

Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных

С.В. Аборин¹, Д.В. Печкуров², Н.С. Кольцова², Ю.В. Тезиков², И.С. Липатов², А.Р. Азаматов²

¹ГБУЗ «Областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Influence of pregnancy and birth factors on the development of acute kidney injury in premature infants

S.V. Aborin¹, D.V. Pechkurov², N.S. Koltsova², Yu.V. Tezikov², I.S. Lipatov², A.R. Azamatov²

¹Seredavin State Clinical Hospital, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

Целью данной статьи является оценка влияния факторов беременности, родов и раннего неонатального периода на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Данное заболевание существенно влияет на прогноз и качество жизни ребенка. Кроме того, острое повреждение почек существенно увеличивает летальность среди пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Установлена взаимосвязь острой гипоксии в родах, экстремально низкой массы тела при рождении, внутриутробной инфекции и III степени тяжести по шкале NTISS с развитием острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде. Раннее выявление данного состояния обуславливает необходимость всестороннего изучения механизмов его развития и возможных факторов риска.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, острое повреждение почек, факторы риска, интенсивная терапия.

Для цитирования: Аборин С.В., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р. Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 57–62. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-57-62>

The Objective of this article is to assess the influence of the factors of pregnancy, childbirth and the early neonatal period on the development of acute kidney damage in premature newborns with very low and extremely low body weight. In addition, this disease significantly affects the prognosis and quality of life of the child. In addition, acute kidney damage significantly increases mortality among patients of the intensive care unit for newborns. There has been established a connection between acute hypoxia in childbirth, extremely low body weight at birth, intrauterine infection and III severity on the NTISS scale with the development of acute kidney damage in the early neonatal period. Early detection of this condition requires a comprehensive study of the mechanisms of its development and possible risk factors.

Key words: premature newborns, acute kidney injury, risk factors, intensive care.

For citation: Aborin S.V., Pechkurov D.V., Koltsova N.S., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Azamatov A.R. Influence of pregnancy and birth factors on the development of acute kidney injury in premature infants. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(2): 57–62 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-57-62>

Под острым повреждением почек понимается внезапное снижение функций почек, характеризующееся уменьшением скорости клубочковой фильтрации, накоплением продуктов азотистого обмена, электролитными нарушениями и расстройством водного баланса. За последние 5 лет понимание эпидемиологии и исходов острого повреждения почек у детей стало более глубоким [1]. В настоящее время точно известно, что даже небольшие нарушения функции почек могут при-

водить к значительным нарушениям в последующие периоды жизни. Проблема острого повреждения почек является глобальной, находится на стыке детской нефрологии, неонатологии и акушерства; ее актуальность обусловлена высокой частотой патологии, многообразием причин, особенностями течения, а также серьезным влиянием на тяжесть состояния детей и прогноз.

Перенесенное в периоде новорожденности острое повреждение почек существенно увеличи-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Аборин Степан Валериевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, аспирант кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9933-2739 e-mail: john-tom@yandex.ru

Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5869-289

Кольцова Надежда Серафимовна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8946-501X

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7277-7431

Азаматов Амир Русланович – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

вает риск развития хронической болезни почек [2, 3]. Распространенность этой патологии у новорожденных в отделении реанимации новорожденных варьирует от 24 до 56%. Существует множество этиологических факторов развития острого повреждения почек у новорожденных детей: низкая оценка по шкале Апгар, недоношенность, острая гипоксия и др. [4–6].

В 2017 г. завершилось исследование AWAKEN, опубликованное сообществом специалистов Neonatal Kidney Collaborative [7]. Данное исследование, в котором принимали участие 24 научных центра в 4 странах мира, касалось всех новорожденных, поступавших в отделения реанимации II и III уровня и получавших инфузионную терапию в течение более 48 ч между 1 января и 31 марта 2014 г. Частота острого повреждения почек составила 30% среди 2022 новорожденных, причем различалась у новорожденных с разными сроками гестации. Многофакторный анализ продемонстрировал четкую и достоверную связь между острым повреждением почек и исходами, включая смерть (отношение шансов 4,6; $p < 0,0001$), увеличением длительности пребывания в отделении реанимации (скорректированная оценка 8,8 дня; $p < 0,0001$). Это исследование было первым, показавшим важность оценки изменения темпа диуреза для диагностики острого повреждения почек. Еще одним важным данным исследования был вывод о большой вариабельности уровня креатинина в сыворотке крови за время пребывания детей в отделении реанимации. В исследовании AWAKEN получен внушительный объем данных, послуживших более глубокому пониманию эпидемиологии и выявлению неонатального острого повреждения почек, а также оценке влияния жидкостного баланса на различные исходы и ассоциированные состояния (бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние и др.) [8, 9]. Несомненно, в развитии острого повреждения почек существенную роль играют гестационные и перинатальные факторы риска.

