

УДК 616.61:616.36]-036.1-008.6-042.75-07-053.31/32
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.5

Оболонська О. Ю., Вакуленко Л. І.

Дніпровський державний медичний університет
(м. Дніпро, Україна)

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК І ПЕЧІНКИ В РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Резюме

Гостре ураження нирок та гостра печінкова недостатність є поширеними й потенційно небезпечними ускладненнями у новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Потребують аналізу дані щодо шкідливого впливу гострого ураження нирок на функцію печінки та розвиток гострої печінкової недостатності у недоношених новонароджених, особливо з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою.

Мета. Аналіз факторів ризику та частоти ураження печінки у недоношених новонароджених, які мали гостре ураження нирок у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали і методи дослідження. У ході дослідження проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 74 недоношених новонароджених дітей, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених. До обстежуваних пацієнтів застосовано комплекс загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних методів, а також визначення рівня біомаркеру – ліпокалін-2, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) в сечі, статичний аналіз. Проведений розподіл хворих залежно від розвитку гострого ураження нирок, діагностика та стратифікація ступеня тяжкості якого виконувалась за критеріями неонатальної модифікації KDIGO. Гостру печінкову недостатність діагностували згідно з рекомендацією Pediatric Acute Liver Failure Study Group: протромбіновий час ≥ 20 секунд після введення вітаміну К або значення показника Міжнародного нормалізованого співвідношення ≥ 2 (Од). Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, Наказ МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.). Статистична обробка результатів проведена з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати. Гостре ураження нирок виявлено у 36,5% обстежених недоношених дітей загалом і в 61,9% дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. Ознаки гострої печінкової недостатності найчастіше виявлялись на 5 добу і складали 79,3% дітей з гострим ураженням нирок, втричі частіше ($p < 0,05$) при його тяжкому перебігу і в 4,2 рази частіше, ніж за дітей без ознак гострого ураження нирок ($p < 0,05$). При кореляційному аналізі рівень креатиніну крові на 3-ю та 10-у добу прямо залежав від розвитку гострої печінкової недостатності ($r = 0,496$, $p < 0,05$ і $r = 0,456$, $p < 0,05$, відповідно). А розвиток гострої печінкової недостатності підсилював тяжкість гострого ураження нирок в 3,4 рази ($p < 0,05$). Підвищення рівня білірубіну до цифр, які свідчили про потребу фототерапії, прямо корелювало з розвитком гострого ураження нирок ($r = 0,544$, $p < 0,05$). Епізоди гіпоглікемії та потреба в додатковій її корекції прямо корелювали з тяжкістю гострого ураження нирок та його тривалістю ($r = 0,349$, $p < 0,05$ і $r = 0,556$, $p < 0,05$, відповідно). Крім того, діти мали також схильність до лактатацидозу у 78%. Діагностична здатність NGAL сечі щодо гострого ураження нирок у недоношених дітей склала $229,7 \pm 94,82$ (208,5; 176-297,3). При концентрації NGAL в сечі, що дорівнювала $249,0 \pm 113,27$ (210; 185,5-302) шанси щодо розвитку гострої печінкової недостатності у дітей збільшувались у три рази ($p < 0,05$). Підвищення рівня NGAL у сечі було незалежним прогностичним фактором 28-денної смертності. Всі 6 дітей з рівнем NGAL сечі вище 250 мкг/л, на жаль, мали тяжке гостре ураження нирок та ознаки гострої печінкової недостатності і загинули в неонатальному періоді. Аналіз перинатального анамнезу обстежених недоношених дітей виявив статистично значущий зв'язок щодо гострим ураженням нирок та гострою печінковою недостатністю у тих дітей, матері яких мали захворювання нирок в анамнезі, хронічні вогнища інфекції, хоріоамніоніт.

Висновки. Гостре ураження нирок виявлено у 36,5% обстежених недоношених дітей загалом і у 61,9% дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. Ознаки гострої печінкової недостатності найчастіше виявлялись на 5 добу і складали 79,3% дітей з гострим ураженням нирок, що було втричі частіше при його тяжкому перебігу і в 4,2 рази частіше в порівнянні з дітьми без ознак гострого ураження нирок.

