

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИИ У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Специальность: 3220.01 – Педиатрия

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Афаг Ариф гызы Ахундова**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2022

Диссертационная работа выполнена на кафедре детских болезней-2 Азербайджанского медицинского университета

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Сафихан Шамиль оглу Гасанов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Наргиз Мир Багир гызы Гусейнова

доктор медицинских наук, доцент
Наиля Джалиль гызы Рагимова

доктор медицинских наук, профессор
Раксана Юсиф гызы Мамедова

Диссертационный совет ED 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель диссертационного совета:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Ягуб Зияддин оглу Гурбанов

Ученый секретарь диссертационного совета:

_____ доктор философии по медицине,
доцент
Тора Акиф гызы Садыгова

Председатель научного семинара:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Амалия Абдулла гызы Эюбова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Патология маловесных новорожденных имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности¹, а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение таких детей причиняют значительный социальный и экономический ущерб^{2,3}. По данным ВОЗ, число детей с малой массой при рождении, включая новорожденных с задержкой развития колеблется от 6,5% в развитых странах Европы до 31,1% в Центральной Азии⁴.

При этом маловесные новорожденные представляет собой весьма важную проблему, поскольку события, касающиеся внутриутробного развития плода, как, оказалось, заявляют о себе спустя десятки лет⁵. Многие патологические факторы, влияющие на ребенка во внутриутробном периоде, сами по себе или опосредованно нарушают функцию почек у новорожденного. Редукция регионарного кровотока приводит к снижению ренальной перфузии, что на фоне функциональной незрелости почечной ткани к моменту рождения обуславливает раннее развитие ишемической нефропатии (ИН) у новорожденных⁶.

Однако отсутствие у новорожденных первых суток жизни заметных признаков нефропатии, вследствие их неспецифичности,

¹*Khalid, M., Andreoli, S.P.* Kidney injury in the neonate. In: Oh W., Baum M., eds. *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: Neonatology Questions and Controversies*. 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier, – 2019. – p. 291-314.

²*Lei, C.* Effectiveness and renal functions safety of treatments used for neonates with patent ductus arteriosus: a prospective cohort study / C.Lei, H.Liu, H.Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.*, – 2019. May, 17. 25, – p. 3668-3675. doi:10.12659/MSM.914181.

³*Jetton, J.G., Sorenson, M.* Pharmacological management of acute kidney injury and chronic kidney disease in neonates // *Semin Fetal Neonatal Med.*, – 2017. Apr. 22 (2), – p. 109-115.

⁴ВОЗ, 2021. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/care_of_preterm/ru/

⁵*Ольхова, Е.Б.* Острая почечная недостаточность у новорожденных // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, – 2004. № 4, – с. 30-41.

⁶*Nada, A., Bonachea, E.M., Askenazi, D.J.* Acute kidney injury in the fetus and neonate // *Semin Fetal Neonatal Med.*, – 2017. Apr. 22 (2), – p. 90-97.

завуалированной анатомо-физиологическими особенностями почек, тяжести неврологической симптоматики вызывают значительные трудности для ранней диагностики почечной патологии в неонатальном периоде, и при отсутствии своевременной и адекватной терапии способствуют хронизации процесса или же могут приводить к летальному исходу⁷. В связи с этим, поиск новых, более информативных диагностических маркеров, указывающих на развитие патологических процессов в почечной ткани на доклинической стадии, является актуальной проблемой.

В последние годы проводится ряд исследований для определения наиболее информативных маркеров почки, а, в частности, тубулярного аппарата⁸.

KIM-1 (Kidney Injure Molecule) – молекула поражения почки, трансмембранный гликопротеин, который не определяется в моче при здоровой почке, но синтезируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев в очень высокой концентрации после ишемического повреждения, персистируя до полного восстановления функции канальцев⁹.

NGAL – ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин. Экспрессируется в плазму многими органами при повреждении, например легкими и печенью, но ранний и резкий подъем уровня NGAL в моче и сыворотке наблюдается при повреждении канальцев, связанных с ишемией, при острой почечной недостаточности (ОПН) за счет острого тубулярного некроза или тубуло-интерстициальной нефропатии¹⁰.

⁷*Chaturvedi, S., Ng, K.H., Mammen, C.* The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective // *Pediatr. Nephrol.*, – 2017. Feb. 32 (2), – p. 227-241.

⁸*Stojanovic, V.D.* Urinary kidney injury molecule-1 rapid test predicts acute kidney injury in extremely low-birth-weight neonates / *V.D.Stojanovic, N.A.Barisic, N.M.Vuckovic [et al.]* // *Pediatr. Res.*, – 2015. 78 (4), – p. 430-435.

⁹*Mehmet, Y.O.* Urinary markers of acute kidney injury in newborns with perinatal asphyxia. / *M.Y.Oncel, F.E.Canpolat, S.Arayici [et al.]* // *Journal of Renal Failure.* – 2016. 38 (6), – p. 882-888.

¹⁰*Liao, B.* Evaluation of a diagnostic test of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and urine KIM-1 in contrast-induced nephropathy (CIN) /

Плазменный NGAL свободно фильтруется гломерулами, и снижение гломерулярной фильтрации в результате почечной патологии, приводит к аккумуляции NGAL в системной циркуляции.

Сывороточный Cystatin C является низкомолекулярным эндогенным ингибитором цистеиновой протеиназы. Синтез данного вещества не зависит от обменных процессов организма в связи с тем, что оно не участвует в метаболизме веществ. Исходя из вышесказанного, сывороточный Cystatin C, в отличие от сывороточного креатинина, можно назвать практически идеальным эндогенным биомаркером почечной функции^{11,12}.

Вышеперечисленные маркеры исследовались в основном во взрослой популяции, за исключением единичных работ проведенных у новорожденных. Научные исследования, связанные с диагностикой риска развития ишемической нефропатии в раннем адаптационном периоде у маловесных новорожденных и оценкой степени тяжести с использованием вышеперечисленных маркеров в комплексе отсутствуют.

Объект исследования. Маловесные новорожденные (масса тела при рождении менее 2500 г) независимо от степени зрелости, наличия или отсутствия клинических признаков постгипоксических нарушений мочевыделительной системы.

Цель работы – выявить клинико-лабораторные особенности гипоксически-ишемического поражения почек у маловесных новорожденных с определением наиболее информативных диагностических и прогностических маркеров.

B.Liao, W.Nian, A.Xi [et al.] // Med Sci. Monit., – 2019. Jan; 19. 25, – p. 565-570. doi:10.12659/MSM.912569.

¹¹Chen, D. Serum cystatin C: A potential predictor for hospital-acquired acute kidney injury in patients with acute exacerbation of COPD / D.Chen, C.Cao, L.Jiang [et al.] // Respir. Dis., – 2020. Jan-Dec. 17, – 1479973120940677. doi:10.1177/1479973120940677.

¹²Li, Y. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates / Y.Li, C.Fu, X.Zhou [et al.] // Pediatr. Nephrol., – 2012. 27 (5), – p. 851-860.

