

© М.А. Даминова, А.И. Сафина, М.А. Сатрутдинов, Г.А. Хамзина, 2013  
УДК [611.61+612.46]-053.32

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ И МАЛОВЕСНЫМИ

**МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА ДАМИНОВА**, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562–52–66, e-mail: daminova-maria@yandex.ru

**АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562–52–66, e-mail: safina\_asia@mail.ru

**МАРАТ АЛЬБЕРТОВИЧ САТРУТДИНОВ**, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 3 ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, Казань, тел. (843) 562–52–66, e-mail: marat.satrutdinov@tatar.ru

**ГУЛИЯ АНАСОВНА ХАМЗИНА**, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562–52–66, e-mail: xamzina.guli@yandex.ru

**Реферат.** Преждевременные роды являются основной причиной заболеваемости и смертности как в неонатальном периоде, так и в детстве в целом. За последние десятилетия частота преждевременных родов и выживаемость недоношенных новорожденных возросла. В связи с незрелостью органов при рождении у недоношенных новорожденных имеется повышенный риск развития ряда постнатальных осложнений, в том числе почечной патологии и в тяжелых случаях почечной недостаточности. Существуют также доказательства того, что преждевременные роды негативно сказываются на формировании нефронов в развивающихся почках, что не только отрицательно влияет на функцию почек в раннем постнатальном периоде, но также увеличивает риск развития и прогрессирования заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы в дальнейшей жизни. В данной статье рассматриваются анатомо-физиологические особенности почек у детей, рожденных с низкой массой тела при рождении, процессы дальнейшего функционального становления почек и влияние этих процессов на отдаленные периоды жизни.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, функция почек, дизэмбриогенез, органы мочевой системы.

## MORFOFUKTSIONALNYE FEATURES URINARY TRACT IN CHILDREN BORN PREMATURE AND UNDERWEIGHT

**MARINA A. DAMINOVA, ASIA I. SAFINA, MARAT A. SATRUTDINOV, GULIA A. KHAMZINA**

**Abstract.** Preterm birth is a major cause of neonatal and child morbidity and mortality. Over the past decade, the incidence of preterm birth and survival of preterm infants has increased. Due to the immaturity of birth, preterm infants are at risk of developing a number of postnatal complications, including kidney disease and in severe cases, kidney failure. There is also evidence that preterm birth have a negative impact on the formation of nephrons in the developing kidney, which not only affects the function of the kidneys in the early postnatal period, but also increases the risk of development and progression of renal disease and cardiovascular system in follow-up. The article discusses the anatomical and physiological features of the kidney in low birth weight infants, further processes of formation of kidney function, and the impact of these processes on the long — term periods of life.

**Key words:** premature newborns, renal function, dizembriogeneza, organs of the urinary system.

Аntenатальное развитие ребенка разделяется на эмбриональный и фетальный периоды. **Анте-натальное развитие почек и мочевыводящих путей** формируется в эмбриональный период и является сложным процессом, связанным с взаимодействием множества генов, вовлеченных в формирование и созревание почечных сосудов, клубочков, канальцев, внеклеточного матрикса и уроэпителия. Этот тщательно координированный процесс включает в себя регулирующую активацию и инактивацию более 200 генов, кодирующих транскрипционные факторы, факторы роста и рецепторы, структурные белки, молекулы адгезии и другие регуляторные белки [3].

Молекулярная регуляция нефрогенеза очень сложна. В ней принимает участие глиальный нейротрофический фактор (GNF), нарушение функции которого ведет к развитию диспластичной почки или ее агенезии. В развитии окончательной почки большое значение имеет также семейство генов PAX. Два из них (PAX2 и PAX8) экспрессируются в развивающейся почке с некоторым перекрытием по времени. При мутации гена PAX2 у человека может развиваться заболевание, при котором имеют место почечная дисплазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и колобома [13]. В формировании половой и мочевой систем принимает активное участие фактор транскрипции WT1, мутация

этого гена приводит к развитию псевдогермофродитизма и нефротического синдрома. Также известно, что мутация WT1 может приводить к дизгенезии почек и развитию почечной недостаточности у взрослых [37]. Одну из главенствующих ролей в формировании почки играет интерферонподобный фактор роста, при его блокировании невозможно развитие окончательной почки.

В образовании канальцев почек участвуют эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов и их рецепторы. Важную роль играют такие ферменты, как металлопротеиназы (MMP7, MMP19, TIMP1), влияющие на деградацию матрикса, вследствие чего происходят почечные дисплазии [21]. Кроме того, на правильное формирование органов мочевой системы (ОМС), в том числе и на наличие дисплазии почек, влияют уменьшенное количество генов рецептора 2-го типа ангиотензина II (AGTR2), глипикана 3 (GPC3) и других генов [1].

Собственно **развитие почки человека проходит в три этапа** с некоторым наложением этих этапов друг на друга:

1) примитивная почка — **пронефрос**, появляется на 3-й нед внутриутробного развития и дегенерирует в течение последующих 2 нед;

2) с 5-й по 12-ю нед гестации у эмбриона человека появляется **мезонефрос** — первичная почка, которая также подвергается инволюции механизмами апоптоза (запрограммированная смерть клетки). Обе эти почкоподобные структуры являются транзиторными органами и отражают филогенетическое развитие человека из частей мезонефроса. Из частей мезонефроса впоследствии образуются сегменты мочевыводящих путей и репродуктивных органов у мужчин [36];

3) окончательная почка, или **метанефрос**, начинает формироваться с 5—7-й нед внутриутробного развития. Одновременно с формированием первых нефронов на 9—10-й нед гестации начинается продукция фетальной мочи, которая является основным компонентом амниотической жидкости [20].

