем — недоношенные дети с гестационным сроком менее 32 нед при рождении имеют значительный риск развития осложнений как ранних, так и отсроченных, тяжелых соматических и неврологических заболеваний [5].

Недоношенный ребенок, нуждающийся в реанимационных мероприятиях после рождения, подвергается воздействию повреждающих факторов, влияющих на весь организм, в том числе на почки. Мероприятия интенсивной терапии, которые включают в себя искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию, парентеральное питание, внутривенное введение лекарственных средств, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде. Особым фактором риска у недоношенных служит еще несовершенная клубочковая и канальцевая функция, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-щелочного состояния и способности к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными [6].

Как известно, почки человека развиваются из гребня мезодермальной ткани, который находится вдоль задней стенки брюшной полости по обе стороны от примитивной аорты. В течение эмбрионального развития формируются три разные пары органов мочевой системы. Пронефрос (предпочка) и мезонефрос (первичная почка), которые не функционируют или ограниченно функционируют, развиваются в течение первых 5 нед беременности, затем регрессируют в процессе развития. Постоянное развитие почек (окончательной почки, или метанефроса) начинается примерно на 5–7-й неделе гестации. Метанефрос состоит из двух компонентов: эпителия зачатка мочеточника и метанефрогенной мезенхимы.

Проксимальный конец зачатка мочеточника под влиянием метанефрогенной ткани расширяется и превращается в зачаток почечной лоханки, чашек, собирательных трубочек. Образующиеся ветви вызывают конденсацию мезенхимы вблизи своих верхушек, где на 9-й неделе беременности начинается формирование нефронов, которое достигает максимума на 32-й неделе. Около 60% нефронов развивается в течение III триместра беременности до 36 нед гестации. У человека формирование нефронов завершается еще до рождения. Следовательно, любой дефицит нефронов после рождения не может быть компенсирован путем усиленного нефрогенеза и имеющийся дефицит нефронов будет сохраняться на протяжении всей жизни [7].

Количество функционирующих нефронов в почках играет важную роль в способности длительного функционирования этого органа — общее количество составляет от 300 000 до 1 000 000 (в среднем 600 000). Почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям [7]. Исследование М. Hughson и соавт. показало, что с каждым килограммом массы при рождении количество нефронов в почках увеличивается на 250 000. Таким образом, низкие масса и гестационный возраст при рождении являются сильнейшими клиническими коррелятами снижения количества нефронов [8].

В клинических исследованиях для оценки оснащенности почек нефронами используют размер почек, определяемый и методами ультразвуковой диагностики, либо магнитно-резонансной томографии. В ряде исследований показано уменьшение длины и объема почек у детей, рожденных преждевременно [9, 10]. С одной стороны, ультразвуковое измерение размера почек является хорошим показателем количества нефронов. С другой стороны, необходимо учитывать возможное увеличение размеров почек за счет компенсаторной гипертрофии клубочков и канальцев в связи с возрастанием функциональных потребностей после рождения, что приводит к повышению интерстициальной массы почек. Следовательно, определение размеров почек для оценки оснащенности нефронами недостаточно [11]. Наиболее информативным методом для подсчета количества нефронов является аутопсия почек, которая дает более полное понимание структуры почек и количества клубочковых поколений, образованных в почках. R. Douglas-Denton и соавт. на основе патологоанатомического изучения общего количества нефронов у четырех расовых групп (24 белых и австралийских аборигенов Северной территории Австралии, 84 белых и 105 афроамериканцев из Джексона, штат Миссисипи) установили взаимосвязь между количеством нефронов и массой тела при рождении, возрастом, клубочковым объемом. По данному исследованию

предполагается, что на каждый килограмм массы тела дополнительно количество нефронов возрастает на 200 700 [12]. В другой работе почки умерших 56 афроамериканцев и представителей белой расы были исследованы стереологическим методом [8]. Установлена связь количества нефронов с массой тела при рождении и обратно пропорциональная — с клубочковым объемом. Выявленная гломеруломегалия является маркером повышенного риска прогрессирования почечных заболеваний [13].

