

УДК: 616.61-008.6-074-053.2:618.3-071.1  
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.5

*А. В. Фрунза, Ю. Д. Годованець*

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

ДИСФУНКЦІЯ НИРОК ПЕРЕДЧАСНО  
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ: ФАКТОРИ РИЗИКУ,  
ЧУТЛИВІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ  
ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ

**Резюме**

Основний тягар неонатальної захворюваності серед критично хворих передчасно народжених дітей, незважаючи на вагомий досягнення та стрімкий розвиток технологій виходжування, на сучасному етапі найчастіше пов'язують із неонатальним сепсисом, перинатальною асфіксією та розвитком синдрому поліорганної невідповідності. Як складова даного синдрому у новонароджених, що мали комбіновану перинатальну патологію впродовж раннього неонатального періоду, маніфестує важка ренальна дисфункція аж до виникнення гострого пошкодження нирок, що тісно корелює з підвищенням летальності. Частота гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей значно варіює і за різними даними новонароджених складає від 25 до 77 %. Суттєвою проблемою у галузі неонатальної нефрології залишається відсутність уніфікованих підходів до діагностики дисфункції нирок середнього та важкого ступеню на субклінічному етапі, що дозволило би своєчасно формувати групи ризику та оптимізувати інтервенційні стратегії.

**Мета дослідження.** Провести аналіз даних клінічної характеристики, факторів ризику та результатів додаткового параклінічного обстеження у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34-36/6 тижнів, що мали перинатальну патологію важкого та середнього ступеню впродовж раннього неонатального періоду.

**Матеріал та методи дослідження.** Проведено комплексне дослідження 91 передчасно народженої дитини з перинатальною патологією середнього та важкого ступеню, з яких I групу склали 30 дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів з важкою перинатальною патологією та II групу – 30 дітей з гестаційним віком 34-36/6 тижнів, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості; до III (контрольної) групи увійшли 31 умовно здорова передчасно народжена дитина з гестаційним віком 34-36/6 тижнів.

Діагностику гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей груп порівняння було проведено згідно Міжнародних критеріїв Kidney Disease: Improving Global Outcomes у модифікації за J. G. Jetton та D. J. Askenazi (2015). Для оцінювання ступеня важкості поліорганної невідповідності за умов перинатальної патології було використано міжнародну шкалу Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score. Ефективність терапевтичних інтервенцій було оцінено з використанням міжнародної шкали Neonatal Therapeutic Intervention Scoring, а важкість стану пацієнтів у динаміці – за допомогою неонатальної шкали Score for Neonatal Acute Physiology.

Дослідження біохімічного спектру сечі у дітей груп спостереження, зокрема визначення рівня маркерів ураження нирок – альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну, мікроальбуміну, цистатину С було проведено на базі проблемної науково-дослідної лабораторії Буковинського державного медичного університету МОЗ України з використанням автоматичного аналізатору «ACCENT-200» та «ACCENT-200 II SEN». Забір сечі проводився на 3-у добу життя дитини (у проміжку між 48-72 годинами життя), у одноразові стерильні контейнери, у кількості не менше 5 мл. Забір крові для визначення рівня цистатину С було проведено у аналогічні терміни, у кількості 0,5-1,0 мл, із дотриманням правил асептики та антисептики у одноразові стерильні пробірки. Для визначення концентрації цистатину С та мікроальбуміну сечі було використано турбодиметричний імунологічний метод. Визначення вмісту альфа-1-мікроглобуліну було проведено за допомогою автоматичного аналізатору ACCENT-200 шляхом визначення аглютинації за зміною абсорбції (572 нм), з визначенням актуальної концентрації шляхом інтерполяції з калібрувальною кривою побудованою за калібраторами з відомою концентрацією. Визначення концентрації бета-2-мікроглобуліну у сечі було проведено з використанням методу конкурентного хемілюмінісентного аналізу.

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою програмного забезпечення «Statistica 10» (StatSoft Inc., США, 2010), MedCalc Software (Version 16.1) з розрахунком відношення шансів коефіцієнту експесу ( $\chi^2$ ), коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ, Odds ratio, OR), 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidence Interval, CI), статистично значимі відмінності між групами дослідження було враховано при значенні  $p < 0,005$ . За допомогою MedCalc Software (Version 16.1) було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ, Sensitivity) та специфічності (СП, Specificity).

Дисертаційна робота виконувалась у межах науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: НДР «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, терміни виконання 2015-2019 рр.); НДР «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, терміни виконання 2020-2024 рр.)

**Результати дослідження.** Отримані дані продемонстрували статистично значимі асоціації між ризиком розвитку важкої дисфункції нирок та низкою антенатальних та постнатальних факторів, що несприятливо впливають на перебіг раннього неонатального періоду. Відмічено дистрес плоду під час вагітності та пологів, ургентний кесарев розтин,

загроза самовільного викидня та передчасних пологів, порушення плодово-плацентарного кровотоку. Статистично значимі асоціації щодо розвитку дисфункції нирок помірного та важкого ступеню мають обтяжений анамнез щодо екстрагенітальної патології у матері, а саме, патології серцево-судинної, сечовидільної системи та анемії ( $p < 0,005$ ). Структура перинатальної патології у передчасно народжених дітей дуже часто є комбінованою та складною для діагностики. Значна частина новонароджених мала клінічні прояви синдрому поліорганної недостатності, в комплексі якого були ознаки дисфункції нирок. Це обумовлює доцільність вивчення комплексу новітніх потенційних біомаркерів ренальної дисфункції, зокрема таких як цистатин С, альфа-1-мікроглобулін, бета-2-мікроглобулін та мікроальбумін для створення відповідної прогностичної моделі та своєчасного формування груп ризику серед зазначеної категорії дітей.

**Висновки.** Основою розвитку ренальної дисфункції помірного та важкого ступеню у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології є поліетіологічність на фоні морфо-функціональної незрілості організму, що має чіткий зв'язок із гестаційним віком та масою тіла при народженні. Компенсаторно-приспосувальні особливості «незрілих» нирок на момент народження є лімітованими, що за наявності поєднаної патології відіграє суттєву роль для формування важкості перебігу захворювань. Своєчасне прогнозування та діагностика дисфункції нирок на ранніх етапах її розвитку надає можливість підвищення якості та ефективності медичної допомоги та покращення результатів лікування.

**Ключові слова:** діти; передчасно народжені діти; гостре пошкодження нирок; чинники ризику; клінічні особливості; лабораторна діагностика.

## Вступ

У 2016 р. міжнародна міждисциплінарна група The Neonatal Kidney Collaborative (NKC) розробила програму дослідження AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates), з метою вивчення загальнопопуляційної епідеміології ГПН, основних факторів ризику, впливу рідинного балансу на ризик розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) та короткострокових результатів у передчасно народжених дітей (ПНД). Поширеність ГПН досягає 10-30 % у новонароджених, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) [1], при цьому за статевим розподілом ГПН з більшою частотою зустрічається у новонароджених хлопчиків. У немовлят із дуже низькою масою тіла (ДНМТ) поширеність ГПН сягає 18 %, смертність від ГПН порівняно з відсутністю ГПН у цій педіатричній групі сягає 55 % проти 5 %, у групі новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ) поширеність ГПН становить 13 %, смертність від ГПН порівняно з новонародженими цієї групи без ГПН становить 70 % проти 22 %. У хворих доношених та пізніх недоношених новонароджених (34-36 тижнів) поширеність сягає 18 %, смертність – 22 % проти 0 %, у немовлят із сепсисом – частота 26 %, смертність 70 % проти 25 % у контрольній групі без сепсису, у новонароджених, що перенесли асфіксію поширеність ГПН сягає 38 %, а летальність 14 % проти 2 % у групі контролю [2-5].

