

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.61-036.1-07-053.32:616.131-007.22

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.4

*О.Ю. Оболонська¹, Т.К. Мавропуло¹,
Л.І. Вакуленко¹, Т.П. Борисова²,
О.І. Оболонський³*

Дніпровський державний медичний університет¹

(м Дніпро, Україна),

Черкаська медична академія² (м. Черкаси, Україна),

КП «Регіональний медичний центр родинного

здоров'я» ДОР³ (м. Дніпро, Україна)

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ
ДОДАТКОВИХ МАРКЕРІВ ГОСТРОГО
ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НЕДОНОШЕНИХ
ДІТЕЙ З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ПРОТОКОЮ

Резюме

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – поширене ускладнення у передчасно народжених дітей, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених з високою летальністю. Виявлення недоношених новонароджених, які схильні до ризику розвитку ГПН, важливе не тільки для ранньої діагностики та лікування, але й для профілактики, оскільки ГПН значно погіршує прогноз будь-якого захворювання. Вивчення інформативності додаткових неінвазивних маркерів гострого ураження нирок, зокрема показників регіонарного насичення тканин нирки киснем ($RrSO_2$) та доплерівського дослідження кровотоку в магістральних судинах нирки представляє інтерес.

Мета дослідження – вивчення діагностичної значущості додаткових маркерів (вимірювання $RrSO_2$ та доплерівського дослідження кровотоку в магістральних судинах нирки) у діагностиці ГПН та його ступеня тяжкості у недоношених новонароджених з відкритою артеріальною протокою.

Матеріал і методи дослідження. У відкритому, одноцентровому, проспективному, когортному дослідженні обстежено 66 недоношених новонароджених дітей (гестаційний вік 29-36 тижнів), які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених. Критерії включення: передчасно народжені новонароджені у терміні гестації 29-36 тижнів з гемодинамічно значимою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП), наявність підписаної поінформованої згоди батьків на дослідження. Критерії виключення: вроджені вади розвитку, внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ступеня, сепсис новонароджених, важка асфіксія під час пологів, захворювання шкіри, затримка внутрішньоутробного розвитку. Клінічне обстеження та лікування дітей проводилося згідно чинних протоколів.

Діагностика та визначення тяжкості ГПН проводилось згідно неонатальної модифікації KDIGO. За допомогою доплерівської УЗД вивчали наявність та розміри відкритої артеріальної протоки, визначали її гемодинамічну значущість. Кольорове ультразвукове доплерівське сканування судинного русла нирок проводилось при надходженні дитини у відділення до призначення ібупрофену, а у разі виявлення ГЗВАП – на третю та десятю добу життя. Вивчали кровоток на ділянці від магістральної ренальної артерії до інтерлобарної ренальної артерії правої нирки, вимірювали показники пікової систолічної швидкості (PSV), кінцевої діастолічної швидкості (EDV) та розраховували індекс резистентності (RI). Дослідження насичення тканин нирок киснем NIRS ($RrSO_2$) та розрахунок фракційної екстракції кисню нирками (rFTOE) проводилось протягом доби на 1, 3 та 10 добу життя. Дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання комісії № 8 від 26.04.2023 року), яка постановила, що наукове дослідження вважати таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біоетичним нормам роботи з хворими дитячого віку. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Законних представників дітей, яких залучено до дослідження, інформують про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими; препарати, що будуть використані, дозволені до застосування. Експерименти на людині не проводилися.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Для вирішення поставлених завдань використовувався комплекс статистичних методів дослідження з використанням параметричних та непараметричних критеріїв перевірки гіпотези про різницю між середніми значеннями, методів оцінки ефекту при альтернативній формі результату реакції, кореляційного аналізу (рангової кореляції Спірмена), кластерного аналізу.

Робота виконана в межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету «Розробка критеріїв ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей з соматичними та інфекційними захворюваннями» (державний реєстраційний № 0119U100836) виконання 09.2019-12.2023 рр.

Результати дослідження. У першу групу (група з помірним ураженням нирок) увійшли 43 пацієнти з гестаційним віком (ГВ) $33,27 \pm 0,43$ тижнів. ГПН відзначалося у 12 пацієнтів (27,9%), з них у 10 (23,3%) дітей була I стадія ГПН згідно неонатальної модифікації KDIGO, у 2 (4,7%) – II стадія.

У другу групу включені 5 пацієнтів (група з тяжким ураженням нирок) з ГВ $31,60 \pm 0,75$ тижнів. Усі діти групи мали різні стадії ГПН (до III стадії), які після 7 доби трансформувалися у гостру ниркову недостатність. Смертність у цій групі становила 60%.

У третю групу включили 18 пацієнтів (група з легким ураженням) з ГВ $32,86 \pm 0,29$ тижнів. I стадія ГПН діагностована у 2 (11,1%) пацієнтів, у 16 (88,9%) пацієнтів ГПН не визначалось.

На першу добу життя показники пікового систолічного (PSV) та кінцевого діастолічного (EDV) кровотоку в інтерлобарній артерії у дітей групи з легким ураженням нирок були вищими, ніж у дітей з важким перебігом захворювання ($p < 0,05$). Така тенденція стосовно PSV зберіглася і на 3 добу. Доплерографічні показники ниркового кровотоку, а саме зниження EDV кровотоку до $1,96 \pm 2,22$ см/сек. та PSV до $8,14 \pm 2,71$ см/сек. в інтерлобарній артерії у першу добу життя, та зниження PSV до $17,60 \pm 3,82$ см/сек., EDV до $3,40 \pm 0,82$ см/сек. та підвищення RI до $0,80 \pm 0,04$ у магістральній ренальній артерії виявились ранніми неінвазивними предикторами тяжкого ГПН у недоношених новонароджених першої доби життя.

Неінвазивний моніторинг насичення тканин нирок киснем та розрахунок rFTOE виявив зниження ренальної оксигенації при проведенні NIRS у недоношених дітей з відкритою артеріальною протокою у першу добу життя до $53,60 \pm 1,11\%$, та rFTOE $0,45 \pm 0,01$ є прогностично несприятливим стосовно перебігу ГПН. Надвисокий рівень RrSO₂ на 10 добу ($91,8 \pm 0,81\%$) та наднизький rFTOE ($0,05 \pm 0,01$) можуть свідчити про незворотність змін, пов'язаних зі зниженням утилізації кисню при руйнуванні клітин та можуть використовуватися як інструмент скринінгу для виявлення та оцінки «протокового обкрадання» при ГЗВАП та розвитку ГПН.