Цель исследования: оценить степень влияния различных факторов беременности, родов и раннего неонатального периода на риск острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование методом сплошной выборки были включены 104 недоношенных ребенка, из них 44 с установленным диагнозом острого повреждения почек составили основную группу, а 60 детей — группу сравнения. Основным критерием острого повреждения почек у новорожденных, согласно модифицированной классификации KDIGO (2012) [10, 11], служит уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения. Новорожденные основной группы находились на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, куда они поступали из родильных домов области на 1–5-е сутки жизни. Тяжесть состояния детей основной группы была обусловлена респираторным дистресс-синдромом, морфофункциональной незрелостью, тяжелой церебральной ишемией и внутриутробной инфекцией. Критериями исключения детей из основной группы были гестационный возраст более 32 нед, врожденные пороки развития органов мочевыводящей системы, а также несогласие родителей. По гендерному составу, сроку гестации и средней массе тела группы были сопоставимы (см. таблицу).

Обследование детей включало сбор данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое наблюдение с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования. Особое внимание уделялось течению антенатального и неонатального периодов, объему оказанной реанимационной помощи, длительности искусственной вентиляции легких, наличию отека легких, применению нефротоксичных препаратов. Динамическое клиническое наблюдение проводилось в соответствии с протоколами Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов приложений Microsoft Office для статистической обработки материала Microsoft Excel (версия 9.0) и программы Statistica 6.0. Из совокупности данных рассчитывали среднюю арифметическую вариационного ряда (M), среднее квадратическое отклонение, ошибку средней

Таблица. Сравнение исследуемых групп детей по полу, массе тела и сроку гестации

Table. Comparison of the studied groups of children by gender, body weight and gestation age

Показатель	Группа детей		<i>p</i>
	основная, <i>n</i> =44	сравнения, <i>n</i> =60	
Мальчики	24 (54,54%)	29 (48,33%)	>0,05
Девочки	20 (45,46%)	31 (51,67%)	>0,05
Срок гестации, нед	28,3±2,0	29,5±1,9	>0,05
Масса тела при рождении, г	1084,1±252,3	1254,3±215,7	>0,05

арифметической (m). При расчете достоверности различий полученных данных использовали критерий t Стьюдента и критерий χ^2 , а также отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Все вычисляемые при статистическом анализе величины и формулируемые гипотезы удовлетворяли уровню значимости $p < 0,05$. Для отбора факторов высокого риска острого повреждения почек была использована методика комплексной оценки. Прогностическую значимость гестационных и перинатальных факторов риска рассчитывали с применением тестов клинической эпидемиологии [12, 13].

Результаты и обсуждение

Поскольку симптоматика острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде неспецифична и бывает стерта проявлениями основного заболевания, мы попытались выявить факторы течения беременности и родов, которые могут быть отнесены к группе факторов высокого риска острого повреждения почек. Проведен анализ течения беременности и родов у матерей новорожденных двух групп. Из всей совокупности проанализированных факторов достоверные различия выявлены по следующим: хроническая угроза прерывания беременности ($\chi^2=8,75$; $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения), преэклампсия ($\chi^2=46,84$; $p < 0,01$), гестационная артериальная гипертензия без значительной протеинурии ($\chi^2=34,79$; $p < 0,01$), протеинурия бере-

менных ($\chi^2 = 27,42$; $p < 0,01$), плацентарная недостаточность с хронической гипоксией ($\chi^2 = 29,63$; $p < 0,01$) и задержкой роста плода ($\chi^2=23,49$; $p < 0,01$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($\chi^2= 63,27$; $p < 0,01$), интранатальная острая гипоксия плода ($\chi^2=42,81$; $p < 0,01$), преждевременный разрыв плодных оболочек ($\chi^2=14,35$; $p < 0,05$). Нами проведена оценка основных операционных характеристик клинической эпидемиологии по прогностической значимости гестационных и интранатальных факторов риска острого повреждения почек.

При анализе диагностической ценности факторов риска выявлено, что они обладают низкой чувствительностью, но демонстрируют довольно высокую специфичность. В связи с этим наличие данных факторов в материнском анамнезе следует учитывать в качестве вероятного предиктора патологии при комплексной оценке риска острого повреждения почек у недоношенного ребенка (рис. 1).