Чисельні дослідження демонструють обернену кореляцію між гестаційним віком (ГВ), масою тіла та частотою ГПН впродовж раннього неонатального періоду. Частота ГПН у новонароджених, виходячи з визначення та методу дослідження (класифікації KDIGO, AKIN, pRIFLE), коливається від 2,5 % до 17,6 % у пацієнтів ВІТН, може досягати 40 % у новонароджених з ДНМТ та до 60 % – у новонароджених з ЕНМТ [6]. Внаслідок того факту, що нирки є центральним органом екскреції ліків, вони є основною мішенню для ймовірної токсичності, особливо за умов розвитку типових станів, характерних для ПНД (респіраторний дистрес-синдром, перинатальна асфіксія, важкі інфекції, сепсис, гемодинамічна нестабільність тощо). Серед госпіталізованих дітей вплив нефротоксичних препа-

ратів є одним із найпоширеніших чинників розвитку ГПН і становить приблизно 16 % випадків ГПН [7, 8].

Основні патогенетичні механізми розвитку ренальної дисфункції у ПНД за умов перинатальної патології нерозривно пов'язані з морфо-функціональними особливостями та компенсаторно-приспосувальними реакціями організму на тлі передчасного народження. Зокрема, розуміння механізмів постнатальної адаптації нирок є ключовим елементом для прогнозування та профілактики важкої ренальної дисфункції, у тому числі, розвитку ГПН.

Патофізіологічні механізми на тлі гіпоксичного та/або реперфузійного ураження є досить складними, але умовно їх можна розділити на 2 основних шляхи: мікросудинний та тубулярний [9-11]. Мікросудинний механізм полягає у посиленні вазоспазму, ендотеліальної дисфункції, зростанні адгезії лейкоцитів із подальшою ініціацією механізмів запалення. Тубулярний механізм обумовлений деструкцією цитоскелету із запуском реакцій клітинного апоптозу, аутофагії та некрозу [9-11]. Наслідком цього є утворення патологічного «вадного кола» на молекулярному та клітинному рівнях: вазоактивні прозапальні медіатори активують каскад «позитивного» зворотного зв'язку, внаслідок чого знижується перфузія каналців та гломерул з їх подальшим руйнуванням (тубулярний компонент), що у свою чергу призводить до посилення продукції прозапальних середників та подальшого поглиблення ішемічних, деструктивних та прозапальних змін (мікросудинний компонент) [9-11].

Останні роки значна кількість наукових досліджень присвячена вивченню новітніх біомаркерів у галузі неонатальної нефрології, зважаючи на те, що дана педіатрична когорта є найбільш складною для лікаря-клініциста. Варто зазначити, що незважаючи на стрімкий розвиток даного напрямку, досі не існує «золотого стандарту» діагностики дисфункції нирок для ПНД. Складність наукового пошуку обумовлена тим, що валідація ренальних біомаркерів для діагностики важкої ренальної дисфункції та ГПН у ПНД нерозривно пов'язана із ГВ, масою тіла при народженні, а також, комплексом анте- та постнатальних факторів, що може суттєво впливати на їх рівні [12,13]. Дане

явище також може бути обумовлено результатом нездатності незрілих ниркових каналців до вторинної реабсорбції білків. Оскільки гломеруло-тубулярна диференціація продовжується до 34 тижнів, базові рівні потенційних біомаркерів можуть варіювати залежно від ГВ. Поглиблене вивчення механізмів постнатального розвитку «незрілих» нирок та пов'язаних з ними зміни лабораторних показників загальноприйнятих та сучасних лабораторних маркерів є необхідним для встановлення зв'язку між біомаркерами та заявленими наслідками – ризиком розвитку важкої ренальної дисфункції та ГПН [12-14].

З погляду на вищезазначене, розуміння того, як варіюють рівні показників у сечі та плазмі у дітей впродовж раннього неонатального періоду, залежно від ГВ та маси тіла, наявності супутньої комбінованої патології, пошук найбільш ефективних показових біомаркерів має вирішальне значення для визначення подальшої стратегії диференційної діагностики та формування груп ризику. Головною проблемою залишається відсутність результатів багатоцентрових досліджень, враховуючи складність даної педіатричної когорти новонароджених та багатофакторність і різноманітність перинатальної патології.

**Мета дослідження:** Провести аналіз факторів ризику, клінічної характеристики та результатів додаткового параклінічного обстеження у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34-36 тижнів, що мали ознаки дисфункції нирок впродовж раннього неонатального періоду, для визначення їх специфічності та чутливості при перинатальній патології середнього та важкого ступеню.

### Матеріал та методи дослідження

У ході дослідження проведено аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та історій розвитку новонароджених (Ф № 112/о) у 91 ПНД, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) КНП Миський клінічний пологовий будинок № 2 м. Чернівці, впродовж 2017-2021 рр.

Формування груп дослідження було проведено відповідно ступеню важкості основної перинатальної патології. І групу склали 30 ПНД з ГВ 34-36/6 тижнів, які мали важкі форми перинатальної патології; II групу – 30 ПНД з ГВ 34-36/6 тижнів, які мали клінічні ознаки перинатальної патології середнього ступеня важкості; III (контрольна) група була сформована з 31 умовно здорових ПНД з ГВ 34-36/6 тижнів при народженні.

Критерії включення у дослідження: новонароджені гестаційним віком 25-36/6 тижнів, з масою  $\geq 500$  г та  $< 2500$  г, наявність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: маса тіла  $< 500$  г та  $\geq 2500$  г, гестаційний вік  $< 25$  тижнів та  $\geq 37$  тижнів, відсутність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні, вроджені вади розвитку, ранній неонатальний сепсис.

Оцінку важкості стану новонароджених проводили за шкалою Score for Neonatal Acute Physiology (SNAPPE II) [15]. За умов важкої перинатальної пато-

логії ступінь важкості синдрому поліорганної невідповідності (СПОН) визначали за допомогою шкали Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001), де згідно результатів оцінювання визначених критеріїв кожній окремій дитині надавалася оцінка в балах. Відповідно, за умов 10 і більше балів діагностувався важкий ступінь поліорганної недостатності, 7-10 балів – помірний ступінь,  $< 7$  балів – легкий ступінь [16]. Усі ПНД I групи дослідження мали оцінку за шкалою NEOMOD 10 балів і вище. Верифікація діагнозу важкої ренальної дисфункції, у тому числі ГПН, проводилася із використанням міжнародно прийнятих критеріїв Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) у модифікації J. G. Jetton та D. J. Askenazi (зростання рівня сироваткового креатиніну більш ніж на 26,5 мкмоль/л – 2-кратне послідовне вимірювання впродовж 48 год.), та/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/годину впродовж 6 годин [17].

