

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ФРУНЗА Аліна Владиславівна

УДК: 616.61-008.6-037-07-053.32:618.3

**УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ
РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА
УМОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ А. В. Фрунза

Науковий керівник — Годованець Юлія Дмитрівна, доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Фрунза А.В. Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія (22 «Охорона здоров'я»). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2024.

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування для вирішення актуального питання педіатрії та неонатології – удосконалення медичної допомоги передчасно народженим дітям, які мають порушення функціонального стану сечовидільної системи за умов перинатальної патології шляхом визначення чутливості та специфічності комплексу клініко-параклінічних показників, з розробкою та впровадженням моделі прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції з урахуванням терміну гестації при народженні.

Прогностично значимими несприятливими антенатальними факторами щодо розвитку порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології в ранньому неонатальному періоді є: вік матері більше 35 років, штучні та самовільні аборти в анамнезі, загроза самовільного викидня та передчасних пологів, наявність у матерів анемії середнього та важкого ступеня, хронічна фето-плацентарна недостатність з розвитком синдрому затримки розвитку плода, вагініт, інфекції групи TORCH, істміко-цервікальна недостатність, а також, діагностована у матері патологія сечовидільної системи та серцево-судинної системи.

Найвищий рівень значущості щодо прогнозу розвитку дисфункції сечовидільної системи за умов перинатальної патології мають такі фактори: ургентний кесарів розтин ($p < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77), дистрес плода, що загрожує життю ($p < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77), чоловіча стать ($p < 0,0001$, КСШ 10,40; 95% ДІ 3,06-35,28), оцінка за шкалою Апгар 5 балів

та нижче наприкінці 1 хвилини (КСШ 6,95; 95% ДІ 3,1-15,1, $p < 0,0001$) та 5 хвилини життя (КСШ 2,69; 95% ДІ 1,48-48,83, $p = 0,0258$).

Постнатально додатковими факторами ризику у передчасно народжених дітей, що мають перинатальну патологію, яка може супроводжуватися розвитком важкої ренальної дисфункції є: штучна вентиляція легень ($p = 0,0022$, КСШ 90,28; 95% ДІ 5,04-1616,58); трансфузія свіжозамороженої плазми ($p = 0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82); використання при лікуванні петльових діуретиків ($p = 0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82) та цефалоспоринів III генерації ($p = 0,0052$, КСШ 29,97; 95% ДІ 9,15-48,43).

Додатковими клінічними симптомами, що можуть свідчити про порушення функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією є: щоденний надмірний приріст маси тіла ($>5\%$ від ваги при народженні) (КСШ 42,56; 95% ДІ 2,37-761,17; $p = 0,0108$) та зниження рівня погодинного діурезу < 2 мл/кг/год (КСШ 23,80; 95% ДІ 1,30-483,77; $p = 0,0324$).

Встановлено, що ренальна дисфункція у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології, окрім неспецифічних клінічних ознак, характеризується певними змінами лабораторних маркерів та показників додаткових функціональних методів дослідження. Біомаркерами порушень є: підвищення рівнів цистатіну С та креатиніну у сироватці крові. Маркерами тубуло-гломерулярної дисфункції є: підвищення рівня мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну, креатиніну та сечовини у сечі.

З урахуванням чутливості та специфічності тестів, визначено найбільш значущі діагностичні тести щодо встановлення ступеню важкості порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку і важкості перебігу перинатальної патології. Встановлено, що ренальна дисфункція середньої важкості діагностується за наявності наступних змін лабораторних показників:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: у сироватці крові підвищення рівня цистатіну С $\geq 0,88$ мг/л (AUROC 0,899 при $p < 0,0001$; ЧТ 83,30%, СП 83,30%); у сечі –

підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 7,67$ мг/л (AUROC 0,941 при $<0,0001$; ЧТ 100%; СП 79,20%), альфа-1-мікроглобуліну $\geq 7,98$ мг/л (AUROC 0,931 при $p<0,0001$; ЧТ 100%; СП 79,20%), бета-2-мікроглобуліну $\geq 1,67$ мг/л (AUROC 0,892 при $p<0,0001$; ЧТ 83,3%, СП 79,1%);

- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні – у сироватці крові підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,20$ мг/л (AUROC 0,992 при $p<0,0001$; ЧТ 100%, СП 92,00%); у сечі - підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 15,97$ мг/л (AUROC 0,976 при $<0,0001$; ЧТ 100%; СП 96,00 %), альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,34$ мг/л (AUROC 0,876 при $p=0,0008$; ЧТ 80,00%, СП 96,00 %) та бета-2-мікроглобуліну $\geq 4,28$ мг/л (AUROC 0,908 при $p<0,0001$; ЧТ 100%, СП 76,0%);