Висновки. Зниження темпу діурезу в перші 5 днів життя, як і підвищення рівня креатиніну крові вдовічі на 3 та 10 добу життя основні, але пізні, маркери розвитку тяжких пошкоджень нирок у недоношених новонароджених дітей. Доплерографічні показники ниркового кровотоку, а саме зниження EDV кровотоку в інтерлобарній артерії у першу добу життя, та зниження PSV, EDV та підвищення RI у магістральній ренальній артерії виявились ранніми неінвазивними предикторами тяжкого ГПН у недоношених новонароджених першої доби життя. Неінвазивний моніторинг насичення тканин нирок киснем та розрахунок rFTOE можуть використовуватися як інструмент скринінгу для виявлення та оцінки «протокового обкрадання» при ГЗВАП та розвитку ГПН.

Ключові слова: недоношені діти; нирковий кровоток; насичення тканин нирок киснем (RrSO₂); фракційна екстракція кисню нирками (rFTOE); гостре пошкодження нирок.

Вступ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є поширеним ускладненням у передчасно народжених дітей, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Показник частоти виявлення ГПН у цієї категорії пацієнтів сягає до 70% з летальністю до 60%. В умовах зниження рівня народжуваності та збільшення частки передчасно народжених, ця проблема постає найбільш гостро [2, 3, 9]. Виявлення недоношених новонароджених, які схильні до ризику розвитку ГПН, важливе не тільки для ранньої діагностики та лікування, але й для профілактики, оскільки ГПН значно погіршує прогноз будь-якого захворювання.

Критеріями ГПН, згідно неонатальної модифікації KDIGO, є олігурія й підвищення рівня сироваткового креатиніну [9, 17, 29]. Вважають, що рівень сироваткового креатиніну є недостатньо діагностично чутливим на ранніх стадіях ГПН. Адже підвищення сироваткового креатиніну відбувається лише при розвитку незворотних морфологічних змін у нирках. Функціональне зниження клубочкової фільтрації не відображає зміни швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) в реальному часі, останній показник може складати 50% на момент помітного зростання рівня креатиніну [12, 15, 27]. Крім того, діагностика ГПН ґрунтується на підвищенні рівня сироваткового креатиніну більш ніж на $26,5$ мкмоль/л протягом 48 годин, внаслідок чого діагноз ГПН можна поставити не раніше третьої доби життя дитини. Між тим, це збільшує ризик смертності на 50% [24, 28].

Тож постійно ведеться пошук нових ранніх, за можливості неінвазивних, критеріїв ГПН, оцінка ступеня достовірності цих критеріїв та вибір максимально чут-

ливих і специфічних з них. Окрім потреб ранньої діагностики та своєчасності терапії порушень функції нирок у недоношених новонароджених, важливим фактором, який обумовлює пошук додаткових діагностичних та прогностичних маркерів гострого пошкодження нирок, є необхідність проведення таким дітям терапії, яка потенційно може бути нефротоксичною.

У недоношених новонароджених, особливо з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП), ГПН найчастіше є наслідком преренальних причини – синдрому «обкрадання» великого кола кровообігу [4, 30]. Клінічні наслідки функціонування ВАП залежать від об'єму ліво-правого шунтування крові та здатності організму новонародженого компенсувати гемодинамічні розлади. До компенсаторних механізмів відносяться: здатність збільшувати серцевий викид за рахунок сили або частоти серцевих скорочень і здатність перерозподіляти знижений кровотік шляхом зниження діастолічного тиску і спазму судин органів [6]. Це, в свою чергу, може бути патогенетичним компонентом ураження нирок і потребує проведення інструментального контролю, зокрема ультразвукового дослідження (УЗД) та вимірювання регіонарного насичення тканин киснем (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS).

Метод ультразвукового доплерівського дослідження кровотоку дозволяє оцінити швидкість кровотоку в досить великих судинах і опосередковано з'ясувати, наскільки швидко кисень може надходити у тканини, але не відображає ступінь його споживання. Вимірювання регіонарного насичення тканин киснем (NIRS), зокрема регіонарне насичення тканин нирки киснем (RrSO₂), може використовуватися як допов-

нення до традиційного моніторингу (пульсоксиметрія, доплерографія) органної перфузії [8, 11, 13, 14, 21, 22]. Оцінка органної доставки та споживання кисню є діагностично важливою, але її інтерпретація ускладнюється змінами у серцево-судинній системі під час постнатальної адаптації, вазомоторною незрілістю та анатомо-фізіологічними особливостями недоношених новонароджених дітей [2, 16, 33].

Все вище зазначене потребує подальшого вивчення інформативності додаткових неінвазивних маркерів гострого ураження нирок, зокрема показників регіонарного насичення тканин нирки киснем та доплерівського дослідження кровотоку в магістральних судинах нирки.

Метою роботи було вивчення діагностичної значущості додаткових маркерів (вимірювання регіонарного насичення тканин нирки киснем та доплерівського дослідження кровотоку в магістральних судинах нирки) у діагностиці ГПН та його ступеня тяжкості у недоношених новонароджених з відкритою артеріальною протокою.

Матеріал та методи дослідження. Усього до дослідження було включено 66 недоношених новонароджених дітей (гестаційний вік 29-36 тижнів), які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро).

Дизайн дослідження – відкрите, одноцентрове, проспективне, когортне. Критерії включення: передчасно народжені новонароджені у терміні гестації 29-36 тижнів з ВАП які знаходились у відділенні інтенсивної терапії з приводу респіраторний дистрес-синдром (РДС), помірної асфіксії, ознаками внутрішньоутробної інфекції (ВУІ)(пневмонія), наявність підписаної поінформованої згоди батьків на дослідження. Критерії виключення: вроджені вади розвитку, внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ступеня, сепсис новонароджених, важка асфіксія під час пологів, захворювання шкіри, затримка внутрішньоутробного розвитку. Необхідність внесення саме таких критеріїв виключення обумовлена їх важким впливом на системну та ниркову гемодинаміку (неможливість відокремити саме вплив ВАП), та неможливість використання додаткових методів обстеження. Порядок клінічне обстеження та лікування дітей проводилося згідно чинних протоколів [25, 26].

