

УДК: 616.61-002-036.1-07-08]:616.831-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.7

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО- ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

*Л.С. Стрижак, І.О. Анікін,
Ю.К. Самара*

Вищий державний навчальний заклад України
«Запорізький державний медичний університет»
(м. Запоріжжя, Україна)
КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня ЗОР»
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Мета роботи – провести аналіз наукових літературних джерел для вивчення та систематизації даних про сучасні аспекти діагностики та лікування гострого ураження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Перинатальна асфіксія являє собою мультисистемний розлад, що виникає внаслідок перерозподілу кровотоку, при цьому ниркова дисфункція є одним із найпоширеніших ускладнень і досягає близько 50% від інших поліорганних уражень. Гостре пошкодження нирок – складний поліетіологічний синдром, який клінічно проявляється зниженням темпу діурезу та лабораторно характеризується швидким зростанням концентрації креатиніну. Високий рівень сироваткового креатиніну не є специфічним критерієм пошкодження нирок, його рівень змінюється значно пізніше, ніж швидкість клубочкової фільтрації, і залежить від багатьох неренальних факторів. Єдиним препаратом безпосередньо сечогінної дії у малюків є фуросемід, але його використання при даній патології обмежене. Будь-яких рекомендацій щодо кратності та тривалості застосування фуросеміду не існує.

Висновки. Вивчення нових діагностичних маркерів та можливостей застосування препаратів, які підвищують клубочкову фільтрацію в нирках в порівнянні з фуросемідом, та запобігають прогресуванню їх пошкодження, визначення мінімальної профілактичної дози, термінів та кратності введення, вивчення ранніх та пізніх наслідків, побічних ефектів даної терапії є перспективним напрямком наукового пошуку.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; гостре пошкодження нирок; креатинін; метилксантини; новонароджений.

Досягнення сучасної неонатології та інтенсивної терапії покращили показники виживання новонароджених, які народились у критичному стані, проте резидуальні рівні смертності та захворюваності залишаються все ще значущими.

Проблема перинатальної асфіксії досліджується клініцистами та науковцями всього світу та України зокрема і залишається однією із безпосередніх причин високого рівня перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності дітей, оскільки її наслідки мають важливе медико-біологічне значення та корелюють із рівнем соціально-економічного розвитку. На сьогоднішній день показники захворюваності на асфіксію в Україні є стабільно високими та залишаються на першому місці в структурі захворюваності новонароджених.

Перинатальна асфіксія є однією із найважливіших причин захворюваності та смертності серед немовлят і складає від 1 на 1000 живонароджених у розвинених країнах та може сягати 10 смертей на 1000 живонароджених у країнах, що розвиваються [1].

«Асфіксія при народженні» – це окрема нозологічна форма, яку характеризують лабораторні ознаки шкідливої дії гіпоксії на організм плода до або під час пологів (значний метаболічний або змішаний ацидоз у крові з артерії пуповини), а також клінічні симптоми кардіо-респіраторної та неврологічної депресії новонародженого з можливим наступним розвитком енцефалопатії та поліорганної дисфункції.

Найважливішим наслідком та суттєвою озна-

кою «асфіксії при народженні» є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ). Неонатальною енцефалопатією називають складний поліетіологічний синдром, який розвивається в новонароджених з терміном гестації $\geq 32-34$ тижнів. Характеризується клінічними симптомами дисфункції центральної нервової системи (ЦНС) – значним порушенням свідомості, рефлекторної діяльності, м'язового тону, а також виникненням судом, апное і проблем з вигодовуванням [2].

Розвиток ГІЕ у немовлят може призвести до мультиорганної дисфункції, що супроводжується перерозподілом серцевого викиду, спрямованим на підтримку церебральної перфузії та оксигенації, та водночас погіршує ниркову, шлунково-кишкову та шкірну перфузію [3].

Нейропротективною методикою, призначеною для новонароджених з перинатальною асфіксією та з клінічними ознаками ГІЕ, є терапевтична гіпотермія. Помірне переохолодження всього тіла для збереження запасів енергії та зменшення утворення киснево-реактивних речовин пригнічує механізми, що призводять до посилення мозкових уражень при реанімації. Наразі терапевтична гіпотермія є стандартом ведення новонароджених із асфіксією і пов'язана зі зменшенням смертності та інвалідності. Поєднання терапевтичної гіпотермії та коад'ювантної терапії може зменшувати наслідки церебрального пошкодження та сприяти покращенню неврологічного прогнозу, спричиненого ГІЕ у новонароджених [4].

Перинатальна асфіксія являє собою мультисистемний розлад, що виникає внаслідок перерозподілу кровотоку, при цьому ниркова дисфункція є одним з найпоширеніших ускладнень та становить від 50 до 72 % від інших поліорганних уражень [5].

Важкі ураження нирок, що розвиваються на тлі ГІЕ у немовлят, залишаються гострою, невирішеною та актуальною проблемою у практиці неонатальної інтенсивної терапії як в Україні, так і в усьому світі.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – складний поліетіологічний синдром, який клінічно презентує затримкою виділення сечі та лабораторно характеризується швидким зростанням концентрації креатиніну. У ранньому неонатальному періоді найвищий відсоток ГПН спостерігається серед новонароджених, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії, особливо недоношених, часто є багатофакторним і може бути наслідком пренатальної, перинатальної або постнатальної патології, а також будь-якої їх комбінації. ГПН може варіюватися від дискретних змін в біохімічних маркерах до ниркової недостатності, що потребує штучної підтримки [6].

Частота ГПН у новонароджених, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН), коливається від 8 до 22 %, а летальність при розвитку стійкої анурії – від 33 до 78 % [7].

Дослідження доводять, що у дітей, які народилися у стані асфіксії з розвитком ГІЕ помірного та важкого ступеню, ГПН спостерігається у 30-56 % випадків [8].

Дана патологія часто зумовлена критичним станом дитини, при якому одна або кілька життєво важливих функцій організму істотно обмежені або повністю втрачені. ГПН в структурі синдрому поліорганної недостатності є важливим фактором ризику неонатальної смертності та інвалідизації у майбутньому.

