

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 611.61+612.46-053.32

Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А., Черников В.В., Фисенко А.П., Цыгин А.Н.

Влияние массы тела при рождении и гестационного возраста на функции почек у недоношенных детей

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Влияние недоношенности на функциональное состояние почек у детей изучено недостаточно. Цель работы — определить влияние массы тела при рождении и гестационного возраста на уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у недоношенных детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 316 детей в возрасте от 1 мес жизни до 1,5 лет включительно, госпитализированных в специализированное отделение патологии детей раннего возраста в 2012–2020 гг. с различными последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Включены дети с отсутствием врожденной патологии почек, нормальными анализами мочи в анамнезе и при обследовании в стационаре, без структурных изменений при ультразвуковом исследовании почек. Креатинин крови определялся энзиматическим методом, СКФ — по формуле Шварца с использованием коэффициента 0,413, а также ранее предложенных коэффициентов 0,33 для недоношенных и 0,44 для доношенных детей.

Результаты. Установлено, что у недоношенных, особенно у рожденных с массой тела до 1500 г, в возрасте до 1 года содержание креатинина в крови снижено по сравнению с доношенными детьми, СКФ у глубоко недоношенных детей к году превышала уровень СКФ у доношенных. Эти данные указывают на невалидность расчета СКФ по формулам на основе креатинина крови. В связи с возможной гиперфильтрацией у глубоко недоношенных детей они нуждаются в регулярном наблюдении за анализами мочи, артериальным давлением из-за риска развития хронической болезни почек.

Заключение. Необходим поиск других методов определения СКФ у глубоко недоношенных детей. Установленные показатели содержания креатинина в крови могут быть использованы в качестве референсных значений при разных сроках гестации и массе тела при рождении в учреждениях, пользующихся энзиматическим методом определения креатинина крови. Полученные показатели СКФ в качестве референсных могут быть рекомендованы для доношенных и недоношенных детей, рожденных после 32 нед гестации и с массой тела при рождении более 1500 г.

Ключевые слова: дети; недоношенные; креатинин крови; скорость клубочковой фильтрации; масса тела при рождении; гестационный возраст

Для цитирования: Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А., Черников В.В., Фисенко А.П., Цыгин А.Н. Влияние массы тела при рождении и гестационного возраста на функции почек у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(4): 222–230. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-4-222-230>

Для корреспонденции: Цинцадзе Белла Джемалиевна, аспирант отделения патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; tsintsadze@nczd.ru

Участие авторов: Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Черников В.В. — статистическая обработка; Цинцадзе Б.Д. — написание текста; Фисенко А.П., Цыгин А.Н. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.08.2021

Принята в печать 24.08.2021

Опубликована 16.09.2021

Bella D. Tsintsadze, Klavdiya A. Kazakova, Vladislav V. Chernikov, Andrey P. Fisenko, Aleksey N. Tsygin

The influence of birth weight and gestational age on kidney function in premature infants

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. The impact of prematurity on the functional state of the kidneys in infants has not yet been sufficiently studied.

Aim. To determine the influence of birth weight and gestational age on the creatinine level in the blood and glomerular filtration rate (GFR) in early childhood.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on medical records of 316 children aged from 1 month to 1.5 years, hospitalized at the Department of Early Childhood Pathology (National Medical Research Center for Children's Health, Moscow) from 2012 to 2020 due to consequences of perinatal CNS damage. Children without congenital kidney diseases, with normal urine values in medical history, without structural abnormalities on ultrasound were included in this study. Serum creatinine was determined by the enzymatic method, GFR — by the Schwartz's formula using a coefficient of 0.413, as well as, previously proposed coefficients of 0.33 for premature and 0.44 for full-term infants.

Results. In premature infants, notably born with extremely low birth weight and very low birth weight, at the age of 1 year, serum creatinine is reduced compared to full-term infants, GFR in deep-premature infants exceeds the level of GFR in full-term infants by the year. The results allow concluding the method of calculating GFR by formulas based on serum creatinine to be invalid. Due to possible hyperfiltration in preterm infants, they need regular monitoring urine tests, blood pressure, due to the risk of developing chronic kidney disease.

Conclusions. It is necessary to search for other methods for determining GFR in extremely premature infants. The established indices of the blood creatinine content can be used as reference values for different periods of gestation and body weight at birth in institutions using the enzymatic method for determining blood creatinine. The obtained GFR indices as a reference can be recommended for full-term and premature babies born after 32 weeks of gestation and with a birth weight of more than 1500 g.