Розуміння впливу ниркової недостатності на функцію печінки може допомогти вирішити проблеми ранньої діагностики, управління та профілактики гострої печінкової недостатності. Належне спостереження нефролога та гематолога, а також ідентифікація ранніх проявів патологічних станів за допомогою біомаркерів є необхідними для запобігання ускладнень, спричинених складним і потенційно небезпечним порочним колом нирково-печінкової взаємодії.

Ключові слова: новонароджені; недоношені новонароджені; жовтяниця; клініко-лабораторна діагностика; гостре ураження нирок; гостра печінкова недостатність.

Вступ

Гостре ураження нирок (ГУН) та гостра печінкова недостатність (ГПН) є поширеними й потенційно не-

безпечними ускладненнями у новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Літературні огляди та мета-

аналізи показують значні розбіжності в частоті цих станів, що пов'язано з різним складом досліджуваних груп, різним гестаційним віком, різним напрямком відділень [1,2].

У дослідженні J. G. Jetton et al. [3] наводять частоту ГУН від 18% у дітей з дуже малою вагою при народженні, 38% – з асфіксією, до 71% у тих, хто має потребу в екстракорпоральній оксигенації. За даними мультицентрового дослідження, проведеного у 2017 році, частота ГУН у новонароджених складає 29,9% [4], в той час як у недоношених з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою цей показник значно вищий (57,5% дітей) [5].

Ситуація стосовно ГПН наступна: хоча в поодиноких дослідженнях повідомляється, що її частота становить 17/100 000 у всіх вікових групах, проте точна частота розвитку ГПН у новонароджених і дітей не відома. Основою діагностики ГПН, за даними Pediatric Acute Liver Failure Study Group, є наявність коагулопатії після введення вітаміну К. Рівень смертності від ГПН становить до 55-70% [6, 7]. Слід враховувати, що період новонародженості супроводжується значними фізіологічними змінами, які пов'язані з розпадом фетального гемоглобіну, що ускладнює діагностику ГПН.

Нирки та печінка є органами, що, виконуючи різні функції, мають щільний патофізіологічний зв'язок. Наявність ураження печінки значно збільшує рівень смертності та інвалідизації у пацієнтів з будь-якими іншими станами [8, 9]. Формування порочного кола взаємовпливу проходить через нирково-індуковане пошкодження печінки та печінково-індуковане захворювання нирок. Основу взаємних перехресних взаємодій між нирками та печінкою створюють наступні фактори: ішемія, реперфузія, вивільнення прозапальних цитокінів, метаболічний ацидоз, окислювальний стрес і змінена активність ферментів [10-12]. Декілька досліджень показали, що ГУН викликає системне запалення слабого ступеня. Запальні цитокіни, що вивільняються при ГУН [IL-6, IL-17A та фактор некрозу пухлини-альфа (TNF-α)], призводять до окислювального стресу, підвищення проникності судин печінки та ендотеліальної дисфункції, що, в свою чергу, призводить до міграції імунних клітин та ініціації запальної відповіді в клітинах печінки і запускає гепатоцелюлярний некроз, апоптоз і жирову дегенерацію. Поєднання захворювань нирок і печінки визначає рівень виживаності і тісно корелює з необхідністю раннього втручання і лікування виявлених дисфункцій органів [13-15].

Мета. Аналіз факторів ризику та частоти ураження печінки у недоношених новонароджених, які мали

гостре ураження нирок у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 74 недоношених новонароджених дітей, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених.

До обстежуваних пацієнтів застосовано комплекс загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних методів, а також визначення рівня біомаркеру – ліпокалін-2, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) в сечі (ELISA Kit,96), морфологічне дослідження, статичний аналіз.