Етіологічні фактори та особливості патогенезу гострого ураження нирок

Етіологія розвитку ГПН у новонароджених є багатофакторною. Новонароджені мають певні фізіологічні особливості, що підвищують ризик виникнення ГПН, включаючи більшу сприйнятливості до гіпоперфузії, більш високу судинну стійкість, підвищену активність реніну у плазмі та зменшення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях [9]. Ембріональні чинники та ступінь диференціювання також впливають на ймовірність розвитку ГПН. Ембріональний розвиток нирок завершується, за різними даними, лише на 34-36 тижні життя плоду формуванням в кожній з нирок приблизно від 800 тис. до 1 млн. нефронів. Число нефронів надалі не збільшується. Тому недоношені, особливо народжені у терміні гестації менше 32 тижнів, мають найбільший ризик розвитку ниркової патології у зв'язку з меншою кількістю функціонуючих нефронів [10].

Вік дитини значно впливає на зміну головних етіологічних факторів. В періоді новонародженості, в залежності від постнатального віку, переважають різні етіологічні чинники ГПН, які можна поділити на три групи:

1) до 4-го дня життя переважає функціональна ниркова недостатність, яка ускладнює перебіг

важкої асфіксії у новонароджених, синдрому дихальних розладів, раннього сепсису;

2) з 5-10 дня виявляються наслідки перенесеної гіпоксії та артеріальної гіпотензії у вигляді канальцевого або коркового некрозу нирок, розгортається симптоматика ниркової недостатності внаслідок тромбозу ниркових артерій та пошкодження канальців;

3) з кінця 2-го тижня життя роль відіграють вади розвитку нирок (полікістоз, гідронефроз, мегауретер), а також наслідки пізнього сепсису з ураженням ниркової паренхіми (апостематозний нефрит, вторинний пієлонефрит).

ГПН часто є наслідком зниженого ниркового кровотоку та незрілої клубочкової вазореактивності, що призводить до низької швидкості клубочкової фільтрації, найнижчі значення якої спостерігаються у немовлят < 32 тижнів вагітності. Крім того, у недоношених малюків підвищена схильність до стресових розладів нирок, тобто до системних порушень гемодинаміки, гіпоксемії, респіраторного дистрес-синдрому. Предикторами розвитку ГПН у недоношених також є сепсис, некротизуючий ентероколіт, гемодинамічно значима функціонуюча артеріальна протока [11].

Рівень ураження нирок на тлі перинатальної гіпоксії у новонароджених в країнах, що розвиваються, становить 3,9-4,1 на 1000 живонароджених [12]. У недоношених малюків ГПН спричиняє високу захворюваність – 30-55 %, а рівень смертності сягає 60-66 % [13]. Поширеність проблеми у малюків, які потребували первинної реанімації, зростає та складає від 6 до 24 % [14]. Частота розвитку ГПН в періоді новонародженості відрізняється в залежності від причини: серед малюків з дуже низькою масою тіла при народженні – у 6-8% випадків; у кардіохірургічних хворих – у 9-38 %; у дітей із асфіксією – у 47-58 %.

У патогенезі розвитку ГПН, перш за все, основну роль відіграє гіпоксія, яка викликає нейроендокринні зміни, які, в кінцевому підсумку, призводять до вазоконстрикції та порушення перфузії нирок. Процес посилюють метаболічний ацидоз та порушення реології крові, які є обов'язковими супутниками глибокої гіпоксії. Внаслідок цих порушень розвивається олігоанурія з супутніми порушеннями метаболізму [15].

Органом виділення продуктів азотистого обміну під час внутрішньоутробного розвитку є плацента, а олігурія є фізіологічною для перших днів життя, коли перше сечовипускання в пологовому залі може пройти непоміченим. Найчастіше ниркова недостатність виявляється на 1-3 день життя [16].

Історично ГПН встановлювали при поєднанні збільшеного рівня креатиніну у сироватці крові (> 132,6 мкмоль/л), олігурії (1 мл/кг/год) та підвищення азоту сечовини крові (> 14,28 ммоль/л).

Функції нирок об'єднує спільне призначення – підтримання гомеостазу. Нирки є одним з центральних органів практично всіх функціональних систем, що забезпечують постійність внутрішнього середовища організму. Вони беруть участь у підтримці гомеостазу за допомогою чотирьох процесів: клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції, канальцевої секреції та синтезу біологічно активних речовин [17].

Клубочкова фільтрація здійснюється за рахунок градієнта тиску, що виникає в судинному клубочку між аферентною та еферентною артеріолами, і особливостей будови гломерулярного фільтру, що пропускає воду, низькомолекулярні речовини, а також затримує великі молекули. Основним проявом зниження швидкості клубочкової фільтрації є зменшення темпу діурезу та підвищення в плазмі крові речовин, що виділяються шляхом фільтрації (зокрема, продуктів азотистого обміну).

Основні механізми функціонування нирок наступні:

1) Канальцева реабсорбція є процесом активним, АТФ-залежним. Вона найбільш актуальна для натрію, кальцію, амінокислот, хлоридів та бікарбонатів, що реабсорбуються після фільтрації на 99 %. Глюкоза в нормі реабсорбується на 100 %, фосфати, калій і магній - на 90 %. Реабсорбція води завершується в збірних трубочках.

2) Канальцева секреція – також активний процес, має значення для виділення іонів водню, амонію, калію. Наприклад, ксенобіотики є слабкими кислотами, вони також виділяються шляхом тубулярної секреції. При цьому можлива конкуренція між ендogenous речовинами та ксенобіотиками внаслідок універсальності механізмів секреції, що слід враховувати при призначенні додаткових лікарських препаратів (в тому числі водорозчинних вітамінів та антибіотиків) у дітей з ознаками ураження канальцевого епітелію. На думку деяких авторів, у глибоко недоношених дітей функції нирок досягають «дорослого рівня» ще пізніше, до 8 років життя [18]. Пошкодження канальців веде до розвитку електролітних порушень та зміни кислотно-лужного стану.

3) Нирковий синтез – в нирках виробляються ренін, еритропоєтин, активна форма вітаміну D, простагландини, брадикінін, урокіназа. У патогенезі ГПН важливе значення мають ренін та простагландин E2.

Підвищення синтезу реніну відбувається в юктагломерулярном апараті при зниженні кровонаповнення аферентної артерії або зменшенні припливу рідини до області *macula densa*. Ренін стимулює вазоконстрикторну дію ангіотензину, а він, у свою чергу, веде до підвищення вироблення альдостерону корою наднирників. Результатом дії альдостерону є підвищення реабсорбції натрію та води. При збільшенні припливу рідини та натрію до області *macula densa* включаються механізми тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку: гальмування вироблення реніну, зниження швидкості клубочкової фільтрації.