Для закриття ГЗВАП використовувались: рестриктивна терапія (всім дітям), ібупрофен (призначали 32 дітям наприкінці першої доби життя триденним курсом у дозах 10-5-5 мг/кг/добу внутрішньовенно або 20-10-10 мг/кг/добу в ректальній формі) [23].

Діагностика та визначення тяжкості ГПН проводилось згідно неонатальної модифікації KDIGO [29]. Діурез розраховувався кожні 6 годин щодоби, креатинін вимірювався на 1, 3, 10 добу.

За допомогою доплерівського УЗД вивчали наявність та розміри ВАП, визначали її гемодинамічну значущість [4,30]. Кольорове ультразвукове доплерівське

сканування судинного русла нирок проводилось за допомогою мікроконвексного датчика з частотою 5-8 МГц («TOSHIBA» Nemso XG модель SSA-580A (Японія) від магістральної ренальної артерії до інтерлобарної ренальної артерії правої нирки, яку візуалізували з фланкової області в положенні дитини на спині одразу при надходженні дитини у відділення до призначення ібупрофену, а у разі виявлення ГЗВАП – на третю та десятю добу життя. Вивчали кровоток на ділянці від магістральної ренальної артерії до інтерлобарної ренальної артерії правої нирки, вимірювали показники пікової систолічної швидкості (PSV), кінцевої діастолічної швидкості (EDV) та розраховували індекс резистентності (RI).

Дослідження насичення тканин нирок киснем NIRS (RrSO₂) та розрахунок фракційної екстракції кисню нирками (rFTOE) проводилось протягом доби на 1, 3 та 10 добу життя за допомогою апарату «Somanetics INVOS 5100 C» (США). Після локалізації нирки за допомогою ультразвукового дослідження та вимірювання доплерометричних показників проводилось добуве оцінювання ренальної оксигенації (RrSO₂).

Дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання комісії № 8 від 26.04.2023 року), яка постановила, що наукове дослідження можна вважати таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біоетичним нормам роботи з хворими дитячого віку. Законні представники дітей, яких залучено до дослідження, підписували інформовану згоду на проведення обстеження.

Для вирішення поставлених завдань використовувався комплекс статистичних методів дослідження з використанням параметричних та непараметричних критеріїв перевірки гіпотези про різницю між середніми значеннями, методів оцінки ефекту при альтернативній формі результату реакції, кореляційного аналізу (рангової кореляції Спірмена), кластерного аналізу.

Робота виконана в межах комплексної науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету «Розробка критеріїв ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей з соматичними та інфекційними захворюваннями» (термін виконання 09.2019-12.2023 рр., державний реєстраційний № 0119U100836).

Результати дослідження та їх обговорення

До обстеження було включено 66 дітей з гестаційним віком 27-35 тижнів. Гестаційний вік (ГВ) 27-31 тиждень мали 11 дітей (16,6%), 32-34 тижні – 44 дитини (66,8%), 35 тижнів – 11 дітей (16,6%). У групі переважали хлопчики (60,6%). Середня маса тіла обстежених дітей склала 1888,97±335,0 г: масу до 1500 г мали 11 дітей (16,6%), 1501-2700 г – 55 дітей (83,3%). Середня оцінка за шкалою Апгар у дітей на 1-шій хвилині становила 6,03 (5-7) балів, на 5-тій хвилині – 6,85 (6-8) балів. В якості основних діагнозів були зазначені: РДС у 49 дітей (74,2%), помірна асфіксія в пологах у 7 (10,6%), ВУІ у 10 (15,2%).

На 1-шу добу життя ВАП без ознак гемодинамічної значущості визначалась у 32 дітей (48,5%), ГЗВАП – у 34 (51,5%). Розмір ВАП (Me; Q1-Q3) на 1-шу добу становив 2,28 [1,6-2,5] мм. На 3-тю добу життя ВАП без ознак гемодинамічної значущості визнача-

лась у 5 дітей (7,6%), ГЗВАП – у 3 (4,6%). Розмір ВАП (Me; Q1-Q3) на 3-тю добу становив 0,29 [0-1,0] мм.

Клінічні та параклінічні показники функції нирок у обстежених дітей представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники функції нирок у обстежених дітей

Показник (M±m)	Значення
Діурез (мл/кг/год)	
1-ша доба, 1-6 година	1,08±0,05
1-ша доба, 6-12 година	1,78±0,09
3-тя доба, 1-6 година	2,34±0,14
3-тя доба, 6-12 година	2,78±0,18
10-та доба 6-12 година	3,47±0,18
Рівень креатиніну (мкмоль/л)	
1-ша доба	66,04±4,55
2-га доба	80,66±6,68
10-та доба	65,89±5,87
Насичення тканин нирок киснем, RrSO ₂ , %	
1 доба	72,98±1,94
2 доба	80,26±0,92
10-та доба	86,70±0,88
Фракційна екстракція кисню, rFTOE	
1 доба	0,24±0,02
2 доба	0,17±0,01
10-та доба	0,11±0,01
Кровоток інтерлобарної артерії (см/сек.)	
PSV в 1-шу добу	15,33±0,51
EDV в 1-шу добу	4,66±0,30
IR в 1-шу добу	0,71±0,01
PSV на 3-тю добу	18,26±0,58
EDV на 3-тю добу	5,61±0,29
IR на 3-тю добу	0,69±0,02
PSV на 10-ту добу	22,39±0,60
EDV на 10-ту добу	6,89±0,38
IR на 10-ту добу	0,70±0,01
Кровоток магістральної ренальної артерії (см/сек.)	
PSV в 1-шу добу	24,03±0,69
EDV в 1-шу добу	7,82±0,50
IR в 1-шу добу	0,67±0,02
PSV на 3-тю добу	27,40±0,70
EDV на 3-тю добу	8,59±0,44
IR на 3-тю добу	0,68±0,01
PSV на 10-ту добу	30,67±0,61
EDV на 10-ту добу	9,84±0,43
IR на 10-ту добу	0,68±0,01

Характеристики ренального кровотоку знаходилися у тісній залежності від розміру ВАП на першу добу життя. Так, пікова систолічна швидкість (PSV) кровотоку мала зворотну залежність між розміром ВАП і даним показником у перший день життя в магістральній ренальній артерії ($r_s = -0,483$, $p < 0,01$) та інтерлобарній нирковій артерії ($r_s = -0,410$, $p < 0,000$). Враховуючи те, що ГВ обстежених дітей був різним, на першому етапі роботи були досліджені взаємозв'язки (кореляційний аналіз, метод Спірмена) між ГВ обстежених дітей та представленими клініко-параклінічними по-