Проведений розподіл хворих залежно від розвитку ГУН, діагностика та стратифікація ступеня тяжкості якого виконувалась за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [4]. ГПН діагностували згідно з рекомендаціями Pediatric Acute Liver Failure Study Group: протромбіновий час ≥ 20 секунд після введення вітаміну К або значення показника Міжнародного нормалізованого співвідношення ≥ 2 Од [16].

Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, Наказ МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.).

Статистична обробка результатів проведена з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

Дослідження виконані у межах НДР кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету на тему: «Діагностика та лікування ураження нирок у дітей із соматичними захворюваннями», Державний реєстраційний номер: 0124U000052, термін виконання 2024-2027 рр.

Результати та їх обговорення

Всі діти надійшли у відділення на першу добу після народження. Гестаційний вік обстежених складав $32,6 \pm 1,93$, середня вага – $2037,8 \pm 552,60$.

Відсотки основних діагнозів на першу добу надходження наведено на рисунку 1. Вроджених захворювань печінки у жодного пацієнта зареєстровано не було.

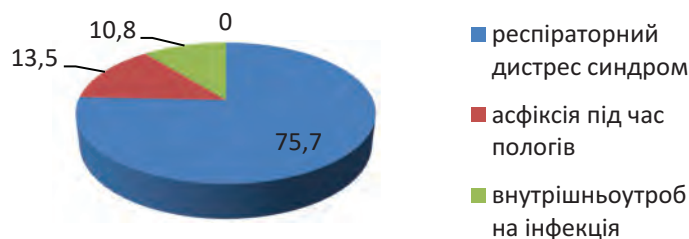


Рис. 1. Основні діагнози у обстежених дітей у %.

У 40 дітей відмічалася гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП), у 17 – відкрита артеріальна протока без гемодинамічної значущості (ВАП), у такій ж кількості, в 17 дітей протока була закритою на момент дослідження.

ГУН на третю добу життя діагностовано у 27 (36,5%) з 74 обстежених, переважно в дітей з ГЗВАП. У цих дітей ГУН виявлено у 57,5% випадків, що в 2,2 рази частіше, ніж у дітей з ВАП без гемодинамічної значущості ($p < 0,05$) і в 4,4 рази частіше, ніж у дітей з закритою артеріальною протокою ($p < 0,007$). Тобто, наявність ГЗВАП була предиктором розвитку ГУН. Встановлений взаємозв'язок між розміром відкритої артеріальної протоки та рівнем сироваткового креатиніну.

При діаметрі протоки понад 2 мм II-III стадія ГУН на п'яту-сьому добу життя спостерігалася у 61,9% хворих, на десяту добу – у 53,4% [5].

При додатковому аналізі ознаки ГПН було виявлено у більшості дітей з ГУН. Ознаки гострої печінкової недостатності найчастіше виявлялися на 5 добу і складали 79,3% дітей з гострим ураженням нирок, втричі частіше ($p < 0,05$) -при його тяжкому перебігу і в 4,2 рази частіше, ніж у дітей без ознак ГУН ($p < 0,05$) (рисунки 2).

Динаміка появи симптомів свідчила про те, що ушкодження нирок було первинним. І це логічно, оскільки пацієнти з проявами вродженого гепатиту були виключені з дослідження.