Дослідження біохімічного спектру сечі у дітей груп спостереження, зокрема визначення рівня маркерів ураження нирок – альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну, мікроальбуміну, цистатину С було проведено на базі проблемної науково-дослідної лабораторії Буковинського державного медичного університету МОЗ України з використанням автоматичного аналізатору «ACCENT-200» та «ACCENT-200 II SEN». Забір сечі проводився на 3-у добу життя дитини (у проміжку між 48-72 годинами життя), у одноразові стерильні контейнери, у кількості не менше 5 мл. Забір крові для визначення рівня цистатину С було проведено у аналогічні терміни, у кількості 0,5-1,0 мл, із дотриманням правил асептики та антисептики у одноразові стерильні пробірки. Для визначення концентрації цистатину С та мікроальбуміну сечі було використано турбодиметричний імунологічний метод. Визначення вмісту альфа-1-мікроглобуліну було проведено за допомогою автоматичного аналізатору ACCENT-200 шляхом визначення аглютинації за зміною абсорбції (572 нм), з визначенням актуальної концентрації шляхом інтерполяції з калібрувальною кривою побудованою за калібраторами з відомою концентрацією. Визначення концентрації бета-2-мікроглобуліну у сечі було проведено з використанням методу конкурентного хемілюмінесцентного аналізу.

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою програмного забезпечення «Statistica 10» (StatSoft Inc., США, 2010), MedCalc Software (Version 16.1) з розрахунком відношення шансів коефіцієнту ексцесу (Chi-squared), коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ, Odds ratio, OR), 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidence Interval, CI), статистично значимі відмінності між групами дослідження

було враховано при значенні  $p < 0,005$ . За допомогою MedCalc Software (Version 16.1) було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ, Sensitivity) та специфічності (СП, Specificity).

Дисертаційна робота виконувалась в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: НДР «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.); НДР «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

### Результати дослідження та їх обговорення

До I групи увійшло 30 дітей з перинатальною патологією важкого ступеню. У даній підгрупі 8 дітей (26,64 %) народилися в терміні гестації 34 тижні, 13 дітей (43,29 %) – у терміні гестації 35 тижнів, та 9 дітей (29,97 %) – у терміні 36/6 тижнів. Середня маса тіла новонароджених склала  $2288,50 \pm 217,05$  г, довжина тіла  $44,70 \pm 2,45$  см, обвід голови  $30,36 \pm 2,07$  см, обвід грудної клітки  $31,23 \pm 1,52$  см. До даної групи увійшло 18 хлопчиків (59,94 %) та 12 дівчаток (40,06 %).

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя у новонароджених I групи становила  $5,40 \pm 1,30$  балів, наприкінці 5 хвилини –  $6,50 \pm 0,82$  балів. У 13 дітей даної групи (43,29 %) одразу після народження мали місце клінічні ознаки помірних дихальних розладів (ДР), що у динаміці збільшилися до важких; у 17 новонароджених (56,71 %) спостерігалися важкі ДР одразу після народження. Середня тривалість перебування на штучній вентиляції легень (ШВЛ) у дітей склала  $5,40 \pm 2,12$  дб. У 12 новонароджених (40,06 %) спостерігалися клінічні ознаки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) важкого ступеню з домінуванням синдрому пригнічення; у 6 дітей (24,00 %) були клінічні ознаки неонатальної енцефалопатії; 4 новонароджених (13,32 %) мали ознаки внутрішньошлункового крововиливу (ВШК) I ст., 1 дитина (3,33 %) – ознаки ВШК II ст.; у 6 дітей (16,65 %) були ознаки субепендимального крововиливу (СЕК) I ст., у 4 дітей (13,32 %) – ознаки СЕК II ст. У 4 новонароджених (13,32 %) спостерігалися клінічні ознаки набряку мозку, у 4 дітей (13,32 %) були відмічені клінічні прояви судомного синдрому. У 8 дітей (26,64 %) даної групи спостерігалися клінічні прояви СПОН, з них у 8 випадках (26,64 %) відмічалось ураження ЦНС та дихальної системи (ДС), у 4 випадках (13,32 %) – ураження серцево-судинної системи (ССС), у 2 новонароджених (6,66 %) – анемічний синдром, у 2-х дітей (6,66 %) мали місце прояви геморагічного синдрому та у 2 випадках (6,66 %) були

явища дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. У 6 новонароджених I групи спостереження (19,98 %) відмічалось ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжувалося ознаками зниження харчової толерантності. У 8 ПНД (26,64 %) даної групи на першому тижні життя було відмічено прояви жовтяниці недоношених. Стан 13 дітей даної групи (43,29 %) на момент народження був розцінений як середньої важкості, але погіршився до важкого впродовж першої доби життя; та у 17 дітей (56,71 %) на момент народження загальний стан було розцінено як важкий. Середній термін перебування дитини в стаціонарі становив  $7,46 \pm 3,60$  днів.

II групу дослідження склали 30 ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості, народжених у терміні гестації 34–36/6 тижнів. Серед новонароджених даної групи 6 дітей (19,98 %) народилися в гестаційним віком 34 тижні, 15 дітей (49,95 %) – 35 тижнів та 9 дітей (30,07 %) – 36/6 тижнів. Середня маса тіла при народженні у новонароджених склала  $2158,33 \pm 249,89$  г, довжина тіла  $45,36 \pm 2,09$  см, обвід голови  $31,63 \pm 1,24$  см, обвід грудної клітки  $29,76 \pm 2,54$  см. До II групи спостереження увійшло 12 хлопчиків (40,06 %) та 18 дівчаток (59,94 %).

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя у новонароджених II групи становила  $6,56 \pm 0,62$  балів, наприкінці 5 хвилини –  $6,50 \pm 0,82$  балів. Серед клінічних проявів у 16 дітей (53,28) при народженні спостерігалися прояви помірних ДР, у 14 новонароджених (46,72) ознак ДР не відмічалось. У 2 випадках (6,66 %) були виявлені ознаки діабетичної фетопатії. У 5 новонароджених даної групи (16,65 %) мали місце клінічні прояви ГІУ ЦНС легкого ступеню з переважанням синдрому пригнічення; у 25 дітей (83,35 %) було відмічено клінічні прояви неонатальної енцефалопатії. У даній групі 5 дітей (16,65 %) були малими до терміну гестації при народженні, 2 дитини (6,66 %) – маловаговими до терміну гестації. У 8 дітей даної групи (25,76 %) при проведенні нейросонографії (НСГ) було виявлено СЕК I ст., у 1 дитини (3,22 %) – СЕК II ст. У 4 новонароджених даної групи (13,32 %) спостерігалися ознаки кон'югаційної жовтяниці, у 3 новонароджених (9,99 %) було лабораторно підтверджено неонатальну гіпоглікемію, що потребувало відповідної медикаментозної корекції. Всі діти від народження мали стан середньої важкості (100 %). Кількість ліжко-днів, проведених у стаціонарі, в новонароджених IIIВ підгрупи становила  $5,53 \pm 1,27$ .

До III групи, яка була створена для порівняння комплексу клініко-лабораторних показників основних дослідних груп, увійшла 31 передчасно народжена умовно здорова дитина гестаційним віком 34–36/6 тижнів. Серед новонароджених даної групи 4 дитини (12,88 %) народилися в терміні гестації 34 тижні, 11 дітей (35,42 %) – у терміні 35 тижнів та 16 дітей (51,52 %) – у терміні 36/6 тижнів. Середня маса тіла при народженні у даній підгрупі склала  $2357,00 \pm 115,78$  г, довжина тіла  $46,20 \pm 0,76$  см, обвід голови  $32,53 \pm 0,73$  см, обвід грудної клітки  $30,50 \pm 1,47$  см. До даної групи увійшло 5 хлопчиків (16,10 %) та 26 дівчаток (83,90 %).