Так как нефрогенез продолжается до 36 нед беременности, вероятно, что недоношенные новорожденные с гестационным возрастом менее 32 нед имеют дефицит нефронов при рождении. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что у недоношенных детей со сроком гестации менее 32 нед формирование нефронов продолжается и в постнатальном периоде. М. Rodriguez и соавт. провели патологоанатомическое (аутопсия) исследование недоношенных детей (гестационный возраст менее 28 нед) с экстремально низкой массой тела при рождении, которое показало заметное снижение количества радиальных клубочков по сравнению с доношенными детьми. Формирование клубочков продолжалось до 40 дней после рождения, однако их количество не достигло уровня у доношенных детей. Исследование показало, что количество нефронов сильно коррелирует с гестационным возрастом. Таким образом, активное формирование клубочков продолжается даже после рождения в течение короткого периода, однако это не компенсирует выраженный дефицит нефронов при рождении. Как следствие, неполный нефрогенез, характерный для всех недоношенных детей с крайне низкой массой тела при рождении, приводит к стойкой олигонефронии, которая является основным фактором риска развития хронической болезни почек в дальнейшей жизни [14].

М. Sutherland и соавт. провели изучение почек, полученных при вскрытии 28 недоношенных и 32 доношенных мертворожденных; в группу недоношенных также вошли 6 детей, которые имели задержку внутриутробного развития. Необходимо отметить, что сравнение развития почек у преждевременно рожденных младенцев и младенцев с задержкой внутриутробного развития не выявило существенных различий. Обнаружен ускоренный нефрогенез в группе недоношенных, о чем свидетельствует увеличение числа клубочковых поколений и уменьшение ширины нефрогенной зоны (предполагается раннее прекращение нефрогенеза после рождения) по сравнению с доношенными. Кроме того, средняя площадь поперечного сечения почечного тельца была значительно больше у недоношенных младенцев. Особую обеспокоенность вызывает то, что в структуре нефронов у недоношенных детей более 13,7% клубочков являлись аномальными по сравнению с доношенными из группы контроля. Эти клубочки

были обнаружены в расширенном боуменовском пространстве и сморщенном клубочковом пучке [15]. Факторы, связанные с развитием аномальных клубочков, пока неизвестны, и это важное направление в будущих исследованиях. У рожденных с низкой массой экспериментальных крыс, которых внутриутробно подвергали низкобелковой диете, нефрогенез был замедленным (отставал) с высоким процентом незрелых нефронов, что связано с нарушениями в базальной мембране клубочков и структуре подоцитов. Авторы исследования утверждают, что подобные рано запрограммированные структурные аномалии могут увеличить восприимчивость к продолжающимся повреждениям почек [16].

Таким образом, на основе проведенных исследований можно предположить, что у преждевременно рожденных детей имеется высокая доля аномальных клубочков, которые располагаются в корковом слое и находятся в самой незрелой стадии развития. Они состоят из недифференцированных клеток клубочкового зачатка, окруженных слоем подоцитов со скудной васкуляризацией. Учитывая грубые аномалии в этих клубочках, маловероятно, что когда-нибудь они будут функционировать и, скорее всего, впоследствии будут рассасываться в окружающих тканях. В неонатальном периоде такие изменения приведут к заметному снижению функции почек, если пострадала высокая доля нефронов, и незначительным нарушениям, если затронута небольшая часть клубочков. Важно понимать, что чем меньше функционирующих нефронов, тем меньше функциональный резерв почки, что создает предпосылки к вторичным повреждениям в течение жизни.

До сих пор не доказана этиология аномальных клубочков. Недоношенные дети с одинаковым гестационным сроком при рождении могут иметь разную долю патологических клубочков. Большой разброс в пропорциях аномальных клубочков свидетельствует о том, что преждевременные роды являются не единственной причиной формирования аномальных клубочков. Неблагоприятные факторы, действующие внутриутробно и вызывающие преждевременные роды (задержка внутриутробного развития, хориоамнионит, антенатальное введение медикаментов), и интенсивная терапия, воздействию которой подвергаются недоношенные младенцы после рождения, оказывают негативное влияние на формирование нефронов. Все эти факторы приводят к нарушению нефрогенеза и уменьшению количества нефронов, что в конечном счете проявляется снижением функций почек. При воздействии повреждающих факторов на почки с дефицитом нефронов увеличивается риск дальнейшего снижения функции органа [17]. Предполагается, что дефицит нефронов без дополнительных негативных факторов не приводит к хроническим заболеваниям в будущем [18].