Роботи багатьох авторів вивчили та довели вплив основних чинників розвитку преренальних порушень функції нирок. Brierley J. та співавт. (2008) вказують, що преренальне ГПН може розвинути при зниженні системного кровотоку внаслідок абсолютної гіповолемії або інших причин. Абсолютна гіповолемія у новонароджених частіше зустрічається при крововтраті (фето-фетальна або фето-плацентарна трансфузія, кровотеча при відшаруванні плаценти, масивні крововиливи). Іншими причинами гіпотензії можуть служити сепсис, вроджені вади серця зі збідненням великого кола кровообігу, важка асфіксія,

операції [19].

Патогенез гіпотензії при сепсисі та асфіксії був вивчений Lameire N. (2001), він виявився досить складним: безпосереднє ураження міокарду, зміни регуляції судинного тонусу, порушення проникності судин і т.д. Крім того, ураженню нирок при даній патології сприяють порушення в системі гемостазу. Зниження системного кровотоку призводить до зниження ниркового кровотоку. Далі включаються механізми регуляції: міогенний, нервовий (активація симпатичної нервової системи), ендокринний (ангіотензин-альдостерон; простагландини) [20]. Препаратами, які можуть порушити даний механізм, є нестероїдні протизапальні засоби та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

При тривалому збереженні зниженого ниркового кровотоку (в середньому, більше 24 годин) преренальне пошкодження нирок переходить в ренальне, з безпосереднім ураженням паренхіми нирок. Дане твердження справедливо і для постренального ГПН.

Ренальне ураження нирок включає розвиток недостатності функцій при наявності безпосереднього ураження ниркової паренхіми. Як правило, в цих випадках розвивається гострий тубулярний некроз. Основними причинами розвитку гострого тубулярного некрозу (ГТН) у новонароджених є: важка асфіксія, сепсис, застосування нефротоксичних препаратів, утворення ендogenous субстратів.

Останнім часом з'являється багато досліджень, які вказують на значення генетичних факторів в розвитку ГПН та ролі поліморфізму ACE, AGT2R1, eNOS генів [21].

Постренальне ГПН в неонатальній практиці, як правило, розвивається на тлі вроджених вад розвитку сечової системи: задній клапан уретри, звуження та стенози уретри, сечоводів, виражений міхурово-сечовідний рефлюкс, кіста уретри і т.д.

Вплив нефротоксичних препаратів є другою за величиною причиною ГПН після асфіксії, що становить близько 16 % для немовлят в критичному стані [22]. Підвищують ризик виникнення ГПН вживання вагітними нестероїдних протизапальних засобів та використання індометацину для закриття відкритої артеріальної протоки (особливо на тлі нестабільної гемодинаміки) [23]. Когортні дослідження показують, що нефротоксичними препаратами, які найчастіше використовуються у відділеннях інтенсивної терапії та підвищують ризики розвитку пошкодження нирок, є: фуросемід (67,8 % пацієнтів), ванкоміцин (28,7 %), гентаміцин (21,4 %) [24]. Також експериментально доведена можливість розвитку аномалії нирок при введенні еналаприлу в неонатальному періоді [25].

Виявлено, що захворюваність на ГПН знижується з діапазону 41,7–70 % у асфіксованих новонароджених, не підданих терапевтичній гіпотермії [26], до діапазону 31–38 % серед асфіксованих новонароджених, підданих терапевтичній гіпотермії [27]. Ймовірний механізм, за допомогою якого лікувальна гіпотермія захищає від ГПН у новонароджених з ГПЕ, - це запобігання ішемічної реперфузійної травми через зменшення вироблення вільних радикалів та обмеження апоптозу.

Дослідження I. Nour (2019) показує, що доношені новонароджені з ГПЕ, яким проводилася селективна гіпотермія голови, мали менше порушення функції нирок у порівнянні з немовлятами з ГПЕ, які не охолоджувались [28-29].

Таким чином, ГПН у новонароджених, є поліетіологічним станом зі складним патогенезом. Пошук нових засобів впливу на різні ланки патогенезу повинен сприяти покращенню результатів виходжування малюків у майбутньому.

Сучасне визначення та міжнародна класифікація гострого пошкодження нирок у новонароджених

J. Merrill в 1951 році вперше запропонував термін «гостра ниркова недостатність» замість колишніх позначень «анурія» та «гостра уремія». Таким чином, гостра ниркова недостатність являє собою різке зниження функції нирок, що призводить до затримки продуктів азотистого обміну, розладів водно-електролітного та кислотно-лужного балансу.

Сучасні підходи до визначення самого терміну «гостре пошкодження нирок» радикально змінилися. Цьому сприяли численні дослідження, які були ініційовані в 2000 році на погоджувальній конференції під егідою Американського товариства нефрології та Товариства Фахівців Інтенсивної Терапії. Метою досліджень була уніфікація термінології та розробка рекомендацій щодо ранньої, своєчасної діагностики та лікування гострої ниркової недостатності. У 2004 році робоча група Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI - Ініціатива щодо поліпшення якості гострого діалізу) запропонувала концепцію та термін «гострого пошкодження нирок». Перше консенсусне визначення, вироблене у 2004 році на погоджувальній конференції, в якій брали участь представники нефрологічних товариств усього світу, а також ключові експерти в проблемах ГПН у дорослих та дітей, запропонувало використання терміна «гостре пошкодження нирок» (ГПН, acute kidney injury - AKI), замість терміна «гостра ниркова недостатність» (ГНН), використання терміну ГНН тільки для термінальних випадків гострого пошкодження нирок з анурією.

Більш точно ГПН визначається як різке, протягом менше 48 годин, наростання креатиніну крові більше ніж в 1,5 рази у порівнянні з вихідним рівнем, або підвищення рівня креатиніну крові на 0,3 мг/дл і більше протягом 48 годин, та/або об'єктивно відзначена олігурія (зниження темпу діурезу до значень менше 0,5 мл/кг/год за 6 годин) [30].