Keywords: children; premature infants; serum creatinine; GFR, birth weight; gestational age at birth

For citation: Tsintsadze B.D., Kazakova K.A., Chernikov V.V., Fisenko A.P., Tsygin A.N. The influence of birth weight and gestational age on kidney function in premature infants. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(4): 222–230. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-4-222-230>

For correspondence: **Bella D. Tsintsadze**, postgraduate student of the Department of Early Childhood Pathology, National Medical Research Center of Children's Health, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, tsintsadze@nczd.ru

Contribution: research concept and design of the study — Tsintsadze B.D., Kazakova K.A.; collection and processing of material — Tsintsadze B.D., Kazakova K.A.; statistical processing — Chernikov V.V.; text writing — Tsintsadze B.D.; editing — Fisenko A.P., Tsygin A.N. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Information about the authors:

Tsintsadze B.D., <https://orcid.org/0000-0002-8021-9592>

Kazakova K.A., <https://orcid.org/0000-0003-4657-7879>

Chernikov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Tsygin A.N., <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

Informed consent: informed consent was received from the patients parents for the publication of a description of the clinical case (dates of signing — October 3, 2019; February 25, 2020).

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: August 04, 2021

Accepted: August 24, 2021

Published: September 16, 2021

По современным представлениям, точная оценка функционального состояния почек у новорождённых детей затруднена в связи с тем, что в 1-ю неделю жизни уровень креатинина крови — общепринятый специфического показателя функции почек — отражает содержание креатинина в крови матери. Постепенно у детей в неонатальном периоде устанавливается постоянный уровень креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по клиренсу креатинина. К 2 годам жизни функциональные показатели почек у детей достигают уровня этих показателей у взрослых [1]. Принято считать, что недоношенные дети при рождении в связи с морфологической незрелостью почек имеют более низкую СКФ [2]. В последнее десятилетие увеличилось число недоношенных детей, родившихся с очень низкой массой тела (ОНМТ), экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и низкой массой тела (НМТ) после перехода на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, а также благодаря улучшению методов выхаживания глубоко недоношенных детей¹. Однако функции почек у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, исследованы недостаточно [3]. Имеются данные, касающиеся диагностики острого повреждения почек у этой категории детей, тем более что именно в этой группе детей к извест-

ным причинам острого повреждения почек добавились новые факторы, которые, возможно, влияют на функцию почек: особенности интенсивной терапии новорождённых, включая кислородотерапию, медикаментозную терапию, особенности вскармливания [4].

При отсутствии современных показателей нормального функционального состояния почек у недоношенных детей появились работы, свидетельствующие о влиянии недоношенности на функционирование почек во взрослом состоянии [5]. Выявлены недостатки показателей креатинина и клиренса креатинина для оценки функции почек. Предложенные методы оценки функции почек, такие как исследования цистатина С и других факторов, используются недостаточно [6, 7]. Безопасные и информативные радионуклидные методы определения функционального состояния почек не нашли ещё широкого распространения в клинической практике [8–11]. Дополнительным доказательством необходимости нашего исследования явились данные когортных исследований новорождённых с острым почечным повреждением, включающие разные страны и континенты [12]. В доступной литературе отсутствует консенсус о референсных уровнях этих показателей (креатинина и СКФ) у недоношенных детей [13–15].

Цель работы — определить влияние массы тела при рождении и гестационного возраста на функциональное состояние почек у детей раннего возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 316 детей, наблюдавшихся в отделении патологии раннего детского возраста, из них

¹Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

доношенными родились 113 детей, недоношенными — 203 ребёнка. Причиной госпитализации у детей были различные формы перинатального поражения центральной нервной системы. Нами проведён ретроспективный анализ медицинской документации, определён уровень креатинина в крови и СКФ у детей в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста.

В зависимости от массы тела (МТ) при рождении были выделены 4 подгруппы детей с:

- ЭНМТ (500–1000 г), $n = 133$;
- ОНМТ (1000–1500 г), $n = 98$;
- НМТ (1500–2500 г), $n = 106$;
- нормальной МТ (>2500 г), $n = 241$.

В зависимости от гестационного возраста выделены 4 подгруппы детей:

- рождённые до 28 нед гестации ($n = 156$);
- >28 –32 нед гестации ($n = 114$);
- >32 –37 нед гестации ($n = 91$);
- >37 нед гестации ($n = 217$).

Кроме того, дети были распределены на 5 групп в зависимости от возраста на момент поступления:

- группа А — до 3 мес ($n = 96$);
- группа В — от 3 до 6 мес ($n = 85$);
- группа С — от 6 до 12 мес ($n = 79$);
- группа Се — от рождения до 12 мес ($n = 260$);
- группа D — от 12 до 18 мес ($n = 58$).

Содержание креатинина в сыворотке крови определяли энзиматическим методом на приборе «Beckman Coulter», СКФ рассчитывали по формуле Шварца:

$$\text{СКФ} = K \times L / \text{Pcr},$$

где K — возрастной коэффициент; L — рост (см); Pcr — креатинин крови (мкмоль/л). Использовали коэффициенты 0,413 [16] и 0,33 для недоношенных и 0,44 для доношенных [17].

Критерии включения:

- недоношенные дети в возрасте до 2 лет без почечной патологии;
- отсутствие структурных изменений по данным ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря;
- дети с нормальными показателями в клиническом анализе мочи, нормальным артериальным давлением и диурезом;
- дети с отсутствием симптомов заболеваний почек в анамнезе.