На сегодняшний день проведено недостаточно

исследований по изучению влияния внутриутробной среды на риск развития почечных заболеваний во взрослой жизни. Результаты экспериментальных исследований на крысах показывают, что недостаточное питание во время беременности и раннего периода жизни может привести к уменьшению числа нефронов. Так, С. Merlet-Benichou и соавт. описали снижение количества нефронов у животных с существенным ограничением белка в период внутриутробного развития. Другое исследование показало, что ограничение белка на 50% во время беременности приводит к уменьшению числа клубочков у потомства, к расширению клубочков и гипертонии во взрослой жизни [19]. Кроме того, S. Langley-Evans и соавт. наблюдали, что антенатальное воздействие низкобелкового питания крыс во II и III триместрах беременности вызывает расстройство нефрогенеза у потомства и также приводит к гипертонии во взрослой жизни. Эти сведения доказывают, что изменения в окружающей среде в период почечного развития могут оказывать довольно негативное влияние на почки, что внутриутробно может привести к нарушению формирования нефронов [20].

Таким образом, можно утверждать, что развитие почек у недоношенных младенцев является незавершенным и соответствующее потребление калорий и белков необходимо для корректного завершения процесса формирования нефронов. Недостаточное питание (энтеральное или парентеральное) может как ухудшить созревание нефронов, так и негативно повлиять на функционирование почек в зрелом возрасте.

В то же время в будущем переход от неблагоприятной среды к «сверхблагоприятной» окружающей среде также может предрасполагать к патологии во взрослой жизни. В частности, введение смесей с большим содержанием белка и/или солей в условиях ограниченных компенсаторных возможностей почек может привести к избыточной экскреторной нагрузке, отекам, гипертонии, азотемии, а потеря жидкости — к дегидратации [21]. Между тем исследование Н. Kanmaz и соавт. показало, что энтеральное потребление белка до 3,6 г/кг в сутки в неонатальном периоде не изменяет канальцевую и клубочковую функцию у глубоконедоношенных новорожденных. Тем не менее отдаленные результаты воздействия высокого потребления белка на функцию почек остаются неизученными [22].

Антибактериальные препараты представляют собой наиболее частую причину токсического лекарственного повреждения почек у недоношенных детей. У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении применение антибиотиков распространено очень широко — до 98,8%. Наибольшая нефротоксичность свойственна таким антибиотикам, как аминогликозиды и ванкомицин. Другие антибактериальные средства менее токсичны

для почек. Неонатальный возраст может быть фактором риска для развития нефротоксичности, вызванной приемом антибактериальных препаратов, и он становится тем более значимым, чем больше степень недоношенности [17].

Проявления нефротоксичности, вызванной лекарственными средствами, абсолютно неспецифичны и оказываются такими же, как и при другой патологии почек. Бедность клинической симптоматики, связанной с лекарственным поражением почек, часто обуславливает позднюю постановку диагноза, что приводит к эволюции острого обратимого поражения в хроническое и потенциально необратимое. Повреждающее воздействие на органы мочевой системы оказывают также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипербилирубинемия, метаболический ацидоз, шок. У новорожденных детей в постренимационном периоде заболевания мочевой системы редко бывают изолированными. Выраженные клинические проявления возникают обычно только при грубых пороках развития почек. На первый план выступают симптомы поражения центральной нервной системы, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. В неонатальном периоде почки у недоношенных функционально незрелые, клубочки недоразвиты, в результате чего фильтрационная способность снижена и не обеспечивает хорошего диуреза, что ведет к развитию отечных состояний. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в период новорожденности составляет 0,5 мл/кг/мин, что в 3 раза меньше, чем у доношенных детей — 1,5 мл/кг/мин [7]. Учитывая вышеизложенное, необходима настороженность педиатров относительно возможности развития у новорожденных, особенно перенесших реанимационные мероприятия, почечной патологии [23].

Антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с низкой массой тела, не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках органов мочевой системы, которые подвергаются интенсивному росту и перемоделированию на всех этапах онтогенеза [24]. В связи с небольшим количеством исследований и разными полученными результатами относительно функционального состояния почек на сегодняшний день не существует единого мнения об отдаленных последствиях преждевременных родов. По некоторым данным, функция почек, которая заметно снижается в течение неонатального периода у преждевременно рожденных детей, достигает нормальной зрелости к 3–8 годам. Об этом свидетельствуют работы М. Vanpée и соавт., которые оценивали функцию почек детей разного возраста, родившихся с очень низкой массой тела. Результаты показали, что СКФ у недоношенных детей в 9 мес скорректированного возраста ниже, чем у доношенных аналогичного возраста. Однако в 8 лет показатели ультразвукового исследования почек,

концентрационная способность почек и экскреция альбумина были в пределах нормы и не отличались от значений у доношенных [25]. Аналогичные данные были получены J. Frankfurt и соавт., которые обследовали недоношенных детей с года до трех лет и наблюдали улучшение функции почек с возрастом [26]. S. Iacobelli также показал, что размеры почек, артериальное давление, уровень креатинина сыворотки у родившихся недоношенными детей в возрасте 6–8 лет соответствуют норме. Однако было выявлено нарастание соотношения микроальбумин креатинин выше 20 мг/г в школьном возрасте, положительно коррелировавшее с артериальной гипотонией, развившейся в неонатальном периоде, и ранним достижением «догоняющего роста» в 6 мес, что, возможно, служит показателем риска развития заболеваний почек у данной популяции [27].

Противоположные результаты были получены рядом авторов, согласно которым функция почек недоношенных детей со сроком гестации при рождении менее 32 нед значительно отличается от таковой у доношенных в разные возрастные периоды их жизни. Так, результаты исследования A. Gheissari и соавт. недоношенных детей в 18–30 мес скорригированного возраста показали значительное повышение соотношения кальция и креатинина, фракционной экскреции магния мочи и снижение СКФ по сравнению с контрольной группой. Артериальное давление между группами не различалось [28]. Значительное снижение относительного объема почек в возрасте 2 лет у недоношенных детей с гестационным возрастом 28–36 нед выявил A. Drougia [29]. N. Nishizaki, оценивая функцию почек в пятилетнем возрасте у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении, показал положительную корреляцию между соотношением ангиотензиноген/креатинин и микроальбумин/креатинин у лиц со снижением СКФ менее 90 мл/мин. В этой же группе были установлена обратная корреляция между соотношением ангиотензиноген/креатинин мочи и СКФ [30]. J. Rodriguez-Soriano в своем исследовании обнаружил изменения функциональной способности почек у детей с экстремально низкой массой тела при рождении, что выражалось в повышении концентрации креатинина в сыворотке и микроальбуминурии у 12,5% детей в возрасте от 6 до 12 лет. Артериальное давление и размеры почек между группами не различались [31]. Противоположно этому P. Kwinta, сравнивая функцию почек детей в возрасте 6–7 лет с экстремально низкой массой тела при рождении и доношенных, статистически значимой разницы между группами по выявлению гипертензии и микроальбуминурии не обнаружил. Однако недоношенные дети имели меньший объем почек по сравнению с контрольной группой. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что единственным независимым фактором

риска для развития почечных осложнений была масса, набранная во время госпитализации в неонатальном периоде [32].

Исследование M. Keijzer-Veen и соавт. молодых людей в возрасте 20 лет с гестационным возрастом при рождении 30 недель показало, что абсолютная и относительная длина и объем почек были у них значительно ниже, чем в контрольной группе, но не было никакой статистической разницы в СКФ. Указанные авторы также установили, что недоношенные дети имеют значительно более высокое систолическое артериальное давление [33]. Основным недостатком этого исследования был небольшой размер выборки ( $n=53$ ).

M. Zaffanello сравнивал функцию и размеры почек у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В возрасте 5 лет у детей, рожденных с массой менее 1000 г, был значительно снижен объем почек и повышен уровень  $\alpha_1$ -микроглобулина в моче по сравнению с детьми, имевшими при рождении массу 1000–1500 г. При этом показатели СКФ и микроальбуминурии между группами не отличались. Таким образом, дети с экстремально низкой массой тела при рождении нуждаются в более длительном наблюдении [34].

C. Abitbol, ретроспективно обследуя детей с массой при рождении менее 1000 г, у которых в возрасте 4–6 лет отмечалось снижение СКФ, выявил факторы риска прогрессирования хронической болезни почек: протеинурия (отношение белка к креатинину более 0,6, что коррелирует с ухудшением функции почек), уровень креатинина сыворотки более 0,6 мг/дл и индекс массы тела более 85-го перцентиля (тенденция к ожирению) в возрасте одного года [35].