Задачи исследования:

1. Выявить наиболее значимые пре- и перинатальные факторы риска гипоксически-ишемического поражения почек у маловесных новорожденных.
2. Разработать доклинические специфические маркеры гипоксически-ишемического поражения почек в крови и моче у маловесных новорожденных, и на основании определения их уровня, установить степень ишемической нефропатии.
3. Определить клиническое значение KIM-1 и NGAL в моче и Cystatin C в сыворотке крови при ишемической нефропатии у маловесных новорожденных соответствующих гестационному возрасту (ГВ) и детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР).
4. Выявить корреляционную зависимость между состоянием почечной гемодинамики по результатам ультразвукового доплерографического исследования и маркерами поражения почек.
5. Спрогнозировать течение и исход ишемической нефропатии у маловесных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Методы исследования. Всем детям проводились клинические функциональные и биохимические методы исследования. Наряду с общепринятыми методами оценки функции почек, в моче определяли биомаркеры поражения канальцевого аппарата почек KIM-1 и NGAL, и Cystatin C в плазме крови. Все новорожденные дети были обследованы на наличие TORCH-инфекций методом иммуноферментного анализа. Инструментальные методы исследования включали: нейросонографию, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографию.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

– Наличие хронического пиелонефрита у матери в анамнезе и обострение его во время беременности, фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия, угроза прерывания беременности, церебральная ишемия 2-3-й степени являются наиболее значимыми пре- и перинатальными факторами риска, способст-

вующими развитию ИН у маловесных новорожденных.

– Повышение в моче в первые дни жизни уровней биомаркеров поражения почек KIM-1 и NGAL является ранним диагностическим и прогностическим маркером ишемической нефропатии.

– У новорожденных с ЗВУР отмечается достоверное повышение KIM-1 и NGAL в моче по сравнению с детьми, соответствующими ГВ, при всех степенях ИН.

– Тяжесть ишемической нефропатии определяется выраженностью и длительностью гипоперфузии и нарушений почечной гемодинамики.

Научная новизна исследования.

– У маловесных новорожденных выявлены ведущие материнские и неонатальные факторы риска развития ишемической нефропатии.

– Изучены патогенетические механизмы влияния ИН на раннюю неонатальную адаптацию маловесных детей.

– Выявлены наиболее ранние и информативные маркеры поражения почек у маловесных новорожденных на доклинической стадии ОПН.

– Определена частота и тяжесть гипоксически-ишемического поражения почек у маловесных новорожденных, а также проведена сравнительная характеристика поражения почек у различных групп детей с малой массой при рождении.

– Разработаны прогностические алгоритмы течения и исхода ИН и риска развития осложнений.

Практическая значимость. Разработаны ранние маркеры поражения почек у маловесных новорожденных, которые позволят провести диагностику нефропатий на доклинической стадии и начать своевременную терапию, снизить летальность и частоту инвалидизации детей.

Обоснованы подходы к антенатальной профилактике ишемической нефропатии у маловесных новорожденных

Спрогнозированы течение и исход ишемической нефропатии у недоношенных младенцев, соответствующих гестационному возрасту, и детей с задержкой внутриутробного развития.

Апробация работы. Основные положения диссертации обсуждены и доложены на межкафедральном заседании кафедр педиатрии в Азербайджанском медицинском университете (27.11.2018, протокол № 6), на научном семинаре Диссертационного Совета ED 2.27 при АМУ (25.06.2021, протокол № 5), а также на “The 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies EAPS” (Barcelona, Spain, 2014), 10th International Scientific Practical Conference “Global Science. Development and Novelty” (Munich, Germany, 2019), International Black Sea Coast-line Countries symposium – VI (Giresun, Turkey, 2021).

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую работу родильного дома № 5 им. Ш. Алескеровой и в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии недоношенных новорожденных НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой.

Место, где проводилось исследование. Исследование было проведено на кафедре детских болезней-2 Азербайджанского медицинского университета.

Связь работы с планами научно-исследовательских работ. Научно-исследовательская работа является частью проекта проводимого при поддержке Фонда развития науки при Президентском аппарате Азербайджанской Республики. Название проекта: «Роль перинатальных факторов в формировании нейросоматического статуса недоношенных новорожденных»

Опубликованные работы. По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, из которых 9 статей (4 – зарубежом) и 12 тезисов (9 – зарубежом).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста (186253 символов) и состоит из введения (5,5 стр., 8346 знаков), обзора литературы (28 стр., 45069 знаков), главы материала и методов (10 стр., 14584 знака), 3 глав собственных исследований (59 стр., 70879 знаков), заключения (24 стр., 41541 знаков), выводов (1,5 стр., 1918 знаков), практических рекомендаций (0,5 стр., 804 знаков), списка литературы (31 стр.), который включает 290 источников, из которых 3 работ на азербайджанском, 63 – на русском и 134 – на

английском языке. Диссертация проиллюстрирована 25 таблицами и 7 графиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в родильном доме № 5 им. Ш. Алескеровой и в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии недоношенных новорожденных НИИ Педиатрии им. К.Фараджевой в 2011-2018 гг.

Основная группа исследования состояла из новорожденных детей с массой тела менее 2500 г при рождении (новорожденные, соответствующие гестационному возрасту и новорожденные с малым весом при рождении); новорожденных, перенесших анте- и интранальную гипоксию и асфиксию; новорожденных, имеющие выраженные клинические проявления нарушения почечной функции.

Вовлеченные в исследование 150 новорожденных детей в соответствии с целью и задачами настоящего исследования были разделены на 3 группы: 1-я группа – 72 ребенка с проявлениями ишемической нефропатии (основная группа), из них 33 новорожденных с ЗВУР, 2-я группа – 28 детей (группа сравнения), 3-я группа – 50 здоровых новорожденных (20 доношенных, 30-недоношенных (контрольная группа).

В зависимости от степени тяжести ишемической нефропатии (ИН) новорожденные основной группы были подразделены на 3 подгруппы: 1А подгруппу – 36 новорожденных с ИН 1-й степени тяжести, 1Б – 20 новорожденных с ИН 2-й степени тяжести, 1В – 16 новорожденных с ИН 3-й степени тяжести. Трое (15%) новорожденных из 1Б и пятеро (31,25%) маловесных новорожденных из 1В подгруппы умерли в раннем (5 сутки) и позднем (10-13 сутки жизни) неонатальном периоде, в результате полиорганной недостаточности.

Разделение новорожденных основной группы на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести ишемической нефропатии было произведено на основании классификации предложенной Байбариной Е.Н. и соавт. (1999), которые предложили брать за

основание сывороточные показатели креатинина и мочевины, и почасовой диурез.

В группу сравнения (2-я группа) были включены маловесные новорожденные, матери которых имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальную патологию, патологическое течение беременности и родов, способствующие развитию антенатальной гипоксии плода, но без поражения почек.

Контрольная группа была сформирована методом случайной выборки (условно здоровые доношенные и недоношенные новорожденные с гестационным возрастом менее 37 недель и соответствием веса ребенка при рождении гестационному возрасту и с отсутствием отягощенной наследственности по заболеваниям органов мочевой системы).

У всех обследованных новорожденных проанализированы факторы риска на развитие патологии почек посредством сбора данных социального и биологического анамнеза их матерей.

При рождении состояния новорожденных оценивались по шкале Апгар и Сильвермана. Оценка по Апгар у доношенных проводилась на 1-5 минутах. Недоношенные дети оценивались на 1 и 15 минутах и через 2 часа после рождения.

Физическое развитие новорожденных (масса и длина тела ребенка, окружность головы и грудной клетки) оценивалось по сигмальной таблице для данного региона.

Морфофункциональную зрелость новорожденного ребенка оценивали по таблице Bollard и соавт. Учитывая, что состояние мышечного тонуса наряду со зрелостью, определяется также состоянием ЦНС, младенцев с тяжелыми формами поражения нервной системы оценивали по таблице В. Хоффнера, состоящей только лишь из морфологических критериев.