У зв'язку з існуючими на той час розбіжностями в інтерпретації поняття «гостра ниркова недостатність», у 2004 році ADQI була запропонована класифікація ГПН за ступенем тяжкості [31]. В якості основних критеріїв були прийняті ступінь підвищення сироваткового креатиніну, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та діурезу. Дана класифікація, як і норми сироваткового креатиніну, були розроблені для дорослих пацієнтів [32]. Запропонована класифікація отримала назву «RIFLE» – за абrevіатурою слів «risk», «injury», «failure», «loss», «end-stage». Згідно з цією класифікацією, виділяють п'ять стадій уражень нирок. У даній класифікації простежується

важлива тенденція – діагностувати ГПН на початкових стадіях [33].

Групою експертів різних спеціальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), у 2007 році проведено подальше вивчення проблеми ГПН, результатом роботи є запропонована система градації тяжкості ураження нирок, що являє собою модифікацію системи RIFLE для підвищення її чутливості та діагностичної значимості. Дана шкала визначення заснована на змінах креатиніну сироватки крові (Scr) та/або темпу діурезу. Вона багато в чому близька до системи RIFLE, але все ж відрізняється за низкою ознак. Класи "L" та "E" за системою RIFLE виведені з цієї класифікації і розглядаються як наслідки ГПН. Водночас, категорія "R" в системі RIFLE, по суті, збігається з критеріями діагнозу 1-ої стадії ГПН в системі AKIN, а класи "I" і "F" по RIFLE - відповідають стадіям 2 та 3 по AKIN.

RIFLE виявилась універсальною, але з урахуванням особливостей становлення функцій нирок у дітей Аксан-Арікан у 2007 році запропонував модифіковану для дітей класифікацію – pRIFLE, в якій основним критерієм, на відміну від критеріїв RIFLE, стало визначення кліренсу креатиніну за Schwartz та співавт. [34]. У 2013 році опубліковані критерії оцінки тяжкості ГПН у дітей неонатального віку – nRIFLE, засновані тільки на зниженні темпу діурезу без урахування швидкості клубочкової фільтрації. Така модифікація була запропонована з огляду на специфічність патофізіології новонароджених пацієнтів, і пропонується діурез вважати нормальним тоді, коли він вище, ніж 1,5 мл/кг/год [35].

Дещо раніше, у 2011 році, була прийнята модифікована шкала AKIN, адаптована для новонароджених.

Таким чином, існуючі дані дуже різноманітні та не дозволяють точно прогнозувати ГПН при будь-якій патології, однак цілком імовірно, що вони є частішими, ніж повідомляється, оскільки критерії діагнозу у новонароджених остаточно ще не стандартизовані.

Виходячи з вищевказаного, пошук нових маркерів ГПН та вивчення кореляційних зв'язків між захворюваннями перинатального періоду та ураженням нирок, може бути перспективним для подальших наукових досліджень.

Суперечливі питання ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених

Дослідження в області порушень ниркових функцій було ускладнено відсутністю консенсусного визначення ГПН до відносно недавнього часу. Протягом останніх 15 років стандартизовані робочі визначення для порушень функції нирки (AKIN, RIFLE/pRIFLE, KDIGO) були запропоновані та підтверджені клінічними результатами у дорослих, але не у дітей та новонароджених [36]. Усі вони базуються на абсолютному або відносному збільшенні креатиніну в сироватці крові з встановленого базового рівня, або розвитку олігурії. Тобто таке визначення можливо вважати "золотим стандартом" діагностики ГПН. Недоліки визначення ГПН на підставі вимірювання креатиніну в сироватці крові добре відомі і включають [37]:

- вплив детермінант не гломерулярної фільтрації (наприклад: м'язової маси, дієти, статусу

гідратації);

- відсутність чутливості до гострих, незначних змін функції нирок;

- екскреція, хоч і обмежена, іншими способами, ніж фільтрація (проксимальна трубчаста секреція та деградація бактерій у шлунково-кишковому тракті).

Використання визначення креатиніну у новонароджених ще більше ускладнюється унікальною фізіологією новонароджених. Креатинін рівномірно розподіляється через плаценту до плоду, тому визначений після народження його рівень більше відображає функцію нирок у матері, а не у новонародженого. Гострі зміни стану здоров'я дитини, які трапляються протягом перших тижнів життя, впливають на вимірювання сироваткового креатиніну [38].

При народженні ШКФ у новонароджених низька та збільшується протягом перших кількох тижнів. У доношених новонароджених на тлі підвищення ШКФ сироватковий креатинін поступово знижується, що демонструє власну функцію нирок у малюків у віці одного тижня, коли досягнуто рівноваги. У недоношених немовлят, через більшу незрілість функції нирок, нормалізація рівню креатиніну в сироватці займає кілька тижнів, щоб досягти свого мінімуму. Крім того, у недоношених немовлят часто спостерігається початкове підвищення креатиніну в сироватці протягом перших кількох днів життя, з подальшим поступовим зниженням [39].

Патологічні симптоми пошкодження нирок у новонароджених дітей не мають яскравої клінічної картини, маскуються загальною тяжкістю соматичної патології та морфо-функціональною незрілістю організму, що призводить до несвоєчасної діагностики та корекції ренальної дисфункції. Диференціальній діагностиці допомагає ретельний збір анамнезу (наявність спадкової патології, маловоддя під час вагітності), огляд (набряки при народженні).

Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (визначення концентрації креатиніну, сечовини, калію, натрію, кальцію, фосфору, хлоридів; визначення загального білка та білкових фракцій крові), кислотно-лужний стан крові (метаболічний ацидоз), загальний аналіз сечі (сечовий синдром будь-якого ступеня) – є загальноприйнятими методами дослідження, але мають низьку чутливість та специфічність.

Такий стан з ранньою діагностикою ГПН постійно примушує до пошуку більш вагомих маркерів розвитку ниркової дисфункції.

В останні роки з'явилися дані щодо можливості використання в якості маркера ГПН такого показника, як NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin – ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів), який є гострофазовим білком з молекулярною масою 25 кДа, виробляється нейтрофілами та епітеліальними клітинами різних органів [40].

При розвитку ГПН NGAL фільтрується, але не реабсорбується в проксимальних каналцях і збиральних трубках. Ліпокалін, асоційований з желатиназою, є раннім маркером ГПН, оскільки його рівень підвищується значно раніше (на 1-3 дні), ніж відбувається збільшення рівня сироваткового креатиніну.