Критерии не включения:

- дети до 2 лет с изменениями в анализах мочи, в анамнезе и при обследовании в клинике;
- артериальная гипертензия;
- полиурия и олигурия.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics v.26». Количественные показатели анализировали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова при числе исследуемых более 50. Большинство показателей не подчинялись нормальному распределению, поэтому для анализа данных применяли непараметрические методы анализа. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение 3 и более групп выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, по-

следующие сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и тесноту связей между количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Вероятность ошибки $p < 0,05$ расценивали как значимую, $p < 0,01$ — очень значимую и $p < 0,001$ — максимально значимую.

Результаты

У детей из группы А значимых различий в уровне креатинина крови в зависимости от МТ при рождении не выявлено. В возрасте 3–6 мес уровень креатинина крови у недоношенных с ЭНМТ при рождении оказался ниже, чем у детей в возрасте до 3 мес. У детей этого возраста содержание креатинина в крови было снижено по сравнению с уровнем у детей с ОНМТ при рождении, с НМТ при рождении и с детьми, рождёнными с МТ более 2500 г. Во втором полугодии жизни уровень креатинина крови оставался сниженным у детей с МТ при рождении менее 2500 г, независимо от степени снижения МТ. В объединённой группе детей в возрасте до года уровень креатинина крови был снижен у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении по сравнению с детьми с НМТ и нормальной МТ. У детей в возрасте после года различий в уровне креатинина крови в зависимости от МТ при рождении не установлено (табл. 1).

Зависимость содержания креатинина в крови от МТ при рождении отражает значимый коэффициент ранговой корреляции Спирмена, равный 0,351 ($p < 0,001$). При этом креатинин крови не зависел от индекса МТ (ИМТ) на момент обследования (дети в возрасте до 6 мес).

У детей в возрасте до 3 мес различий в уровне креатинина крови в зависимости от гестационного возраста не установлено. У детей 3–6 мес уровень креатинина крови у рождённых до 28 нед гестации уменьшался по сравнению с уровнем у этих детей в возрасте до 3 мес. У всех детей, рождённых до 37 нед гестации, в возрасте 3–6 мес уровень креатинина крови был снижен по сравнению с его уровнем у детей, рождённых в срок. Степень снижения уровня креатинина в крови не зависела от степени недоношенности. В возрасте 6–12 мес уровень креатинина крови у недоношенных оставался сниженным, независимо от степени недоношенности, по сравнению с уровнем креатинина у доношенных детей. В объединённой группе детей в возрасте до года уровень креатинина крови был снижен у всех недоношенных по сравнению с доношенными, кроме того уровень креатинина крови в группе детей, рождённых до 28 нед, оказался уменьшен по сравнению с детьми, рождёнными в 32–37 нед гестации. У детей старше 1 года уровни креатинина крови у недоношенных достигали его уровней у доношенных (табл. 2).

Подтверждением зависимости креатинина крови от гестационного возраста является коэффициент ранговой корреляции Спирмена, равный 0,443 ($p < 0,001$).

У детей в возрасте до 3 мес у рождённых с ЭНМТ СКФ была уменьшена по сравнению с её уровнем у рождённых с ОНМТ и снижена по сравнению с рождёнными с МТ более 2500 г. У детей с ЭНМТ при рождении СКФ увеличивалась с возрастом, к 1 году даже превысив величину СКФ у детей, рождённых с МТ бо-

Таблица 1/ Table 1

Изменения содержания креатинина (г/л) в крови детей с различной МТ при рождении
Changes in the creatinine content (μmol/L) in the blood of children with different birth weight

Группа Group	Возраст, мес Age, months	n	МТ при рождении, г Birth weight, g				p
			< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	
A	0–3	96	32 [24; 44] (n = 9)	32.3 [21.3; 39.8] (n = 6)	38 [27.3; 44.8] (n = 26)	37 [30.3; 42.8] (n = 54)	p > 0.05
B	3–6	85	20.5 [17.8; 23.3] (n = 20)	24 [22; 30] (n = 17)	34 [32; 40] (n = 13)	37.5 [29; 43.8] (n = 34)	p _{I-II} = 0.046 p _{I-III} = 0.001 p _{I-IV} = <0.001 p _{II-III} = 0.029 p _{II-IV} = <0.001 p _{III-IV} = 0.648
C	6–12	79	26 [22; 29] (n = 25)	21 [19; 26.5] (n = 15)	27 [24; 29] (n = 10)	40 [31; 45] (n = 27)	p _{I-IV} = <0.001 p _{II-IV} = 0.001 p _{III-IV} = 0.012
Ce	0–12	260	24 [20; 29] (n = 54)	24 [21; 32] (n = 38)	34 [27; 41] (n = 49)	37 [30; 44] (n = 115)	p _{I-II} = <0.001 p _{I-IV} = <0.001 p _{II-III} = 0.001 p _{II-IV} = <0.001
D	12–18	58	29 [25.5; 37.5] (n = 23)	28 [23.5; 34] (n = 19)	28 [25.8; 34.3] (n = 8)	29 [19.5; 45] (n = 11)	p > 0.05
	p		p _{A-B} = 0.024 p _{B-C} = 0.042 p _{B-D} = <0.001 p _{Ce-D} = 0.013	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.054	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.5	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.453	