казниками функції нирок. Були встановлені лише достовірні ($p < 0,05$) слабкі зв'язки між ГВ та показниками діурезу на третю добу життя ($r_s = 0,299$), насиченням тканин нирок киснем на першу добу життя ($r_s = 0,253$), індексом резистентності інтерлобарної артерії на 10-ту добу життя ($r_s = -0,248$). Стосовно основного маркера діагностики ГПН у новонароджених, а саме рівня креатиніну крові, достовірні кореляційні зв'язки цього показника з ГВ не були виявлені

Зважаючи на клініко-параклінічну неоднорідність груп, відсутність чіткої залежності між ГВ та

іншими показниками ГПН, була проведена статистична обробка цих даних з використанням кластерного аналізу (метод «дерева» для визначення кількості кластерів та метод «куль» для характе-

ристики кластерів). Виділялись групи з однотипним набором клініко-параклінічних ознак функції нирок, які достовірно відрізнялись між групами ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Групи недоношених новонароджених дітей з однотипним набором клініко-параклінічних ознак функції нирок

Показники	1 група (n= 43)	2 група (n= 5)	3 група (n=18)
Насичення тканин нирок киснем, RrSO ₂ (%)			
1 доба	69,80 ± 2,41	53,60 ± 1,11	85,94 ± 1,42
3 доба	78,32 ± 1,11*	73,40 ± 1,83*	86,38 ± 1,12*
10 доба	87,67 ± 6,82 [^]	91,80 ± 0,81 [^]	82,88 ± 1,62 [^]
Фракційна екстракція кисню, rFTOE			
1 доба	0,27 ± 0,02	0,45 ± 0,01	0,11 ± 0,02
3 доба	0,19 ± 0,01*	0,24 ± 0,02*	0,10 ± 0,01*
10 доба	0,10 ± 0,01 [^]	0,05 ± 0,01 [^]	0,14 ± 0,01 [^]
Кровоток на інтерлобарній артерії (см/сек.)			
PSV 1 доба	15,30 ± 0,62	8,14 ± 2,71	17,39 ± 0,63
EDV 1 доба	4,50 ± 0,41	1,96 ± 2,22	5,77 ± 0,41
PSV 3 доба	18,66 ± 0,63*	9,60 ± 1,21*	19,72 ± 1,11*
PSV10 доба	22,20 ± 0,64 [^]	15,20 ± 1,62 [^]	24,83 ± 1,12 [^]
EDV 10 доба	6,41 ± 0,42*	3,00 ± 0,82*	9,11 ± 0,73*
Кровоток у магістральній ренальній артерії (см/сек.)			
PSV 1 доба	23,57 ± 0,73	17,60 ± 3,82	26,88 ± 1,31
EDV1 доба	7,06 ± 0,63	3,40 ± 0,82	10,833 ± 0,83
RI 1 доба	0,70 ± 0,02	0,80 ± 0,04	0,58 ± 0,03
EDV 3 доба	8,00 ± 0,53*	6,60 ± 1,53*	10,55 ± 0,91*
Діурез (мл/кг/год.)			
1 доба 1-6 година	1,11 ± 0,07	0,66 ± 0,12	1,10 ± 0,07
1 доба 6-12 година	1,81 ± 0,12	1,06 ± 0,33	1,90 ± 0,15
3 доба 1-6 година	2,17 ± 0,16*	1,04 ± 0,41*	3,10 ± 0,21*
3 доба 6-12 година	2,59 ± 0,21*	1,3 ± 0,72*	3,63 ± 0,21*
10 доба 6-12 година	3,79 ± 0,21 [^]	1,4 ± 0,60 [^]	3,28 ± 0,32 [^]
Креатинін крові (мкмоль/л)			
1 доба	73,00 ± 6,74	72,60 ± 9,73	54,55 ± 6,64
3 доба	83,57 ± 7,43*	151,80 ± 35,42*	54,72 ± 8,81
10 доба	62,88 ± 5,82 [^]	147,20 ± 9,83*	49,15 ± 3,51

Примітки:

* – значуща відмінність від відповідного рівня показника 1-ої доби, $p < 0,05$;

[^] – значуща відмінність від відповідного рівня показника 3-ої доби, $p < 0,05$.

У першу групу були включені 43 пацієнти з ГВ 33,27±0,43 тижнів. Середня вага 1826,33 ± 0,346. РДС був у 33(76,7%) пацієнтів, асфіксія у 3 пацієнтів (7%), ВУІ у 7 (16,3%). ГПН відзначалося у 12 пацієнтів (27,9%), з них у 10 (23,3%) дітей була I стадія ГПН згідно неонатальної модифікації KDIGO, у 2 (4,7%) – II стадія. Втрати функції нирок та смертності у цій групі не зазначалося (група з помірним ураженням нирок).

У другу групу включені 5 пацієнтів з ГВ 31,60±0,75 тижнів. Середня вага 1726,33 ± 0,259. РДС був у 4 (80%) пацієнтів, асфіксія у 1 пацієнта (20%). Всі діти групи мали різні стадії ГПН (до III стадії), які після 7 доби трансформувалися в гостру ниркову недостатність. Смертність у цій групі становила 60% (померли 3 дитини з тяжким перебігом ГПН), що дало підстави визначити цю групу, як таку, що мала тяжке ураження нирок.

У третю групу включили 18 пацієнтів з ГВ 32,86±0,29 тижнів. Середня вага 1811,27 ± 0,359. РДС був у 12 пацієнтів (66,6%), асфіксія у 3 пацієнтів (16,7%), внутрішньоутробна інфекція у 3 (16,7%). ГПН I стадії діагностовано тільки у 2 (11,1%) пацієнтів, у інших 16 (88,9%) пацієнтів ГПН не реєструвалось. У цій групі не було летальності і вона була найсприятливішою за перебігом захворювання, а всі зміни з боку нирок носили зворотній характер (група з легким ураженням).