Порушення функціонального стану сечовидільної системи важкого ступеня діагностуються за наявності наступних лабораторних критеріїв:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: у сироватці підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,00$ мг/л (AUROC 0,992 при $p<0,0001$; ЧТ 100%, СП 79,30%); у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 14,32$ мг/л (AUROC 0,976 при $<0,0001$; ЧТ 88,6%; СП 75,86%), альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,98$ мг/л (AUROC 0,8984 при $p<0,0001$; ЧТ 100%, СП 93,10%), бета-2-мікроглобуліну $\geq 3,26$ мг/л (AUROC 0,908 при $p<0,0001$; ЧТ 100%, СП 96,60%), креатиніну $\geq 518,00$ мкмоль/л (AUROC 0,922 при $p<0,0001$; ЧТ 86,8%, СП 79,3 %);

- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,49$ мг/л (AUROC 0,751 при $p=0,0063$; ЧТ 81,8%, СП 71,4%); у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 19,28$ мг/л (AUROC 0,986 при $<0,0001$; ЧТ 100%; СП 90,00 %) та бета-2-мікроглобуліну $\geq 5,11$ мг/л (AUROC 0,799 при $p=0,0027$; ЧТ 72,7%, СП 90,5%);

- у дітей з ГВ 26-31/6 тижнів: у сироватці крові підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,58$ мг/л (AUROC 0,963 при $p<0,001$; ЧТ 100%, СП 86,4%); у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 22,88$ мг/л (AUROC 0,864 при $p=0,0008$; ЧТ 90,5%; СП 95,45%), альфа-1-мікроглобуліну $\geq 45,90$ мг/л (AUROC 0,795 при $p=0,0168$; ЧТ 88,5%, СП 86,4%), бета-2-мікроглобуліну $\geq 6,06$ мг/л (AUROC 0,909 при $p<0,0001$; ЧТ 88,5%, СП 86,4%).

Додатковим параклінічним критерієм, що характеризує ступінь важкості порушень ренального кровоплину у передчасно народжених дітей на тлі перинатальної патології, є розрахунок показника RI над магістральними нирковими артеріями шляхом проведення доплерометричного дослідження. Значення показника $RI \leq 0,70$ свідчить про відсутність локальних гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,71$ – про помірний ступінь гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,85$ – про важкі розлади ниркового кровоплину.

Розширено наукові положення щодо основних патогенетичних механізмів дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології різного ступеня важкості, зокрема, з визначенням ролі пологового оксидативного стресу. Встановлено, що основними патогенетичними механізмами розвитку дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей є тубуло-гломерулярна гіпоксія, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією, дизрегуляцією механізмів гломерулярного васкулогенезу, розвитком синдрому мікросудинного витоку та активацією запального процесу, що на фоні пологового оксидативного стресу супроводжується значною активацією процесів вільнорадикального окиснення при недостатності ланок системи антиоксидантного захисту,

На основі отриманих даних, з урахуванням найбільш чутливих та специфічних лабораторних показників сироватки крові та сечі, на основі багатофакторного кореляційного аналізу розроблено діагностичну модель, що дозволяє визначити дисфункцію сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з імовірністю 83,87%, яка має наступну формулу:

$$Y_{st} = 0,29 \cdot f_1 + 0,33 \cdot f_2 + 0,07 \cdot f_3 + 0,07 \cdot f_4 + 0,05 \cdot f_5$$

Для постановки діагнозу з визначенням ступеню важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології для кожної дитини слід скласти індивідуальну математичну модель, беручи до уваги коефіцієнти кореляцій факторів та їх значення у даному клінічному випадку. Наявність ренальної дисфункції, враховуючи напрямок вектору величини, який знаходиться в межах “ $-1 < Y_{st} < +1$ ” підтверджують: значення “ $Y_{st} > +1$ ” відповідає суттєвим порушенням з

боку сечовидільної системи, значення “Yst<-1” – відповідає відсутності ознак дисфункції сечовидільної системи.

Застосування запропонованого удосконаленого діагностичного комплексу з урахуванням аналізу анамнестичних даних, клінічних особливостей перебігу захворювань, а також з використанням загальноприйнятих та рекомендованих додаткових методів обстеження (рівень цистатіну С у сироватці крові; рівень мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну у сечі; розрахунок RI за даними ультразвукового обстеження) надає змогу удосконалити методи прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді, своєчасно виявляти групи ризику новонароджених щодо розвитку порушень функціонального стану сечовидільної системи за умов перинатальній патології.