Кроме того, нами проанализированы такие тесты клинической эпидемиологии, как прогностическая ценность положительного и отрицательного результата тестов на выявление факторов риска (рис. 2). Прогностически значимым диагностическим признаком, согласно полученным данным, была острая гипоксия плода в родах. Острый дефицит кислорода, несомненно, важный механизм, оказывающий повреждающее действие на различные ткани, в том числе незрелую почечную [10]. Прогностическая

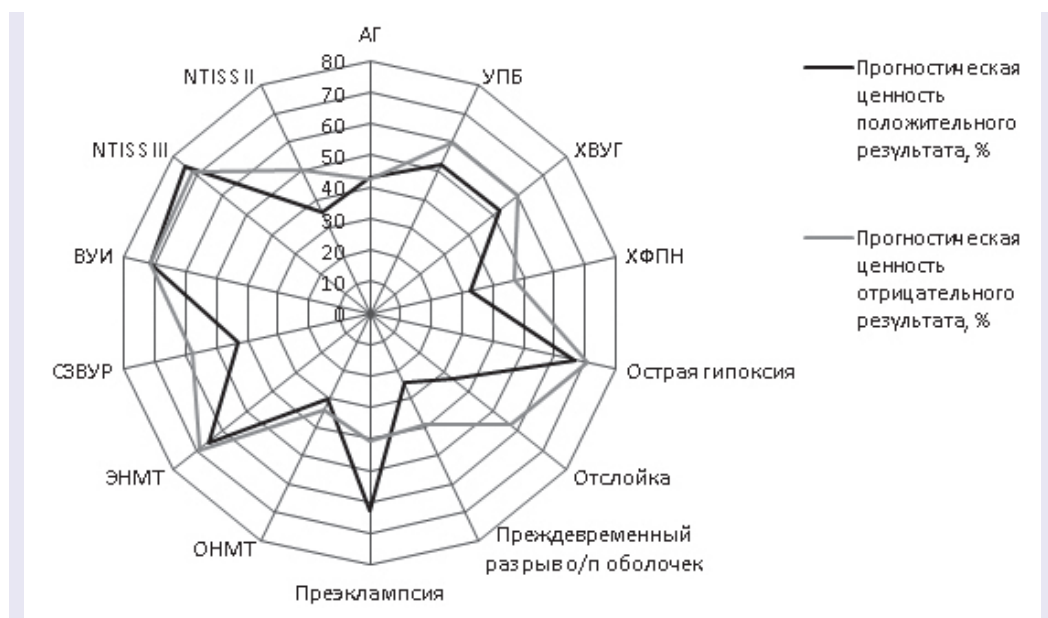


Рис. 1. Чувствительность и специфичность факторов риска, связанных с беременностью, для прогнозирования острого повреждения почек у новорожденных.

АГ – артериальная гипертензия; УПБ – угроза прерывания беременности; ХВУГ – хроническая внутриутробная гипоксия; ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития; ВУИ – внутриутробная инфекция; NТISS – шкала оценки тяжести состояния ребенка (neonatal therapeutic intervention scoring system).

Fig. 1. Indicators of sensitivity and specificity of pregnancy risk factors for predicting acute kidney injury.

ценность положительного и отрицательного результатов тестов на наличие интранатальной гипоксии составил 66,67 и 70,59% соответственно. Однако чувствительность данного фактора была невысокой (менее 70%). По всей видимости, это связано с разной степенью ишемии и компенсаторно-приспособительных реакций органов и тканей новорожденного. По совокупности данных, в комплексной оценке риска острого повреждения почек у недоношенных новорожденных интранатальным факторам отводится существенная роль.

Нами проанализированы особенности состояния в раннем постнатальном периоде детей из групп наблюдения. В качестве возможных факторов риска острого повреждения почек были выбраны масса тела при рождении, степень незрелости, наличие синдрома задержки внутриутробного роста, проявления инфекционного процесса и оценка состояния по шкале NTISS [14]. Выбор оценочной шкалы NTISS обусловлен ее простотой и удобством в применении у постели больного, а также стандартизацией оценки тяжести и прогнозирования риска летального исхода.

Наибольшей прогностической значимостью обладала экстремально низкая масса тела при рождении. Для глубоконедоношенных новорожденных характерна более выраженная морфофункциональная незрелость, что также относится и к незрелости почечной ткани [15]. Анализ данного показателя выявил достоверную корреляцию оценки по шкале NTISS III степени с развитием острого повреждения почек. Кроме того, достоверно чаще у детей основной

группы выявлялись признаки внутриутробного инфицирования. Течение инфекционного процесса у недоношенных детей зачастую приобретает генерализованный характер и сопровождается выраженной интоксикацией. Развивающийся синдром системного воспалительного ответа может сопровождаться острым повреждением почек. При совокупной оценке отношения шансов мы провели сравнение между перечисленными факторами риска и исходом в острое повреждение почек. Выявлено, что наибольшее влияние на риск острого повреждения почек оказывают острая гипоксия в родах, преэклампсия, экстремально низкая масса тела, внутриутробная инфекция и оценка по шкале NTISS III степени (рис. 3).