В последнее время в литературе значительное место уделяется изучению влияния внутриутробной задержки развития у недоношенных на функцию почек, что увеличивает риск формирования заболеваний почек во взрослой жизни. Так, крупное исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что у недоношенных детей, рожденных с малой массой для гестационного возраста, в 20 лет объем почек, СКФ и эффективный почечный плазматок были снижены по сравнению с группой недоношенных детей, рожденных с массой, соответствующей гестационному возрасту, и с группой доношенных детей аналогичного возраста. Однако после внесения поправок на площадь поверхности тела показатели СКФ незначительно различались между группами. После почечной стимуляции инфузией низких доз допамина и пероральным введением аминокислот наблюдалось значительное увеличение СКФ и эффективного почечного плазматока во всех группах, что свидетельствует о сохранении функционального почечного резерва. В других исследованиях подобное разделение детей по группам показало снижение клиренса креатинина у недоношенных, однако никаких различий

между группами детей с малой массой и массой, соответствующей гестационному возрасту, обнаружено не было [36]. Данные результаты не подтверждают гипотезу о том, что преждевременные роды в сочетании с внутриутробной задержкой роста способствуют функциональным почечным изменениям в молодом возрасте. Необходимы более крупные исследования, чтобы проверить эту гипотезу.

Учитывая подобные результаты у недоношенных детей и взрослых, можно предположить, что преждевременные роды в сочетании с неблагоприятными факторами в неонатальном периоде негативно влияют на рост и функциональную способность почек и могут привести к прогрессирующей почечной недостаточности в более позднем возрасте. На сегодняшний день очевидно наличие взаимосвязи между хронической болезнью почек и низкой массой тела при рождении. Роль дефицита массы тела при рождении как фактора риска хронической болезни почек установлена во многих работах зарубежных исследователей. Анализ регистра новорожденных, родившихся в Норвегии с 1967 г., и норвежского почечного регистра показал, что недоношенность и низкая масса тела при рождении обуславливают увеличение относительного риска терминальной почечной недостаточности более чем на 50%. В 2009 г. был проведен систематизированный обзор и метаанализ 31 наблюдательного исследования, включившего 2232693 пациента, в 16 исследованиях была установлена роль низкой массы тела при рождении как фактора риска хронической болезни почек. В целом дефицит массы тела при рождении был сопряжен с ростом вероятности хронической болезни почек в 1,73 раза, в том числе альбуминурии — в 1,81 раз, терминальной почечной недостаточности — в 1,58 раз и стойкого снижения СКФ — в 1,79 раза [37].

Исследование СКФ у недоношенных детей показало, что в 9 мес скорректированного возраста данный показатель ниже у недоношенных детей, чем у доношенных, и составляет  $82 \pm 23$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [25]. В другом исследовании у детей с очень низкой массой тела в 18–30 мес скорректированного возраста СКФ также была ниже, чем у доношенных детей [37]. М. Zaffanello у детей в возрасте  $5,7 \pm 1,4$  года не обнаружил статистически значимой разницы в СКФ между группами с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [38]. Такие же противоречивые результаты были получены у детей школьного возраста. При этом в работе J. Rodriguez-Soriano клиренс эндогенного креатинина у недоношенных детей школьного возраста оказался ниже, чем у доношенных детей, и не было выявлено статистически значимых различий внутри группы недоношенных детей, детей с малой массой при рождении и массой, соответствующей гестационному возрасту [39, 40].

Исследование уровня альбумина в моче в неонатальном периоде показало, что после рождения