Внутриутробно почки играют лишь незначительную роль в регуляции водно-солевого баланса и экскреции продуктов метаболизма. Эта функция осуществляется, главным образом, плацентой. Основное количество нефронов формируется в третьем триместре беременности с 20-й нед гестации [19]. Формирование почек происходит от центра к периферии концентрическими слоями, к рождению корковые клубочки значительно меньше по размерам, чем ранее сформированные юкстамедуллярные клубочки [41]. Внутриутробное созревание почечных канальцев начинается во втором триместре беременности, но наибольшая активность этого процесса отмечается на 32—36-й нед гестации. Отсюда у недоношенных детей имеет место незрелость как проксимальных, так и дистальных отделов канальцев. Более того, у таких детей дистальные отделы нефрона характеризуются высокой пассивной, проницаемостью и низким уровнем активного транспорта [3].

**Анатомическое развитие почек** прекращается примерно к 35-й нед гестационного возраста (вес плода 2100—2500 г, длина тела 46—49 см) образованием около 800 000—1 000 000 нефронов [24]. Таким образом, здоровый доношенный ребенок имеет полный пул нефронов, который остается на всю последующую жизнь. По завершении нефрогенеза почки увеличиваются в

объеме преимущественно за счет роста тубулярного почечного интерстиция и гипертрофии клубочков [23, 26], которые достигают взрослых размеров к возрасту 3,5 года [41].

Выхаживание недоношенного ребенка, особенно с очень низкой массой тела, требует определенного понимания **физиологических процессов**, происходящих при переходе от внутриутробного к внеутробному существованию, и адаптационного потенциала незрелой мочевыводящей системы. Преждевременное рождение ребенка на фоне незавершенного нефрогенеза (ранее 34-й нед гестации), постнатальное применение у этих детей лекарственных препаратов и другой терапии на финальных стадиях развития почек, ведут к негативным необратимым структурным повреждениям, влияющим на здоровье в последующие периоды жизни.

В процессе мочеобразования кровь в почках первоначально подвергается ультрафильтрации в клубочках. **Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)** зависит от почечного кровотока, площади фильтрационной поверхности клубочка и внутриклубочкового гидростатического давления. Все эти факторы изменяются в постнатальном периоде. Затем ультрафильтрат модифицируется в почечных канальцах путем реабсорбции и секреции электролитов и воды с формированием собственно мочи. Канальцевые транспортные протеины также подвергаются значительным изменениям с развитием ребенка для того, чтобы обеспечить соответствующий растущему организму гомеостаз [36].

СКФ взрослого человека составляет 100—120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У доношенного новорожденного, имеющего полный пул нефронов, СКФ снижена из-за маленькой площади фильтрационной поверхности клубочка и составляет около 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [10]. СКФ у доношенных достигает взрослых значений в возрасте 2 лет. СКФ у недоношенных составляет 1/2—1/3 СКФ доношенных новорожденных, и достижение взрослого уровня происходит только к 8 годам [22, 33].

Расчет СКФ у недоношенных детей производится по модифицированной **формуле Шварца** [3]:

СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = 0,33 × рост (см) / креатинин сыворотки (мг%).

В одном из последних исследований, у недоношенных детей были оценены факторы, приводящие к снижению клубочковой фильтрации. Так, значимыми оказались [22]:

- применение ингибиторов циклооксигеназы;
- гестационный возраст менее 29 нед;
- септицемия;
- применение диуретиков.

R. Vieux и соавт. (2010) также приводят реферативные значения СКФ в первый месяц жизни, в зависимости от гестационного возраста (*табл. 1*).

Т а б л и ц а 1

**Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в зависимости от срока гестации при рождении и возраста новорожденного**

Возраст	Срок гестации при рождении		
	28—32 нед гестации	32—34 нед гестации	39—40 нед гестации
1—2 дня	9,5 (6,9—12,7)	15,9±1,9	20,8±1,9
4—6 дней	10,7 (9,4—15,3)	24,1±1,7	46,6±5,2
2—4 нед	18,2	37,0±3,7	60,1±4,6

У доношенных новорожденных **уровень креатинина** сыворотки максимальный в первые сутки и достигает значения 1,1 мг/дл; затем постепенно снижается, стабилизируясь на уровне 0,25—0,36 мг/дл к концу 2-й нед жизни. У недоношенных новорожденных наоборот:

- уровень креатинина в плазме повышается в первые 48—96 ч жизни до 1,3—1,5 мг/дл;
- снижение до уровня менее 1 мг/дл происходит медленно в течение 2—4 нед;
- стабилизация на уровне 0,5—0,6 мг/дл происходит только к концу 8-й нед жизни [8, 11].

При выхаживании недоношенных новорожденных следует учитывать, что высокий уровень креатинина в плазме отражает скорее незрелость функции почек (в частности, почечных канальцев, в которых креатинин реабсорбируется, а не секретруется как у взрослых), чем их повреждение [17].

**Диурез.** 98% новорожденных детей мочится в течение первых 30 ч жизни [18]. 92% недоношенных и доношенных младенцев выделяют мочу в первые 24 ч после рождения, из них 20—25% около 20 мл мочи выделяют сразу, и оставшиеся 8% — в течение 48 ч. Как правило, дети, получающие инфузионную терапию, должны помочиться в течение 6 ч от начала инфузии. Скорость диуреза у здоровых доношенных новорожденных в первые 24 ч после рождения составляет 0,5 мл/кг/ч, в последующем — 2—3 мл/кг/ч [4]. Следует отметить, что:

- суточный диурез у недоношенных новорожденных постоянно возрастает: первое его удвоение происходит на вторые, а второе удвоение — на четвертые сутки;
- в семидневном возрасте у детей с массой тела от 1000 до 1500 г суточный диурез в среднем составляет 90 мл, с массой тела от 1500 до 2000 г — 125 мл;
- частота мочеиспускания в 7-дневном возрасте — 8—13 раз в сут, к 10-му дню жизни — до 17—28 раз, и так в течение 2 мес жизни [4].