Середній розмір ВАП на першу добу життя в групі з помірним ураженням нирок становив 1,54±0,2 мм, у групі з тяжким ураженням нирок він був найбільшим (3,30±1,2 мм, $p < 0,05$) порівняно з іншими групами (великий діаметр, як один з проявів гемодинамічної значущості). У групі з легким ураженням нирок розмір ВАП був найменшим – 0,75± 0,20 мм. До третьої доби у всіх дітей діаметр протоки був не більше 1,54±0,1 мм та ВАП не мав гемодинамічної значущості. Тобто мак-

симальний вплив ГЗВАП на гемодинаміку у вигляді феномену «обкрадання кровотоку» в нирках з наступним розвитком ГПН був зареєстрований в другій групі (з тяжким ураженням нирок). При ГЗВАП розвиток ГПН прямо залежав від розміру ВАП на першу добу та її гемодинамічної значущості ($r_s = 0,593$, $p < 0,001$ і $r_s = 0,532$, $p < 0,002$, відповідно). На даний момент є і літературні докази впливу ГЗВАП на розвиток ГПН за рахунок зниження перфузії нирок [31, 32].

Найвищий рівень креатиніну відзначався у групі з тяжким ураженням нирок (порівняно з іншими групами, $p < 0,05$) на 3-тю та на 10-ту доби життя. Причому в цей час відзначалося достовірне збільшення показника в групах з помірним та тяжким ураженням нирок (порівняно з 1-м днем життя), але саме в групі з тяжким ураженням на 3-тю добу відмічався найвищий приріст креатиніну ($151,80 \pm 35,42$ мкмоль/л проти $72,60 \pm 9,73$ мкмоль/л), що демонструвало перехід ГПН у гостру ниркову недостатність. Доведено, що діагностика ГПН ґрунтується на підвищенні рівня сироваткового креатиніну більш ніж на $26,5$ мкмоль/л протягом 48 годин і це збільшує ризик смерті на 50% [28]. Таким чином, підвищення креатиніну на 3 і 10 добу вдвічі прямо корелювало з розвитком важкого пошкодження нирок в групі.

На першу добу життя показники пікового систолічного (PSV) та кінцевого діастолічного (EDV) кровотоку в інтерлобарній артерії у дітей групи з легким ураженням нирок були вищими, ніж у дітей з важким перебігом захворювання ($p < 0,05$). Така тенденція стосовно PSV зберігалася і на 3 добу. Але показники EDV інтерлобарної артерії на 3-тю добу статистично не розрізнялись в представлених групах. При цьому на 10 добу в інтерлобарній артерії показники систолічного та діастолічного кровотоку збільшилися у всіх групах, відмічались достовірні відмінності PSV та EDV в групах при збереженні максимальних значень в третій групі.

У групі з тяжким ураженням нирок відзначався найнижчий PSV у інтерлобарній артерії на першу ($9,60 \pm 1,2$ см/сек.) та третю добу ($1,96 \pm 2,2$ см/сек.) доби життя. І це можна вважати предиктором розвитку ГПН (ішемічні зміни кровотоку). Причому на 10 добу життя в групі з тяжким ураженням нирок відзначалися ділянки, де в інтерлобарній артерії взагалі не відзначався кровотік, що в літературі описано як симптом, характерний для нефросклерозу [18].

У групі з помірним ураженням нирок показники кровотоку в інтерлобарній артерії на 1-шу добу були вищими порівняно з групою з тяжким ураженням, але меншими ніж в групі з легким ураженням ($p < 0,05$). Схожа динаміка зберігалася і на 3-й день життя, а на 10 добу PSV достовірно не відрізнявся в групах з легким та помірним ураженням нирок.

Індекси резистентності (IR) кровотоку у групах при дослідженні інтерлобарної артерії не відрізнялися статистично, тому не можуть слугувати маркером ГПН.

Схожа тенденція простежується і при дослідженні показників кровотоку магістральної ренальної артерії, а саме, найвищі показники систолічного та діастолічного кровотоку на 1-шу добу життя відзначались в групі з легким ураженням нирок ($26,88 \pm 1,31$ см/сек.

та $10,83 \pm 0,83$ см/сек. відповідно), найменші показники кровотоку – в групі з тяжкими проявами ГПН ($17,60 \pm 3,82$ см/сек. та $3,40 \pm 0,82$ см/сек. відповідно). У групі з помірним ураженням нирок показники кровотоку були проміжними ($23,57 \pm 0,68$ см/сек. та $7,06 \pm 0,63$ см/сек. відповідно). В інші дні життя кровоток у нирковій артерії у групах статично не відрізнявся.

Найбільш показовою є зміна індексу резистентності кровотоку в магістральній ренальній артерії на 1-шу добу життя залежно від ступеня пошкодження нирок. При RI $0,80 \pm 0,04$ у магістральній ренальній артерії в 1-шу добу спостерігалися найбільш тяжкі ушкодження нирок (відзначені і летальні наслідки), а при RI $0,70 \pm 0,02$ відзначалось помірне ушкодження нирок. У групі з легким ураженням нирок в 1-шу добу аналогічний показник RI становив $0,58 \pm 0,03$ (достовірно менше, ніж в інших групах, $p < 0,05$). Таким чином, підвищення RI в першу добу в магістральній ренальній артерії пов'язане з розвитком тяжкого ушкодження нирок.

Показники RrSO₂ на 1-шу добу життя були найвищими в групі з легким ураженням нирок ($85,94 \pm 1,36\%$), тоді як у першій групі з помірним ураженням RrSO₂ був меншим на 19% ($69,80 \pm 2,36\%$). Найнижчі показники RrSO₂ на 1-шу добу відзначалися в групі з тяжким ураженням ($53,60 \pm 1,11\%$), що на 38% менше ніж у групі з легким ураженням. Особливо слід зазначити, що у всіх пацієнтів із середньодобовими показниками RrSO₂ нижче $53,60 \pm 1,12\%$ надалі відзначалися тяжкі стадії пошкодження нирок. До третьої доби життя, RrSO₂ у першій групі був у середньому на 15% вище, ніж у другій групі та на 9% вище ніж у першій. На десяту добу (коли у дітей ВАП була вже медикаментозно або самостійно закрита) співвідношення показників RrSO₂ докорінно змінилося: показник у групі з тяжким ураженням нирок був найвищим, що є прогностично несприятливим (табл. 2).