В работе анализировались результаты клинических функциональных и биохимических методы исследования: общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови (с определением мочевины, креатинина, электролитов, кислотно-основное состояние, глюкозы).

Инструментальные методы исследования включали: нейро-

сонографию, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографию. Состояние мочевыделительной системы оценивали по ультразвуковому исследованию почек и доплерографии сегментарной почечной артерии.

По показаниям проводилась рентгенограмма органов грудной клетки. Эхографическое исследование головного мозга и доплерографическое исследование кровотока в почечной артерии проводилось с помощью ультразвукового диагностического аппарата “Medison Sonoceh 6” с датчиком с частотой 5 и 7,5 МГц.

Исследовались следующие показатели почечной гемодинамики:

- усредненная по времени максимальная скорость (TAMX, см/сек).
- конечная диастолическая скорость (Ved, см/сек);
- Индекс резистентности (RI)

Кроме того оценивали показатели суточного и почасового диуреза (мл/кг/час). Для определения диуреза использовали трансуретральный катетер Фолея. Величину диуреза измеряли путем прямого измерения объема мочи в течение часа и в течение суток.

Функциональное состояние почек оценивалось на основании данных определения в плазме концентрации креатинина фотометрическим (колориметрическим) методом по Yaffe на анализаторе FLEXORE (Нидерланды) без предварительной депротеинизации. Фильтрационная способность гломерулярного аппарата новорожденных вычислялась на основе показателей почечного диуреза, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца.

Кроме того, проводилась оценка тяжести повреждения почки всех детей основной группы по шкале RIFLE, на основании показателей креатинина плазмы и СКФ.

Наряду с общепринятыми методами оценки функции почек, определяли в моче биомаркеры поражения канальцевого аппарата почек KIM-1 и NGAL, и Cystatin C в плазме крови.

Забор проб мочи и крови с целью определения вышеуказанных биомаркеров был проведен двукратно: на 1-3-й и 7-10-е дни

жизни.

Концентрация KIM-1 была определена при помощи соответствующего набора реактивов компании Arqutus Medical, BioAssayWorks, концентрация NGAL – соответствующего набора реактивов компании “RayBiotech, Inc” (США).

NGAL в моче определялось количественным твёрдофазным иммуноферментным анализом типа «сэндвич» (BioVendorsHuman Lipocalin-2 ELISA).

KIM-1 в моче определялось количественным твёрдофазным иммуноферментным анализом типа «сэндвич» (Quantikine Human TIM-1 Immunoassay).

Уровень Cystatin-C в сыворотке крови был определен методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора реактивов «Human Cystatin C ELISA» фирмы «BioVendor» (Чехия).

Полученные цифровые данные исследования были статистически обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистического анализа. Данные пациентов определенных групп были объединены в вариационные ряды, рассчитаны средние арифметические величины (M), средние квадратические отклонения (σ) и средние ошибки средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Статистическая обработка результатов была осуществлена с помощью стандартных программ математического анализа (Microsoft Excel 7.0 и SPSS 20).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выявления факторов риска развития ИН проведен анализ ante- и интранатального анамнеза обследованных маловесных новорожденных и установлено, что все группы исследования характеризовались высоким удельным весом соматических заболеваний матерей, среди которых наибольшие показатели приходились на долю хронического пиелонефрита (27,8%), анемии (54,2%) и заболеваний ЖКТ (43,1%) у матерей новорожденных из основной группы.

В группе матерей, родивших маловесных новорожденных во время течения беременности, достоверно чаще отмечались угро-

зы прерывания беременности первой (51,4%) и второй половины (65,3%), преэклампсия 1-й (20,8%) и 2-й половины беременности (58,3%) по сравнению с контрольной группы ($p < 0,01$). При ультразвуковом обследовании плода во время беременности во всех группах женщин отмечалась высокая частота встречаемости признаков фетоплацентарной недостаточности, которая колебалась от 20,0% в группе контроля до 44,4% в основной группе.

Масса тела при рождении маловесных новорожденных основной группы колебалась от 980 г до 2300 г и в среднем составила $1600 \pm 68,0$ г, длина тела $41,6 \pm 0,8$ см, окружность головы $28,4 \pm 0,3$ см, окружность груди – $26,2 \pm 0,6$ см.

Физиологическая убыль массы тела составила $12,1 \pm 1,7\%$ и была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Восстановление первоначальной массы тела происходила к $17,0 \pm 1,2$ суткам жизни.

Задержка внутриутробного развития плода по гипотрофическому (асимметрическому) типу первой степени была отмечена у 21 (63,6%) новорожденных, по гипопластическому (симметрическому) типу у 12 (36,4%) недоношенных.

Общее состояние обследованных новорожденных детей при рождении оценено по шкале Апгар. Согласно результатам, из подгруппы 1А у 16 (44,4%) детей общее состояние оценено тяжелым и у 6 (16,6%) – крайне тяжелым, что потребовало проведения им респираторной поддержки в виде СРАР и ИВЛ. В среднетяжелом состоянии родились 8 (22,2%), в удовлетворительном – 6 (16,6%) новорожденных. В подгруппе 1Б в состоянии средней тяжести родилось 4 (20%) детей, в тяжелом и крайне тяжелом 12 (60%) и 4 (20%) соответственно. В подгруппе 1В средне-тяжелыми родились 2 (12,5%) новорожденных, тяжелыми 8 (50,0%) и крайне тяжелыми были 6 (37,5%) детей. Большинство новорожденных контрольной группы характеризовалось умеренным состоянием, только у 7 (23,3%) недоношенных из подгруппы 2Б отмечалось состояние средней тяжести.

Без асфиксии родились 8 (11,1%) новорожденных основной группы, 13 (18,0%) детей были рождены с 6-7 баллами по шкале

Апгар, но в последующие часы жизни их состояние ухудшилось и они были переведены в неонатальное ОРИТ. Асфиксия средней и тяжелой степени отмечалась у 26 (36,1%) и 25 (34,7%) детей.

В основной группе у 55 (76,3%) новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностировалось перинатальное поражение центральной нервной системы. Среди детей основной группы церебральную ишемию 2-й степени тяжести диагностировали у 23 (31,9%) новорожденных, церебральную ишемию 3-й степени – у 8 (11,1%) новорожденных.

Известно, что степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) коррелирует со степенью тяжести ИН, что мы и наблюдали в нашем исследовании. У маловесных новорожденных 1Б и 1В подгрупп, то есть с ИН 2-й и 3-й степени, оценка по шкале Апгар была достоверно ниже, чем у новорожденных 1А и контрольной групп, а также частота и выраженность поражений ЦНС, сопровождаемая различными клиническими синдромами, была достоверно выше у новорожденных с ИН 2-й и 3-й степени тяжести ($p < 0,05$).

У большинства новорожденных основной группы имели место отеки разной степени выраженности и проявлялись с первых дней жизни. Отечный синдром, являющийся клиническим признаком нарушений функций почек, более выражено проявлялся на первой неделе жизни и сохранялся до конца второй недели жизни у 68 (97,2%) детей основной группы.