Особливо висока концентрація в сечі спостерігається при прямій секреції з пошкоджених каналців – при гострій нирковій недостатності, гострому тубулярному некрозі або тубуло-інтерстиціальній нефропатії. В літературі практично відсутні дослідження по визначенню рівня NGAL в сечі новонароджених [41].

ШКФ рідко визначається в клінічній практиці через складність вимірювання. Таким чином, функція нирок зазвичай оцінюється за допомогою перевірених рівнянь, які використовують доступні дані та включають вік, стать, расу і креатинін сироватки крові як маркер фільтрації. Сучасні дослідження показують, що визначення такого біомаркера, як цистатин С, може бути поліпшеною альтернативою креатиніну для включення в рівняння з розрахунку ШКФ [42].

Цистатин С – білок, який вільно фільтрується через клубочкову мембрану, метаболізується в нирках, але не секретується проксимальними нирковими каналцями. В лабораторній діагностиці використовується як високочутливий і точний маркер швидкості клубочкової фільтрації, практично не залежить від віку, не проникає через плаценту, можливе внутрішньоутробне та неонатальне визначення. Цистатин С, як маркер ШКФ, має більше діагностичне значення у порівнянні із креатиніном, так як рівень креатиніну корелює з багатьма ренальними факторами (стать, вік, м'язова маса, рівень зневоднення), високий рівень сироваткового креатиніну не завжди специфічний для патології нирок. Креатинін має «сліпу зону». В діапазоні від 40 до 90 мл/хв/1,73м² немає пропорційності між підвищенням концентрації креатиніну та зниженням ШКФ. Підвищення рівню креатиніну починається тільки після зниження ШКФ на 50 % і нижче [43]. На відміну від цистатину С, сироватковий креатинін має значну кореляцію з масою тіла. Вимірювання ШКФ на основі креатиніну може викликати затримку в діагностиці ГПН у новонароджених. Таким чином, підвищення концентрації сироваткового цистатину С є предиктором ГПН.

Дані щодо інструментальних методів діагностики ГПН у зарубіжній літературі практично відсутні.

Стандартний гемодинамічний моніторинг, такий як вимірювання артеріального тиску та пульсоксиметрія, може дати тільки приблизну оцінку перфузії органів в умовах інтенсивної терапії. У дослідженні F. Bonsante 2019 року для визначення кисневого насичення нирок, його зв'язку із порушенням перфузії та розвитком ГПН у передчасно народжених дітей у терміні гестації 32 тижні, використовується спектроскопія ближнього інфрачервоного діапазону (NIRS). Це багатообіцяючий неінвазивний черезшкірний метод для моніторингу перфузії головного мозку та тканин, аналізу мікроциркуляції та оксигенації тканин. NIRS використовується для оцінки регіональної тканинної оксиметрії різних органів, забезпечує вимірювання балансу між доставкою та споживанням кисню та відображає перфузію тканини [44].

Паралельно проводився стандартний моніторинг предуктальної артеріальної насиченості киснем та серцебиття. Результати дослідження пока-

зали, що немовлята, у яких розвинулося ГПН з 2 по 7 день життя, мали значно вищий резистивний показник за 6 годин життя та значно нижчий середній рівень ниркової rSO₂ протягом першого дня життя, що корелювали з піком сироваткового креатиніну. Відповідно, оксигенація тканин нирок, виміряна NIRS, була значно погіршена та низька протягом перших 24 годин після народження у немовлят, які зазнали розвитку ГПН протягом наступних днів життя. Також у цьому дослідженні показано, що раннє введення кофеїну та пов'язана з ним дилатація ренальних судин, корелює з нижчим піком сироваткового креатиніну протягом першого тижня життя. Використання ниркової NIRS як неінвазивного інструменту для мультимодального моніторингу функції нирок під час адаптації є перспективним, а дуже раннє використання після народження для виявлення гемодинамічної дисфункції нирок заслуговує на подальше дослідження.

Таким чином, основним способом діагностики ГПН у новонароджених ("золотим стандартом"), відносно якого необхідно визначати ефективність інших, більш сучасних ознак, є підвищення рівню креатиніну на тлі затримки темпу діурезу.

Тактика інтенсивної терапії гострого пошкодження нирок у новонароджених

Сучасні підходи до інтенсивного лікування ГПН були узагальнені в роботах Selewski D.T. та Askenazi D. J. в 2015 році [45]. Гіперперфузія на сьогоднішній день є провідною причиною неонатального ГПН та воно завжди є вторинним по відношенню до гіповолемії (наприклад, відшарування плаценти, стрімкий третій період, недостатнє відновлення рідини), гіпотензії (наприклад, вазодилатація при септичному шоці) і гіпоксемії (наприклад, при дихальних розладах та асфіксії).

З огляду на відсутність ефективної терапії, а також обмежені можливості замісної ниркової терапії, акцент робиться на ранньому виявленні пацієнтів з високим ризиком, а також тих, у кого починається ГПН.

Підтримуючи заходи для попередження або лікування пошкодження нирок включають наступне [46]:

1. переоцінка основного лікувального процесу (наприклад, антибіотики для сепсису, полегшення обструкції);
2. рідинна терапія при гіповолемії та вазоп्रेसори при необхідності;
3. увага до балансу рідини з використанням обмеження рідини, сечогінних засобів та/або замісної терапії нирок;
4. електролітичні дотації;
5. забезпечення адекватного харчування;
6. уникнення подальших уражень нирок, включаючи вплив нефротоксинів;
7. замісна терапія нирок, щоб запобігти подальшому накопиченню рідини.

Згідно з рекомендаціями KDIGO (2012), не рекомендовано використовувати діуретики для профілактики та лікування ГПН, за винятком терапії хворого з гіпергідратацією. Єдиним препаратом безпосередньо сечогінної дії, що використовується при ГПН у новонароджених, є фуросемід [47].

Механізм його дії заснований на затримці транспорту іонів хлору та котранспорту натрію в

області петлі Генле. Але фуросемід є препаратом з відомим нефротоксичним ефектом, тому його поєднання з іншими нефротоксичними препаратами (аміноглікозидами, глікопептидами, індометацином) є потенційно небезпечним [48]. Абсолютним протипоказанням для застосування фуросеміду є анурія протягом 12 і більше годин. Фуросемід можна застосовувати до заповнення об'єму циркулюючої крові. Будь-яких рекомендацій по кратності та тривалості застосування фуросеміду не існує.