Заключение

Риск острого повреждения почек у недоношенного ребенка весьма непросто прогнозировать. Однако по результатам исследования выделены факторы течения беременности, родов и раннего неонатального периода, которые могут быть рассмотрены в качестве показателей повышенного риска развития данного синдрома. В основе механизмов, способствующих острому повреждению почек, лежат незавершенный нефрогенез за счет глубокой недоношенности, воздействие гипоксии и инфекционного процесса, а также общая тяжесть состояния и множественные нарушения жизненно важных функций. Учитывая, что данные состояния часто встречаются в практике отделений интенсивной терапии ново-

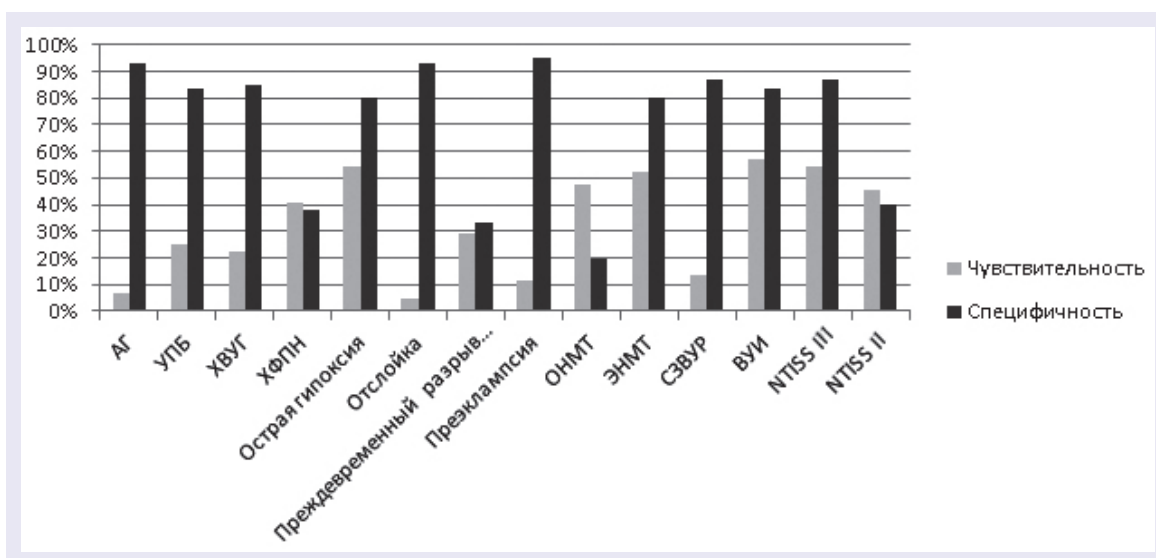


Рис. 2. Прогностическая ценность результатов тестов по выявлению влияния факторов риска течения родов на развитие острого повреждения почек.

АГ – артериальная гипертензия; УПБ – угроза прерывания беременности; ХВУГ – хроническая внутриутробная гипоксия; ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; О/П – околоплодные; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ВУИ – внутриутробная инфекция; СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития; NTISS – шкала оценки тяжести состояния ребенка (neonatal therapeutic intervention scoring system).

Fig. 2. Prognostic value of risk factors for the course of labor for the development of acute kidney injury.