При анализе динамических изменений показателей мочевого синдрома у маловесных новорожденных выявлено, что диурез на первой неделе жизни был достоверно ниже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,01$). При этом установлено, что в диагностике ишемической нефропатии большую статистическую значимость имеет уровень диуреза ниже 1,5 мл/кг/час. Наряду с этим, нами установлено, что уровни креатинина и мочевины, характеризующие фильтрационную функцию почек, достоверно повышаются по отношению к контрольной группе. Наиболее высокие концентрации (3-4 раза выше нормы) креатинина и мочевины выявлено на 5-7 день жизни (креатинин $1,20 \pm 0,02$ мг/дл

в 1А группе, $1,94 \pm 0,05$ мг/дл и $2,64 \pm 0,06$ мг/дл в 1Б и 1В группах соответственно; мочевины $30,4 \pm 2,02$ ммоль/л, $42,0 \pm 2,05$ ммоль/л и $54,0 \pm 2,44$ ммоль/л в 1А, 1Б и 1В группах соответственно). Эти показатели, несмотря на снижение в динамике (с 10-14-го дня жизни), в конце неонатального периода на 28-30 й день жизни у новорожденных 1В подгруппы остались достоверно высокими ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Учитывая, что электролитные и метаболические изменения отражают степень нарушения функций почек, были проанализированы их уровни у новорожденных основной группы. Проведенный нами индивидуальный анализ показал, что у большинства детей с ишемической нефропатией 1-й степени тяжести в раннем неонатальном периоде концентрация калия и натрия, на фоне максимального значения креатинина оставались в пределах физиологических значений, составляя, в среднем $4,64 \pm 0,16$ ммоль/л, $142,4 \pm 1,75$ ммоль/л соответственно. У новорожденных с ИН 2-й степени тяжести концентрации калия и натрия на первые сутки жизни составили $4,51 \pm 0,25$ ммоль/л и $141,5 \pm 1,6$ ммоль/л соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что почкам еще удается регулировать гомеостаз – постоянство внутренней среды организма (график 1).

У новорожденных с ИН 3-й степени достоверно чаще, чем у детей с ишемией 1-й и 2-й степени на 1-й день жизни отмечались достоверное повышение концентрации калия в сыворотке крови до $6,26 \pm 0,15$ ммоль/л у 10 (62,5%) детей, гипонатриемия – $132,0 \pm 1,51$ ммоль/л у 8 (50,0%) детей данной подгруппы. Данные показатели нормализовались лишь к концу второй недели жизни: снижение калия до $5,21 \pm 0,38$ ммоль/л и повышение натрия до $141,0 \pm 1,21$ ммоль/л.

Концентрация калия в пределах нормативных значений выявлена у 6 (37,5%), а натрия у 8 (50,0%) детей с ИН 3-й степени. Таким образом, к концу неонатального периода у детей с ишемическими нарушениями функции почек, клинические симптомы со стороны мочевыделительной системы сохранялись у половины новорожденных с ИН 1-й и 2-й степени и у большинства новорожденных с ИН 3-й степени тяжести.

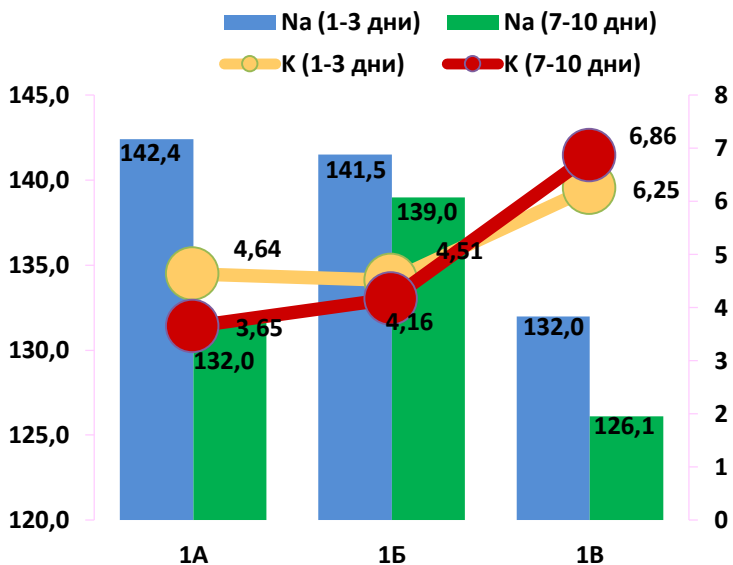


График 1. Концентрация натрия и калия в плазме крови у маловесных новорожденных с ИН

С целью диагностики ИН у маловесных новорожденных в качестве дополнительного метода исследования нами была использована доплерография почечных артерий. Для оценки гипоперфузии почек нами определены следующие показатели почечной гемодинамики: усредненная по времени максимальная скорость (ТАМХ, см/сек), конечная диастолическая скорость (Ved см/сек), индекс резистентности (RI).

У всех новорождённых с ИН были отмечены признаки гипоперфузии почек (снижение ТАМХ), проявляющейся снижением усредненной по времени максимальной скорости кровотока, и/или нарушений внутрипочечной гемодинамики, которые проявлялись патологическими вариантами кровотока, снижением Ved, а также признаки повышенной сосудистой резистентности (RI), отмеченные в виде повышения ИР. Случаи патологического типа кровотока («диастолическое обкрадывание») отмечены в первые три дня жизни у маловесных новорожденных с ИН 1, 2, 3-й степени тяжести в 8,31%, 20,0%, и 68,7% случаев соответ-

ственно, маятникообразный тип кровотока выявлен у маловесных новорожденных с ИН 2-й, 3-й степени тяжести 10,0% и 32,1% случаев соответственно на 7-10-е дни жизни.

В основной группе диастолическое «обкрадывание» выявлено у 8,31% новорожденных в первые два дня жизни. Необходимо отметить, что у данных младенцев к концу раннего неонатального периода отмечено изменение патологического типа кровотока на нормальный.

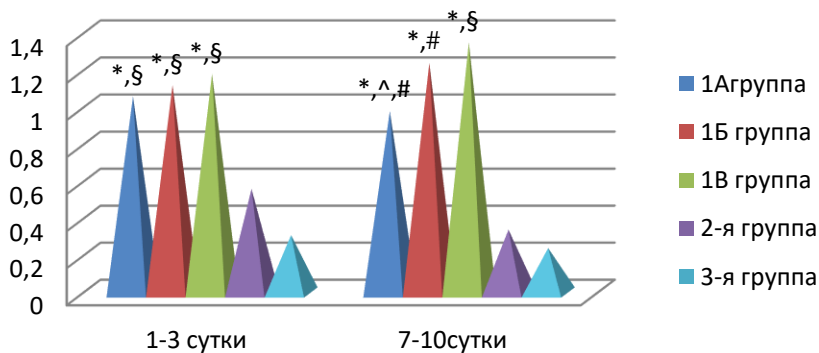
Индекс резистентности выше нормы регистрировался у 36(50,8%) детей основной группы. К концу раннего неонатального периода (7-10 дни жизни) все показатели доплерограмм были в норме; усредненная по времени максимальная скорость кровотока – $13,1 \pm 0,21$ см/сек, конечная диастолическая скорость – $13,6 \pm 0,21$ см/сек, индекс сосудистой резистентности – $0,75 \pm 0,015$.

Таким образом, развитию ишемической нефропатии маловесных новорожденных предшествовало снижение почечного кровотока, степень гипоперфузии которого и определило тяжесть нефропатии. Высокие цифры индекса резистентности могут быть обусловлены, как незрелостью почечных структур морфологического и функционального типа, так и наличием экстраренальной патологии.