Таблица 2/ Table 2

Изменения содержания креатинина (мкмоль/л) в крови детей различного гестационного возраста
Changes in the creatinine content (μmol/L) in the blood of children of different gestational age

Группа Group	Возраст, мес Age, months	n	Гестационный возраст, нед Gestational age, weeks				p
			< 28 (I)	28–32 (II)	32–37 (III)	> 37 (IV)	
A	0–3	96	35 [26; 41] (n = 13)	30.5 [23.5; 38.8] (n = 10)	38 [22.8; 44.3] (n = 20)	38 [31; 43.3] (n = 52)	p > 0.05
B	3–6	85	22 [18; 27] (n = 24)	29.5 [22.5; 33] (n = 20)	24 [22.5; 26] (n = 11)	40 [34; 45] (n = 29)	p _{I-IV} = <0.001 p _{II-IV} = <0.001 p _{III-IV} = 0.003
C	6–12	79	23.5 [19.3; 26.8] (n = 30)	27 [25.3; 35.5] (n = 15)	29 [23.3; 31] (n = 10)	42 [34.5; 45] (n = 23)	p _{I-IV} = <0.001 p _{II-IV} = 0.039 p _{III-IV} = 0.011
Ce	0–12	260	24 [20; 30] (n = 67)	28 [23; 36] (n = 45)	29 [22; 40] (n = 41)	39 [33; 44] (n = 104)	p _{I-III} = 0.037 p _{I-IV} = <0.001 p _{II-IV} = <0.001 p _{III-IV} = <0.001
D	12–18	61	28 [25; 33.5] (n = 22)	28 [26.3; 35] (n = 22)	29 [24.5; 45.5] (n = 7)	32 [20; 45] (n = 9)	p > 0.05
	p		p _{A-B} = 0.039 p _{A-C} = 0.039 p _{B-D} = 0.022 p _{Ce-D} = 0.045	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.165	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.8	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.4	

более 2500 г (различия значимы). У детей других групп, родившихся с НМТ, обнаружены также высокие уровни СКФ, однако различия оказались статистически незначимы (табл. 3).

В объединённой возрастной группе детей (в возрасте от рождения до года включительно) СКФ оказалась наиболее высокой у рождённых с ЭНМТ и ОНМТ по сравнению с рождёнными с НМТ и нормальной МТ.

Таблица 3/ Table 3

Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей с различной МТ при рождении
Changes in the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²) in children with different birth weights

Группа Group	Возраст, мес Age, months	n	МТ при рождении, г Birth weight, g				p
			< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	
A	0–3	96	40.4 [33; 50.4] (n = 9)	79.5 [55.2; 111] (n = 7)	53.7 [44.5; 67.7] (n = 26)	77.6 [52.8; 64.2] (n = 64)	p _{I-II} = 0.047 p _{I-IV} = 0.012
B	3–6	85	77.9 [61.8; 124] (n = 20)	81.9 [64.8; 103] (n = 17)	79.4 [50.3; 87] (n = 14)	66.8 [61; 78.8] (n = 34)	p > 0.05
C	6–12	79	99.7 [85.8; 116] (n = 26)	116 [75.7; 139] (n = 15)	98.1 [75.8; 116] (n = 10)	72.2 [65.7; 95] (n = 27)	p _{I-IV} = 0.044
Ce	0–12	260	88.12 [60.7; 114] (n = 55)	102 [63.4; 120.7] (n = 39)	65.7 [49.6; 87] (n = 50)	69 [59.7; 80.2] (n = 125)	p _{I-III} = 0.030 p _{I-IV} = 0.030 p _{II-III} = 0.005 p _{II-IV} = 0.003
D	12–18	61	115 [82.5; 129] (n = 23)	80.2 [71.4; 123] (n = 19)	105 [57.5; 119] (n = 8)	99.6 [63.7; 163] (n = 11)	p > 0.05
p			p _{A-B} = 0.006 p _{A-C} = 0.003 p _{A-D} < 0.001 p _{Ce-D} = 0.060	p > 0.05 p _{Ce-D} = 1	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.14	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.02	

Примечание. СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,413.

Note. GFR calculated using coefficient 0.413.

При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена связь между СКФ и МТ при рождении детей не подтвердилась — $-0,230$ ($p < 0,001$).

В возрасте до 3 мес низкий уровень СКФ был обнаружен у детей, родившихся до 28 нед гестации. В этой группе детей СКФ существенно увеличивалась с возрастом после 3 мес, значимо превысив уровень СКФ у доношенных к 1 году (табл. 4).

В объединённой группе детей (в возрасте от рождения до 1 года) было подтверждено, что уровень СКФ выше у рождённых до 28 нед гестации, чем у доношенных.

При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена связь между СКФ и гестационным возрастом не выявлена — $-0,296$ ($p < 0,001$).