Впровадження рекомендованого діагностичного комплексу, поряд з іншими заходами удосконалення медичної допомоги, дозволило підвищити ефективність надання медичної допомоги передчасно народженим дітям та зменшити показники ранньої неонатальної смертності по відділенню інтенсивної терапії новонароджених КНП «Клінічний пологовий будинок №2» м.Чернівці за період 2019 - 2023 рр. з 4,05‰ до 1,22‰.

Ключові слова: діти, новонароджені, передчасно народжені, неонатальна захворюваність, ренальна дисфункція, гостре пошкодження нирок, уринарні маркери, протеїнурія, альфа-1-мікроглобулін, бета-2-мікроглобулін, мікроальбумін, цистатін С, доплерографія, нирковий кровообіг, прогнозування.

ABSTRACT

Frunza A.V. Improvement of methods of prognosis and diagnostics of renal dysfunction in premature infants with perinatal pathology. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Doctoral thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 - Paediatrics (22 "Health Care") - Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

The thesis provides a theoretical basis for solving the urgent problem of paediatrics and neonatology - improvement of medical care for premature infants with impaired functional state of the urinary system in conditions of perinatal pathology by determining the sensitivity and specificity of a set of clinical and paraclinical indicators, with the development and implementation of a model for prediction, diagnosis and differential diagnosis of the severity of renal dysfunction, taking into account the gestational age at birth.

Prognostically significant unfavourable prenatal factors for the development of urinary tract dysfunction in premature infants with perinatal pathology in the early neonatal period are maternal age over 35 years, history of induced and spontaneous abortions, moderate to severe maternal anaemia, chronic feto-placental insufficiency with fetal growth retardation syndrome, vaginitis, TORCH infections, histico-cervical insufficiency and maternal diagnosed urinary and cardiovascular system pathology.

The following factors have the highest level of significance in the prognosis of urinary tract dysfunction in perinatal pathology: urgent caesarean section ($p < 0.0001$, OR 29.00; 95% CI 5.73-146.77), life-threatening fetal distress ($p < 0.0001$, OR 29.00; 95% CI 5.73-146.77), male gender ($p < 0.0001$, OR 10.40; 95% CI 3.06-35.28), Apgar score of 5 or less at 1 minute (OR 6.95; 95% CI 3.1-15.1, $p < 0.0001$) and at 5 minutes of age (OR 2.69; 95% CI 1.48-48.83, $p = 0.0258$).

Postnatally, additional risk factors in preterm infants with perinatal pathology that may be associated with the development of severe renal dysfunction are artificial lung ventilation ($p = 0.0022$, OR 90.28; 95% CI 5.04-1616.58), transfusion of fresh frozen

plasma ($p=0.0206$, OR 23.31; 95% CI 3.50-41.82), use of loop diuretics ($p=0.0206$, OR 23.31; 95% CI 3.50-41.82) and third-generation cephalosporins ($p=0.0052$, OR 29.97; 95% CI 9.15-48.43). Additional clinical symptoms that may indicate a violation of the functional state of the urinary system in preterm infants with perinatal pathology are: excessive daily weight gain ($>5\%$ of birth weight) (OR 42.56; 95% CI 2.37-761.17; $p=0.0108$) and a decrease in hourly diuresis <2 ml/kg/h (OR 23.80; 95% CI 1.30-483.77; $p=0.0324$).

It has been established that renal dysfunction in preterm infants with perinatal pathology, in addition to non-specific clinical signs, is characterised by certain changes in laboratory markers and indicators of additional functional research methods. Biomarkers of dysfunction are: increased levels of cystatin C and creatinine in blood serum. Markers of tubulo-glomerular dysfunction are: increased urinary levels of microalbumin, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, creatinine and urea.

Taking into account the sensitivity and specificity of the tests, the most significant diagnostic tests for determining the severity of disorders of the functional state of the urinary system in premature infants, taking into account the gestational age and severity of perinatal pathology, were determined. It has been established that moderate renal dysfunction is diagnosed in the presence of the following changes in laboratory parameters

- in children with a gestational age of 34-36/6 weeks: increase in serum cystatin C level ≥ 0.88 mg/l (AUROC 0.899 at $p<0.0001$; SN 83.30%, SP 83.30%); increase in urine microalbumin level ≥ 7.67 mg/l (AUROC 0.941 at <0.0001 ; SN 100%; SP 79.20%), alpha-1-microglobulin ≥ 7.98 mg/l (AUROC 0.931 at $p<0.0001$; SN 100%; SP 79.20%), beta-2-microglobulin ≥ 1.67 mg/l (AUROC 0.892 at $p<0.0001$; SN 83.3%, SP 79.1%);