Осмотичних діуретиків слід уникати через такі непередбачені наслідки, як ризик розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів, тому їх використання у недоношених малюків є обмеженим [49].

Альтернативний спосіб – аденозин-індукована ренальна вазоконстрикція, може бути попереджена або корегована застосуванням антагоністів аденозинових рецепторів – метилксантинів. У неонатальній практиці застосування препаратів кофеїну цитрату та теofilіну рекомендовано недоношеним новонародженим з метою профілактики приступів апное, що регламентовано національним клінічним Протоколом надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами (Наказ МОЗ України від 21.08.2008 р. № 484). Але препарати даної групи демонструють інші механізми дії, важливі для критично хворих пацієнтів, одними з яких є діуретичний та ренопротекторний ефекти [50].

Одним із таких перспективних заходів є профілактичне використання теofilіну у всіх асфіксованих новонароджених, які мають великий ризик розвитку ГПН, що запропоновано керівництвом KDIGO [51]. Патологіологічне обґрунтування його введення базується на антагоністичних властивостях аденозинового рецептора до теofilіну, який призводить до зміни аденозинової опосередкованої вазоконстрикції аферентної артеріоли, таким чином запобігаючи зниженню клубочкової фільтрації та зберігаючи функцію нирок асфіксованих новонароджених [52].

У мета-аналіз Girish Chandra Bhatt 2019 року було включено 436 новонароджених із асфіксією. З них 219 малюків отримували 1 дозу теofilіну або амінофіліну для профілактики ГПН, 217 дітей – плацебо. Результати показали зниження ураження нирок на 60 % у новонароджених при використанні метилксантинів. Ефекти теofilіну були пов'язані зі значно більшою ШКФ та збільшенням об'єму сечі. Однак потенційні довгострокові ниркові ускладнення, пов'язані із використанням метилксантинів в цій ситуації, не були добре вивчені [53].

В інший мета-аналіз Ioannis Bellos 2019 року було включено сім досліджень, загальна кількість 458 новонароджених із асфіксією. Серед них 231 новонароджених отримували теofilін, решта 227 – контрольна група. Всі дослідження були рандомізованими та контрольованими. Передчасно народжені немовлята оцінювалися лише в одному дослідженні. Теofilін вводили у дозі 5 мг/кг у 5 дослідженнях, тоді як 8 мг/кг – доза, що використовувалась у решти малюків. Результати показали, що введення теofilіну пов'язано зі значним зниженням частоти ГПН. Не було різниці в значеннях креатиніну 1-го дня, в той час як теofilінова група була пов'язана зі значно нижчи-

ми рівнями креатиніну на 3-й та 5-й добі життя. Відповідна закономірність спостерігалася при вимірюваннях ШКФ – більш високі значення обчислювались у новонароджених, які отримували теофілін у 3-й та 5-й дні. Також в дослідженнях було виявлено, що доза теофіліну впливає на значення креатиніну на 5-му дні життя, оскільки доза 8 мг/кг була пов'язана з більшою різницею креатиніну між двома групами ($p=0,013$). Щодо вторинних результатів, то група теофіліну виявила збільшення діурезу як у 1-й, так і на 3-й день життя, тоді як цей ефект втратив своє значення на 5-ту добу. Крім того, хоча екскреція натрію була значно вищою у групі теофіліну протягом 1-го дня життя, різниця була нижчою на 3-й день. Щодо балансу рідини, співвідношення введення та виведення було аналогічним між двома групами у 1-й день, тоді як значно більші значення спостерігалися для групи теофіліну протягом 3-го та 5-го дня життя. Крім того, рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі був значно нижчим у новонароджених, яким вводили теофілін. Даний мета-аналіз підтверджує, що використання теофіліну є ефективною профілактичною стратегією, а його застосування слід рекомендувати при лікуванні новонароджених з помірною та важкою гіпоксією, оскільки він здатний посилювати ниркові функції та знижувати частоту ГПН без відомих основних побічних ефектів. Однак сучасні дані свідчать про відсутність оптимальної дози теофіліну та довгострокових побічних ефектів [54].

Вітчизняні дослідники також приділяли увагу вивченню ефектів препаратів групи метилксантинів, діючою речовиною яких є теофілін, для попередження розвитку ренальної вазоконстрикції та покращання регіональної ниркової гемодинаміки у немовлят із супутньою перинатальною патологією. Бабінцева А.Г та співавт. довели, що застосування теофіліну суттєво покращує становлення функцій сечовидільної системи (діурезу, балансу маси тіла, рівня креатиніну та ШКФ, ренальних доплерометричних характеристик) [55].

Дані щодо застосування препаратів кофеїну цитрату у доношених новонароджених із метою ренопротекції у науковій літературі відсутні. Проте для недоношених новонароджених проведені дослідження, які показують, що введення кофеїну асоціюється зі зниженням частоти та тяжкості ГПН. У 2018 році опубліковані результати міжнародного багатоцентрового когортного дослідження AWAKEN (Оцінка всесвітньої епідеміології го-

строї ниркової травми у новонароджених), в яке було залучено 675 недоношених новонароджених, переведених до 24 відділень інтенсивної терапії госпіталів III та IV рівнів. Результати показали, що ГПН сформувалося у 122 новонароджених (18,1 %) протягом перших 7 днів життя та траплялося рідше серед новонароджених, які отримували кофеїн, ніж серед тих, хто не отримував (50 із 447 [11,2 %] проти 72 із 228 [31,6 %], $P < .01$). Також при введенні кофеїну рідше розвивалися 2 або 3 стадії ураження нирок за KDIGO [56].

Критичні форми ниркової недостатності, що вимагають замісної терапії, а саме проведення переривчастого, безперервного та перитонеального діалізу, сягають 1:5000 живонароджених. За етіологією, ці випадки у 85 % обумовлені преренальними чинниками, у 12 % - ураженням ниркової паренхіми та лише в 3 % - хірургічною патологією [57]. У 1957 році був опублікований перший звіт про випадки гемодіалізу у дітей, в якому описано поліпшення клінічного стану після його використання у п'яти дітей віком від 2 до 14 років. У немовлят обмежений досвід безперервного діалізу через гемодинамічну нестабільність, катетерасоційовані інфекції, відсутність відповідного обладнання, наприклад, малооб'ємних екстракорпоральних контурів та правильно встановлених гемодіалізаторів. Що стосується перитонеального діалізу (ПД), то він використовується частіше, так як забезпечує гемодинамічну стабільність, є оперативним простим та відносно недорогим, відсутня потреба в інвазивному судинному доступі та антикоагуляції [58]. Однак є три основні проблеми, які необхідно подолати при використанні ПД у новонароджених: отримання відповідних перитонеальних катетерів, розміщення перитонеального доступу нетравматичним способом, точне адміністрування та вимірювання обсягів рідини.