При определении СКФ с использованием коэффициента 0,33 для недоношенных и 0,44 для доношенных детей подтверждается сниженная СКФ у рождённых с МТ менее 1000 г и в сроки до 28 нед гестации в возрасте до 3 мес, увеличение СКФ у этих детей к возрасту 6 мес до уровня СКФ у рождённых с массой более 2500 г и в сроки более 37 нед (табл. 5, 6). В отличие от СКФ, рассчитанной по формуле с использованием коэффициента 0,413, при использовании коэффициента 0,33 обнаружено снижение СКФ в возрасте до 3 мес в группе с МТ < 2500 г по сравнению с группой с МТ > 2500 г. Кроме того, при использовании коэффициента 0,413 в группе детей с ЭНМТ СКФ к году превышала СКФ в группе детей с МТ более 2500 г, а при использовании коэффициента 0,33 СКФ у детей с ЭНМТ после 3 мес была одинаковой со СКФ у детей с МТ более 2500 г. При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена связь между СКФ и МТ при рождении не подтвердилась — $-0,051$ ($p < 0,353$).

При определении влияния гестационного возраста СКФ, вычисленная с коэффициентом 0,413, с возрастом у детей с ЭНМТ превысила СКФ у доношенных, а при использовании коэффициента 0,33 достигала уровня у доношенных детей. При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена связь между СКФ и гестационным возрастом не выявлена — $-0,113$ ($p < 0,039$).

Анализ изменений СКФ у детей в объединённой группе (от рождения до 1 года включительно) подтверждает зависимость СКФ от МТ при рождении и гестационного возраста.

Обсуждение

Увеличение числа недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, появление сведений о влиянии НМТ на их заболеваемость и инвалидизацию в более позднем возрасте явились основанием для нашей работы. Сравнение полученных данных с имеющимися в литературе затруднено в связи с различием методов определения креатинина сыворотки крови (Jaffe или энзиматический) и коэффициентов при использовании формулы Шварца (0,33 или 0,413) [16, 17]. На полученные данные могут влиять почечные заболевания, по поводу которых пациенты обследовались в клинике, т.к. в последние годы доказан эффект многих заболеваний детей раннего возраста на функциональное состояние почек [18, 19].

Специфика отделения, на базе которого проведено исследование (госпитализируются дети преимущественно после периода новорожденности), не позволила обследовать детей в возрасте до 1 мес жизни, что могло повлиять на данные, полученные у детей в возрасте до

Таблица 4/ Table 4

Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей различного гестационного возраста
Changes in the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²) in children of different gestational age

Группа Group	Возраст, мес Age, months	n	Гестационный возраст, нед Gestational age, weeks				p
			< 28 (I)	28–32 (II)	32–37 (III)	> 37 (IV)	
A	0–3	96	46.6 [38.8; 68.2] (n = 13)	58.5 [37.9; 77.9] (n = 0)	57.1 [50.6; 85.3] (n = 21)	63.4 [51.6; 76.7] (n = 52)	p > 0.05
B	3–6	85	78.2 [59.6; 115] (n = 24)	76.6 [61.2; 87.6] (n = 21)	94 [63.2; 108] (n = 11)	67.3 [62.3; 77.2] (n = 29)	p > 0.05
C	6–12	80	110 [92.8; 127] (n = 28)	92.5 [66.4; 107] (n = 15)	93.1 [72.9; 123] (n = 10)	71.1 [64.6; 91.4] (n = 24)	p _{I-IV} < 0.001
Ce	0–12	260	91 [61; 116.5] (n = 67)	77 [56.5; 100.8] (n = 46)	74.15 [53; 101.7] (n = 42)	68 [59; 78.1] (n = 105)	p _{I-IV} = 0.001
D	12–18	61	115 [83.3; 131] (n = 22)	86.3 [72.3; 120] (n = 22)	66.3 [57.3; 103] (n = 7)	107 [61.1; 174] (n = 9)	p > 0.05
p			p _{A-B} = 0.017 p _{A-C} = < 0.001 p _{A-D} = < 0.001 p _{Ce-D} = 0.015	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.067	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.8	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.07	

Примечание. СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,413.

Note. GFR calculated using coefficient 0.413.

Таблица 5/ Table 5

Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей с различной МТ при рождении
Changes in the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²) in children with different birth weights

Группа Group	Возраст, мес Age, months	n	Масса тела при рождении, г Birth weight, g				p
			< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	
A	0–3	96	32.3 [26.4; 40.3] (n = 9)	63.6 [44.1; 88.9] (n = 7)	44.1 [35.6; 54.1] (n = 26)	63.4 [52.2; 76.1] (n = 54)	p _{I-II} = 0.047 p _{I-IV} = < 0.001 p _{III-IV} = < 0.001
B	3–6	85	67.6 [50.4; 98.9] (n = 20)	65.5 [51.8; 82] (n = 17)	63.5 [40.2; 69.6] (n = 14)	65.8 [60.4; 77] (n = 34)	p > 0.05
C	6–12	79	79.8 [68.6; 92.8] (n = 24)	92.6 [60.6; 111] (n = 15)	78.5 [60.5; 92.5] (n = 10)	72.1 [64.6; 84.9] (n = 27)	p > 0.05
Ce	0–12	260	72.7 [49.5; 91.2] (n = 55)	81.7 [50.7; 96.5] (n = 39)	52.6 [39.8; 72.54] (n = 50)	67.34 [57; 77.6] (n = 125)	p _{I-III} = 0.018 p _{II-III} = 0.004 p _{II-IV} = 0.008
D	12–18	61	92.5 [68.7; 103] (n = 23)	64.1 [57.1; 98.3] (n = 18)	89.2 [46; 104] (n = 8)	79.7 [60.5; 163] (n = 11)	p > 0.05
p			p _{A-B} = 0.004 p _{A-C} = 0.003 p _{A-D} = < 0.001 p _{Ce-D} = 0.04	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.9	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.12	p > 0.05 p _{Ce-D} = 0.059	