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя у новонароджених III групи становила  $6,83 \pm 0,37$  балів, наприкінці 5 хвилини –  $7,83 \pm 0,37$  балів. Усі діти мали стабільний стан при народженні та задовільний перебіг раннього неонатального періоду. Кількість ліжко-днів проведених у стаціонарі становила  $3,96 \pm 0,31$  дні.

Відповідно до міжнародних критеріїв діагностики KDIGO [17], у 7 дітей (23,31 %) I групи дослідження було встановлено ГПН, з них у 2 дітей (6,66 %) – на основі поєднаних критеріїв (зниження рівня погодин-

ного діурезу та патологічного зростання рівня плазмового креатиніну), у 2 дітей (6,66 %) – лише на основі зростання рівня креатиніну плазми, та у 3 дітей (9,99 %) – відповідно до зниження рівня погодинного діурезу.

Аналіз даних анамнезу, спектру гінекологічної та екстрагенітальної патології у матерів новонароджених груп дослідження, особливостей перебігу вагітності та пологів дозволив встановити основні перинатальні фактори ризику ураження нирок у ПНД, що представлені у табл. 1.

Таблиця 1

**Дані анамнезу, спектру екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів новонароджених груп спостереження, n (%)**

Показники	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=31)
Перша вагітність	9 (29,97)	9 (29,97)	7 (22,54)
Повторна вагітність	21 (69,93)	21 (69,93)	24 (77,28)
Перші пологи	9 (29,97)	12 (39,96)	9 (28,98)
Повторні пологи	21 (69,93)	18 (59,94)	22 (70,84)
Міські мешканці	16 (53,28)	12 (39,96)	9 (28,98)
Сільські мешканці	14 (46,62)	18 (59,94)	22 (70,84)
Пологи природнім шляхом	18 (59,94)	14 (46,62)	22 (70,84)
Кесарів розтин ургентний	8 (26,64)*	9 (29,97)*	2 (6,44)
Кесарів розтин плановий	4 (13,32)	7 (23,31)	7 (22,54)
<b>Екстрагенітальна патологія</b>			
Захворювання серцево-судинної системи	22 (73,26)*	17 (56,61)*	2 (6,44)
Захворювання сечовидільної системи	11 (36,63)*	3 (9,99)	1 (3,22)
Захворювання органів дихання	4 (13,32)	2 (6,66)	-
Захворювання шлунково-кишкового тракту	6 (19,98)	4 (13,32)	-
Захворювання ендокринної системи	4 (13,32)	3 (9,99)	1 (3,22)
Гострі вірусні інфекції під час вагітності	4 (13,32)	4 (13,32)	1 (3,22)
Вікова первістка	2 (6,66)	1 (3,33)	1 (3,22)
<b>Обтяжений акушерський анамнез</b>			
Штучні та самовільні аборти, мертвонародження, померлі до року діти в анамнезі	5 (16,65)	4 (13,32)	1 (3,22)
Непліддя	5 (16,65)	4 (13,32)	1 (3,22)
Екстракорпоральне запліднення	3 (9,99)	3 (9,99)	1 (3,22)
Передчасні пологи в анамнезі	4 (13,32)	2 (6,66)	1 (3,22)
<b>Гінекологічна патологія</b>			
Вагініт	6 (19,98)	4 (13,32)	1 (3,22)
Інфекції групи TORCH	5 (16,65)	2 (6,66)	1 (3,22)
Аномалії розвитку матки	5 (16,65)	1 (3,33)	-
Істміко-цервікальна недостатність	6 (19,98)	2 (6,66)	1 (3,22)
<b>Перебіг даної вагітності</b>			
Загроза викидня, передчасних пологів	8 (26,64)*	5 (16,65)	1 (3,22)
Анемія II-III ст.	9 (46,62)*	6 (28,12)	2 (6,44)
Фето-плацентарна недостатність з розвитком синдрому затримки розвитку плода	9 (53,33)*	8 (28,12)*	1 (3,22)
<b>Ускладнення пологів</b>			
Дистрес плоду	8 (26,64)*	9 (29,97)*	2 (6,44)
Антенатальна загибель одного плоду з двійні	2 (6,66)	-	-
Передчасний розрив плідних оболонок	4 (13,32)	4 (13,32)	1 (3,22)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	4 (13,32)	3 (9,99)	1 (3,22)
Маткова кровотеча	4 (13,32)	3 (9,99)	-
Аномальні передлежання плоду	3 (9,99)	2 (6,66)	1 (3,22)

\* – вірогідна відмінність у порівнянні з контролем,  $p < 0,05$

Підсумовуючи вище наведені результати, варто підкреслити, що статистично значимо найбільш негативний

вплив щодо формування дисфункції нирок у ПНД середнього та важкого ступеню чинять наступні фактори:

1) Перебіг вагітності та пологів:

- загроза самовільного викидня та передчасних пологів (I група, КСШ 10,90, 95 % ДІ 1,27-93,69,  $p=0,0294$ ),
- порушення плодово-плацентарного кровотоку (I група, КСШ 6,21, 95 % ДІ 1,21-31,77,  $p=0,0282$ ; II група КСШ 10,90, 95 % ДІ 1,27-93,69,  $p=0,0294$ ),
- дистрес плоду (I група КСШ 5,27, 95 % ДІ 1,01-27,33,  $p<0,0477$ ; II група КСШ 11,27, 95 % ДІ 2,29-55,52,  $p=0,0029$ ),
- ургентний кесарів розтин (I група КСШ 5,27, 95 % ДІ 1,01-27,33,  $p<0,0477$ ; II група КСШ 6,21, 95 % ДІ 1,21-31,77,  $p=0,0282$ ).

2) Екстрагенітальна патологія та акушерсько-гінекологічний анамнез матері:

- анемія у матері (I група, КСШ 6,21, 95 % ДІ 1,21-31,77,  $p=0,0282$ )
- захворювання серцево-судинної системи (I група КСШ 39,87, 95 % ДІ 7,69-206,72,  $p<0,0001$ ; II група КСШ 18,96, 95 % ДІ 3,81-94,35,  $p=0,0003$ ),
- захворювання сечовидільної системи (I група КСШ 17,36, 95 % ДІ 2,07-145,61,  $p=0,0085$ ).

Узагальнення отриманих даних щодо клінічної характеристики та акушерсько-гінекологічного анамнезу надає змогу стверджувати, що ускладнений перебіг пологів та обтяженість екстрагенітальною патологією у матерів, зокрема наявність патології серцево-судинної та сечовидільної систем, чинять значний вплив на ризик розвитку важкої дисфункції нирок у ПНД. Аналізуючи спектр основної перинатальної патології у новонароджених, варто зазначити, що домінуючою за нашими даними була патологія ДС та ЦНС. У значній кількості випадків у I групі мав місце розвиток СПОН, при цьому слід зазначити, що важка ренальна дисфункція могла бути як вагомою патогенетичною ланкою основного захворювання, так і незалежним клінічним синдромом, обумовлюючи значну важкість стану новонародженого.

У ході дослідження було проаналізовано панель уринарних та плазмових біомаркерів ураження нирок, зокрема, для встановлення зв'язку між ними та заявленими наслідками – ризиком розвитку важкої ренальної дисфункції та ГПН. З метою визначення чутливості та специфічності найбільш перспективних, як свідчать дані літератури, біомаркерів (цистатіну С (ЦисС), альфа-1-мікроглобуліну (А1МГ), бета-2-мікроглобуліну (Б2МГ), мікроальбуміну сечі (МА)) було використане програмне забезпечення MedCalc Software (Version 16.1) та проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристикних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ, Sensitivity).