При исследовании уровней биомаркеров, заявленных в нашем исследовании, выявили, что у новорожденных основной группы 1А подгруппы с ИН I степени тяжести на 1-3-й день жизни средний уровень КИМ-1 в моче составлял $1,06 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), во 2-й подгруппе $1,12 \pm 0,04$, при ИН 3-й степени относительное значение КИМ -1 в моче составило $1,18 \pm 0,10$ нг/дл, что достоверно отличалось от значения данного показателя здоровых детей (контрольной группы и новорожденных группы сравнения).

В последующие дни жизни (7-10-й день) уровень КИМ-1 в моче у новорожденных с ИН 1-й степени снизился до $0,98 \pm 0,09$ нг/дл, что было в 4 раза выше, чем в группе контроля, а у новорожденных с ИН 2-й и 3-й степени уровень КИМ-1 в моче на 7-10-й день жизни повысился и составил соответственно $1,24 \pm 0,10$ нг/дл и $1,36 \pm 0,12$ нг/дл ($p < 0,05$) по сравнению со значениями

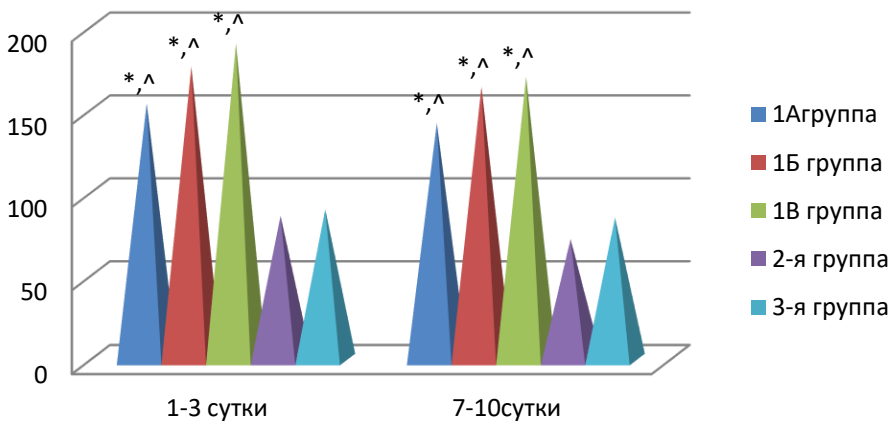
данного показателя здоровых детей (контрольной группы и группы сравнения) (график 2).



Прим.: различия статистически значимы при * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; при ^ – $p < 0,05$ – по отношению к группе 1Б; # – $p < 0,05$ – по сравнению с 1В группой; § – $p < 0,05$ – по отношению к группе сравнения.

График 2. Уровень КИМ-1 (нг/дл) в моче у маловесных новорожденных

Исследование уровня NGAL в моче у маловесных новорожденных с ИН установило следующее. На 1-3-й день жизни у новорожденных с ИН 1-й степени тяжести он составил $154 \pm 14,6$ нг/дл ($p < 0,05$), с ИН 2-й степени – $176 \pm 15,0$ нг/дл ($p < 0,05$), с ИН 3-й степени тяжести – $150 \pm 18,4$ нг/дл ($p < 0,05$), что достоверно отличалось от значения данного показателя здоровых детей (до $13 \pm 9,4$ нг/дл) и новорожденных группы сравнения ($86,4 \pm 6,8$ нг/дл). На 7-10-й день жизни среднее содержание NGAL в моче у детей с ИН 1-й степени тяжести снизился до $142 \pm 10,2$ нг/дл ($p < 0,05$), с ИН 2-й степени до $164 \pm 12,6$ нг/дл ($p < 0,05$), с ИН 3-й степени тяжести до $170 \pm 15,0$ нг/дл ($p < 0,05$), что достоверно отличалось от значения NGAL здоровых детей и детей группы сравнения (график 3).



Прим.: различия статистически значимы при $\wedge - p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; * – при $p < 0,05$ по отношению к группе контроля.

График 3. Уровень NGAL (нг/мл) в моче у маловесных новорожденных ($M \pm m$)

Таким образом, повышение в моче на 1-3-й день жизни уровней $KIM-1 \geq 0,68$ нг/дл и $NGAL \geq 164,0$ нг/мл, у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии продемонстрировало большую уязвимость канальцевого аппарата.

При анализе значений показателя Cystatin C в подгруппах с различной степенью ишемической нефропатии выявлено достоверное увеличение Cystatin C в 1В подгруппе относительно как 1А ($0,664 \pm 0,015$ мг/л; $p < 0,001$), так и 1Б подгруппы ($p = 0,002$) в первые дни после рождения, что указывает на выраженное снижение фильтрационных возможностей почечных клубочков в данной категории новорожденных. При сравнении этих показателей с данными группы сравнения и контрольной группы, достоверное различие обнаружено лишь по отношению к новорожденным 1В подгруппы ($p < 0,001$).

При изучении концентрации данного вещества в динамике неонатального периода, отмечено его снижение в группах исследования. Исключение составили новорожденные 1Б подгруппы. Наиболее высокие концентрации Cystatin C были харак-

терны для новорожденных, имеющих тяжелую степень нефропатии, причем показатели достоверно отличались от аналогичных показателей детей с 1-й степенью ИН и показателей детей из группы сравнения ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1

**Уровень Cystatin С (мг/л) в моче
у маловесных новорожденных (М±м)**

Cystatin С (мг/л)	Новорожденные с ИН			Группа сравнения n=28	Контрольная группа n=50
	1-я степень n=36	2-я степень n=20	3-я степень n=16		
1-3-и сутки	0,587±0,01	0,60±0,007	0,664±0,015 ¶*^σ	0,588±0,01	0,585±0,011
7-10-е сутки	0,542±0,013	0,606±0,018	0,646±0,014 ¶^	0,542±0,02	0,568±0,009

Прим.: ¶ – достоверность разницы по отношению к 1-й подгруппе;
* – достоверность разницы по отношению ко 2-й подгруппе;
^ – достоверность разницы по отношению к группе сравнения;
σ – по отношению к контрольной группе.

Высокие значения KIM-1 и NGAL у маловесных новорожденных с ИН, перенесших перинатальную гипоксию, является логическим результатом поражения канальцевого эпителия. Наряду с этим высокое содержание этих маркеров у маловесных новорожденных с первых дней жизни, по-видимому, были обусловлены как тяжестью хронической внутриутробной гипоксии, развивающиеся на фоне преэклампсии, так и кардиореспираторными нарушениями, поддерживающими гипоксию почечной ткани.

На следующем этапе исследования нами проведен подробный корреляционный анализ между биомаркерами поражения почек и уровнем креатинина в плазме крови, а также RI (индекс резистентности) в почечной артерии в динамике раннего неонатального периода у всех обследованных новорожденных.

Прямая корреляционная связь выявлена между KIM-1 и NGAL ($r=0,902$ $p < 0,01$) на 1-3 и 7-10-е сутки жизни ($r=0,930$

$p < 0,01$) новорожденных основной группы. Установлены также высокочувствительные корреляционные взаимосвязи между RI и KIM-1, как на 1-3-и сутки ($r=0,78$ $p < 0,01$), так и на 7-10-е сутки ($r=0,69$ $p < 0,01$), RI и uNGAL (1-3-и дни жизни $r=0,85$ $p < 0,01$) и (7-10-е сутки $r=0,806$ $p < 0,01$). Прямая корреляция наблюдалась между показателями креатинина плазмы и KIM-1 ($r=0,79$ $p < 0,01$); креатинина плазмы и NGAL ($r=0,69$ $p < 0,01$) только на 7-10-е сутки. Это указывает на высокочувствительность к повреждению почечных канальцев обоих биомаркеров с момента повреждения и в динамике раннего неонатального периода, а также более высокую их информативность по сравнению со стандартными методами определения повреждения почек у недоношенных новорожденных и детей с ЗВУР.