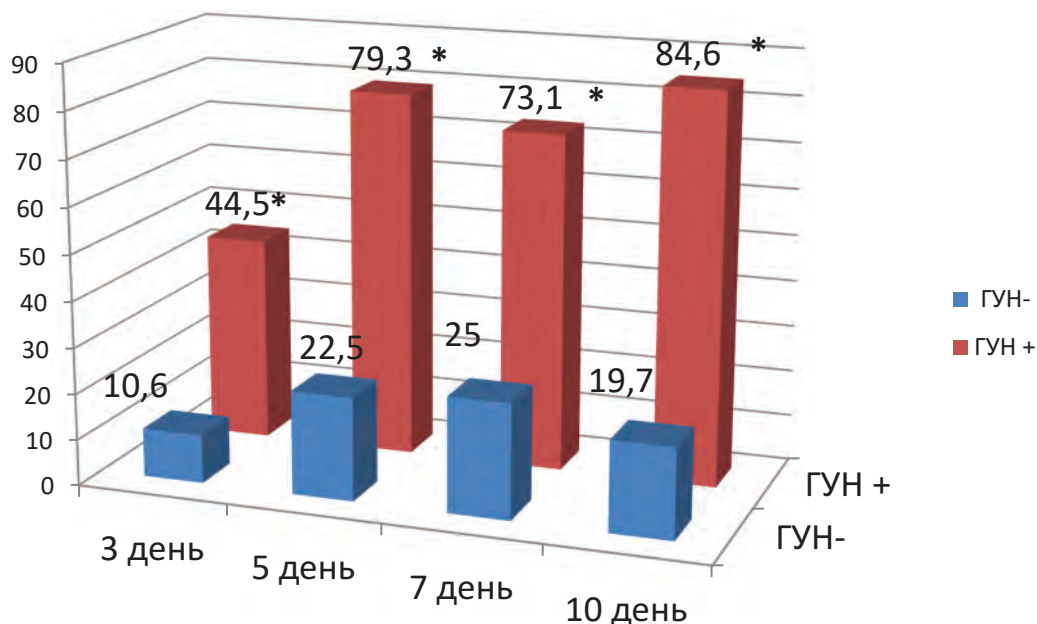


Рис. 2. Наявність гострої печінкової недостатності у обстежених дітей залежно від наявності гострого ураження нирок, %.

Примітка: * – статистично значуща відмінність в порівнянні з наявністю ГУН ($p < 0,05$)

Цікаві, на наш погляд, результати отримані при кореляційному аналізі. Рівень креатиніну крові на 3-ю та 10-у добу прямо залежав від розвитку ГПН ($\rho = 0,496$, $p < 0,05$ і $\rho = 0,456$, $p < 0,05$, відповідно). А розвиток ГПН підсилював тяжкість ГУН в 3,4 рази ($p < 0,05$).

Підвищення рівня білірубину до цифр, які свідчили про потребу фототерапії, прямо корелювало з розвитком ГУН ($\rho = 0,544$, $p < 0,05$). Оскільки недоношені діти, які мають супутні захворювання, розвивають ускладнення при більш низькому рівні білірубину, не існує рівня гіпербілірубінемії, який би вважався безпечним. Ураження печінки будь-якої причини зменшує кількість гепатоцитів і може погіршити поглинання непрямого білірубину з плазми крові та зменшити прямий транспорт і кліренс білірубину через жовчні протоки, а також призводить до зниження синтезу альбуміну [17, 18]. Тому ці діти мали пролонгування жовтяниці новонароджених в середньому на $1,3 \pm 0,2$ тижня. Цей стан потребував додаткового контролю рівня білірубину задля профілактики білірубінової енцефалопатії, однією з ознак якої є затримка розвитку фізіологічних рефлексів (відставання більш ніж на 3 тижні за постконцептуальним віком).

Відомо, що обмін глюкози залежить від стану печінки та нирок, оскільки глікогеногенез відбувається головним чином у печінці і частково – в корковій речовині нирок. Основні ферменти ниркового глікогеногенезу розташовані в проксимальних канальцевих клітинах нирок, тоді як ферменти, відповідальні за гліколіз, часто активні в дистальних канальцевих клітинах [9]. Тому було проаналізовано стан рівня глюкози й потребу в її корекції. Виявлено, що епізоди гіпоглікемії та потреба в додатковій її корекції прямо корелювали з тяжкістю ГУН та його тривалістю ($\rho = 0,349$, $p < 0,05$ і $\rho = 0,556$, $p < 0,05$, відповідно). Крім того, діти мали також схильність до лактацидозу у 78%. В даному випадку важко диференціювати лактацидоз, оскільки він має багатофакторне походження і може бути пов'язаний з гіпоксією або іншими причинами.