в течение 1 мес у доношенных новорожденных обнаруженный уровень альбумина в моче оставался относительно стабильным, в то время как у недоношенных он уменьшался с увеличением постнатального возраста. В связи с этим можно предполагать, что барьер гломерулярного фильтра после преждевременных родов является структурно незрелым до одномесячного возраста. Исследование, проведенное V. Zanardo, показало, что у недоношенных детей в возрасте 18 мес мочевая экскреция микроальбумина выше. Так, у 23 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 37 нед среднее соотношение альбумин/креатинин (Albumin Creatinine Ratio, ACR) составило 26 (9,8–41,4) мг/г, тогда как у 21 доношенного ребенка — 14,6 (8,2–21,2) мг/г ( $p < 0,001$ ). Однако все недоношенные дети имели задержку внутриутробного развития и массу, соответствующую менее 5 центилей (1850 г). Сложно сказать, что больше повлияло на подобные результаты — гестационный возраст или задержка внутриутробного развития [41]. Проведенные многочисленные исследования экскреции мочевого микроальбумина у родившихся недоношенными детей старше 5 лет имеют также противоречивые результаты. Так, у детей в возрасте 57–60 мес не было выявлено статистически значимой разницы в экскреции мочевого микроальбумина между группой с очень низкой массой тела при рождении и контрольной группой. В другом исследовании сравнивались группы детей в возрасте  $5,7 \pm 1,4$  года с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, где также не было выявлено различий по ACR в моче. Согласно результатам другого исследования, у 6,4% ( $n=5$ ) недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, в возрасте 6 лет 7 мес наблюдалось ACR более 20 мг/г без статистически значимых различий при сравнении с группой доношенных детей. В возрасте 8 и 9–12 лет микроальбуминурия определялась без статистически значимых различий между группами детей с очень низкой массой тела при рождении и доношенными [39]. Таким образом, начиная с возраста 5 лет и старше существенной разницы между группами недоношенных и доношенных детей по ACR в моче не было. Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в моче, как показали многие исследования, значительно выше у недоношенного ребенка по сравнению с доношенным на протяжении первого месяца жизни и уменьшается с увеличением гестационного возраста при рождении и постнатального возраста [42].

На сегодняшний день проведено недостаточно исследований с оценкой экскреции низкомолекулярных белков у недоношенных детей. Большинство исследований осуществлялось только в течение первой недели жизни после преждевременных родов. В отдельных работах показано, что у детей в возрасте  $5,7 \pm 1,4$  года с экстремально низкой массой тела

при рождении экскреция  $\alpha_1$ -микроглобулина с мочой значительно выше, чем у доношенных [34]. Однако определение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой в возрасте детей 60 мес не выявило статистически значимой разницы между указанными группами [43]. До сих пор остается неясным, что является причиной повышенной экскреции с мочой высоко- и низкомолекулярных белков у недоношенных детей — почечная незрелость и/или повреждение.

Анализируя проведенные исследования по становлению функций почек у детей, рожденных недоношенными, можно предполагать, что дети с гестационным возрастом менее 32 нед и с массой тела менее 1500 г при рождении, которые подвергаются воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на развивающиеся почки в перинатальном периоде, находятся в зоне риска развития хронической болезни почек в дальнейшей жизни.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1200. (Obstetrics. National leadership. E. K. Ailamazyan, V. I. Kulakov, V. E. Radzinsky, G. M. Saveleva (eds). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Medical Societies Association for Quality. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1200. (in Russ))
2. Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание. Руководство. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2002; 173. (Fundamentals of newborn care and breast-feeding. Guide. Regional Office for Europe of WHO, 2002; 173. (in Russ))
3. Nour N.M. Premature delivery and the millennium development goal. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5: 2: 100–105.
4. Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Ремизова И.И. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Уральский медицинский журнал* 2010; 5: 147–151. (Charipova B.T., Chistyakova G.N., Tarasova M.N., Remizova I.I. Clinical characteristics of children with extremely low birth weight infants. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2010; 5: 147–151. (in Russ))
5. Ведение детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. Клинический обзор международных данных. Информационно-образовательный вестник «Здоровье семьи» 2011; 2: 2–24. (Keeping children born with extremely low birth weight. Clinical review of international data. *Information and Education Gazette «Zdorov'e sem'i»* 2011; 2: 2–24. (in Russ))
6. Fanos V., Cuzzolin L., Cataldi L. Monitoring nephrotoxicity in neonatal intensive care. *Neonatal Int Care* 2001; 14: 4: 11–15.
7. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А., Хамзина Г.А. 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., Khamzina G.A. Morphological and functional features of the urinary system in children born preterm and LBW. *Vestn sovrem klin med* 2013; 6: 2: 79–86. (in Russ))
8. Hoy W.E., Douglas-Denton R., Hughson M. et al. A stereological study of glomerular number and volume: Preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl* 2003; 63: 31–37.
9. Konje J.C., Okaro C.I., Bell S.C. et al. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestationalage fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 1: 22–26.
10. Spencer J., Wang Z., Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 915–920.
11. Lodrup A.B., Karstoft K., Dissing T.H. et al. The association between renal function and structural parameters: a pig study. *BMC Nephrol* 2008; 9: 18.
12. Douglas-Denton R.N., McNamara B. J., Hoy W.E. et al. Does nephron number matter in the development of kidney disease? *Ethn Dis* 2006; 16: 40–45.
13. Singh G. R., Hoy W.H. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 2: 253–259.
14. Rodriguez M.M., Gomez A.H., Abitbol C.L. et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 17–25.
15. Sutherland M.R., Gubhaju L., Moore L. et al. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1365–1374.
16. Луцкx В.А., Шукха К., Brenner B.M. Low Nephron Number and Its Clinical Consequences. *Rambam Maimonides Med J* 2011; 2: 1–16.
17. Абдуллина Г.А., Сафина А.И., Даминова М.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения *Вестн соврем клин мед* 2014; 6: 7: 9–13. (Abdullina G.A., Safina A.I., Daminova M.A. Clinical renal physiology in premature: the role of follow. *Vestn sovrem klin med* 2014; 6: 7: 9–13. (in Russ))
18. Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays* 2003; 25: 212–220.
19. Merlet-Benichou C., Gilbert T., Muffat-Joly M. et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatric Nephrology* 1994; 8: 2: 175–180.
20. Langley-Evans S.C., Welham S.J. M., Jackson A.A. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sciences* 1999; 64: 11: 965–974.
21. Чугунова О.Л. Заболевания органов мочевой системы у новорожденных. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 2: 18–23. (Chugunova O.L. Diseases of the urinary system in infants. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2006; 2: 18–23. (in Russ))
22. Kanmaz H.G., Mutlu B., Erdev O. et al. Does enteral protein intake affect renal glomerular and tubular functions in very low birth weight infants? *Clin Nephrol* 2013; 80: 355–360.
23. 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 infants. *Prakticheskaja medicina* 2011; 5: 53: 43–50. (in Russ))
24. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2 томах. М: МЕДпресс-информ 2004; 3: 1: 608. (Shabalov N.P. Neonatology. A manual in 2 volumes. Moscow: MEDpress 2004; 1: 608. (in Russ))
25. Vanpee M., Blennow M., Linne T. et al. Renal function in very