На основе полученных в ходе данного исследования результатов, можно утверждать, что выраженное поражение тубулярного аппарата характерно для всех степеней тяжести ИН, тогда как фильтрационная способность клубочкового аппарата имеет место только при тяжелой степени поражения.

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ маркеров, характеризующих функциональный статус почек у маловесных новорожденных в зависимости от соответствия их антропометрических показателей гестационному возрасту, были получены данные, представленные в таблице 2.

Уровень креатинина между подгруппами на 1-3 и 7-10-е сутки жизни имел достоверную разницу лишь при 2-й степени нефропатии, где уровень этого вещества превалировал в подгруппе новорожденных с ЗВУР. Наиболее высокие значения креатинина выявлены при 3-й степени нефропатии в подгруппе ЗВУР, однако статистически значимой разницы между подгруппами не существовало.

KIM-1 у новорожденных с ЗВУР достоверно превышает значения этого маркера по отношению к 2-й подгруппе, как при 1-й, так и 2-й степени нефропатии. 3-я степень ИН характеризуется наиболее высокими концентрациями этого белка при почти одинаковых значениях в подгруппах этой группы.

Таблица 2
Сравнительный анализ маркеров, характеризующих функциональный статус почек у маловесных новорожденных в зависимости от соответствия их антропометрических показателей гестационному возрасту

	Новорожд. со ЗВУР с ИН 1-й ст. n=16	Недонош. новорожд. СГВ с ИН 1-й ст. n=20	Новорожд. со ЗВУР С ИН 2-й степени n=9	Недонош. новорожд. СГВ с ИН 2-й ст. n=11	Новорожд. со ЗВУР С ИН 3-й ст. n=8	Недонош. новорожд. СГВ с ИН 3-й ст. n=8
Креатинин, mg/dL 1-3-и сут	0,74±0,03 1,08-1,5	0,72±0,02 0,99-1,61	0,44±0,03 1,5-1,9	0,86±0,03 0,5-2,05	0,71±0,03 1,42-2,12	0,98±0,04 1,2-2,44
Креатинин, mg/dL 7-10-е сут	1,2±0,02 1,01-1,37	1,15±0,06 0,94-1,46	1,9±0,04 1,7-2,2	1,2±0,08* 0,43-2,41	2,03±0,06 1,2-2,85	1,9±0,12 1,33-3,33
КИМ-1, ng/dL 1-3-и сут	1,12±0,03* 0,74-1,36	0,4±0,9 0,59-1,28	1,15±0,04* 0,93-1,37	0,6±0,04 0,36-1,54	1,14±0,04 0,59-1,44	1,14±0,04 0,85-1,76
КИМ-1, ng/dL 7-10-е сут	1,08±0,04* 0,63-1,24	0,8±0,09 0,42-1,22	1,3±0,04* 1,03-1,52	0,53±0,06 1,21-1,7	1,3±0,03 0,8-1,57	1,3±0,05 0,9-2,06
NGAL, ng/mL 1-3-и сут	171±6,08 97,6-196,0	121±13,7 62,7-190,0	180±6,5* 145,0-217,0	109±6,4 56,0-245,0	183,0±6,6 106,0-258,0	175,0±7,8 115,0-297,0
NGAL, ng/mL 7-10-е сут	145,0±5,5 109,0-236,0	136,0±10,6 101,0-184,0	168±5,5* 138,0-199,0	96±6,3 46,0-223,0	170±5,04* 95,0-213,0	159,0±6,6 106,0-257,0
Cystatin C, mg/L 1-3-и сут	0,62±0,03 0,56-0,68	0,587±0,01 0,54-0,62	0,66±0,02 0,61-0,72	0,60±0,07 0,53-0,66	0,70±0,03* 0,68-0,72	0,66±0,015 0,61±0,72
Cystatin C, mg/L 7-10-е сут	0,57±0,03 0,53-0,62	0,54±0,013 0,52-0,68	0,67±0,02 0,61-0,73	0,64±0,014 0,53-0,77	0,77±0,02* 0,68-0,8	0,64±0,014 0,56-0,76
Индекс резистентности (Ri) 1-3-и сут	0,83±0,02 0,81-0,83	0,8±0,007 0,77-0,82	0,88±0,007 0,84-0,93	0,87±0,02 0,81-0,98	0,97±0,01 0,93-1,02	0,98±0,01 0,92-1,1
Индекс резистентности (Ri) 7-10-е сут	0,8±0,04 0,75-0,8	0,77±0,02 0,68-0,9	0,8±0,006 0,78-0,87	0,81±0,02 0,75-0,92	0,87±-,009 0,84-0,92	0,88±0,02 0,83-0,99

Прим.: * – различие внутри одной подгруппы, по отношению новорожденных без ЗВУР, при $p < 0,05$

Уровень NGAL в моче на 1-3-и сутки при ИН 2-й степени и 7-10-е сутки при ИН 3-й степени достоверно превалировал в подгруппе новорожденных с ЗВУР.

Высокий индекс резистентности во всех трех группах, указывающий на повышение периферического сосудистого сопротивления в почках, не имел значимых отличий в подгруппах основной группы.

Таким образом, почки новорожденных с ЗВУР демонстрируют большую уязвимость тубулярного аппарата почек по сравнению с недоношенными с массой, соответствующей гестационному возрасту, что подтверждает высокую чувствительность почек к неблагоприятным факторам антенатального периода, редуцирующим внутриутробно рост плода.

Высокие значения КИМ-1, отражающего гистотоксическую гипоксию тканей почек с первых дней жизни до конца раннего неонатального периода, указывает на выраженность канальцевых нарушений у новорожденных со ЗВУР уже при ИН1 степени. Несмотря на отсутствие достоверной разницы в уровне креатинина между подгруппами при ИН 3-й степени, уровень NGAL у новорожденных с задержкой развития статистически значимо превышает одноименный показатель новорожденных без ЗВУР, что свидетельствует о возможности развития терминальной стадии ОПП именно в этой категории новорожденных детей.

При оценке гломерулярной функции почек установлено, что уровень Cystatin C, как при первом, так и при втором измерении, у новорожденных со ЗВУР с ИН 1-й и 2-й степени достоверно превышает показатели детей, соответствующих своей гестации, в то время, как среди маловесных новорожденных с ИН 3-й степени значения этого маркера статистически значимо превалируют у новорожденных с задержкой развития как на 1-3-и сутки жизни, так и на 7-10-е сутки жизни. Повышение концентрации этого маркера к концу раннего неонатального периода в этой группе детей говорит нам о нарушении восстановления клубочковой фильтрации на фоне как анатомической, так и функциональной незрелости клубочкового аппарата.

На основании полученных результатов можно предположить,

что новорожденные с ЗВУР составляют группу риска по развитию ОПП, что необходимо учитывать при ведении этой группы детей с предупреждением нарушения водно-солевого обмена, полипрогмазии, особенно нефротоксичными препаратами. Оценка почечных функций лишь на основании креатинина не позволяет дать объективную оценку степени поражения канальцевого аппарата, что требует использования более чувствительных маркеров с целью предупреждения тяжелых степеней ОПП.

С целью прогнозирования развития тех или иных осложнений в динамике заболевания нами установлено, что резкое повышение величины KIM-1 и NGAL в моче в раннем неонатальном периоде у детей с ИН по отношению к здоровым новорожденным указывают на возможность развития осложнения ИН.