- in children with GA 32-33/6 weeks - in serum, an increase in cystatin C level ≥ 1.20 mg/l (AUROC 0.992 at $p<0.0001$; SN 100%, SP 92.00%); in urine - an increase in microalbumin level ≥ 15.97 mg/l (AUROC 0.976 at <0.0001 ; SN 100%; SP 96.00%), alpha-1-microglobulin ≥ 14.34 mg/l (AUROC 0.876 at $p=0.0008$; SN 80.00%, SP

96.00%) and beta-2-microglobulin ≥ 4.28 mg/l (AUROC 0.908 at $p < 0.0001$; SN 100%, SP 76.0%);

Severe urinary system dysfunction is diagnosed in the presence of the following laboratory criteria

- in children with GA 34-36/6 weeks: increase in serum cystatin C level ≥ 1.00 mg/l (AUROC 0.992 at $p < 0.0001$; SN 100%, SP 79.30%); increase in urine microalbumin level ≥ 14.32 mg/l (AUROC 0.976 at $p < 0.0001$; SN 88.6%; SP 75.86%), alpha-1-microglobulin ≥ 14.98 mg/l (AUROC 0.8984 at $p < 0.0001$; SN 100%, SP 93.10%), beta-2-microglobulin ≥ 3.26 mg/l (AUROC 0.908 at $p < 0.0001$; SN 100%, SP 96.60%), creatinine ≥ 518.00 $\mu\text{mol/l}$ (AUROC 0.922 at $p < 0.0001$; SP 86.8%, SN 79.3%);

- in children with GA 32-33/6 weeks: in blood - increased cystatin C level ≥ 1.49 mg/l (AUROC 0.751 at $p = 0.0063$; SP 81.8%, SN 71.4%); in urine - increased microalbumin ≥ 19.28 mg/l (AUROC 0.986 at $p < 0.0001$; SP 100%; SN 90.00%) and beta-2-microglobulin ≥ 5.11 mg/l (AUROC 0.799 at $p = 0.0027$; SP 72.7%, SN 90.5%);

- in children at 26-31/6 weeks' gestation: increase in serum cystatin C level ≥ 1.58 mg/l (AUROC 0.963 at $p < 0.001$; SP 100%, SN 86.4%); increase in urine microalbumin level ≥ 22.88 mg/l (AUROC 0.864 at $p = 0.0008$; SP 90.5%, SN 95.45%), alpha-1-microglobulin ≥ 45.90 mg/l (AUROC 0.795 at $p = 0.0168$; SP 88.5%, SN 86.4%), beta-2-microglobulin ≥ 6.06 mg/l (AUROC 0.909 at $p < 0.0001$; SP 88.5%, SN 86.4%).

An additional paraclinical criterion to characterise the severity of renal haemodynamic disturbances in preterm infants with perinatal pathology is the calculation of the RI index over the main renal arteries by Doppler examination. It has been established that an RI value of 0.70 or less indicates the absence of local haemodynamic disturbances, RI value of more than 0.71 indicates a moderate degree of renal haemodynamic disturbances, and an RI value of more than 0.85 indicates severe renal blood flow disturbances.

The scientific provisions on the main pathogenetic mechanisms of urinary system dysfunction in preterm infants with perinatal pathology of varying severity have been expanded, in particular by defining the role of oxidative stress at birth. It was established that the main pathogenetic mechanisms of urinary system dysfunction in perinatal

pathology in premature infants are tubulo-glomerular hypoxia accompanied by endothelial dysfunction, dysregulation of glomerular vasculogenesis mechanisms, development of microvascular leakage syndrome and activation of the inflammatory process accompanied by significant activation of free radical oxidation processes against the background of birth oxidative stress with insufficient antioxidant defence system.

On the basis of the data obtained, taking into account the most sensitive and specific laboratory indicators of blood serum and urine, on the basis of multifactorial correlation analysis, a diagnostic model was developed to determine the urinary system dysfunction in premature infants with a probability of 83.87%, which has the following formula

$$Y_{st} = 0.29.f_1 + 0.33.f_2 + 0.07.f_3 + 0.07.f_4 + 0.05.f_5$$

In order to make a diagnosis and determine the severity of renal dysfunction in perinatal pathology, an individual mathematical model should be developed for each child, taking into account the correlation coefficients of the factors and their significance in a given clinical case. The presence of renal dysfunction is confirmed taking into account the direction of the value vector, which is in the range " $-1 < Y_{st} < +1$ ": the value " $Y_{st} > +1$ " corresponds to significant disorders of the urinary system, the value " $Y_{st} < -1$ " corresponds to the absence of signs of urinary system dysfunction.