Одне дослідження показало, що тіамін (вітамін B1) знижує швидкість гліколізу та збільшує кліренс лактату та виробництво глюкози. Таким чином, тіамін рятує клітинний метаболізм у клітинах проксимальних канальців нирок і знижує рівень смертності у пацієнтів з ГПН, що, можливо, цікаве для подальшого дослідження в новонароджених [19]. Тому в пацієнтів з не-

стійким профілем глюкози та вираженим лактацидозом вважаємо за доцільне підозрювати можливий розвиток ГПН та проводити відповідну діагностику.

У контексті ранньої діагностики ГУН, а також взаємодії нирок і печінки, знайдено роботи стосовно специфічних біомаркерів. Останні служать критичними індикаторами, що полегшують раннє виявлення та оцінку патологічних станів, які вражають як нирки, так і печінку [20]. Діагностична здатність NGAL сечі щодо ГУН у недоношених дітей склала 229,7±94,82 (208,5; 176-297,3). При значенні 249,0±113,27 (210; 185,5-302) у дітей відмічалось триразове збільшення шансів розвитку ГПН ($p<0,05$). Підвищення рівня NGAL у сечі було незалежним прогностичним фактором 28-денної смертності. Усі 6 дітей з рівнем NGAL сечі вище 250 мкг/л, на жаль, мали тяжке ГУН та ознаки ГПН і загинули в неонатальному періоді.

Аналіз перинатального анамнезу обстежених недоношених дітей виявив статистично значущий зв'язок щодо ГУН у тих дітей, матері яких мали захворювання нирок в анамнезі ($p<0,009$), хронічні вогнища інфекції ($p<0,005$), хоріоамніоніт ($p<0,009$), ранній гестоз ($p<0,03$), загрозу переривання вагітності ($p<0,04$). При аналізі пацієнтів з ГПН виявлено схожі дані: найбільший зв'язок виявлено з хоріоамніонітом ($p<0,007$), раннім гестозом ($p<0,04$). Окрім того, ці діти в подальшому мали високий ризик розвитку некротизуючого ентероколіту ($p<0,007$) та внутрішньоплуночкових крововиливів.

Література

- Chirico V, Lacquaniti A, Tripodi F, Conti G, Marseglia L, Monardo P et al. Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors. J Clin Med [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 28];13(12):3446. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11205241/pdf/jcm-13-03446.pdf> doi: 10.3390/jcm13123446 PMID: 38929977; PMCID: PMC11205241
- Branagan A, Costigan CS, Stack M, Slagle C, Molloy EJ. Management of Acute Kidney Injury in Extremely Low Birth Weight Infants. Front Pediatr [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 28];10:867715. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.867715/full> doi: 10.3389/fped.2022.867715 PMID: 35433560; PMCID: PMC9005741
- Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. Front Pediatr [Internet]. 2016[cited 2025 Jan 29];4:68. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2016.00068/full> doi: 10.3389/fped.2016.00068 PMID: 27486571; PMCID: PMC4950470
- Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(3):184-94. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X PMID: 29732396; PMCID: PMC5933049
- Борисова Т, Оболюска О, Сурков Д. Гостре пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою артеріальною протокою. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4(38)):26-34. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2
- Karadağ N, Okbay Güneş A, Karatekin G. Acute liver failure in newborns. Turk Arch Pediatr. 2021;56(2):108-14. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.190205 PMID: 34286318; PMCID: PMC8269940
- Sardar A Sr, Parkash A, Merchant AA, Qamar B, Ayub F, Zehravi S. Etiology in Children Presented With Chronic Liver Disease in a Tertiary Care Hospital. Cureus [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 30];14(6): e25570. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9249028/pdf/cureus-0014-00000025570.pdf> doi: 10.7759/cureus.25570 PMID: 35785014; PMCID: PMC9249028
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7 PMID: 26162677
- Park SW, Chen SW, Kim M, Brown KM, Kolls JK, D'Agati VD, et al. Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy. Lab Invest. 2011;91(1):63-84. doi: 10.1038/labinvest.2010.151 PMID: 20697374; PMCID: PMC2991383
- Rad NK, Heydari Z, Tamimi AH, Zahmatkesh E, Shpichka A, Barekat M, et al. Review on Kidney-Liver Crosstalk: Pathophysiology of Their Disorders. Cell J. 2024;26(2):98-111. doi: 10.22074/cellj.2023.2007757.1376 PMID: 38459727; PMCID: PMC10924833
- Au-Yeung KKW, Shang Y, Wijerathne CUB, Hewage SM, Siow YL, Karmin O. Acute kidney injury induces oxidative stress and hepatic lipid accumulation through AMPK signaling pathway. Antioxidants [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 30];12(4):883. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10135179/pdf/antioxidants-12-00883.pdf> doi: 10.3390/antiox12040883 PMID: 37107258; PMCID: PMC10135179
- Bonavia A, Stiles N. Renalhepatic crosstalk: a review of the effects of acute kidney injury on the liver. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(7):1218-28. doi: 10.1093/ndt/gfaa297 PMID: 33527986