Цистатін С – низькомолекулярний протеїн з групи інгібіторів тіолових протеаз, з молекулярною масою 13кДа, що екскретується всіма клітинами людського організму, реабсорбується та підлягає катаболізму у проксимальних ниркових каналцях, тому за умов інтактних нирок у сечі можна виділити лише слідові концентрації даного протеїну [18]. Виділено 2 основних фракції даного білку: уринарну, що відображає тубулярну дисфункцію, та плазмову, зміни рівня якої є ви-

соко чутливими до швидкості клубочкової фільтрації [19]. Цистатін С не проходить через плацентарний бар'єр, а отже не залежить від рівня даного протеїну у плазмі крові матері. Рівні цистатіну С є варіабельними залежно від ГВ, ваги при народженні, наявності супутньої перинатальної патології та незалежно асоціюються з підвищеним ризиком смертності пацієнтів у ВІГН [20,21].

Як свідчать дані літератури, зростання рівня цистатіну С у плазмі крові дозволяє прогнозувати розвиток ГПН за 24-48 год. до появи діагностично значимого зростання рівня креатиніну, а отже надає змогу верифікувати доклінічне ушкодження нирок без елевачії креатиніну [22]. Це обумовлене позаклітинним розподілом цистатіну С на відміну від того, що креатинін плазми розподіляється у внутрішньому середовищі всього організму, а отже при зниженні ШКФ зростання рівня цистатіну С відмічається швидше. Важливо зазначити, що рівень цистатіну С зазнає суттєвих змін лише після досягнення 40 тижнів постконцептуального віку завдяки постійному «рекрутингу» нових нефронів, хоча чисельні дослідження доводять, що саме передчасне народження дітей «перериває» патогістологічні та патофізіологічні шляхи постнатального онтогенезу нирок [23,24].

Результати досліджень описують обернено пропорційну кореляцію між рівнем плазмового цистатіну С та ГВ при народженні, але не щодо постконцептуального віку. Зокрема, суттєво вищі значення як плазмової, так і уринарної фракції цистатіну С спостерігаються у групах недоношених новонароджених з ЕМНТ та ДНМТ, що мають важку перинатальну патологію [23,24], окрім того рівень цистатіну С у плазмі або сечі обернено пропорційний об'єму нирок і відображає стан нефрогенезу [25].

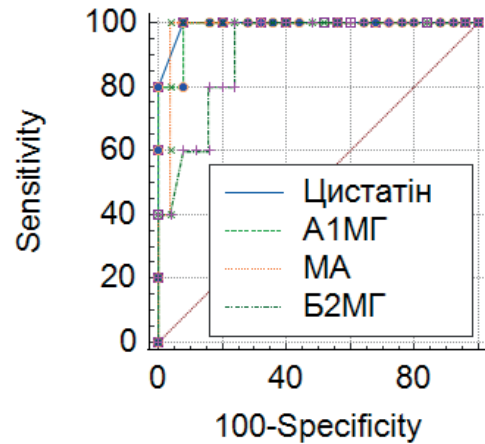
Альфа-1-мікроглобулін є низькомолекулярним глікопротеїном з масою 27 кДа, який реабсорбується клітинами ниркових каналців, належить до групи протеїнів, що зв'язують гем та вільні радикали та володіє протекторними властивостями, зокрема щодо мітохондрій [26, 27]. У випадку тубулярної дисфункції рівні альфа-1-мікроглобуліну у сечі зростають, зокрема передчасно народжені діти мають підвищену екскрецію даного білку із сечею, що за даними літератури, обернено корелює до ГВ. Беручи до уваги залучення альфа-1-мікроглобуліну в балансування реакцій системи антиоксидантного захисту, зростання даного показника може опосередковано свідчити про напруженість каскаду біохімічних реакцій, пов'язаних з патологічним окислювальним стресом, на фоні передчасного народження та перерваного нефрогенезу [28,29].

Бета-2-мікроглобулін є низькомолекулярним протеїном (11,8 Да), що утворює легкий ланцюг головного комплексу гістосумісності I класу, знаходиться на поверхні клітинної мембрани всіх ядромісних клітин, за умов інтактних нирок підлягає практично повній реабсорбції та катаболізується у каналцях [30-31]. Даний білок не проходить через плаценту, як свідчать дані літератури, концентрація має обернено пропорційну кореляцію щодо ГВ. Рівень бета-2-мікроглобуліну є чутливим індикатором тубулярної дисфункції у новонароджених, що перенесли асфіксію помірного або важкого ступеню [30-32]. За даними літератури, рівні бета-2-мікроглобуліну є істотно вищими у передчасно

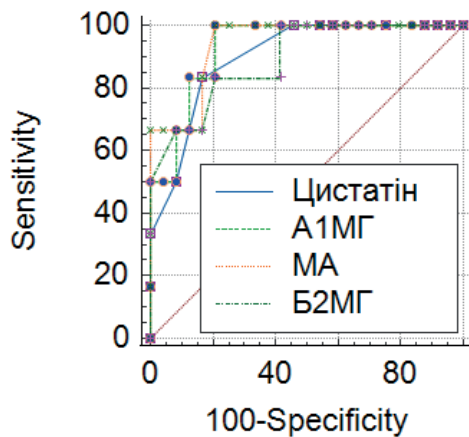
народжених дітей порівняно з доношеними новонародженими та поступово зменшуються зі зростанням постконцептуального віку дитини [30-32]. Це можна обґрунтувати не лише механізмами тубулярної диференціації, які активно проходять впродовж неонатального періоду, але й врівноваженням процесів системи антиоксидантного захисту, оскільки бета-2-мікроглобулін частково репрезентує ступінь вираженості прозапальних змін в оргнізмі ПНД внаслідок гіпоксичного стресу [30-32].

Мікроальбумінурія [30-32] за механізмом виникнення передуює протеїнурії, оскільки за умов незрілих гломерул та/або їх пошкодження спостерігається стійка екскреція низькомолекулярних протеїнів. Зменшення площі фільтраційної поверхні у незрілих нирках зі зменшеною кількістю нефронів призводить до зниження ниркової функції (теорія гіперфільтрації Бреннера). Саме мікроальбумінурія передуює зниженню клубочкової фільтрації (ШКФ), а результати деяких досліджень продемонстрували, що у передчасно народжених дітей мікроальбумінурія та у подальшому протеїнурія асоціюють із втратою подоцитів, які забезпечують механізми ультрафільтрації. Доведено, що стійка мікроальбумінурія слугує предиктором перманентної дисфункції нирок, особливо за умов розвитку хронічної хвороби нирок [30-32].

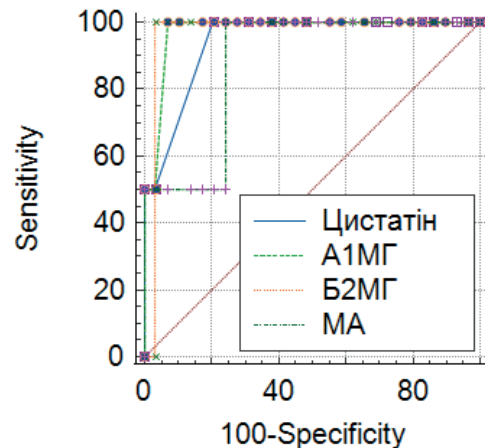
РОС-криві вище наведених біомаркерів, а також дані їх чутливості та специфічності у новонароджених груп дослідження наведено на діаграмах 1-3 та таблицях 2-4.