В работе разработан прогностический метод для индивидуального прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исхода ИН у маловесных новорожденных на основе 19 наиболее значимых признаков (таблица 3).

Анализ клинических проявлений у новорожденных с ИН в раннем неонатальном периоде показывает, что неблагоприятный исход ИН можно наблюдать, если патологический процесс протекает на фоне выраженной дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности 2-3-й степени и ишемического поражения мозга. Среди лабораторных данных наиболее информативными были креатинин сыворотки крови на 7-10-е сутки жизни. При определении прогноза ИН у новорожденных особенно значимо оказались биомаркеры поражения почек KIM-1 и NGAL в моче, причем частота неблагоприятного исхода ИН у наблюдаемых новорожденных зависит от уровня исследуемых биомаркеров (KIM-1 и NGAL).

При сравнении информативности разработанных нами прогностических коэффициентов у новорожденных основной и проверочной группы установлено, что об исходе ИН можно судить с высокой степенью достоверностью (95%). Так, в основной группе благоприятный исход выявлен у 83,7 % новорожденных, неблагоприятный – у 75,8%, неопределенный прогноз у 16,6% и 24,2% новорожденных соответственно.

Таблица 3

**Прогнозирование исхода ишемической нефропатии
у новорожденных в раннем неонатальном периоде**

Наименование признаков	Коэффициенты				
	ПК 1	КИ 1	ПК 2	КИ 2	
Возраст матери до 20 лет и более 30 лет	+2,5	0,34	-2,5	0,30	
Анемия беременных	+2,5	0,30	-2,5	0,24	
Хронический пиелонефрит	+3,0	0,45	-2,5	0,32	
Угроза прерывания берем. в 1ой половине	+3,0	0,46	-2,8	0,32	
Угроза прерывания берем. во 2-й половине	+3,4	0,48	-3,0	0,34	
Фетоплацентарная недостаточность	+3,6	0,51	-3,0	0,31	
Многоводие	+3,0	0,41	-2,8	0,30	
Маловодие	+2,5	0,31	-2,5	0,28	
Тяжелая асфиксия при рождении	+3,6	0,54	-3,2	0,36	
Наличие ДН 2-3-й степ.	+4,2	0,88	-2,6	0,34	
Наличие ССН 2-3-й степ.	+4,0	0,82	-2,5	0,32	
В нейросонограмме: ИВК или ПВК	+4,0	0,84	-2,4	0,31	
Креатинин сыворотки (мг/дл)	В 1-3-й день жизни >0,95	+3,4	0,46	-3,0	0,32
	В 7-10-й день жизни >0,81	+3,6	0,48	-3,2	0,34
Мочевина сыворотки (мг/дл)	1-3-й день >14,2	+3,0	0,38	-3,0	0,31
	7-10-й день >16,4	+3,2	0,36	-2,8	0,28
Ved	1-3-й день >10,2	+3,0	0,36	-3,0	0,30
	7-10-й день >11,0	+2,8	0,34	-2,8	0,26
TAMX	1-3-й день >11,4	+3,0	0,38	-3,0	0,34
	7-10-й день >13,8	+3,0	0,36	-3,0	0,32
KIM-1(нг/дл)	1-3-й день >0,52	+4,6	0,91	-3,6	0,65
	7-10-й день >0,32	+4,8	0,94	-3,4	0,56
NGAL (нг/мл)	1-3-й день >110	+4,8	0,96	-3,5	0,62
	7-10-й день >104	+4,4	0,92	-3,4	0,46
Cystatin C (мг/л)	1-3-й день >0,9	+3,2	0,86	-3,6	0,64
	7-10-й день > 0,9	+3,8	0,67	-3,2	0,62

Достоинство биохимических показателей при прогнозировании течения и исход ИН заключается в том, что если на основа-

нии анамнестических и клинико-лабораторных данных достоверный прогноз имеет место 42,0% случаев, что при использовании биохимических маркеров поражений почек правильных прогноз устанавливается у 80,0% новорожденных.

Таким образом, применение разработанного прогностического алгоритма позволяет уже в раннем неонатальном периоде прогнозировать дальнейшее течение и исход ИН, а также своевременно организовать лечебно-профилактические мероприятия.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми пре- и перинатальными факторами риска, способствующими развитию ИН у маловесных новорожденных являются: наличие у матери в анамнезе хронического пиелонефрита и обострение его во время беременности (27,8%), фетоплацентарной недостаточности (44,4%), угрозы прерывания второй половины беременности (65,3%), тяжелая асфиксия при рождении (34,7%), церебральная ишемия 2-3-й степени (31,9% и 11,1% соответственно) [1, 9, 10, 12].

2. Повышение на 1-3-й день жизни у маловесных новорожденных в крови уровня сывороточного креатинина $> 1,5$ мг/дл, повышение в моче уровней KIM-1 и NGAL позволяют выделить этих детей в группу высокого риска развития ИН [2, 6, 7].

3. У новорожденных с ЗВУР отмечается достоверное повышение KIM-1 и NGAL в моче по сравнению с детьми, соответствующими гестационному возрасту ($p < 0,05$), при всех степенях ИН, что обусловлено, тяжестью и длительностью хронической антенатальной гипоксии у данной категории новорожденных [3-5, 18, 19].

4. Статистически значимое повышение Cystatin C ($p < 0,05$), являющегося маркером поражения клубочкового аппарата как у недоношенных, соответствующих ГВ, так и у детей с ЗВУР, наблюдается лишь при тяжелой степени ИН, что не исключает первичный характер тубулярных изменений, тогда как клубочковые повреждения могут развиваться на более поздних стадиях болезни и имеют вторичный характер [16, 17, 20, 21].

5. Тяжесть ишемической нефропатии определяется выраженностью и длительностью гипоперфузии и нарушений почечной гемодинамики. Достоверная положительная корреляция между индексом резистентности почечных сосудов и KIM-1 ($r=0,78$ $p<0,01$), индексом резистентности почечных сосудов и NGAL ($r=0,85$ $p<0,01$) с первых дней жизни свидетельствуют о наличии ультраструктурных изменений тубулярного аппарата почек в ответ на неблагоприятное воздействие перинатального стресса на почечный кровоток [8, 11, 14].

6. При прогнозировании риска развития ИН у новорожденных особенно значимыми оказались биомаркеры поражения почек KIM-1 и NGAL в моче (KIM-1 в 1-3 й день: ПК1 = +4,6; КИ1 = 0,91, на 7-10-й день: ПК1 = +4,8, КИ1 = 0,94); (NGAL в 1-3-й день – ПК1= +4,8; КИ1=0,96; на 7-10-й день – ПК1 = 4,4; КИ1=0,92). Причем частота неблагоприятного исхода ИН у наблюдаемых новорожденных зависит от уровня исследуемых биомаркеров [13, 15].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У маловесных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, рекомендуется определять показатели KIM-1 и NGAL в моче на 1-3 и 7-10-е сутки жизни.

2. В случае повышения уровней биомаркеров поражения почек – KIM-1 и NGAL в моче на 1-3-и сутки жизни у маловесных новорожденных с уровнем креатинина сыворотки крови $> 1,5$ мг/дл, следует выделить таких детей в группу высокого риска ИН.