Висновки

Гостре ураження нирок виявлено у 36,5% обстежених недоношених дітей загалом і у 61,9% дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. Ознаки гострої печінкової недостатності найчастіше виявлялися на 5 добу і складали 79,3% дітей з гострим ураженням нирок, що було втричі частіше при його тяжкому перебігу і в 4,2 рази частіше в порівнянні з дітьми без ознак ГУН.

Розуміння впливу ниркової недостатності на функцію печінки може допомогти вирішити проблеми ранньої діагностики, управління та профілактики гострої печінкової недостатності. Належне спостереження нефролога та гематолога, а також ідентифікація ранніх проявів патологічних станів за допомогою біомаркерів є необхідними для запобігання ускладнень, спричинених складним і потенційно небезпечним порочним колом нирково-печінкової взаємодії.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати висвітлюють доцільність проведення подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: робота виконана власним коштом.

13. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):21-6. doi: 10.1111/chd.12727 PMID: 30548469
14. Guerra Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzubieta P, Casals Mercadal G, Lalana Garcés M, et al. Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. *Adv Lab Med.* 2021;2(3):352-72. doi: 10.1515/almed-2021-0047 PMID: 37362415; PMCID: PMC10197288
15. Verran C, Shipman A, Shipman K. Investigative algorithms for disorders affecting plasma bilirubin: a narrative review. *J Lab Precis Med [Internet].* 2024[cited 2025 Jan 30];9:6. Available from: <https://jlp.amegroups.org/article/view/8404/pdf> doi: 10.21037/jlp-23-24
16. Khastar H. Protective effects of vitamin E against liver damage caused by renal ischemia reperfusion. *Ren Fail.* 2015;37(3):494-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1006084 PMID: 25640535
17. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2019;70(1):319-33. doi: 10.1002/hep.30592 PMID: 30810244
18. Lane K, Dixon JJ, MacPhee IA, Philips BJ. Renal-hepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1634-47. doi: 10.1093/ndt/gft091 PMID: 23685679
19. Eknayan G, Epstein M. Hepatorenal syndrome: a historical appraisal of its origins and conceptual evolution. *Kidney Int.* 2021;99(6):1321-30. doi: 10.1016/j.kint.2021.02.037 PMID: 33781792
20. Legouis D, Ricksten SE, Faivre A, Verissimo T, Gariani K, Verney C, et al. Altered proximal tubular cell glucose metabolism during acute kidney injury is associated with mortality. *Nat Metab.* 2020;2(8):732-43. doi: 10.1038/s42255-020-0238-1 PMID: 32873966
21. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):846-56. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.028> PMID: 29866457; PMCID: PMC6252108

STATISTICAL DATA AND ANALYSIS OF LITERATURE SOURCES ON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE CROSSTALK BETWEEN ACUTE KIDNEY AND LIVER INJURY IN PRETERM NEWBORNS DURING THE EARLY NEONATAL PERIOD

O. Obolonska, L. Vakulenko

**Dnipro State Medical University
(Dnipro, Ukraine)**

Summary.