Діаграма 1. Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених I групи дослідження



Діаграма 2. Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених II групи дослідження



Діаграма 3. Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених III групи дослідження

Таблиця 2

Аналіз ROC- кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених I групи дослідження

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ
ЦисС, мг/л	0,992	0,00973	<0,0001	0,870-1,000
МА, мг/л	0,976	0,0259	<0,0001	0,843-1,000
A1МГ, мг/л	0,984	0,0195	<0,0001	0,856-1,000
Б2МГ, мг/л	0,908	0,0596	<0,0001	0,745-0,982

Таблиця 3

Аналіз ROC- кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених II групи дослідження

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ
ЦисС, мг/л	0,899	0,0601	<0,0001	0,734-0,979
МА, мг/л	0,941	0,0455	<0,0001	0,790-0,994
A1МГ, мг/л	0,931	0,0473	<0,0001	0,775-0,991
Б2МГ, мг/л	0,892	0,0748	<0,0001	0,725-0,975

## Аналіз ROC- кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених III групи дослідження

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ
ЦисС, мг/л	0,940	0,0648	<0,0001	0,792-0,993
МА, мг/л	0,879	0,127	0,0029	0,712-0,968
A1МГ, мг/л	0,974	0,0321	<0,0001	0,843-1,000
Б2МГ, мг/л	0,966	0,0345	<0,0001	0,830-0,999

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих у новонароджених груп дослідження можна зазначити, що дані біомаркери є високо чутливими та специфічними не лише щодо виявлення ймовірної дисфункції нирок, але і щодо формування групи ризику – у ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості, котрі мають ризик розвитку важкої дисфункції нирок. Так, рівень цистатіну С у умовно здорових ПНД (III група дослідження) за нашими даними склав  $0,73 \pm 0,03$  мг/л; у ПНД, що мали перинатальну патологію середньої важкості (II групи) –  $0,98 \pm 0,04$  мг/л; у ПНД з важкою перинатальною патологією (I група) –  $1,06 \pm 0,04$  мг/л. Аналіз результатів рівня цистатіну С у плазмі крові новонароджених дітей груп дослідження продемонстрував, що найвищі значення рівня цистатіну С у плазмі крові спостерігалися у I групі новонароджених ( $p < 0,0001$ ) з важкою перинатальною патологією, а також рівні цистатіну С були статистично значимо вищими у II групі дослідження порівняно з контролем, а також при порівнянні груп між собою ( $p_{III-II} < 0,0001$ ,  $p_{I-III} < 0,0001$ ,  $p_{II-III} < 0,0001$ ), що не лише відображає порушення механізмів клубочкової фільтрації на фоні вираженої морфо-функціональної незрілості, але й може свідчити про субклінічну дисфункцію важкого ступеня на фоні комбінованої перинатальної патології у критично хворих ПНД.

Аналіз рівнів бета-2-мікроглобуліну у ПНД груп дослідження продемонстрував обернено пропорційну кореляцію рівнів даного маркера щодо ГВ із найвищими значеннями у I групі ( $p < 0,0001$ ) порівняно з контролем. Таким чином, у рівень Б2МГ у умовно здорових ПНД (III група дослідження) склав  $1,43 \pm 0,07$  мг/л, у II групі ПНД, що мали перинатальну середнього ступеня важкості –  $1,86 \pm 0,08$  мг/л, у ПНД з важкою перинатальною патологією (I група) –  $3,85 \pm 0,18$  мг/л ( $p_{III-II} < 0,0001$ ,  $p_{I-III} < 0,0001$ ,  $p_{II-III} < 0,0001$ ), що відображає не лише ступінь вираженості тубулярної дисфункції, але й дозволяє певною мірою говорити про ступінь гіпоксичного ушкодження нирок.

Аналіз рівнів альфа-1-мікроглобуліну у передчасно народжених дітей груп дослідження продемонстрував обернено пропорційну кореляцію рівнів даного маркера щодо ГВ із найвищими значеннями у I групі ( $p < 0,0001$ ). Рівень А1МГ у контрольній групі (III група дослідження) склав  $8,64 \pm 0,40$  мг/л, у II групі ПНД, що мали перинатальну середнього ступеня важкості ступеня тяжкості –  $11,79 \pm 0,27$  мг/л, у ПНД з важкою перинатальною патологією (I група) –  $15,43 \pm 0,54$  мг/л ( $p_{III-II} < 0,0001$ ,  $p_{I-III} < 0,0001$ ,  $p_{II-III} < 0,0001$ ). При порівнянні груп між собою за важкістю стану також виявлено статистично значимі відмінності між I групою та II групою ( $p < 0,0001$ ). Це також може свідчити про

те, що «пізні» передчасно народженні діти з погляду на становлення механізмів постнатальної адаптації нирок з анатомо-фізіологічної точки зору нагадують «умовно зрілі» нирки у новонароджених у терміні 37 тижнів та більше.

Аналіз рівнів мікроальбумінурії у ПНД груп дослідження продемонстрував, що найвищі значення спостерігалися у новонароджених I групи ( $p < 0,0001$ ), які мали важкі форми перинатальної патології, а також був статистично значимо вищий у дітей II групи спостереження порівняно з контролем. Рівень МА у контрольній групі (III група дослідження) склав  $5,08 \pm 0,21$  мг/л, у II групі ПНД, що мали перинатальну середнього ступеня важкості –  $8,20 \pm 0,23$  мг/л, у ПНД з важкою перинатальною патологією (I група) –  $14,89 \pm 0,41$  мг/л ( $p_{III-II} < 0,0001$ ,  $p_{I-III} < 0,0001$ ,  $p_{II-III} < 0,0001$ ), що демонструє не лише обернену кореляцію щодо ГВ та маси, але в кореляції із показником загального білку у сечі демонструє, що при інтерпретації загального аналізу сечі явна протеїнурія мала місце лише серед новонароджених з перинатальною патологією важкого ступеню у критично хворих передчасно народжених дітей, у той час як мікроальбумінурія у терміні 34–36 тижнів здебільшого залишалася прихованою і за наявності супутньої перинатальної патології може свідчити про доклінічну тубулярну дисфункцію помірною ступеню.

Отже, на розвиток дисфункції нирок у ПНД груп дослідження впливає комплекс факторів, що в асоціації з перинатальною патологією середнього або важкого ступеню може спричиняти розвиток дисфункції нирок, у тому числі, з виникненням найбільш загрозливого патологічного синдрому – гострого пошкодження нирок. Однак даний стан є потенційно оборотним за умови своєчасного раннього прогнозування з відповідним формуванням груп ризику розвитку дисфункції нирок у ПНД, у тому числі, із застосуванням малоінвазивних, високочутливих та специфічних біомаркерів ниркового ураження, а також певною мірою удосконалити диференційно-діагностичні підходи щодо визначення ступеню тяжкості порушень.

### Висновки.

1. В основі розвитку дисфункції сечовидільної системи важкого та середнього ступеню у передчасно народжених дітей за наявності перинатальної патології полягає мультифакторність етіологічних факторів та значний об'єм потенційно нефроагресивних інтервенцій, що спрямовані на підтримку життєдіяльності та забезпечення адаптації організму до умов позаутробного життя.

2. Диференційна діагностика дисфункції сечовидільної системи за допомогою рутинних методів,



з урахуванням значної частоти полісистемної невідповідності у критично хворих передчасно народжених дітей з комбінованою перинатальною патологією, є значно утрудненою в контексті діагностики ізольованого синдрому на тлі морфо-функціональної незрілості організму.