3. Прогнозирование возможности развития ИН в раннем неонатальном периоде у маловесных новорожденных может осуществляться с помощью прогностической таблицы, включающей в себя прогностически-информативные критерии: осложнения беременности (фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода), церебральная ишемия II-III степени и кардиореспираторные нарушения у новорожденных, снижение ТАМХ в почечной артерии, содержание NGAL в моче $\geq 164,0$ нг/дл, KIM-1 $\geq 0,68$ нг/дл на 1-3-е сутки жизни.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Панахова, Н.Ф., Гасанов, С.Ш., Гашимова, Р.А., Ахундова, А.А. [и др.]. Системные нарушения у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // – Баку: Sağlamlıq, – 2010. № 7, – 103-109.
2. Pənahova, N.F., Axundova, A.A. Perinatal hipoksik ensefalopatiyası olan az kütləli yenidoğulanlarda tubulyar zədələnmənin qiymətləndirilməsi // Türkdilli ölkələr və türk toplumlarının I Tibb Konqresi. Bakı, Azərbaycan, – 30 sentyabr - 01 oktyabr, – 2011, – s. 236-237.
3. Akhundova, A., Panahova, N., Huseynova, S. Definition of hypoxic-ischemic injury of kidney in intrauterine growth retardation newborns // 52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research. – Newcastle, Great Britain, – 2011. 70, – p. 600.
4. Akhundova, A.A. Assesment of renal and intestinal tissue condition of IUGR infants / A.A.Akhundova, N.F.Panakhova, S.S.Hasanov [et al.] // Pediatrik cəmiyyətlərin Avropa Akademiyasının 4-cü konqresi (Arch Dis Child). İstanbul, Türkiyə, – 5-9 oktyabr, – 2012. 97 (2), – p. A367.
5. Akhundova, A. Functional study of the kidney tubules in IUGR newborns, using NGAL, the novel biomarker of kidney injury / A.Akhundova, S.Sh.Hasanov, N.Panakhova [et al.] // 6th International Congress of UENPS, –Valencia, Spain, – 23-25 November, – 2017. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine, – 2017. 6 (1), – p. 10/12-11/12.
6. Akhundova, A. Comparative analysis of serum creatinine (SCR), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) and Urine Neutrophil Gelatinase Associated Lipokalin (UNGAL) biomarker levels for determination AKI in LBW infants / A.Akhundova, Orujova, P., N.Panakhova [et al.] // Pediatrik cəmiyyətlərin Avropa Akademiyasının VII konqresi. Parij, Fransa, – 30 Oktyabr - 3 Noyabr, – 2018.
7. Huseynova, S., Akhundova, A., Panakhova, N. Endothelial

- nitric oxide function and tubular injury in premature infants // International Journal of Applied Science and Technology, – 2012. 2, – No 6, – p. 77-81.
8. Orucova, P.Ə., Axundova, A.A., Həsənov, S.Ş. [və başq.]. Bətdaxili inkişaf ləngiməsi olan yenidoğulmuşlarda adheziya molekulları və böyrək funksiyasının qiymətləndirilməsi // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2014. №1, – s. 78-80.
 9. Панахова, Н.Ф., Гасанов, С.Ш., Ахундова, А.А. [и др.] Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией // Российский вестник перинатологии и педиатрии, – 2014. № 3, – Т. 59, – с. 57-62.
 10. Akhundova A. Determination of renal hypoxic injury in LBW infants with IVH with intrauterine growth retardation using new biomarkers – kidney injury molecule-1 (KIM-1) and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (UNGAL) // A.Akhundova, S.Sh.Hasanov, N.Panakhova [et al.] // Pediatrik cəmiyyətlərin Avropa Akademiyasının 5-cü kongresi (EAPS) (Arch. Dis. Child). Barselona, İspaniya, – 17-21 oktyabr, – 2014, – 99 (2), – p. A197.
 11. Ахундова, А.А. Особенности почечного кровотока у маловесных новорожденных с ИН // Journal of Azerbaijan Perinatology and Pediatrics, Baku, – 2016. 2, – №1, – p. 50-54.
 12. Панахова, Н.Ф., Гасанов, С.Ш., Ахундова, А.А. [и др.] Состояние функции почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с анемией // Journal of Azerbaijan Perinatology and Pediatrics, Baku, – 2015. 1, – №3, – p. 29-35.
 13. Панахова, Н.Ф., Ахундова, А.А., Гасанов, С.Ш. [и др.] Значимость органоспецифических маркеров в диагностике полиорганных нарушений у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС // – Bakı: Sağlamlıq, – 2017. 6, – s. 133-138.
 14. Ахундова, А.А., Наджафова, Г.Т., Гаджиева, Н.Н.

Диагностическая значимость КИМ-1 при ишемической нефропатии у маловесных новорожденных // Young doctors of Azerbaijan, Medical Review, – 10-11 May, – 2017. 4, – p. 142.

15. Ахундова, А.А. Определение скорости клубочковой фильтрации у маловесных новорожденных с ИН // XIV Ümumdünya böyrək gününə həsr olunmuş “Müasir nefrologiyanın aktual problemləri” adlı elmi-praktik konfransın materialları, 2019. – с. 91-93.
16. Akhundova, A. Determination of the functional status of nephrons using the biomarker Cystatin C in SGA newborns / Akhundova, A., Baylarov, R. Hesenov, S. [et al.] // Birgə Avropa Neonatoloji cəmiyyətlərinin 3. qurultayı. – Maastrich, – 17-21 sentyabr, – 2019, – s. 2361.
17. Ахундова, А.А. Определение состояния канальцевого эпителия почек у маловесных новорождённых с ИН // Казанский медицинский журнал, – 2019. Т. 100, – № 6, – с. 877-884. doi: 10.17816/KMJ2019-877.
18. Ахундова, А.А. Функциональное состояние почек у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // X International Scientific Conference. Global science. Development and novelty. – Munich, – 25 December, – 2019. Part 1, – p. 31-34.
19. Бегляров, Р.О., Гусейнова, С.А., Ахундова, А.А. [и др.]. Патогенетические механизмы поражения почек у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // XXIII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», – 5-7 марта, – 2021. – с. 16-17.
20. Akhundova, A., Hasanov, S., Orujova, P. The comparative analysis of kidney damage biomarkers in low birth weight SGA and AGA newborns // International Black Sea Coastline Countries Symposium-VI, – Giresun, Turkey, – 28-30 April, – 2021. – p. 848-851.
21. Akhundova, A.A. Determination of the degree of the kidney injury in low birth weight infants depending on the corre-

spondence of their anthropometric parameters to gestational age // Вестник проблем биологии и медицины, – 2021. Вып. 2 (160), – с. 265-269. doi: 10.29254/2077-4214-2021-2-160-265-269

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИН	– ишемическая нефропатия
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПП	– острое почечное повреждение
РДС	– респираторный дистресс-синдром
СГВ	– соответствующий гестационному возрасту
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
Сур	– богатый цистеином протеин-61
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
CPAP	– continuous positive airway pressure
Нб	– гемоглобин
KIM-1	– kidney injury molecule
NGAL	– neutrophil gelatinase associated lipocaline
RI	– индекс резистентности
TAMX	– усредненная по времени максимальная скорость
Ved	– конечная диастолическая скорость

Защита диссертации состоится _____ 2022 года в _____
на заседании Диссертационного совета ЕД 2.27, действующего
на базе Азербайджанского медицинского университета

Адрес: AZ 1022, г.Баку, ул. А. Гасымзаде, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте Азербайджанского медицинского
университета (www.amu.edu.az)

Автореферат разослан по
соответствующим адресам _____ 2022 года

Подписано в печать: 27.01.2022

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 39011

Тираж: 70