У недоношенных детей в связи с функциональной незрелостью почек проявляются различные типы нарушений процессов неонатальной адаптации со стороны жизненно важных органов и систем, в том числе и **механизмов регуляции осмотического давления в жидкостях организма, кислотно-щелочного и ионного равновесия, постоянства общего количества натрия и воды**. Клубочки и канальцы недоразвиты, в результате чего фильтрационная способность их снижена, особенно у глубоконедоношенных новорожденных, и не обеспечивается хороший диурез, а пониженное выделение ионов натрия и хлора способствует задержке воды, что ведет к развитию отечных состояний. То есть водно-электролитный баланс не только обуславливает нормальное функционирование клеток всех тканей, но также способствует развитию других синдромов, например, обезвоживания или отечности, имеющих место в большинстве случаев патологии новорожденных [6, 7, 10, 31, 38, 39].

Ранние **отеки** развиваются внутриутробно или в первые часы и дни после рождения. В патогенезе отеков, кроме почечных факторов, немалую роль играет гипопроотеинемия, которая имеет значение в поддержании онкотического давления плазмы. Клинически ранние отеки выражаются в мягкой инфильтрации тканей (от общей пастозности до массивных генерализованных отеков, не имеющих определенной локализации). Они исчезают через 1—2 нед после рождения.

**Поздние отеки** появляются спустя 2—3 нед после рождения и характеризуются определенной локализацией: на бедрах, голених, стопах, лобке, нижней трети живота. Они плотные на ощупь, с гладкой, блестящей, малоэластичной кожей. Появление отеков связано с характером вскармливания, с заболеваниями ребенка или с выраженной гипопроотеинемией. При отечном состоянии у недоношенных новорожденных необходимо проведение неотложного лечения диуретиками совместно с инфузионной терапией [4].

Нередко у недоношенных новорожденных бывает и **обезвоживание** (дегидратация) организма, причинами которого могут являться недостаточное поступление жидкости в организм недоношенного ребенка в связи с плохо выраженным или отсутствующим сосательным рефлексом в первые дни жизни, снижением концентрационной способности почек, временной недостаточности надпочечников, снижением хлоридов в крови, присоединением ряда заболеваний (острые респираторные заболевания, пневмонии, внутричерепная родовая травма и др.) [28]. Таким образом, адекватное назначение инфузионной терапии для удовлетворения физиологической потребности этих детей в жидкости и электролитах является одним из главных вопросов при выхаживании недоношенных детей.

Тело недоношенного ребенка состоит из воды в среднем уже не на 75%, как у доношенного, а на 87%. При этом внеклеточная жидкость составляет в среднем не 40%, а 52% соответственно. Содержание внутриклеточной жидкости равно в среднем не 37,5%, а 28% соответственно [7, 29]. **Учитывая незрелость канальцевой системы у недоношенных детей**, малую плотность расположения и низкую активность натриевых каналов, можно утверждать, что для недоношенных детей характерна большая потеря внеклеточной жидкости, кроме того, экскреция натрия выше у более маловесных детей и снижается с увеличением постнатального возраста. У недоношенных детей в первые 5—7 сут жизни масса тела может уменьшаться не на 10%, как у доношенных, а на 15%. Причины снижения массы тела те же, т.е. происходит это в основном за счет потери внеклеточной жидкости [32, 35]. У этих детей транзиторная олигурия не проявляется, у них выделяют **три фазы водно-электролитного баланса**, независимо от температурных условий окружающей среды:

• **преддиуретическая фаза** — от рождения до 2-го дня жизни, характеризуется низким диурезом (1 мл/кг/ч) и минимальным выделением натрия;

• **диуретическая/натрийуретическая фаза** — от 2-го до 5-го дня жизни, характеризуется резким увеличением диуреза (более 3 мл/кг/ч) и повышенной экскрецией натрия;

• **гомеостатическая фаза** — после 5-го дня жизни происходит снижение диуреза и экскреции натрия, затем выделение становится пропорционально потреблению [21].

В *табл. 2* обобщены изменения в водно-электролитном балансе, объеме внеклеточной жидкости, функциях почек в зависимости от фазы адаптации. Также приведены возникающие при этом проблемы, которые следует учитывать при проведении терапии [30].

Как видно из *табл. 2*, почки новорожденных, особенно недоношенных, не способны эффективно концентрировать мочу. Почки взрослого человека способны

Постнатальная адаптация функций почек у недоношенных с очень низкой массой тела (ОНМТ)

Показатель	Фаза		
	Предиуретическая	Диуретическая	Гомеостатическая
	Возраст		
	С рождения до 2 дней жизни	2—5 дней жизни	После 5-го дня жизни
Диурез	Низкий	Резко увеличен	Снижается пропорционально потреблению
Экскреция натрия	Минимальная	Резко увеличена	Снижается пропорционально потреблению
Экскреция калия	Минимальная	Резко увеличена	Снижается пропорционально потреблению
Водный баланс	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Соответствует балансу натрия
Баланс натрия	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Стабильный, затем положительный
Баланс калия	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Стабильный, затем положительный
Объем внеклеточной жидкости	Стабильный или незначительно снижен	Резко снижен	Пропорционален балансу натрия; увеличивается с ростом
СКФ	Низкая	Резко увеличена	Снижается, затем постепенно увеличивается с ростом
Индекс экскреции натрия	Неустойчивый	Увеличивается	Постепенно снижается
Индекс экскреции калия	Неустойчивый	Не изменяется	Не изменяется
Плотность мочи	Относительно гипотонична	Относительно гипотонична	Относительно гипотонична