3. Визначення сучасних перспективних біомаркерів ураження сечовидільної системи у передчасно народжених дітей становить головну проблему неонатальної нефрології, оскільки пошук групи ідеальних біомаркерів суттєво лімітований внаслідок фізіологічних особливостей організму даної педіатричної когорти.

**Перспективи подальших досліджень.** Значна різноманітність літературних даних обумовлена відсут-

ністю широких мультицентрових досліджень, хоча за останні роки увага науковців та провідних клініцистів прикута до пошуку нових уніфікованих стратегій прогнозування та диференційної діагностики з метою охоплення проблеми на доклінічному етапі розвитку патології. Це створює необхідність подальшого поглибленого вивчення основних механізмів патогенезу дисфункції нирок з урахуванням гестаційного віку новонароджених в асоціації з перинатальною патологією.

**Конфлікт інтересів.** Фактичний та потенціальний конфлікт інтересів щодо даної публікації відсутній.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### Література:

1. Al-Mouqdad MM, Huseynova R, Khalil TM, Asfour YS, Asfour SS. Relationship between intraventricular hemorrhage and acute kidney injury in premature infants and its effect on neonatal mortality. *Sci Rep.* 2021, 24;11(1):13262. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92746-3>
2. Саврун Т., Кочерга З., Чеботун ТВ, Биковська ОА, Кислов ЮО. Дослідження гострого ураження нирок у передчасно народжених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. 2017; 4(62): 71-76. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76>
3. Фрунза АВ. Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: перинатальні чинники ризику. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2019;2 (32):45-52. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.7>
4. Phrunza A, Hodovanets Y, Babintseva A, Kovtyuk N, Makarova O. Laboratory Diagnostic Criteria of Renal Impairment in Premature Newborns with Severe Perinatal Pathology. International Conference on Innovations in Science and Education. *Proceeding of CBU in Medicine.* 2021;1: 12-17. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.91>
5. Годованець Ю, Фрунза А. Предиктори та клініко-параклінічні особливості порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023; 13 (4(50)):40-48. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5>
6. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, Wang YC, Lien R. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187764>
7. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017, 32(1):59-69. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3446-x>
8. Gallo D, de Bijl-Marcus KA, Alderliesten T, Lilien M, Groenendaal F. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. *Neonatology.* 2021;118(2):174-179. <https://doi.org/10.1159/000513666>
9. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res.* 2022, 91(1):44-55. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01452-3>
10. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, Ploeg RJ, Leuvenink HGD. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med.* 2020, 17;9(1):253. <https://doi.org/10.3390/jcm9010253>
11. Selewski DT, Akcan-Arikan A, Bonachea EM, Gist KM, Goldstein SL, Hanna M, Joseph C, Mahan JD, Nada A, Nathan AT, Reidy K, Staples A, Wintermark P, Boohaker LJ, Griffin R, Askenazi DJ, Guillet R; Neonatal Kidney Collaborative. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res.* 201, 85(1):79-85. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0183-9>
12. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, Kent AL, Abitbol CL, Ambalavanan N, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Selewski DT, Harer MW; Neonatal Kidney Collaborative Board. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2021, 148(5): e2021051220. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051220>
13. Xu X, Nie S, Xu H, Liu B, Weng J, Chen C, Liu H, Yang Q, Li H, Kong Y, Li G, Wan Q, Zha Y, Hu Y, Xu G, Shi Y, Zhou Y, Su G, Tang Y, Li Y, Su L, Chen R, Cao Y, Gao P, Zhou S, Zhang X, Luo F, Xu R, Gao Q, Hou FF. Detecting Neonatal AKI by Serum Cystatin C. *J Am Soc Nephrol.* 2023, 1;34(7):1253-1263. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000125>
14. Sokou R, Tritzali M, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Ioakeimidis G, Lampridou M, Parastatidou S, Iacovidou N, Kokoris S, Nikolopoulos GK, Kopterides P, Bonovas S, & Tsantes A. Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry. *Diagnostics.* 2021, 11(11), 1955. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955>
15. Richardson, D K, Corcoran JD, Escobar, GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of pediatrics.* 2001, 138(1), 92-100. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.109608>
16. Cetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *American journal of critical care: an official publication, American Association of Critical-Care Nurses.* 2012, 21(5), 328-337. <https://doi.org/10.4037/ajcc2012312>
17. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012, 2:1-138. <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
18. Capelli I, Vitali F, Zappulo F, Martini S, Donadei C, Cappuccilli M, Leonardi L, Girardi A, Aiello V, Galletti S, Faldella G, Poluzzi E, DE Ponti F, Gaetano M. Biomarkers of Kidney Injury in Very-low-birth-weight Preterm Infants: Influence of Maternal and Neonatal Factors. *In Vivo.* 2020, 34(3):1333-1339. <https://doi.org/10.21873/invivo.11910>

19. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, Pan J, Li X, Wang J, Li Y. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care*. 2018, 10;22(1):256. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2193-8>
20. Yang Y, Wu Y, Pan JJ, Cheng R. Change of cystatin C values in preterm infants with asphyxia-From two centers of China. *J Clin Lab Anal*. 2017, 31(5): e22070. <https://doi.org/10.1002/jcla.22070>
21. Correa LP, Marzano ACS, Silva Filha R, Magalhães RC, Simoes-E-Silva AC. Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72h and 3weeks of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2021, 97(5):508-513. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.11.006>
22. Salem F, Johnson TN, Hodgkinson ABJ, Ogungbenro K and Rostami-Hodjegan A. Does «Birth» as an Event Impact Maturation Trajectory of Renal Clearance via Glomerular Filtration? Reexamining Data in Preterm and Full-Term Neonates by Avoiding the Creatinine Bias. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 61: 159-171 <https://doi.org/10.1002/jcph.1725>
23. Filler G, Ferris MED. Discrepant changes of urinary cystatin C and other urinary biomarkers in preterm neonates. *J Pediatr*. 2021, 97(5):473-475. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.02.002>
24. Kandasamy Y, Rudd D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function in young infants? A longitudinal cohort study. *Acta Paediatr*. 2021, 110(4):1341-1345. <https://doi.org/10.1111/apa.15538>
25. Barbati A, Aisa MC, Cappuccini B, Zamarrá M, Gerli S, Di Renzo GC. Urinary Cystatin-C, a marker to assess and monitor neonatal kidney maturation and function: validation in twins. *Pediatr Res*. 2021, 89(4):932-939. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0965-8>
26. Levin-Schwartz Y, Curtin P, Svensson K, Fernandez NF, Kim-Schulze S, Hair GM, Flores D, Pantic I, Tamayo-Ortiz M, Luisa Pizano-Zárate M, Gennings C, Satlin LM, Baccarelli AA, Tellez-Rojo MM, Wright RO, Sanders AP. Length of gestation and birth weight are associated with indices of combined kidney biomarkers in early childhood. *PLoS One*. 2019, 31;14(12): e0227219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227219>
27. Romantsik O, Agyemang AA, Sveinsdóttir S, Rutardóttir S, Holmqvist B, Cinthio M, Mörgelin M, Gumus G, Karlsson H, Hansson SR, Åkerström B, Ley D, Gram M. The heme and radical scavenger  $\alpha$ 1-microglobulin (A1M) confers early protection of the immature brain following preterm intraventricular hemorrhage. *J Neuroinflammation*. 2019, 7;16(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1486-4>
28. Hansson M, Gustafsson R, Jacquet C, Chebaane N, Satchell S, Thunberg T, Ahlm C, Fors Connolly AM. Cystatin C and  $\alpha$ -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Pathogens*. 2020, 18;9(8):666. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080666>
29. Van den Eynde J, Salaets T, Louw JJ, Herman J, Breysen L, Vlasselaers D, Desmet L, Meys B, Budts W, Gewillig M, Mekahli D. Persistent Markers of Kidney Injury in Children Who Developed Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2022, 5;11(7): e024266. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.024266>
30. Batista Muñoz A, Hadley S, Iriando Sanz M, Agut Quijano T, Camprubí Camprubí M. Role of beta-2-microglobulin as a biomarker in very preterm and extremely preterm infants with CNS inflammation. *PLoS One*. 2019, 7;14(5): e0216498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216498>
31. Nagai S, Fujioka K, Minamikawa S, Nozu K, Iijima K. Bilateral Renal Hypoplasia with High  $\beta$ 2-Microglobulinuria in the Neonatal Period. *Kobe J Med Sci*. 2021, 2;67(1): E34-E37.
32. Levin-Schwartz Y, Curtin P, Svensson K, Fernandez NF, Kim-Schulze S, Hair GM, Flores D, Pantic I, Tamayo-Ortiz M, Luisa Pizano-Zárate M, Gennings C, Satlin LM, Baccarelli AA, Tellez-Rojo MM, Wright RO, Sanders AP. Length of gestation and birth weight are associated with indices of combined kidney biomarkers in early childhood. *PLoS One*. 2019, 31;14(12): e0227219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227219>