The application of the proposed improved diagnostic complex, taking into account the analysis of anamnestic data, clinical features of the course of the disease, as well as the use of generally accepted and recommended additional methods of examination (cystatin C level in blood serum; microalbumin, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin levels in urine; calculation of RI on the basis of ultrasound examination data) allows to improve methods of prognostication, diagnosis and differential diagnosis of the severity of renal dysfunction in premature infants in the early neonatal period, to identify in time newborn risk groups for development of disorders of the functional state of the urinary system in conditions of perinatal pathology.

The introduction of the recommended diagnostic complex, together with other measures to improve medical care, has improved the effectiveness of medical care for preterm infants and reduced the rate of early neonatal mortality in the neonatal intensive

care unit of the Clinical Maternity Hospital No. 2 in Chernivtsi from 4.05‰ to 1.22‰ in 2019-2023.

Key words: children, newborns, preterm infants, neonatal morbidity, renal dysfunction, acute kidney injury, urinary markers, proteinuria, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, microalbumin, cystatin C, Doppler ultrasound, renal circulation, prognosis.

СПИСОК ПРАЦЬ, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Babintseva A., Agafonova L., Koshurba I., **Frunza A.**, Bevcyk A. Neonatal acute kidney injury: predictive and diagnostic value of urinary protein biomarkers. Buletin de Perinatologie. 2017;4:45-50. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7924987>
2. **Фрунза А.В.** Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: перинатальні чинники ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):45-52. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.7>
3. **Phrunza A.**, Hodovanets Y., Babintseva A., Kovtyuk N., Makarova O. Laboratory Diagnostic Criteria of Renal Impairment in Premature Newborns with Severe Perinatal Pathology. Proceeding of CBU in Medicine and Pharmacy. 2020;1:12-7. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.91>
4. Годованець Ю.Д., **Фрунза А.В.** Перспективні уринарні біомаркери з огляду на патогенетичні механізми гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3):27–33. doi: [10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4)
5. Hodovanets, Y., **Frunza, A.** Predictive factors and clinical features of urinary tract dysfunction in preterm infants. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine, 2023; 13(4): 40–48. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5
6. **Frunza A.**, Hodovanets Yu. Renal dysfunction in preterm infants with perinatal pathology: risk factors, sensitivity and specificity of laboratory markers of damage. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine, 2024; 1(4): 30–40. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.5>

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЩО ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

7. Babintseva A., Hodovanets Y., Agafonova L., **Phrunza A.** Neonatal acute kidney injury and oxidative stress. In: Proceedings of the 13th International Workshop on

- Neonatology; 2017 Oct 25-28; Cagliari. Italy. J Pediatr Neonat Individual Med. 2017;6(2):e060234.
8. Babintseva A., Hodovanets Yu., **Phrunza A.** Serum Cystatin C, α 1-microglobulin and β 2-microglobulin as markers to detect neonatal acute kidney injury. Modern Molecular-Biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine. 2018;2(2):55-7. .
 9. **Фрунза А.В.** Проблема гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: актуальність, епідеміологія та основні патогенетичні ланки. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні; 2019 Гру 21-22; Влоцлавек, Республіка Польща. Влоцлавек; 2019, с. 81-82.
 10. **Фрунза А.В.** Аналіз факторів ризику щодо гострого пошкодження нирок у недоношених новонароджених з перинатальною патологією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 192-5.
 11. **Фрунза А.В.** Гостре пошкодження нирок серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених: стан проблеми на сьогодні. Матеріали VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Кві 02-05; Чернівці. BIMCO Journal. 2019;2019:261.
 12. Babintseva A., **Frunza A.** Diagnostic and predictive value of renal resistive index in case of neonatal Acute Kidney Injury. В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Кві 09-11; Львів. Львів; 2019, с. 40-1.
 13. **Фрунза А.В.** Сучасні діагностичні маркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019, с. 59-60.

14. **Фрунза А.В.** Особливості постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей. In: Proceedings of the International Scientific Conference Medicine under the modern conditions of integration development of European countries; 2019 May 10-11; Lublin, Poland. Lublin; 2019, p. 202-3.
15. **Фрунза А.В.** Предиктори формування гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей: особливості перебігу гестаційного періоду та структура екстрагенітальної патології у матерів. Матеріали VII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Кві 04-06; Чернівці. ВІМСО Journal. 2020;2020:243.
16. **Фрунза А.В.** Менеджмент гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: сучасні стратегії. В: Матеріали I наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти; 2021 Жов 19-20; Львів. Львів; 2021, с. 35-6.
17. **Фрунза А.В.** Роль уринарного β 2-мікроглобуліну у прогнозуванні тубулярного пошкодження у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 300-1.
18. **Фрунза А.В.** Порівняльна характеристика факторів ризику гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатричні здобутки сьогодення, присвяченої 130-річчю кафедри педіатрії в м. Харкові; 2022 Січ 13–14; Харків. Харків; 2022, с. 92-3.
19. **Frunza A.V.** Prognostic value of plasma cystatin c as an early biomarker of severe renal dysfunction in critically ill premature infants. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 281-2.
20. **Фрунза А.В.** Класичні та новітні біомаркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: прогностична та діагностична цінність.

Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2023; 2023 Кві 04-08; Чернівці.

21. **Frunza A.V.** The role of urinary alfa-1-microglobuline in predicting of renal dysfunction in preterm newborns. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 290-1.
22. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г., Дроник Т.А., Лопашук Н.І., **Фрунза А.В.** Система вільно радикального окиснення та антиоксидантного захисту організму у новонароджених дітей за умов пологового стресу. In: Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine. Lublin: Izdevnieciba Baltija Publishing; 2017, p. 48-65.
23. Isa M.A., **Frunza A.**, Babintseva A. Renal impairment in critically ill premature newborns. 15th YES Meeting-2020. Porto Biomedical Journal. 2021;6(1):9-10.

СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

24. Годованець ЮД, Фрунза АВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Патент України № 139574. 2020 Січ 10.
25. Годованець ЮД, Фрунза АВ. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2.
26. Годованець ЮД, **Фрунза АВ.** Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстраційний № 153/6/19. Перелік наукової (науково-технічної)

продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДИСФУНКЦІЇ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1. Особливості нефрогенезу за умов передчасного народження. Постнатальна адаптації нирок.....	31
1.2. Частота дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку.....	36
1.3. Фактори ризику розвитку важкої дисфункції нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.....	37
1.4. Сучасні підходи до діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей.....	41
1.5. Перспективні біомаркери дисфункції нирок: їх діагностична та прогностична роль.....	43
1.6. Механізми постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатального оксидативного стресу.....	45
1.7. Основні патогенетичні механізми розвитку ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна організація та методологія дослідження.....	51
2.2. Методологія клініко-параклінічної оцінки порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей.....	54
2.3. Характеристика спеціальних методів дослідження стану сечовидільної системи у недоношених новонароджених.....	57
2.3.1. Визначення додаткових біомаркерів тубуло-гломерулярного	

ураження у сечі	57
2.3.2. Визначення показників прооксидантної системи та антиоксидантної системи захисту організму у крові та сечі.....	58
2.4. Особливості статистичної обробки результатів дослідження.....	59
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	62
3.1. Клінічна характеристика передчасно народжених дітей груп спостереження.....	62
3.2. Дані анамнезу, особливості перебігу вагітності та пологів у матерів передчасно народжених дітей груп спостереження.....	73
3.3. Аналіз спектру медикаментозних та терапевтичних інтервенцій у передчасно народжених дітей груп спостереження.....	78
РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ.....	87
4.1. Функціональний стан сечовидільної системи у передчасно народжених дітей груп спостереження з урахуванням загальноприйнятих клініко-параклінічних критеріїв.....	87
4.2. Аналіз показників периферичної крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості.....	91
4.3. Аналіз показників біохімічного спектру крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.....	95
4.4. Аналіз показників уринарних біомаркерів ураження сечовидільної системи у передчасно народжених дітей груп дослідження.....	103
4.5. Аналіз показників ренальної гемодинаміки у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.....	121
4.6. Аналіз показників прооксидантної та антиоксидантної систем у передчасно народжених дітей груп дослідження.....	126
РОЗДІЛ 5. ДЕЯКІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ	

ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	137
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОСТИЧНІ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНО - ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДИСФУНКЦІЇ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ОБГРУНТУВАННЯМ ЗНАЧУЩОСТІ ПОКАЗНИКІВ.....	147
ВИСНОВКИ.....	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	162
ДОДАТКИ.....	199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
АОСЗ – антиоксидантна система захисту
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
БАК – біохімічний аналіз крові
БАС – біохімічний аналіз сечі
ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВНЕК – виразково-некротичний ентероколіт
ВРО – вільнорадикальне окиснення
GST – глутатіон- S-трансфераза
ГВ – гестаційний вік
ГПН - гостре пошкодження нирок
ГПН – гостре пошкодження нирок
ГР – глутатіонредуктаза
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗАС – загальний аналіз сечі
ЗБС – загальний білок сечі
КСШ – коефіцієнт співвідношення шансів
КТ – каталаза
МДА – малоновий альдегід
ОМБ – окисна модифікація білків
ПНД – передчасно народжені діти
РАС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СДППТ – самостійне дихання під постійним позитивним тиском
СП - специфічність
СПОН – синдром поліорганної недостатності
ЦНС – центральна нервова система
ЧТ – чутливість
ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації

95% ДІ – 95% довірчий інтервал

AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою

DC – товщина коркового шару нирки

DM – товщина мозкового шару нирки

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

M - середнє арифметичне

Me – медіана

PI (Pulsatility index) – пульсаційний індекс

Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) – операційна характеристична крива

RI (Restrictive index) – індекс резистентності

ВСТУП

Актуальність теми. Пріоритетним завданням сучасної перинатології є забезпечення здорового народження та фізіологічного розвитку кожної дитини. За останні роки в Україні зберігається тенденція до зростання кількості передчасних пологів та народження дітей з тяжкою перинатальною патологією. За даними державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», починаючи з 2013 року показники народжуваності в Україні мають тенденцію до зниження, найбільший спад спостерігається починаючи з 2022 року. Якщо у 2021 році було народжено 273 772 дитини, у 2022 році – 206 032 дитини, то у 2023 році - 187 387, що майже на 32,0% менше порівняно з 2021 роком [1, 2, 12, 13, 21, 35].

У світі кількість передчасно народжених дітей становить приблизно 10% від загальної кількості народжених, що вважається однією з основних причин неонатальної захворюваності та смертності. Незважаючи на вагомі досягнення інтенсивної терапії та виходжування новонароджених з НМТ та ДНМТ при народженні за останні роки, рівень смертності в даній педіатричній групі у цілому світі та в Україні залишається високим [1, 10,12, 23, 36, 37].

Згідно статистичним звітам МОЗ України поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей за останні 5 років в Україні зростає, а саме: від 40 до 56/1000 дитячого населення [6, 66, 75]. Гостре пошкодження нирок (ГПН), частота якого серед когорти передчасно народжених немовлят складає від 25% до 56%, вважається одним із загрозливих патологічних станів, що зумовлює високий рівень смертності в неонатальному періоді та є предиктором підвищеної захворюваності у подальші роки життя [189, 190]. Основним патогенетичним фактором розвитку ГПН у дітей в ранньому неонатальному періоді є гіпоксичне ураження, яке запускає каскад реакцій патологічного пологового оксидативного стресу, нейро-ендокринних порушень, викликаючи метаболічний дисбаланс та розвиток гіперперфузії нирок на тлі морфологічної й функціональної незрілості ренальної системи [3,4, 21-23].

Неспецифічність клінічних проявів, недостатньо висока інформативність традиційних методів діагностики, висока частота ускладнень у ранньому неонатальному періоді та хронічних захворювань нирок у більш старшому віці обумовлює необхідність поглибленого вивчення морфо-функціональних особливостей сечовидільної системи (СВС) у передчасно народжених дітей (ПНД) з урахуванням гестаційного віку (ГВ), розширення знань щодо патогенетичних механізмів гіпоксичного пошкодження нирок та удосконалення алгоритмів прогнозування, діагностики й диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції на тлі перинатальної патології [1,3,27,29, 32, 35].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в межах комплексних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (№ державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.2015-12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп», термін виконання 2020-2024 рр. (Державний реєстраційний номер: 0122U002245).

Мета дослідження.

Підвищення ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з проявами ренальної дисфункції за умов перинатальної патології шляхом удосконалення методів прогнозування, лабораторної та функціональної діагностики на основі вивчення чутливості та специфічності біохімічних та функціональних показників, визначення їх ролі як предикторів гострого пошкодження нирок.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей (25-36/6 тижнів гестації) з урахуванням тяжкості перебігу

основної перинатальної патології, а також особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів.

2. Провести аналіз параклінічних ознак порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей на основі вивчення комплексу показників біохімічного спектру сироватки крові (рівнів цистатіну С, креатиніну, сечовини та загального білка), показників іонограми сироватки крові (концентрації іонів натрію, калію, іонізованого кальцію, хлору), показників біохімічного спектру сечі (рівнів креатиніну, сечовини, загального білка, мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну та бета-2-мікроглобуліну) та результатів ультразвукового й доплерометричного дослідження в ранньому неонатальному періоді з визначенням чутливості та специфічності зазначених показників з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

3. Вивчити показники системи вільнорадикального окиснення (рівня малонового діальдегіду, показника окисної модифікації білків, рівня лактату) та антиоксидантного захисту (рівень HS-груп, активність каталази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази) у сироватці передчасно народжених дітей з проявами ренальної дисфункції за умов пологового оксидативного стресу/гіпоксії у кореляції зі ступенем тяжкості перинатальної патології.