экскретировать мочу с максимальной осмоляльностью 1500 mOsm/L, доношенные новорожденные концентрируют мочу до 600 mOsm/L, а недоношенные — до 500 mOsm/L. Следовательно, минимальная потребность в воде для выведения растворенных веществ больше у недоношенных, чем у доношенных, и у недоношенных имеются ограниченные возможности для сохранения свободной воды. Таким образом, значительно выраженная морфофункциональная незрелость почки недоношенного новорожденного обуславливает большую неустойчивость его водно-солевого баланса, для которого имеет значение и бедная натрием диета (грудное молоко, низкосолевая формула молочной смеси), и неэффективная кишечная абсорбция, приводящие к созданию **отрицательного баланса натрия** и уменьшению массы тела новорожденного (гипонатриемия недоношенных). В связи с этим необходима дотация натрия ребенку (минимум 2 ммоль/кг) для поддержания этого баланса, либо перевода его в положительный баланс. Допустимые концентрации натрия в сыворотке крови у недоношенных новорожденных указаны в табл. 3 [40, 42].

Таблица 3

Концентрация натрия в сыворотке у недоношенных новорожденных в зависимости от возраста (мэкв/л)

1-я нед жизни	2-я нед жизни	5-я нед жизни	7-я нед жизни
139,6±3,2	136,3±2,9	136,8±2,5	137,2±1,8
(133—146)	(129—142)	(133—148)	(133—142)

Особенность **экскреции калия** у недоношенных новорожденных заключается в том, что профильтрованный калий полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Таким образом, экскреция калия зависит от секреции его в дистальных канальцах и со-

бирательных трубочках через специфические калиевые каналы. По данным многочисленных наблюдений:

- почки недоношенного ребенка неплохо справляются с выведением калия, за исключением недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ);
- состояние **гиперкалиемии** развивается, когда уровень калия в сыворотке более 6,7 ммоль/л;
- состояние гиперкалиемии наблюдается у 25—50% детей с весом до 1000 г, или до 28 нед гестации в первые 24—72 ч после рождения в отсутствие экзогенного потребления калия или при почечной недостаточности.

Причинами гиперкалиемии являются:

- переход калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство непосредственно в послеродовом периоде;
- незрелость калиевых каналов в дистальных канальцах и соответственно низкая его экскреция.

Величина этого сдвига коррелирует со степенью недоношенности, но этого не происходит (или, по крайней мере, происходит, но это незначимо клинически), после 32-й нед гестации. После наступления диуретической фазы, уровень калия в сыворотке снижается (у 50% детей до 4 ммоль/л). Физиологическая стабилизация уровня калия происходит после 4-го дня жизни (табл. 4).

Таблица 4

Концентрация калия в сыворотке (мэкв/л) у недоношенных новорожденных в зависимости от возраста

1-я нед жизни	2-я нед жизни	5-я нед жизни	7-я нед жизни
5,6±0,5	5,8±0,6	5,5±0,6	5,7±0,5
4,6—6,7	4,5—7,1	4,5—6,6	4,6—7,1

**Способность мочи к ацидификации** напрямую зависит от гестационного возраста новорожденного

и созревание этого процесса происходит только к 6-недельному возрасту. Особенностью ацидификации мочи у недоношенных является то, что pH мочи у них не может снизиться менее 6,0 (у доношенных может снижаться до 4,5). Таким образом, незрелость ренального механизма регуляции кислотно-основного состояния (КОС) в неонатальный период приводит к развитию **ренального метаболического ацидоза**, основными причинами которого являются:

- низкий порог реабсорбции для бикарбонатов, способствующий потерям бикарбоната с мочой;
- низкая СКФ, которая приводит к снижению в моче фосфатов и других буферов, участвующих в образовании и выведении титруемых кислот (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>);
- незрелость канальцев, сопровождающаяся уменьшением площади, необходимой для секреции ионов водорода, быстрым истощением запасов энергии, необходимой для их транспорта, а также нарушением образования бикарбоната в просвете канальцев.

Ренальный механизм регуляции КОС формируется у недоношенных детей только к 2 годам [25].

При выживании недоношенных детей обращают на себя внимание такие **транзиторные синдромы**, или дисфункции созревания систем, как:

- транзиторная протеинурия;
- транзиторная микрогематурия;
- транзиторная глюкозурия.

**Транзиторная протеинурия** обусловлена незрелостью клубочков. У доношенного новорожденного потеря белка с мочой составляет 50—100 мг/л, но она исчезает в течение 2—3 нед. У недоношенных величина потери белка с мочой больше, чем у доношенных. Сроки исчезновения протеинурии у недоношенных определяются гестационным возрастом: чем менее зрелый ребенок, тем на более долгий срок сохраняется протеинурия [27]. Величина допустимой транзиторной протеинурии в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении представлена в *табл. 5. Патологической протеинурией считается выделение с мочой более 4 мг/м<sup>2</sup>/час, или же более 0,5 мг белка на 1 мг выделенного с мочой креатинина.*

Таблица 5

**Допустимый уровень протеинурии в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении**

Гестационный возраст при рождении	Протеинурия (мг/м <sup>2</sup> /час)
< 28 нед гестации	0,86 (0,2—1,33)
30 нед гестации	2,08 (0—9,4)
32 нед гестации	2,32 (0—5,22)
34 нед гестации	2,48 (0—13,7)
35 нед гестации	1,27 (0—4,6)
40 нед гестации	1,29 (0—6,14)

Причинами **транзиторной микрогематурии** являются незрелость и нарушение гемодинамики в сосудах почек. Величина допустимой транзиторной гематурии считается экскреция более 5 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> мочи. **Патологической гематурией считается экскреция более 10 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> мочи.**

**Транзиторная глюкозурия** характерна только для недоношенных новорожденных, особенно со сроком гестации меньше 28 нед. Причинами такого состояния являются:

- низкий порог выведения глюкозы у детей, родившихся с низкой массой тела;

- незрелость канальцевой системы нефрона — наличие глюкозурии при нормальном содержании сахара в крови (при уровне сахара в крови менее 5,5 ммоль/л).