Таким чином, вивчення нових можливостей застосування препаратів, які підвищують клубочкову фільтрацію в нирках в порівнянні з фуросемідом, для запобігання прогресування пошкодження нирок, їх мінімальну профілактичну дозу, терміни та кратність введення, вивчення ранніх та пізніх наслідків, побічних ефектів даної терапії, є перспективним напрямком наукового пошуку з цієї проблеми.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки. Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Oswyn G, Vince JD, Friesen H. Perinatal asphyxia at Port Moresby General Hospital: a study of incidence, risk factors and outcome. *P N G Med J.* 2000;43(1-2):110-20.
2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні. Наказ МОЗ України від 28.03.2014р. №225[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано 2021 Січ 15]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>
3. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr*[Internet]. 2011[cited 2021 Jan 12];158(2):e29-33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347610009625>
4. Kim JY, Kim N, Lee JE, Yenari MA. Hypothermia Identifies Dynamism as a Potential Therapeutic Target in Experimental Stroke. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(3):171-7. doi: 10.1089/ther.2017.0005.
5. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr.* 2005;51(5):295-9. doi: 10.1093/tropej/fmi017.
6. Hoste E, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6):531-7. doi: 10.1097/MCC.0b013e3280102af7.
7. Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):901-9. doi: 10.1093/ndt/gfs604.
8. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr*[Internet]. 2011[cited 2021 Feb 1];158(2):e29-33.

Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347610009625?via%3Dihub>

9. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015 [cited 2020 Dec 30];136(2):e463-73. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463.long> doi: 10.1542/peds.2014-3819.

10. Haycock GB. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Semin Neonatol*. 2003;8(4):325-34. doi: 10.1016/S1084-2756(03)00044-7.

11. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.

12. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028-35. doi: 10.1038/sj.ki.5002231.

13. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-8. doi: 10.2471/BLT.08.062554.

14. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):175-82. doi: 10.1097/00008480-200204000-00006.

15. Даминова МА, Сафина АИ, Сатрутдинов МА, Хамзина ГА. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(2):79-86.

16. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol*. 2004;28(2):112-23. doi: 10.1053/j.semperi.2003.11.003.

17. Знаменська ТК, Похилько ВІ, Подольський ВВ, Ципкун АГ, Мироненко КЄ, Шевченко ЛІ, та ін. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. Київ; 2010. 5.3. Дослідження маркерів підвищеної проникливості клітинних мембран (НСЕ, КФК-ВВ) у новонароджених, які перенесли асфіксію. с.148-50.

18. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr*. 1992;121(5 Pt 1):784-8. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81916-x.

19. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics*. 2008;122(4):752-9. doi: 10.1542/peds.2007-1979.

20. Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):688-91. doi: 10.1016/s0029-7844(02)01959-2.

21. Коробка ОВ. Гостре ураження нирок у доношених новонароджених після асфіксії та роль поліморфізму ACE, AGT2R1, eNOS генів у його розвитку. *Современная педиатрия*. 2016.4:109-12.

22. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(1):96-101.

23. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):931-8. doi: 10.1007/s00467-006-0118-2.

24. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Identifying High-Risk Medications Associated with Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Pharmacoepidemiologic Evaluation. *Paediatr Drugs*. 2017;19(1):59-67. doi: 10.1007/s40272-016-0205-1.

25. MacKintosh D, Baird-Lambert J, Drage D, Buchanan N. Effects of prenatal glucocorticoids on renal maturation in newborn infants. *Dev Pharmacol Ther*. 1985;8(2):107-14. doi: 10.1159/000457028.

26. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr*. 2005;51(5):295-9. doi: 10.1093/tropej/fmi017.

27. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatr Res*. 2014;75:431-5.

28. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2013;162(4):725-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.002.

29. Nour I, Elmaghraby R, Shehata R, El-Refaya A, Aldomiati H, Mosbah A, Shouman B, Nasef N, et al. Selective head cooling and acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(1):21-30. doi: 10.3233/NPM-180200.

30. Захаровой ЕВ, редактор. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012. Практические Клинические рекомендации KDIGO 2012 [Интернет]. 2012 [цитировано 2020 Дек 12] 149с. Доступно: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kdigorus.pdf>

31. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs, the Second Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group. *Crit Care Med*. 2004;8(4):R 204-12.

32. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*. 2006;10(3):R73. doi: 10.1186/cc4915.

33. Choudhury D. Acute kidney injury: current perspectives. *Postgrad Med*. 2010;122(6):29-40. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2220.

34. Iacob M, Munteanu M, Brumariu O. Considerations based on the etiology of acute renal failure in children (study on 110 cases). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011;115(1):78-84.

35. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol*. 2004;28(2):112-23. doi: 10.1053/j.semperi.2003.11.003.

36. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(4):661-6. doi: 10.1007/s00467-012-2369-4.

37. Dunn SR, Gabuzda GM, Superdock KR, Kolecki RS, Schaedler RW, Simenhoff ML. Induction of creatinase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(1):72-7. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90010-x.

38. Askenazi D, Saeidi B, Koralkar R, Ambalavanan N, Griffin RL. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):843-51. doi: 10.1007/s00467-015-3258-4.

39. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1-2):119-24. doi: 10.1007/s004670000356.

40. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diag*. 2008;2:387-98. doi: 10.1517/17530059.2.4.387.

41. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intensive Care Med*. 2007;33:1866-8.

42. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R. The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):419-23. doi: 10.3233/NPM-171719.

43. Main AN, Askenazi DJ, Mhanna MJ. Therapeutic Options for Neonatal Acute Kidney Injury (AKI). *Current Treatment Options in Pediatrics*. 2016;2(2):69-81.