Таким чином, можна припустити, що в 1-шу добу життя показник RrSO₂ був знижений у групах з тяжким та помірним ураженням нирок внаслідок ішемічного порушення кровообігу та зниженої доставки кисню тканинам за рахунок ВАП, особливо ГЗВАП. На 10-у добу, після закриття ВАП, співвідношення показників RrSO₂ докорінно змінилося, і це, можливо, пояснюється зниженою утилізацією кисню пошкодженими внаслідок реперфузії тканинами у дітей з тяжкими ураженнями нирок.

Показники RrSO₂ і їх прогностична значущість дискутуються останнім часом. Дані групи з легким ураженням нирок співпадають з даними досліджень, де були оцінені RrSO₂ здорових, стабільних недоношених дітей протягом перших тижнів життя [7]. Стан гіпоксії викликає зниження як кровотоку, так і оксигенації. У подальшому, як правило, настає реперфузія, яка супроводжується їх підвищенням. Згодом, при достатньому кровотоці, поліпшується утилізація тканинами кисню, що відбивається в деякому (10-15%) зниженні показників периферичної оксигенації, що також доводять дослідники у своїх роботах [10, 19]. Коли при достатньому рівні доставки кисню відновлення тканин не відбувається, маніфестують постреперфузійні зміни, які проявляються ознаками порушеної функції нирок

(підвищення рівня креатиніну), стійкими порушеннями кровотоку (ділянки з відсутнім кровотоком в басейні інтерлобарних артерій), зниженою утилізацією тканинами кисню з накопиченням кисневих радикалів. Останнє є прогностично несприятливою ознакою.

Оскільки фракційна екстракція кисню тканинами нирки є відношенням двох змінних (сатурації крові та показників $RrSO_2$), її збільшення, на нашу думку, може вказувати або на зниження доставки кисню до тканини при постійному його споживанні, або на підвищення тканинного споживання кисню при недостатній його доставці, що співпадає з даними, отриманими в роботі Harer M. W. і Chock V. Y. [11]. Значне зниження $rFTOE$ може свідчити про посилення ниркового кровотоку та збільшення доставки кисню до тканин нирки при стані відновлення кровообігу у поєднанні зі зниженням утилізації при руйнуванні клітин. При одночасній оцінці доставки кисню за допомогою $RrSO_2$ можна припускати, що за такої динаміки $rFTOE$ відбувається збільшення доставки та одночасне зниження утилізації при реперфузії, а в деяких відділах нирки зі зниженим кровотоком можна говорити про мінімальну утилізацію кисню у пацієнтів з важкими пошкодженнями тканин нирок з накопиченням вільних радикалів кисню [5].

У групі з легким ушкодженням нирок $rFTOE$ коливалася незначно, підвищуючись від $0,11 \pm 0,02$ до $0,14 \pm 0,01$, що свідчить про підвищення тканинного споживання кисню протягом перших 10 днів життя. У групі з помірними змінами $rFTOE$ в цей час знижувалася більш ніж вдвічі, що свідчить про нормалізацію кровотоку при нормальному його споживанні. А в групі з максимальними ушкодженнями $rFTOE$ значно знижувалася з $0,45 \pm 0,01$ до $0,05 \pm 0,01$, причому в цій групі всі діти мали максимальні розміри ГЗВАП. На 10-ту добу життя у недоношених дітей, які мали найбільші розміри ГЗВАП в 1-шу добу, відмічено підвищення $RrSO_2$ і зниження $rFTOE$ нирок. Наші дані співпадають з дослідженнями M. W. Harer et al. [10, 11], де було показано, що ниркові показники NIRS прогнозують розвиток ГПН. Отже неінвазивний моніторинг $RrSO_2$ та розрахунок $rFTOE$ можуть використовуватися як інструмент скринінгу для виявлення та оцінки «протокового обкра-

дання» при ГЗВАП та прогнозування розвитку ГПН, що корелює з даними Navikienė J. [22].

Висновки:

1. Зниження темпу діурезу в перші 5 днів життя, як і підвищення рівня креатиніну крові вдвічі на 3 та 10 добу життя основні, але пізні, маркери розвитку тяжких пошкоджень нирок у недоношених новонароджених дітей.

2. Допплерографічні показники ниркового кровотоку, а саме зниження EDV кровотоку до $1,96 \pm 2,22$ см/сек. та PSV до $8,14 \pm 2,71$ см/сек. в інтерлобарній артерії у 1-шу добу життя, та зниження PSV до $17,60 \pm 3,82$ см/сек., EDV до $3,40 \pm 0,82$ см/сек. та підвищення RI до $0,80 \pm 0,04$ у магістральній ренальній артерії є ранніми неінвазивними предикторами тяжкого ГПН у недоношених новонароджених першої доби життя.

3. Неінвазивний моніторинг $RrSO_2$ та розрахунок $rFTOE$ може використовуватися як інструмент скринінгу для виявлення та оцінки «протокового обкрадання» при ГЗВАП та розвитку ГПН. Зниження ренальної оксигенації при проведенні NIRS у недоношених дітей з відкритою артеріальною протокою у 1-шу добу життя до $53,60 \pm 1,11\%$ та $FTOE 0,45 \pm 0,01$ є прогностично несприятливим стосовно перебігу ГПН. Надвисокий рівень $RrSO_2$ на 10 добу ($91,8 \pm 0,81\%$), та наднизький $FTOE$ ($0,05 \pm 0,01$) можуть свідчити про незворотність змін, пов'язаних зі зниженням утилізації кисню при руйнуванні клітин.

Перспективи подальших досліджень – вивчення частоти та тяжкості ГПН за критеріями неонатальної модифікації KDIGO у недоношених новонароджених з ГЗВАП, факторів ризику розвитку ГПН та розробка критеріїв ранньої діагностики ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Література:

1. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Лапшин ВФ, Власов ОО. Стан медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;4(38):5-24. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1>
2. Altı G, Bhombal S, Tacy TA, Chock VY End-Organ Saturation Differences in Early Neonatal Transition for Left- versus Right-Sided Congenital Heart Disease. *Neonatology*. 2018;114(1):53-61. doi: 10.1159/000487472. Epub 2018 Apr 12
3. Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, Griffin R, Brophy P, Juul SE, et al. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1737-48. doi.org/10.1007/s00467-020-04563-x.
4. Бойченко АД, Гончарь МО, Кондратова ІЮ, Сенаторова АВ. Критерії діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;1(5):24-7. doi: 10.24061/2413-4260.V.1.15.2015.4
5. Borysova TP, Surkov DM, Obolonska OY, Obolonskiy AI. Condition of renal oxygenation in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Wiad Lek*. 2021;74(10 pt 1):2379-2383. PMID: 34896991. doi.org/10.36740/WLek202110104
6. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct; 24 Suppl 1:15-6. doi: 10.3109/14767058.2011.607564.
7. Cerbo RM, Maragliano R, Pozzi M, Strocchio L, Mostert M, Manzoni P, et al. Global perfusion assessment and tissue oxygen saturation in preterm infants: where are we? *Early Hum Dev*. 2013 Jun;89 Suppl 1: S44-6. doi: 10.1016/S0378-3782(13)70014-8.
8. Chock VY, Rose LA, Mante JV, Pun R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2016 Nov; 80(5):675-680. doi: 10.1038/pr.2016.148.

9. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Нікорич СІ. Гостре пошкодження нирок новонароджених: невирішені питання діагностики та стратифікації ступеня тяжкості патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;3(13):89-94. doi: 10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16
10. Harer MW, Adegboro CO, Richard LJ, McAdams RM. Non-invasive continuous renal tissue oxygenation monitoring to identify preterm neonates at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jan 3. doi: 10.1007/s00467-020-04855-2.
11. Harer MW, Chock VY. Renal Tissue Oxygenation Monitoring—An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. *Front Pediatr*. 2020 May 14;8:241. doi: 10.3389/fped.2020.00241
12. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Нікорич СІ. Гостре пошкодження нирок у новонароджених: невирішені питання діагностики та стратифікації ступеня тяжкості патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина* 2014;3(13):89-94. doi.org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16.
13. Huang XB, Zhong X, Liu T, Cheng GQ, Qiu HX. Value of near-infrared spectroscopy in monitoring intestinal tissue oxygen saturation in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus: a prospective research. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021 Aug 15;23(8):821-827. English, Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2103196.
14. Dix L, Molenschot M, Breur J, de Vries W, Vijlbrief D, Groenendaal F, et al. Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Nov;101(6): F520-F526. doi: 10.1136/archdischild-2015-309192.
15. Elmas AT, Tabel Y, Özdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. *J Clin Lab Anal*. 2018 Sep;32(7): e22441. doi: 10.1002/jcla.22441.
16. Elsayed YN, Louis D, Ali YH, Amer R, Seshia MM, McNamara PJ. Integrated evaluation of hemodynamics: a novel approach for the assessment and management of preterm infants with compromised systemic circulation. *Perinatol*. 2018 Oct;38(10):1337-1343. doi: 10.1038/s41372-018-0188-6. Epub 2018 Aug 2
17. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.
18. Leslie SW, Sajjad H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459158/>
19. Marin T, Williams BL. Renal Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Neonates. *Adv Neonatal Care*. 2020 Aug 5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000779.
20. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol*. 2011 Jan;31(1):51-7. doi: 10.1038/jp.2010.71
21. Navikiene J, Virsilas E, Vankeviciene R, Liubsys A, Jankauskiene A. Brain and renal oxygenation measured by NIRS related to patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 9;21(1):559. doi: 10.1186/s12887-021-03036-w.
22. Navikienė J, Liubšys A, Viršilas E, Žvirblis T, Jankauskienė A. Impact of Medical Treatment of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus on Cerebral and Renal Tissue Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Very Low-Birth-Weight Infants. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Mar 25;58(4):475. doi: 10.3390/medicina58040475.
23. Obolonskyi A, Snisar V, Surkov D, Obolonska O, Kapustina O, Dereza K. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Med. perspekt*. 2019;24(2):33-40. doi:10.26641/2307-0404.2019.2.170125176.
24. Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int*. 2020 Aug;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020.
25. Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Наказ МОЗ України від 29.08.2006р. № 584 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006 [цитовано 2022 Лис 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>
26. Про затвердження та впровадження медикотехнологічних 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 2022 Лис 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>.
27. Саврун ТІ, Кочерга ЗР, Чекотун ТВ, Биковська ОА, Кислова ЮО. Дослідження гострого ураження нирок у передчасно народжених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. *Світ медицини та біології*. 2017; 4(62):71-6. DOI:10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76.
28. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017 Feb 21;17(1):59. doi: 10.1186/s12887-017-0810-3.
29. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* [Internet]. 2015[cited 2022 Nov 16];136(2): e463-73. doi: 10.1542/peds.2014-3819
30. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis*. 2019 Jan;14(1):21-26. doi: 10.1111/chd.12727.
31. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Oct;32(19):3209-14. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.
32. Weintraub AS, Connors J, Carey A, Blanco V, Green RS. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *J Perinatol*. 2016;36:474-480. doi: 10.1038/jp.2015.217.
33. William E. Benitz. Committee on fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. – From the American Academy of Pediatrics. Clinical Report. Guidance for the Clinician in Rendering. – *Pediatric Care Pediatrics*. – January 2016, V. 137 / ISSUE 1. – 8 p.

DIAGNOSTIC VALUE OF ADDITIONAL MARKERS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PRETERM NEONATES WITH PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

O. Yu. Obolonska¹, T. K. Mavropulo¹, L. I. Vakulenko¹, T. P. Borysova², O. I. Obolonskyi³

Dnipro State Medical University¹ (Dnipro, Ukraine),
Cherkasy Medical Academy² (Cherkasy, Ukraine),
ME «Regional Medical Center of Family Health» DRC³ (Dnipro, Ukraine)

Summary

Acute kidney injury (AKI) is a common complication with high mortality rates among preterm infants at neonatal intensive care units. Identification of preterm newborns who are at risk for developing AKI is essential not only for early diagnosis and treatment, but also for prevention since AKI significantly worsens an outcome of any disease. Studying the information content of additional non-invasive markers for AKI, in particular, parameters of regional renal oxygen saturation (RrSO₂) and Doppler estimation of blood flow in the main renal vessels is interesting.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic performance of additional markers (measurements of RrSO₂ and blood flow in the main renal vessels using Doppler ultrasonography) in diagnosing of AKI and its degree of severity in preterm newborns with patent ductus arteriosus (PDA).