Глюкозурия может сохраняться в течение 2 нед, а у недоношенных со сроком гестации менее 28 нед — и до 30 дней. Все вышеперечисленное приводит к замедлению ликвидации отеочного синдрома, длительному сохранению желтухи, медленной прибавке в весе, угнетению ЦНС, снижению синтеза сурфактанта, плохому всасыванию легочной жидкости, возможной централизации кровообращения, склонности к брадикардии, артериальной гипотонии.

Недоношенные дети имеют более высокий риск развития **острой почечной недостаточности (ОПН)** в связи с:

- неполным нефрогенезом;
- ранним воздействием нефротоксических препаратов;
- наличием сопутствующих состояний, таких как открытый артериальный проток (ОАП) и респираторный дистресс-синдром (РДС) [15].

ОПН — потенциально обратимый патологический процесс в почках вследствие различных факторов. Известно, что у новорожденных детей, а особенно у недоношенных, функциональная (преренальная) острая почечная недостаточность встречается часто, что связано с нарушением почечного кровотока в результате артериальной гипотензии, с гипоксией и сепсисом. А это, в свою очередь, приводит к развитию некротических и воспалительных процессах в почках [12]. Важно отметить, что ОПН у недоношенных может привести к хронической почечной недостаточности в отдаленном возрастном периоде [25]. Уход за недоношенными детьми значительно улучшился за последние несколько десятилетий, и это привело к улучшению выживаемости, особенно детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ, определяется как масса тела при рождении меньше, чем 1500 г). Достижения в области использования искусственной вентиляции легких, регионализации неонатальной интенсивной терапии и применение лекарств, таких как стероиды дородового и послеродового периода, сократили заболеваемость и смертность в этой уязвимой группе новорожденных. Однако определенные достижения в области диагностики и лечения ОПН у недоношенных младенцев не были реализованы. Как произошло увеличение процента выживания детей с очень низкой массой тела, так и произошло увеличение числа детей этой группы с возникшей ОПН. Для диагностики ОПН в клиниках обычно используют определение креатинина сыворотки для определения клубочковой функции вскоре после рождения. Но это малоинформативный маркер функции почек у недоношенных новорожденных, поскольку в течение нескольких дней после рождения креатинин сыворотки у новорожденного отражает материнскую функцию почек в связи с плацентарной передачей. Морфофункциональная незрелость чаще у недоношенных детей облегчает развитие поражений почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний и в случае проведения ему реанимационных мероприятий. Имеет значение применение некоторых лекарственных препаратов, таких как аминогликозиды и нестероидные противовоспалительные препараты, которые могут ускорить развитие ОПН. Например, индометацин, который обычно

используется для профилактики внутрижелудочкового кровоизлияния и для лечения открытого артериального протока (ОАП), является известным фактором риска для развития ОПН [15]. Диапазон заболеваемости ОПН у новорожденных, перенесших реанимационные мероприятия, составляет от 6 до 24% [18]. Смертность у таких детей очень высока [17]. Неспецифичность клинической симптоматики, а также низкая информативность существующих методов обследования новорожденных детей затрудняют своевременную диагностику почечной патологии в неонатальном периоде. Это способствует, как и было сказано выше, хронизации процесса из-за отсутствия адекватной терапии, приводя к инвалидизации детей, что имеет уже не только медицинское, но и социальное значение [5].

Раннее выявление ОПН у детей с очень низкой массой тела позволит врачам своевременно изменить жидкостный режим, снизить концентрацию калия в парентеральном питании, урегулировать дозу или частоту использования нефротоксических препаратов, и назначить использование адекватной терапии. В связи с этим сейчас во всем мире проводятся исследования по поиску более точных маркеров ранней диагностики ОПН для данной категории пациентов.

**Отдаленные последствия.** Существует гипотеза, что некоторые хронические заболевания взрослых могут быть запрограммированы (заложены) на ранних этапах жизни [29]. Эта концепция программирования основана на идее о том, что некоторые стимулы или повреждения во время критических периодов развития могут привести к необратимым физиологическим и метаболическим изменениям, в результате чего происходят стойкие изменения, сохраняющиеся в течение всей жизни [28, 29]. Было проведено несколько клинических и экспериментальных исследований, которые подтвердили гипотезу о том, что эмбриональное программирование (закладка структур почки) является важным фактором развития нефропатий, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, а также диабета II типа в отдаленном катамнезе [25, 27, 28, 29, 33].

Известно, что у людей формирование нефрона завершается примерно на 32–34-й нед беременности, и присутствующий дефицит нефронов при рождении будет сохраняться на протяжении всей жизни. Почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям. Очевидно, что люди, рожденные с низкой массой тела, имеют врожденный дефицит общего количества нефронов.

Было обнаружено, что низкая масса тела при рождении влияет на фенотипическую изменчивость, в результате происходит прогрессирующее заболевание почек у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек. Кроме того, дети с врожденной хронической болезнью почек (ХБП) имели меньший срок гестации и более низкий вес при рождении, чем дети, страдающие наследственной или приобретенной ХБП. Аналогичные результаты были получены и другими авторами, которые наблюдали повышенную восприимчивость к диабетической нефропатии и склонность к более быстрому прогрессирующему нефротическому синдрому, хронического пиелонефрита и IgA-нефропатии среди людей, рожденных с низкой массой тела [1, 36].