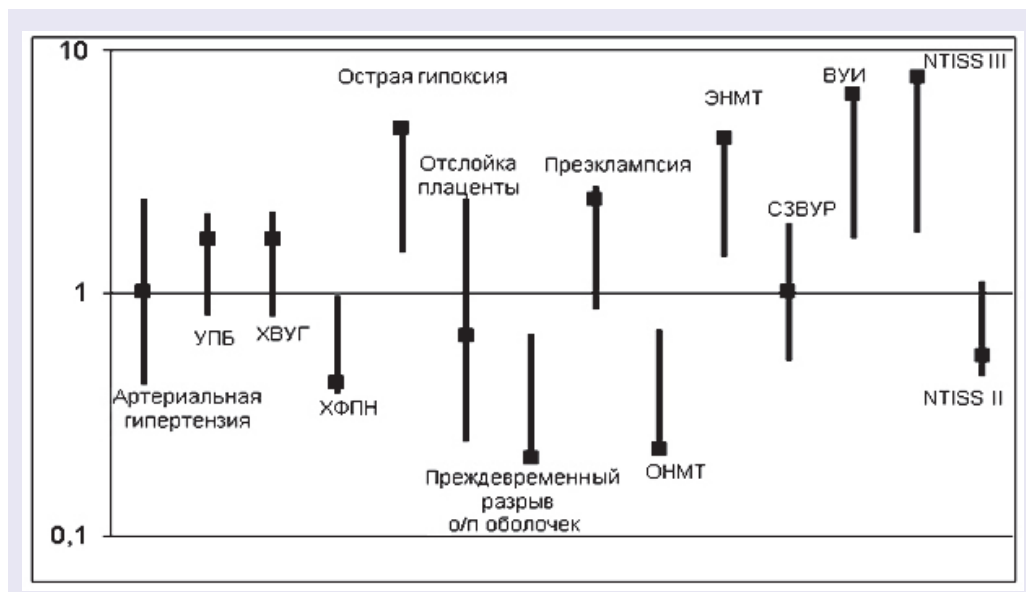


Рис. 3. Отношение шансов для факторов риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

УПБ – угроза прерывания беременности; ХВУГ – хроническая внутриутробная гипоксия; ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; О/П – околоплодные; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ВУИ – внутриутробная инфекция; СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития; NTISS – шкала оценки тяжести состояния ребенка (neonatal therapeutic intervention scoring system).

Fig 3. Odds ratio for risk factors for development of acute kidney injury in premature infants with very low and extremely low birth weight.

рожденных, клиницистам следует иметь высокий «индекс подозрения» в отношении вероятности развития острого повреждения почек, своевременно контролировать выделительную функцию почек, оценивать возможный риск воздействия нефротоксических лекарственных средств и предотвращать

гипергидратацию. Правильно выбранная врачебная тактика у новорожденных детей с высоким риском острого повреждения почек определяет благоприятный прогноз в случае значительной морфофункциональной незрелости при рождении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Goldstein S.L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1): 29–40. DOI: 10.1007/s00467-010-1653-4
- Данченко С.В., Шмаков А.Н., Лоскутова С.А. Острое почечное повреждение как фактор риска смерти новорожденных детей. *Медицина и образование в Сибири* 2012; 1: 51. [Danchenko S.V., Shmakov A.N., Loskutova S.A. Acute kidney injury such a risk factor of newborn mortality. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri (Medicine and education in Siberia)* 2012; 1: 51. (in Russ)]
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2015; 488. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Acute kidney injury. Moscow: Medical information agency, 2015; 488. (in Russ)]
- AlAbbas A., Campbell A., Skippen P., Human D., Matsell D., Mammen C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(7): 1127–1134. DOI: 10.1007/s00467-013-2454-3
- Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein L.S. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265–274. DOI: 10.1007/s00467-015-3087-5
- Benzer M., Aplay H., Altunas U., Memisoglu A., Yildiz N. Can peritoneal dialysis be used in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(9): 943–945. DOI: 10.3109/14767058.2013.766689
- Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E. et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1(3): 184–194. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X
- Koralkar R., Ambalavanan N., Levitan E.B., McGwin G., Goldstein S., Askenazi D. et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354–358. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31820b95ca
- Kungwani A.R., Nimbalkar A.S., Sethi A.R., Patel D.V., Nimbalkar S.M. Clinical profile and outcome of newborns with acute kidney injury in a level 3 neonatal unit in western India. *Arch Dis Child* 2012; 97: 377. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23398.9327
- Endre Z.H., Pickering J.W. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(2): 207–217. DOI: 10.1007/s00467-012-2171-3

11. *Jetton J.G., Askenazi J.D.* Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191–196. DOI:10.1097/MOP.0b013e32834f62d5
12. *Котельников Г.П., Шпигель А.С.* Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 242. [Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence based medicine. Science based medical practice. Moscow: GEOTAR Media, 2012; 242. (in Russ)].
13. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. Под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 216. [Petri A., Sabin K. Demonstrative medical statistics. V.P. Leonov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 216. (in Russ)]
14. *Александрович Ю.С., Пшениснов К.В.* Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. СПб: Н-Л, 2013; 672. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Intensive care of neonates. Saint-Petersburg: N-L, 2013; 672 (in Russ)]
15. *Cataldi L., Leone R., Moretti U., De Mitri B., Fanos V., Ruggeri L. et al.* Risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: 514–519.

Поступила: 27.12.18

Received on: 2018.12.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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