Material and methods. A single-center, open, prospective cohort study examined 66 preterm infants born at 29-36 weeks of gestational age (GA) undergoing treatment at the Department of Anesthesiology and Intensive Care for newborns. Inclusion criteria: preterm newborns born between 29-36 week's gestation with hemodynamically significant PDA (hsPDA), a written informed consent to participate in this study provided by parents. Exclusion criteria: congenital malformations, grades III-IV intracerebral or intraventricular hemorrhages, neonatal sepsis, severe perinatal asphyxia, skin diseases, fetal growth restriction. Clinical examination and treatment of children was carried out according to current guidelines. The modified neonatal KDIGO criteria were used to diagnose and characterize the severity of AKI.

Doppler ultrasound measurements were done to reveal the presence, size, and hemodynamic significance of PDA. Color Doppler ultrasonography was performed to evaluate intrarenal hemodynamics upon hospital admission of children prior to prescribing ibuprofen, and in the case of hsPDA detection – on the 3rd and 10th days of life. Blood flow in the area from the main renal artery to the interlobar renal artery of the right kidney was measured including peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), and the resistive index (RI) was calculated. RrSO₂ values were recorded using near-infrared spectroscopy (NIRS) and renal fractional tissue oxygen extraction (rFTOE) was estimated within 24 hours on the 1st, 3rd and 10th days of life.

The study received a positive conclusion of the Biomedical Ethics Commission of Dnipro State Medical University (minutes of the Commission meeting No. 8 dated 04.26.2023), which considered the scientific study as being consisted with generally accepted norms of morality, human rights requirements, interests and personal dignity of the study participants, bioethical standards of work with pediatric patients. There was no risk for study participants when performing examinations. Legal guardians of the children enrolled in the study were informed about all aspects related to the purpose, tasks, methods and expected benefits of the study. Laboratory and instrumental methods of examinations were generally adopted, medicines planned to be prescribed were licensed for use. Experiments with human subjects were not carried out.

Statistical processing of the results was realized using a software product STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA). A set of statistical analysis methods based on parametric and non-parametric criteria was used for solving the tasks of testing a hypothesis on differences between mean values, methods of assessing the effect with an alternative form of a reaction result, correlation analysis (Spearman's rank correlation), cluster analysis.

The study was conducted within the bounds of complex research activities at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics No. 2 of Dnipro State Medical University «Development of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases» (state registration number 0119U100836), the study period 09.2019-12.2023.

Results. Group 1 (with moderate renal impairment) included 43 patients with a GA of 33.27±0.43 weeks. AKI was detected in 12 patients (27.9%), of those, 10 (23.3%) children developed stage 1 AKI according to the modified neonatal KDIGO criteria, and stage 2 AKI were classified in 2 (4.7%) patients. Group 2 was composed of 5 patients (infants with severe renal impairment) with a GA of 31.60±0.75 weeks. All the children in this group had different stages of AKI (stages 1-3), which progressed to acute renal failure after 7 days. Mortality in this group was 60%. Group 3 consisted of 18 patients (infants with mild renal impairment) with a GA of 32.86±0.29 weeks. AKI stage 1 was diagnosed in 2 (11.1%) patients, and AKI was not detected in 16 (88.9%) of them. On the 1st day of life, the PSV and EDV values of the interlobar artery in children of the group with mild renal impairment were higher than those in children with a severe course of the disease (p<0.05). This trend regarding PSV continued on the 3rd day. Doppler parameters of renal blood flow, namely a decrease in EDV of the interlobar artery to 1.96 ± 2.22 cm/s and PSV to 8.14 ± 2.71 cm/s on the 1st day of life, as well as a decrease in PSV to 17,60 ± 3.82 cm/s, EDV to 3.40±0.82 cm/s and increased RI up to 0.80±0.04 of the main renal artery were found to be early non-invasive predictors of severe AKI in preterm newborns on day of life 1 (p<0.05). Non-invasive monitoring of RrSO₂ and calculation of rFTOE revealed a decrease in renal oxygenation by NIRS in preterm infants with PDA on the 1st day of life to 53.60 ± 1.11%, as well as rFTOE values of 0.45 ± 0.01, that was prognostically unfavorable with regard to the course of AKI (p<0.05). The highest value of RrSO₂ on day 10 (91.8±0.81%) and the lowest rFTOE value (0.05 ± 0.01) (p<0.05) might indicate irreversible changes associated with reduced oxygen utilization due to destruction of cells and be used as a screening tool to detect and assess ductal steal phenomenon caused by hsPDA and the development of AKI.

Conclusions. A decrease in the rate of diuresis within the first 5 days of life as well as a two fold increase in the level of serum creatinine on postnatal days 3 and 10 were the main, but late markers for the development of severe kidney impairment in preterm newborns. Doppler parameters of renal blood flow, namely decreased EDV and PSV in the interlobar artery on the 1st day of life, and decreased PSV, EDV and increased RI in the main renal artery has been found to be early non-invasive predictors of severe AKI in preterm newborns on the 1st day of life. Non-invasive monitoring of RrSO₂ and calculation of rFTOE can serve as screening tools for detection and assessment of hsPDA-related ductal steal phenomenon and the development of AKI.

Key words: Preterm Newborns; Renal Blood Flow; Regional Renal Oxygen Saturation (RrSO₂); Renal Fractional Tissue Oxygen Extraction (rFTOE); Acute Kidney Injury..

Контактна інформація:

Оболонська Ольга Юрївна – доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).

e-mail: o_obolonskaja@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Мавропуло Тетяна Карлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Вакулєнко Людмила Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: vakulenkol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Борисова Тамара Петрівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри фахових медичних та фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії (м. Черкаси, Україна).

e-mail: toma.inform@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Оболонський Олексій Іванович – кандидат медичних наук, лікар анестезіолог дитячий відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна).

e-mail: a_obolonskij@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

Contact information:

Olha Obolonska – PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail o_obolonskaja@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Tatiana Mavropulo – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Liudmyla Vakulenko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).

e-mail: vakulenkol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Tamara Borysova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Specialized Medical and Pharmaceutical Disciplines, Cherkasy Medical Academy (Cherkasy, Ukraine).

e-mail: toma.inform@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Oleksii Obolonskyi – Candidate of Medical Science, anesthesiologist of the Neonatal Intensive Care Unit, Municipal Enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine).

e-mail: a_obolonskij@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>



Надійшло до редакції 13.05.2023 р.

Підписано до друку 15.08.2023 р.