В заключение можно сказать, что любой повреждающий фактор в антенатальный период у детей,

рожденных с низкой массой тела, может безвозвратно изменить структуру почек. Это изменение связано не только с уменьшением количества нефронов, но и неадекватными компенсаторными изменениями со стороны организма в ответ на угрозу нарушения нефрогенеза. Важно отметить, что при сочетании недоношенности с другими неблагоприятными факторами, развитие негативных последствий более вероятно. Таким образом, для предотвращения развития тяжелых хронических заболеваний во взрослой жизни ребенка, родившегося с низкой массой тела, будущие исследования должны быть направлены на выявление этих факторов и предупреждение их влияния на структуру и функцию органов мочевыделительной системы и, в частности, почек.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова, М.С.* Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии / М.С. Игнатова // Клиническая нефрология. — 2011. — № 4. — С.10—15.
2. *Каганова, Т.И.* Клинико-патогенетическая характеристика отечного синдрома у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом / Т.И. Каганова, И.К. Садовская // Нижегородский медицинский журнал. — 2004. — № 2. — С.123—128.
3. *Папаян, А.В.* Неонатальная нефрология. Руководство. Спутник врача. / А.В. Папаян, И.С. Стяжкина. — СПб.: Питер, 2002. — 434 с.
4. *Рооз, Р.* Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Процитте. — М.: Мед. лит., 2011 — 120 с.
5. *Сафина, А.И.* Диагностическое значение определения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у новорожденных в критических состояниях / А.И. Сафина, М.А. Даминова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 6. — С.41—44.
6. *Софронов, В.В.* Значение этапных лечебно-реабилитационных мероприятий в становлении физиологических параметров состояния здоровья у детей первого года различного гестационного возраста при рождении / В.В. Софронов, Н.С. Ананьева, Е.В. Недопекина // Нижегородский медицинский журнал. — 2004. — № 2. — С.120—123
7. *Шабалов, Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов. — СПб.: Специальная литература, 2004. — Т. 1. — С.295—296, 355—367.
8. A gestation and postnatal age — based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants / S. Thayyil, S. Sheik, S.T. Kempley, A. Sinha // J. Perinatol. — 2008. — № 28. — P.226—229.
9. *Andreoli, S.P.* Acute renal failure in the newborn / S.P. Andreoli // Semin Perinatol. — 2004. — Vol. 28, № 2. — P.112—123.
10. Atrial natriuretic peptide in preterm infant. Lack of correlation with natriuresis and diuresis / H. Ekblad [et al.] // Acta Paediatr. — 1992. — Vol. 81, № 12. — P.978—982.
11. *Auron, A.* Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. / A. Auron, M.J. Mhanna // J. Perinatol. — 2006. — № 26. — P.755—760.
12. *Bonventre, J.V.* Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of Inflammation/ J.V. Bonventre // Contrib. Nephrol. — 2007. — Vol. 156. — P.39—46.
13. *Burrow, C.R.* Regulatory molecule in kidney development. / C.R. Burrow // Pediatr. Nephrol. — 2000. — № 14(3). — P.240—254.
14. *Chevalier, R.L.* Developmental renal physiology of the low birth weight preterm newborn. / R.L. Chevalier // J. Urol. — 1996. — № 156. — P.714—719.
15. *Choker, G.* Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants / G. Choker, J.B. Gouyon // Biol. Neonate. — 2004. — Vol. 86., № 3. — P.212—216.