44. Bonsante F, Ramful D, Binquet C, Samperiz S, Daniel S, Gouyon JB, et al. Low Renal Oxygen Saturation at Near-Infrared Spectroscopy on the First Day of Life Is Associated with Developing Acute Kidney Injury in Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2019;115(3):198-204. doi: 10.1159/000494462.

45. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 12];136(2):e463-73. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463.long> doi: 10.1542/

peds.2014-3819.

46. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.0000000000000115.

47. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1669-77. doi: 10.1097/01.ccm.0000132892.51063.2f.

48. Oliveros M, Pham JT, John E, Resheidat A, Bhat R. The use of bumetanide for oliguric acute renal failure in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(2):210-4. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e912a7.

49. Safina AI, Daminova MA, Abdullina GA. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27 (S1):S9-S10. doi: 10.3233/JRS-150669.

50. Tamburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children. *Front Pediatr.* 2014;2:59. doi: 10.3389/fped.2014.00059.

51. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron* 2012;120(4):179-84. doi: 10.1159/00039789.

52. Osswald H, Gleiter C, Mühlbauer B. Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. *Clin Nephrol.* 1995;43(S1):S33-7.

53. Bhatt GC, Gogia P, Bitzan M, Das RR. Theophylline and aminophylline for prevention of acute kidney injury in neonates and children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2019;104(7):670-9. doi: 10.1136/archdischild-2018-315805.

54. Bellos I, Pandita A, Yachha M. Effectiveness of theophylline administration in neonates with perinatal asphyxia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*[Internet]. 2019[cited 2021 Jan 14]:1-9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2019.1673722>;journalCode=ijmf20 doi: 10.1080/14767058.2019.1673722.

55. Годованець ЮД, Бабінцева АГ. Інтенсивна терапія новонароджених: удосконалення підходів корекції ренальних порушень за умов перинатальної патології. *Здоров'я ребенка.* 2018;13(3):302-10. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913>

56. Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, Carmody JB, Griffin RL, Guillet R, Selewski DT, Swanson JR, Charlton JR; Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Association Between Early Caffeine Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2021 Jan 18];172(6):e180322. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2676168> doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0322.

57. Bonilla-Felix M. Peritoneal Dialysis in the Pediatric Intensive Care Unit Setting: Techniques, Quantitations and Outcomes. *Blood Purif.* 2013;35:77-80. doi: 10.1159/000345186.

58. Cullis B, Abdelraheem M, Abrahams G, Balbi A, Cruz DN, Frishberg Y, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2014;34(5):494-517. doi: 10.3747/pdi.2013.00222.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Л.С. Стрижак, И. А. Аникин, Ю.К. Самара

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Запорожский государственный
медицинский университет»
(г. Запорожье, Украина)

КНП «Запорожская областная клиническая
детская больница ЗОС»
(г. Запорожье, Украина)

Резюме

Цель работы - провести анализ научных литературных источников для изучения и систематизации данных о современных аспектах диагностики и лечения острого поражения почек у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Перинатальная асфиксия представляет собой мульти-системное расстройство, возникающее вследствие перераспределения кровотока, при этом почечная дисфункция является одним из самых распространенных осложнений и достигает 50% от других полиорганных поражений. Острое повреждение почек - сложный полиэтиологический синдром, проявляющийся клинически снижением темпа диуреза и лабораторно характеризующийся быстрым ростом концентрации креатинина. Высокий уровень сывороточного креатинина не является специфическим критерием повреждения почек, его уровень меняется значительно позже скорости клубочковой фильтрации и зависит от многих неренальных факторов. Единственным препаратом непосредственно мочегонного действия у детей является фуросемид, но его использование при данной патологии ограничено. Каких-либо рекомендаций по кратности и длительности применения фуросемида не существует.

Выводы. Изучение новых диагностических маркеров и возможностей применения препаратов, повышающих клубочковую фильтрацию в почках по сравнению с фуросемидом, и предотвращающих прогрессирование их повреждения, определение минимальной профилактической дозы, сроков и кратности введения, изучение ранних и поздних последствий, побочных эффектов

MODERN VIEW ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN FULL-TERM NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

L. Stryzhak, I. Anikin, Y. Samara

Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Zaporizhzhya
State Medical University»
(Zaporizhzhya, Ukraine)
Zaporizhzhya Regional
Clinical Children's Hospital
(Zaporizhzhya, Ukraine)

Summary

Objective: to analyze the scientific literature sources in order to study and systematize data on modern aspects of diagnosis and treatment of acute kidney injury in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy.

Perinatal asphyxia is a multisystem disorder resulting from redistribution of blood flow, with renal dysfunction being one of the most common complications and reaching 50% of other multi-organ lesions. Acute kidney injury is a complicated multifocal syndrome manifested by a clinical decrease of the diuresis rate and characterized by a rapid increase of creatinine concentration in laboratory conditions. High serum creatinine level is not a specific sign of kidney injury, its level changes much later than glomerular filtration rate, and depends on many non-renal factors. Furosemide is the only direct diuretic in children, but its use is limited in this pathology. There are no recommendations on the frequency and duration of furosemide administration.

Conclusions: The study of new diagnostic markers and possibilities of using drugs that increase glomerular filtration in the kidneys in comparison with furosemide, and preventing the progression of their damage, determining the minimal preventive dose, terms and frequency of administration, the study of early and late consequences, side effects of this therapy, is a promising direction of scientific search.

Key words: Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Acute Kidney Injury; Creatinine; Methylxanthines; Newborn.

данной терапии, является перспективным направлением научного поиска.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия; острое повреждение почек; креатинин; метилксантины; новорожденный.

Контактна інформація:

Стрижак Лілія Сергіївна – очний аспірант кафедри дитячої хірургії та анестезіології Вищого державного навчального закладу України «Запорізький державний медичний університет», м. Запоріжжя, Україна.

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

Контактная информация:

Стрижак Лилия Сергеевна – очный аспирант кафедры детской хирургии и анестезиологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Запорожский государственный медицинский университет», г. Запорожье, Украина.

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

Contact Information:

Liliia Stryzhak – PhD student of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology Higher State Educational Establishment of Ukraine Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

© Л.С. Стрижак, І.О. Анікін, Ю.К. Самара, 2021

© L. Stryzhak, I. Anikin, Y. Samara, 2021

Надійшло до редакції 15.01.2021 р.
Підписано до друку 15.02.2021 р.