Примечание. СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,33 для детей, рождённых с МТ < 2500 г, и 0,44 для детей, рождённых с МТ > 2500 г.

Note. GFR calculated using coefficient 0.33 for infants born with a birth weight < 2500 g and 0.44 with a birth weight > 2500 g.

3 мес. Нами проведена оценка становления функции почек у недоношенных, включая глубоко недоношенных детей, на протяжении первых 2 лет жизни, когда у доношенных детей показатели клубочковой фильтрации достигают уровня взрослых, с применением современного метода определения креатинина сыворотки крови и соответствующего этому методу коэффициента в

формуле Шварца. В исследование были включены дети без признаков патологии почек в анамнезе и в период обследования.

У детей, рождённых с МТ < 2500 г, креатинин крови был снижен в возрасте до 1 года по сравнению с детьми, рождёнными с МТ > 2500 г, при этом степень снижения креатинина в возрасте до 6 мес зависела от уменьшения

Таблица 6/ Table 6

Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей различного гестационного возраста
Changes in the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²) in children of different gestational age

Группа Group	Возраст, мес Age, months	n	Гестационный возраст при рождении, нед Gestational age, weeks				p
			< 28 (I)	28–32 (II)	32–37 (III)	> 37 (IV)	
A	0–3	96	37.3 [31.1; 54.6] (n = 13)	46.8 [30.3; 62.3] (n = 10)	45.7 [40.5; 68.2] (n = 21)	63.4 [51.6; 76.7] (n = 52)	$p_{III-IV} = 0.044$
B	3–6	85	65.6 [49.6; 91.8] (n = 24)	61.3 [49; 70.1] (n = 21)	75.2 [50.5; 86.3] (n = 11)	67.3 [62.3; 77.2] (n = 29)	$p > 0.05$
C	6–12	80	87.7 [74.2; 102] (n = 30)	74 [53.1; 85.9] (n = 15)	74.5 [58.3; 98.6] (n = 10)	71.1 [64.6; 83.7] (n = 24)	$p > 0.05$
Ce	0–12	260	73.7 [49.6; 93] (n = 67)	61.5 [45.2; 80.7] (n = 46)	59.2 [42.5; 81.5] (n = 42)	67.73 [58.9; 77] (n = 105)	$p = 0.052$
D	12–18	61	92.5 [75.6; 105] (n = 22)	69 [57.8; 99.4] (n = 22)	53 [45.9; 82.4] (n = 7)	107 [61.1; 174] (n = 9)	$p > 0.05$
p			$p_{A-B} = 0.009$ $p_{A-C} < 0.001$ $p_{A-D} < 0.001$ $p_{C-Ce-D} = 0.012$	$p > 0.05$ $p_{C-Ce-D} = 0.093$	$p > 0.05$ $p_{C-Ce-D} = 0.833$	$p > 0.05$ $p_{C-Ce-D} = 0.082$	

Примечание. СКФ рассчитана с использованием коэффициента 0,33 для детей, рожденных до 37 нед гестации, и 0,44 — для рождённых после 37 нед.

Note. GFR calculated using coefficient 0.33 for infants born before 37 completed weeks of gestation and 0.44 — after 37 weeks.

МТ при рождении — самые низкие значения выявлены у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Уменьшение содержания креатинина в крови у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, вероятнее всего, объясняется снижением его продукции в соответствии со снижением мышечной массы [21]. Следовательно, у этих недоношенных к известным недостаткам анализа креатинина в качестве показателя функции почек добавляется его уменьшенная продукция, маскирующая снижение СКФ в случае её расчёта по формуле с коэффициентом, общим для всех недоношенных детей. Влияние МТ на уровень креатинина сыворотки крови совпадает с влиянием гестационного возраста: у всех недоношенных уровень креатинина сыворотки снижен по сравнению с доношенными в возрасте до 12 мес жизни.