16. Comparison of breast — and formula — fed normal newborns in time to first stool and urine / M. Metaj [et al.] // *J. Perinatol.* — 2003. — № 23. — P.627—649.
17. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney / P. Matos, M. Duarte-Silva, A. Drukker, J.P. Guignard // *Pediatr. Res.* — 1998. — № 44. — P.639—641.
18. *Drukker, A.* Renal aspects of the term and preterm infant / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2002. — Vol. 14, № 2. — P.175—182.
19. *Ekblom, P.* Basement membrane proteins and growth factors in kidney differentiation / P. Ekblom // In: Trelsatd R. ed. *Role of Extracellular Matrix in Development.* — New York: Alan R. Liss, 1984. — P.173—206.
20. *Engle, W.* Development of fetal and neonatal renal function / W. Engle // *Semin Perinat.* — 1986. — № 10/2. — P.113—124.
21. Expression profiles of congenital renal dysplasia reveal new insights into renal development and disease / S. Jain, A. Soares, J. McGuire [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — № 22. — P.962—974.
22. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants / R. Vieux, J.M. Hascoet, D. Merdaru [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — № 125. — P.1186—1192.
23. *Haycock, G.B.* Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. / G.B. Haycock // *Br. J. Urol.* — 1998. — № 81 (suppl. 2). — P.33—38.
24. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle / S.A. Hinchliffe, P.H. Sargent, C.V. Howard, Y.F. Chan, D. van Velzen // *Lab. Invest.* — 1991. — № 64 (6). — P.777—784.
25. Influence of Birth Weight on the Renal Development and Kidney Diseases in Adulthood: Experimental and Clinical Evidence / M.C.P. Franco, V. Oliveira, B. Ponzio, M. Rangel, Z. Palomino, F. Zaladek // *Journal of Nephrology.* — 2012. — P.1—5. — URL: <http://hindawi.com/journals/jjn/aip/608025/>
26. *Ingelfinger, J.R.* Disparities in renal endowment: causes and consequences / J.R. Ingelfinger // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2008. — № 15. — P.107—114.
27. *Gubhaju, L.* Preterm Birth and the Kidney: Implications for Long — Term Renal Health / L. Gubhaju, M.R. Sutherland, M.J. Black // *Reproductive Sciences.* — 2011. — № 18. — P.322—333.
28. *Luyckx, V.A.* Low birth weight, nephron number, and kidney disease / V.A. Luyckx, B.M. Brenner // *Kidney International, Supplement.* — 2005. — Vol. 68. — P.68—77.
29. *Black, M.J.* Effects of Preterm Birth on the Kidney / M.J. Black, M.R. Sutherland, L. Gubhaju // *Basic Nephrology and Acute Kidney Injury.* — Monash University Australia, 2012. — P.61—88.
30. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant / J.M. Lorenz, L.I. Kleinman, G. Ahmed, K. Markarian // *Pediatrics.* — 1995. — № 96. — P.484—489.
31. Postnatal development of renal function in very low birth weight infant / M. Vanpee [et al.] // *Acta Pediatr Scand.* — 1988. — Vol. 77, № 2. — P. 191—197.
32. Relationship between maturity, electrolyte balance and the function of renin — angiotensin — aldosterone system in newborn infants / E. Sulyok [et al.] // *Biol. Neonate.* — 1979. — Vol. 35. — P.60.
33. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. / M. Vanpée, M. Blennow, T. Linné, P. Herin, A. Aperia // *J. Pediatr.* — 1992. — № 121. — P.784—788.
34. Role of renin and aldosterone in establishment of electrolyte balance in low birth weight neonates / G.I. Leslie [et al.] // *Aust. Paediatr. J.* — 1984. — № 20(3). — P.209—212.
35. *Satlin, L.M.* Apical Na<sup>+</sup> conductance in maturing rabbit principal cell / L.M. Satlin, L.G. Palmer // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P.391.
36. *Saxen, L.* Organogenesis of the kidney / L. Saxen — Cambridge: Cambridge University Press, 1987. — 173 p.
37. *Schedl, A.* Renal abnormalities and their developmental origin / A. Schedl // *Nat. Rev. Genet.* — 2007. — № 8. — P.791—802.
38. *Shiao, S.Y.* Fluid and electrolyte problems of infants of very low birth weight / S.Y. Shiao // *AACN Clin Issues Crit Care Nurs.* — 1992. — Vol. 3, № 3. — P.698—704.
39. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants / G. Stanley [et al.] // *J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 115. — P.285—290.
40. Sodium homeostasis in term and preterm neonates: The effect of salt supplementation / J. Al-Dahhan [et al.] // *Arh. Dis. Child.* — 1984. — Vol. 59. — P.945.
41. The Growth and Maturation of Human Glomeruli and Proximal Convolutions from Term to Adulthood: studies by Microdissection / G.H. Fetterman, N.A. Shuplock, F.J. Philipp [et al.] // *Pediatrics.* — 1965. — № 35. — P.601—619.
42. Water balance in very low birth weight infant: relationship to water and sodium intake and effect on outcome / J.M. Lorenz [et al.] // *J. Pediatr.* — 1982. — Vol. 101. — P.423—429.

## REFERENCES

1. *Ignatova, M.S.* Dizembriogeneza organov mochevoi sistemy i nefropatii / M.S. Ignatova // *Klinicheskaya nefrologiya.* — 2011. — № 4. — S.10—15.
2. *Kaganova, T.I.* Kliniko-patogeneticheskaya karakteristika otechnogo sindroma u nedonoshennyh detei s respiratornym distress-sindromom / T.I. Kaganova, I.K. Sadovskaya // *Nizhegorodskii medicinskii zhurnal.* — 2004. — № 2. — S.123—128.
3. *Papayan, A.V.* Neonatal'naya nefrologiya. Rukovodstvo. Sputnik vracha. / A.V. Papayan, I.S. Styazhkina. — SPb.: Piter, 2002. — 434 s.
4. *Roos, R.* Neonatologiya. Prakticheskie rekomendacii: per. s nem. / R. Roos, O. Gencel'-Borovicheni, G. Prokitt. — M.: Med. lit., 2011 — 120 s.
5. *Safina, A.I.* Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya urovnya lipokalina-2, associirovannogo s neutrofil'noi zhelatinazoi, v moche u novorozhdennyh v kriticheskikh sostoyaniyah / A.I. Safina, M.A. Daminova // *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* — 2012. — T. 91, № 6. — S.41—44.
6. *Sofronov, V.V.* Znachenie etapnyh lechebno-reabilitacionnyh meropriyatii v stanovlenii fiziologicheskikh parametrov sostoyaniya zdorov'ya u detei pervogo goda razlichnogo gestacionnogo vozrasta pri rozhdenii / V.V. Sofronov, N.S. Anan'eva, E.V. Nedopekina // *Nizhegorodskii medicinskii zhurnal.* — 2004. — № 2. — S.120—123.
7. *Shabalov, N.P.* Neonatologiya / N.P. Shabalov. — SPb.: Special'naya literatura, 2004. — T. 1. — S.295—296, 355—367.
8. A gestation and postnatal age — based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants / S. Thayyil, S. Sheik, S.T. Kempley, A. Sinha // *J. Perinatol.* — 2008. — № 28. — P.226—229.
9. *Andreoli, S.P.* Acute renal failure in the newborn / S.P. Andreoli // *Semin Perinatol.* — 2004. — Vol. 28, № 2. — P.112—123.
10. Atrial natriuretic peptide in preterm infant. Lack of correlation with natriuresis and diuresis / H. Ekblad [et al.] // *Acta Paediatr.* — 1992. — Vol. 81, № 12. — P.978—982.
11. *Auron, A.* Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life / A. Auron, M.J. Mhanna // *J. Perinatol.* — 2006. — № 26. — P.755—760.
12. *Bonventre, J.V.* Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of Inflammation / J.V. Bonventre // *Contrib. Nephrol.* — 2007. — Vol. 156. — P.39—46.
13. *Burrow, C.R.* Regulatory molecule in kidney development. / C.R. Burrow // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — № 14(3). — P.240—254.
14. *Chevalier, R.L.* Developmental renal physiology of the low birth weight preterm newborn. / R.L. Chevalier // *J. Urol.* — 1996. — № 156. — P.714—719.
15. *Choker, G.* Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants / G. Choker, J.B. Gouyon // *Biol. Neonate.* — 2004. — Vol. 86., № 3. — P.212—216.