- low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 784–788.
26. Frankfurt J.A., Duncan A.F., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1–3 years of age. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2285–2291.
  27. Iacobelli S., Loprieno S., Bonsante F. et al. Renal function in early childhood in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2007; 24: 587–592.
  28. Gheissari A., Naseri F., Pourseirafi H., Merrikhi A. Postnatal kidney function in children born very low birth weight. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 256–261.
  29. Drougia A., Giapros V., Hotoura E. et al. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol DialTransplant* 2009; 24: 142–148.
  30. Nishizaki N., Hirano D., Nishizaki Y. et al. Increased urinary angiotensinogen is an effective marker of chronic renal impairment in very low birth weight children. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 642–648.
  31. Rodríguez-Soriano J., Aguirre M., Oliveros R., Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579–584.
  32. Kwinta P., Klimek M., Drozd D. et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1095–1103.
  33. Keijzer-Veen M.G., Dolger A., Dekker F.W. et al. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 3: 509–516.
  34. Zaffanello M., Brugnara M., Bruno C. et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1192–1198.
  35. Abitbol C.L., Bauer C.R., Montane B. et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Ped Nephrol* 2003; 18: 887–893.
  36. Chan P.Y., Morris J.M., Leslie G.L. et al. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int J Pediatr* 2010; 2010: 28–40.
  37. Низкая масса тела при рождении как фактор риска хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. Под ред. Н.А. Мухина. М 2010; 3: 7–12. (Low birth weight is a risk factor for chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. N.A. Mukhina (ed.). Moscow 2010; 3: 7–12. (in Russ))
  38. Zaffanello M., Brugnara M., Bruno C. et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1192–1198.
  39. Vanpee M., Blennow M., Linne T. et al. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 784–788.
  40. Rodríguez-Soriano J., Aguirre M., Oliveros R., Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579–584.
  41. Zanardo V., Fanelli T., Weiner G. et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 2011; 80: 119–123.
  42. Takeddine F., Tabbara M., Hall P. et al. Fetal renal maturation. Studies on urinary beta 2 microglobulin the neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 4: 311–314.
  43. Nishizaki N., Hirano D., Nishizaki Y. et al. Increased urinary angiotensinogen is an effective marker of chronic renal impairment in very low birth weight children. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 642–648.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22