Acute kidney injury (AKI) and acute liver failure (ALF) are common and potentially dangerous complications in neonates admitted to the NICU. This article reviews data on the adverse effects of AKI on liver function and the development of ALF in preterm neonates. Infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) are highlighted.

Aim. To analyze risk factors and the incidence of liver damage in preterm newborns who experienced AKI during the early neonatal period.

Materials and methods. The study retrospectively analyzed the medical history of 74 preterm infants admitted to the anesthesiology and neonatal intensive care unit. Patients were examined using a complex of general clinical, biochemical, immunoenzymatic, and instrumental methods, as well as measuring the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) biomarker and performing statistical analysis. Scientific research was conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the Ethical Principles for Conducting Scientific Research with Human Participation (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012).

The distribution of patients was carried out depending on the AKI development, that was diagnosed and stratified by the severity based on the neonatal modification of the 2012 KDIGO criteria. AKI was diagnosed according to the Pediatric Acute Liver Failure Study Group recommendations: prothrombin time ≥ 20 seconds after vitamin K administration or International Normalized Ratio values ≥ 2 units).

Results. AKI was diagnosed in 36.5% of all preterm infants studied and 77.8% of them had hsPDA. ALF manifestations were mostly detected on day 5 and accounted for 79.3% of infants with AKI, 3 times more frequent in its severe course ($p < 0.05$) and 4.2 times more frequent than in those without AKI signs ($p < 0.05$). Correlation analysis of blood creatinine levels on days 3 and 10 showed a direct association with the development of AKI ($\rho = 0.496$, $p < 0.05$ and $\rho = 0.456$, $p < 0.05$, respectively). At the same time, AKI was 3.4 times ($p < 0.05$) more severe when combined with ALF. An increase in bilirubin levels to levels indicating the need for phototherapy was directly correlated with the development of AKI ($\rho = 0.544$, $p < 0.05$). Episodes of hypoglycemia and the need for its additional correction were directly correlated with the severity and duration of AKI ($\rho = 0.349$, $p < 0.05$ and $\rho = 0.556$, $p < 0.05$, respectively). In addition, 78% of the children were predisposed to lactic acidosis.

The diagnostic value of urinary NGAL for AKI in preterm infants was 229.7 ± 94.82 (208.5; 176-297.3). An NGAL concentration of 249.0 ± 113.27 (210; 185.5-302) tripled the odds of developing AKI ($p < 0.05$). Elevated urine NGAL was an independent prognostic factor for 28-day mortality. Unfortunately, all 6 infants with urine NGAL levels above 250 $\mu\text{g/L}$ developed severe AKI with ALF manifestations and died in the neonatal period. Analysis of the perinatal history of the studied preterm infants showed a statistically significant association between AKI and ALF in those infants whose mothers had a history of renal disease, chronic infection, or chorioamnionitis.

Conclusions. Understanding the impact of acute kidney injury on liver function in preterm infants can help address the issues of early diagnosis, management and prevention of acute liver failure and improve outcomes of care for these infants. Identification of early pathological manifestations using biomarkers and analysis of patient history are needed to prevent complications caused by the complex and potentially dangerous vicious circle related to kidney-liver crosstalk.

Key words: Neonates; Preterm Infants; Jaundice; Clinical and Laboratory Diagnostics; Acute Kidney Injury; Acute Liver Failure.

Контактна інформація:

Оболонська Ольга Юріївна – доктор філософії, доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна) e-mail: o_obolonskaja@ukr.net

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57256983900>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-1021-2021>

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=5721731353057217313530>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAY-4197-2021>

Contact Information:

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

e-mail o_obolonskaja@ukr.net

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

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-1021-2021>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57256983900>

Liudmyla Vakulenko – MD, Doctor of Medicine, Professor, the 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 ID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57217313530>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAY-4197-2021>



Надійшло до редакції 08.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.