16. Comparison of breast — and formula — fed normal newborns in time to first stool and urine / M. Metaj [et al.] // *J. Perinatol.* — 2003. — № 23. — P.627—649.
17. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney / P. Matos, M. Duarte-Silva, A. Drukker, J.P. Guignard // *Pediatr. Res.* — 1998. — № 44. — P.639—641.
18. *Drukker, A.* Renal aspects of the term and preterm infant / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2002. — Vol. 14, № 2. — P.175—182.
19. *Eklom, P.* Basement membrane proteins and growth factors in kidney differentiation / P. Eklom // In: Trelsatd R. ed. *Role of Extracellular Matrix in Development.* — New York: Alan R. Liss, 1984. — P.173—206.
20. *Engle, W.* Development of fetal and neonatal renal function / W. Engle // *Semin Perinat.* — 1986. — № 10/2. — P.113—124.
21. Expression profiles of congenital renal dysplasia reveal new insights into renal development and disease / S. Jain, A. Soares, J. McGuire [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — № 22. — P.962—974.
22. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants / R. Vieux, J.M. Hascoet, D. Merdarius [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — № 125. — P.1186—1192.
23. *Haycock, G.B.* Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. / G.B. Haycock // *Br. J. Urol.* — 1998. — № 81 (suppl. 2). — P.33—38.
24. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle / S.A. Hinchliffe, P.H. Sargent, C.V. Howard, Y.F. Chan, D. van Velzen // *Lab. Invest.* — 1991. — № 64 (6). — P.777—784.
25. Influence of Birth Weight on the Renal Development and Kidney Diseases in Adulthood: Experimental and Clinical Evidence / M.C.P. Franco, V. Oliveira, B. Ponzio, M. Rangel, Z. Palomino, F. Zaladek // *Journal of Nephrology.* — 2012. — P.1—5. — URL: <http://hindawi.com/journals/ijn/aip/608025/>
26. *Ingelfinger, J.R.* Disparities in renal endowment: causes and consequences / J.R. Ingelfinger // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2008. — № 15. — P.107—114.
27. *Gubhaju, L.* Preterm Birth and the Kidney: Implications for Long — Term Renal Health / L. Gubhaju, M.R. Sutherland, M.J. Black // *Reproductive Sciences.* — 2011. — № 18. — P.322—333.
28. *Luyckx, V.A.* Low birth weight, nephron number, and kidney disease / V.A. Luyckx, B.M. Brenner // *Kidney International, Supplement.* — 2005. — Vol. 68. — P.68—77.
29. *Black, M.J.* Effects of Preterm Birth on the Kidney / M.J. Black, M.R. Sutherland, L. Gubhaju // *Basic Nephrology and Acute Kidney Injury.* — Monash University Australia, 2012. — P.61—88.
30. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant / J.M. Lorenz, L.I. Kleinman, G. Ahmed, K. Markarian // *Pediatrics.* — 1995. — № 96. — P.484—489.
31. Postnatal development of renal function in very low birth weight infant / M. Vanpee [et al.] // *Acta Pediatr Scand.* — 1988. — Vol. 77, № 2. — P. 191—197.
32. Relationship between maturity, electrolyte balance and the function of renin — angiotensin — aldosterone system in newborn infants / E. Sulyok [et al.] // *Biol. Neonate.* — 1979. — Vol. 35. — P.60.
33. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. / M. Vanpée, M. Blennow, T. Linné, P. Herin, A. Aperia // *J. Pediatr.* — 1992. — № 121. — P.784—788.
34. Role of rennin and aldosterone in establishment of electrolyte balance in low birth weight neonates / G.I. Leslie [et al.] // *Aust. Paediatr. J.* — 1984. — № 20(3). — P.209—212.
35. *Satlin, L.M.* Apical Na<sup>+</sup> conductance in maturing rabbit principal cell / L.M. Satlin, L.G. Palmer // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P.391.
36. *Saxen, L.* Organogenesis of the kidney / L. Saxen — Cambridge: Cambridge University Press, 1987. — 173 p.
37. *Schedl, A.* Renal abnormalities and their developmental origin / A. Schedl // *Nat. Rev. Genet.* — 2007. — № 8. — P.791—802.
38. *Shiao, S.Y.* Fluid and electrolyte problems of infants of very low birth weight / S.Y. Shiao // *AACN Clin Issues Crit Care Nurs.* — 1992. — Vol. 3, № 3. — P.698—704.
39. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants / G. Stanley [et al.] // *J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 115. — P.285—290.
40. Sodium homeostasis in term and preterm neonates: The effect of salt supplementation / J. Al-Dahhan [et al.] // *Arh. Dis. Child.* — 1984. — Vol. 59. — P.945.
41. The Growth and Maturation of Human Glomeruli and Proximal Convolutions from Term to Adulthood: studies by Microdissection / G.H. Fetterman, N.A. Shuplock, F.J. Philipp [et al.] // *Pediatrics.* — 1965. — № 35. — P.601—619.
42. Water balance in very low birth weight infant: relationship to water and sodium intake and effect on outcome / J.M. Lorenz [et al.] // *J. Pediatr.* — 1982. — Vol. 101. — P.423—429.