В наших исследованиях с применением коэффициента 0,413 СКФ в возрасте до 3 мес оказалась сниженной по сравнению с другими недоношенными и доношенными только у детей, родившихся с МТ < 1000 г. У других недоношенных СКФ в этом возрасте не отличалась от СКФ доношенных детей. В возрасте 3–6 мес СКФ у рождённых с ЭНМТ увеличилась до уровня у остальных недоношенных и не отличалась от СКФ у доношенных. Однако в возрасте от 6 мес до 1 года у детей, рождённых с ЭНМТ, показатели СКФ превышали уровни СКФ у рождённых с МТ > 2500 г в этом возрасте. У детей, рождённых до 28 нед гестации, СКФ, сниженная в возрасте до 3 мес жизни, повышалась с возрастом и к 1 году превышала СКФ у доношенных в этом возрасте.

В нашей работе для расчета СКФ мы использовали коэффициент 0,413, предложенный для детей независимо от возраста и пола. Этот коэффициент принят в прак-

тической педиатрии в связи с введением энзиматического метода определения креатинина крови [22]. Наряду с этим мы использовали коэффициенты 0,33 и 0,44, ранее предложенные для подсчета СКФ у недоношенных и доношенных детей раннего возраста в годы, когда для определения креатинина крови применялся метод Jaffe. Эти коэффициенты до сих пор используются для подсчета СКФ, независимо от метода определения креатинина крови [1–3]. Сравнение коэффициентов не входило в задачи нашего исследования. Важно отметить, что в возрасте до 1 года при использовании всех 3 коэффициентов у глубоко недоношенных детей СКФ оказалась большей, чем у доношенных детей.

Повышение СКФ у глубоко недоношенных детей по сравнению с доношенными объясняют гиперфилтрацией, обусловленной снижением числа нефронов и повреждением структур нефрона, включая структуры клубочкового фильтра. Это объяснение находит подтверждение в клинических условиях и при исследовании аутопсийного материала с компьютерной морфометрией структур нефрона [17, 18]. Выявленные нами закономерности изменений СКФ и гиперфилтрации у глубоко недоношенных детей объясняют повышение частоты хронической патологии почек у этих детей в зрелом возрасте [20]. Другим объяснением высоких значений СКФ у глубоко недоношенных детей является низкая продукция креатинина, обусловленная низкой массой тела, которая изменяет расчётную величину фильтрации [23]. При этом обнаруженные нами изменения функции почек у глубоко недоношенных детей определяют необходимость внедрения в клиническую практику других, отличающихся от креатинина и формул СКФ на его основе, методов оценки функции почек у этой категории пациентов.

Таким образом, у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первом полугодии жизни и до 1 года снижен креатинин крови по сравнению с доношенными детьми, что указывает на недостатки формул на основе креатинина, применяемых для расчёта СКФ в клинической практике. Проведённый анализ состояния функций почек у недоношенных детей без патологии почек позволяет предложить полученные показатели креатинина крови в качестве нормальных (референсных) для детей в возрасте до 1 года, родившихся на разных сроках гестации, при условии определения креатинина крови энзиматическим способом. Полученные нами показатели СКФ в качестве референсных значений для детей в возрасте до 1 года без заболеваний почек могут быть рекомендованы для доношенных и недоношенных детей, родившихся с МТ > 1500 г.

Изменения функций почек у недоношенных детей, особенно с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, на 1-м году жизни определяют необходимость мониторинга СКФ и артериального давления у этих детей в последующие возрастные периоды.

Литература

(п.п. 5, 6, 12, 14, 17-19, 21, 22 см. References)

- Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(5): 166–73. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>
- Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрудников М.А., Хамзина Г.А. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(2): 79–86.
- Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. Функциональное состояние почек недоношенных детей в неонатальном периоде. *Педиатр*. 2019; 10(6): 19–25. <https://doi.org/10.17816/ped10619-25>
- Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М., Сафина А.И., Зверев Д.В., Даминова М.А. и др. Острое повреждение почек у новорожденных детей (Проект клинических рекомендаций от 29.04.2019). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(2): 68–81.
- Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И. Ранняя диагностика острого повреждения почек у глубоко недоношенных новорожденных с использованием мочевого биомаркера NGAL. *Наука и инновации в медицине*. 2017; 2(4): 47–52. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-4-47-52>
- Герасимова Н.П., Смирнов И.Е., Видюков В.И., Комарова Н.Л., Жукова Н.Ф., Тимофеева А.Г. Способ оценки функциональной активности почечной паренхимы. Патент РФ № 2 392 968 C1; 2010.
- Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. Новый способ определения объема функциональной активной ткани почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2011; (2): 48–51.
- Смирнов И.Е., Хворостов И.Н., Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Зоркин С.Н. Радионуклидные исследования структурно-функционального состояния почек при гидронефрозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013; (3): 7–13.
- Смирнов И.Е., Комарова Н.Л., Герасимова Н.П., Видюков В.И. Новая технология радионуклидной оценки функциональной активности почечной ткани у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(5): 30–3.
- Каюков И.Г., Галкина О.В., Тимшина Е.И., Зубина И.М., Михеева А.Ю., Бердичевский Г.М. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные). *Нефрология*. 2020; 24(4): 21–36. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36>
- Углева Т.Н., Алексеенко Л.А. Функция почек у новорожденных детей. *Евразийский союз ученых*. 2020; (7-5): 54–9. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.76.932>
- Даминова М.А., Сафина А.И., Копорулина М.О. Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(5): 198–205.
- Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(6): 10–5.
- Уварова Е.В. Оценка функции почек и почечного кровотока у недоношенных новорожденных в период назначения лекарственных препаратов. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012; (3): 95–103.
- Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Formation renal function in children born prematurely. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(5): 166–73. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173> (in Russian)
- Daminova M.A., Safina A.I., Satrudnikov M.A., Khamzina G.A. Morphofunctional features of urinary tract in children born premature and underweight. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6(2): 79–86. (in Russian)
- Obukhova A.N., Khaletskaya O.V., Tush E.V. Renal function in premature infants in the neonatal period. *Pediatr*. 2019; 10(6): 19–25. <https://doi.org/10.17816/ped10619-25> (in Russian)
- Chugunova O.L., Ivanov D.O., Kozlova E.M., Safina A.I., Zverev D.V., Daminova M.A., et al. Acute renal injury in newborns (Clinical practice guidelines project, from April 29, 2019). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7(2): 68–81. (in Russian)
- Moritz K.M., Cullen-McEwen L.A. Kidney development and fetal programming. In: Wintour-Coghlan E.M., Owens J., eds. *Early Life Origins of Health and Disease. Volume 573*. Boston: Springer; 2006: 130–44. https://doi.org/10.1007/0-387-32632-4_11
- Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 20(3): 629–37. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
- Aborin S.V., Pechkurov D.V., Zakharova L.I. Early diagnosis of acute kidney injury in preterm infants using urinary NGAL biomarker. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2017; 2(4): 47–52. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-4-47-52> (in Russian)
- Gerasimova N.P., Smirnov I.E., Vidyukov V.I., Komarova N.L., Zhukova N.F., Timofeeva A.G. Method for estimation of functional activity of renal parenchyma. Patent RF 2 392 968 C1; 2010. (in Russian)
- Smirnov I.E., Gerasimova N.P., Komarova N.L., Vidyukov V.I. A new method for determining the volume of functional active kidney tissue in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011; (2): 48–51. (in Russian)
- Smirnov I.E., Khvorostov I.N., Komarova O.V., Kucherenko A.G., Zorkin S.N. Radionuclide studies of structural and functional state of the kidneys in children with hydronephrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; (3): 7–13. (in Russian)
- Smirnov I.E., Komarova N.L., Gerasimova N.P., Vidyukov V.I. New radionuclide technology for the assessment of the functional activity of renal tissue in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2014; 17(5): 30–3. (in Russian)
- Jetton J.G., Guillet R., Askenazi D.J., Dill L., Jacobs J., Kent A.L., et al. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study. *Front. Pediatr*. 2016; 19(4): 68. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00068>
- Kayukov I.G., Galkina O.V., Timshina E.I., Zubina I.M., Mikheeva A.Yu., Berdichevskiy G.M. Creatinin in the modern evaluation of the kidneys functional condition (literature review and own data).

- Nefrologiya*. 2020; 24(4): 21–36. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36> (in Russian)
14. Salazar- Gutiérrez M.L., Ochoa-Ponce C., Lona-Reyes J.C., Gutiérrez-Íñiguez S.I. Concordance of glomerular filtration rate with creatinine clearance in 24-hour urine and Schwartz and Schwartz updated. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2016; 73(3): 181–7. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.05.002> (in Spanish)
 15. Ugleva T.N., Alekseenko L.A. Kidney function in newborn children. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh*. 2020; (7-5): 54–9. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.76.932> (in Russian)
 16. Daminova M.A., Safina A.I., Koporulina M.O. New early non-invasive biomarkers for acute kidney injury in critically ill full-term neonatal infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60(5): 198–205. (in Russian)
 17. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N., Hosseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J. Kidney Dis.* 2012; 6(3): 166–72.
 18. Tondel C., Lytomt Salvador C., Hufthammer K.O., Bolann B., Brackman D., Bjerre A., et al. Iohexol plasma clearance in children: validation of multiple formulas and single- point sampling times. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(4): 683–96. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3841-y>
 19. Millisar V.E., Roberts J.K., Sun Y., Tang L., Vinay M., Daryani V.M., et al. Derivation of new equations to estimate glomerular filtration rate in pediatric oncology patients. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(9): 1575–84. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3693-5>
 20. Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Komarova O.V. Biomarkers of the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2014; 17(6): 10–5. (in Russian)
 21. Perazzo S., Revenis M., Massaro A., Short B.L., Ray P.E. A new approach to recognize neonatal impaired kidney function. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5(12): 2301–12. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.043>
 22. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 1987; 34(3): 571–90. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36251-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36251-4)
 23. Uvarova E.V. Assessment of kidney function and renal blood flow in premature newborns during the administration of medications. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2012; (3): 95–103. (in Russian)

Сведения об авторах:

Казакова Клавдия Александровна, канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kazakova.ka@nczd.ru; **Черников Владислав Владимирович**, канд. мед. наук, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра, врач педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, chernikov@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Цыгин Алексей Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. нефрологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tsygin@nczd.ru