## KIDNEY DYSFUNCTION IN PREMATURE CHILDREN WITH PERINATAL PATHOLOGY: RISK FACTORS, SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF LABORATORY MARKERS OF INJURY

*A. V. Frunza, Yu. D. Hodovanets,*

**Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine  
(Chernivtsi, Ukraine)**

### Summary.

The main burden of neonatal morbidity in critically ill preterm infants, despite significant achievements and rapid development of care technologies, is most often associated with neonatal sepsis, perinatal asphyxia and the development of multiple organ failure syndrome. As a component of this syndrome, newborns with combined perinatal pathology in the early neonatal period manifest severe renal dysfunction up to acute kidney injury, which is closely correlated with increased mortality. The incidence of acute kidney injury in critically ill preterm infants varies widely, ranging from 25 to 77 % according to different neonatal data. A major problem in the field of neonatal nephrology is the lack of uniform approaches for the diagnosis of moderate and severe renal dysfunction at the subclinical stage, which would allow the timely formation of risk groups and the optimization of interventional strategies.

**Aim of the study.** To analyze the data on clinical characteristics, risk factors, and results of additional paraclinical examinations in preterm infants with gestational age of 34-36/6 weeks who had severe and moderate perinatal pathology during the early neonatal period.

**Material and methods.** A comprehensive study of 91 premature infants with moderate and severe perinatal pathology was conducted, of which group I consisted of 30 children with severe perinatal pathology at 34-36/6 weeks' gestation, group II – 30 children with moderate perinatal pathology at 34-36/6 weeks' gestation; group III (control) consisted of 31 conditionally healthy premature infants at 34-36/6 weeks' gestation.

The diagnosis of acute kidney injury in neonates in the comparison groups was made according to the International Criteria for Kidney Disease: Improving Global Outcomes as modified by J. G. Jetton and D. J. Askenazi (2015). The international scale Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score was used to assess the severity of multiorgan dysfunction in perinatal pathology. The effectiveness of therapeutic interventions was assessed using the international scale Neonatal Therapeutic Intervention Scoring Scale, and the severity of the patient's condition in dynamics was assessed using the neonatal scale Score for Neonatal Acute Physiology.

### Methods of laboratory research.

The study of the biochemical spectrum of urine in children of the observation groups, in particular, the determination of the level of markers of kidney damage – alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, microalbumin, cystatin C was carried out on the basis of the

problematic research laboratory of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine using the automatic analyzer «ACCENT-200» and «ACCENT-200 II CEN». Urine was collected on the 3rd day of life (between 48-72 hours of life), in sterile disposable containers, in the amount of at least 5 ml. At the same time, a blood sample for cystatin C determination was taken in the amount of 0.5-1.0 ml, in accordance with the rules of asepsis and antiseptics in disposable sterile tubes. A turbidimensional immunoassay was used to determine the concentration of cystatin C and urinary microalbumin. Determination of alpha-1-microglobulin was performed using an ACCENT-200 automated analyzer by measuring agglutination by change in absorbance (572 nm), with actual concentration determined by interpolation from a calibration curve constructed using calibrators of known concentration. The concentration of beta-2-microglobulin in urine was determined by the method of competitive chemiluminescence analysis.

The studies were conducted in accordance with the basic provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Research Involving Human Subjects (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of July 12, 2012).

Statistical analysis of the results was performed using Statistica 10 software (StatSoft Inc., USA, 2010), MedCalc software (version 16.1) with calculation of chi-squared, odds ratio (OR), 95 % confidence interval (CI), statistically significant differences between the study groups were considered at a value of  $p < 0.005$ . Receiver operating characteristic (ROC) curves, area under ROC (AUROC), sensitivity (SN), and specificity (SP) were analyzed using MedCalc software (version 16.1).

The research work was carried out within the framework of research of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research project «Improvement of directions of prognostication, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamnestic observation and rehabilitation» (State registration number O115U002768, term of implementation 2015-2019); Research project «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration number O122U002245, term of implementation 2020-2024).

**Study results.** The data obtained showed statistically significant associations between the risk of severe renal dysfunction and a number of antenatal and postnatal factors that adversely affect the course of the early neonatal period. These included fetal distress during pregnancy and delivery, emergency cesarean section, risk of spontaneous abortion and preterm birth, and impaired fetal-placental blood flow. Statistically significant associations with the development of moderate and severe renal dysfunction are associated with a burdened history of maternal extragenital pathology, namely cardiovascular, urinary system, and anemia ( $p < 0.005$ ). The structure of perinatal pathology in preterm infants is often combined and difficult to diagnose. A significant proportion of newborns had clinical manifestations of multiple organ failure syndrome, including signs of renal dysfunction. Therefore, it is expedient to study a set of the latest potential biomarkers of renal dysfunction, such as cystatin C, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin and microalbumin, in order to create an appropriate prognostic model and timely form risk groups among this category of children.

**Conclusions.** The basis for the development of moderate and severe renal dysfunction in premature infants with perinatal pathology is polyetiology against the background of morphological and functional immaturity of the body, which has a clear relationship with gestational age and birth weight. The compensatory and adaptive properties of the «immature» kidneys at birth are limited, which, in the presence of combined pathology, plays a significant role in shaping the severity of the course of the disease. Early prognosis and diagnosis of renal dysfunction in the early stages of its development makes it possible to improve the quality and effectiveness of medical care and improve treatment outcomes.

**Key words:** Children; Preterm Infants; Acute Kidney Injury; Risk Factors; Clinical Characteristics; Laboratory Diagnostics.

#### Контактна інформація:

**Фрунза Аліна Владиславівна** – аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** frunzaalina@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/AAY-1624-2021>

**Годованець Юлія Дмитрівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** yul.godovanets@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

#### Contact Information:

**Alina Frunza** – Postgraduate student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** frunzaalina@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/AAY-1624-2021>

**Yuliya Hodovanets** – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** yul.godovanets@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

Надійшло до редакції 23.12.2023 р.  
Підписано до друку 10. 02.2024 р.