4. Визначити можливі патогенетичні механізми порушень функціонального стану сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей шляхом проведення багатофакторного кореляційного аналізу на основі результатів комплексного клініко-параклінічного дослідження.

5. Удосконалити підходи до прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей, які мають клінічні прояви перинатальної патології, на основі отриманих результатів клініко-параклінічних даних.

Об'єкт дослідження – перебіг раннього неонатального періоду у дітей, народжених раніше фізіологічного терміну гестації з ознаками ренальної дисфункції за умов перинатальної патології, та умовно здорових передчасно народжених дітей. У ході виконання наукової роботи залучено 184 передчасно

народжених дитини з ГВ 25-36/6 тижнів. Контрольну групу склали 31 умовно ПНД з ГВ 34-36/6 тижнів.

Предмет дослідження – функціональний стан сечовидільної системи, стан показників біохімічного спектру сироватки крові та сечі, показників прооксидантної системи та антиоксидантної системи захисту організму, результати ультразвукового та доплерометричного дослідження нирок.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше за результатами проведених досліджень встановлено фактори ризику та клініко-параклінічні особливості дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку та важкості перебігу перинатальної патології.

Уперше вивчено діагностичну цінність лабораторних показників: рівня цистатину С у сироватці крові та маркерів тубулярної дисфункції у сечі (рівня мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну) у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості стану та гестаційного віку при народженні, показано їх високу прогностичну та діагностичну цінність для визначення ступеня важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології (цистатин С - ЧТ 100%, СП 79,3%; мікроальбумін - ЧТ 100%; СП 72,40%; альфа-1-мікроглобулін - ЧТ 100%; СП 79,2%; бета-2-мікроглобулін - ЧТ 100%, СП 96,6 %).

Уперше досліджено доплерометричні параметри, що описують стан ниркової гемодинаміки у передчасно народжених дітей відповідно гестаційному віку при народженні та з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології. Показано, що додатковим критерієм, який відображає характер ренального кровоплину, за даними доплерометричного дослідження, є індекс резистентності магістральних ниркових артерій (RI). Значення показника $RI \leq 0,70$ свідчить про відсутність локальних гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,71$ – про помірний ступінь гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,85$ – про важкі розлади ниркового кровоплину.

Розширено наукові положення щодо основних патогенетичних ланок формування порушень функціонального стану сечовидільної системи при перинатальній патології на основі дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної системи захисту на тлі пологового оксидативного стресу, гіпоксії, з урахуванням морфо-функціональної незрілості при передчасному народженні, вивчено можливості та доцільність їх використання з метою визначення адаптаційних можливостей організму дітей після народження.

Уперше розроблено математичну модель прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології у передчасно народжених дітей за допомогою багатофакторного кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників та результатів доплерометричного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів.

Завдяки проведеним дослідженням удосконалено підходи до прогнозування та діагностики ступеня важкості порушень функціонального стану сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку при народженні на основі алгоритму математичного прогнозування та диференційно-діагностичних критеріїв, що спрямовано на проведення своєчасної профілактики за наявності субклінічних порушень та обґрунтовує відповідну корекцію терапевтичних заходів для попередження розвитку важкої ренальної дисфункції в ранньому неонатальному періоді. Запропонована модель передбачає розширення діагностичного комплексу щодо встановлення порушень функціонального стану сечовидільної системи, зокрема, раннє визначення специфічних функціональних маркерів та маркерів тубуло-гломерулярної дисфункції, окремих маркерів оксидативного стресу та оцінку показників ренального кровоплину.

На основі отриманих даних зареєстровано Патент України на корисну модель. Годованець ЮД, Фрунза АВ. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстраційний № 153/6/19. Перелік наукової (науково-технічної) продукції,

призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140.

Практичним значенням виконаної роботи є підвищення ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям, які мали ознаки перинатальної патології з проявами реальної дисфункції помірного та важкого ступеня, що дозволило зменшити показники ранньої неонатальної смертності у базовому закладі КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради з 4,05‰ до 1,76‰ за період 2019-2021 рр..

Впровадження результатів дослідження. За матеріалами дисертаційної роботи затверджено та впроваджено:

Годованець ЮД, **Фрунза АВ.** Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2.

Годованець ЮД, **Фрунза АВ.** Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстраційний № 153/6/19. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140.

Вище зазначені матеріали впроваджено в практику роботи неонатологічних відділень пологодопоміжних закладів: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради, Заставнівської ЦРЛ, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Отримані теоретичні та практичні результати дисертаційної роботи використовуються при викладанні дисципліни «Неонатологія» в системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, що виконано на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, опрацювала дані літератури, спільно з науковим керівником визначено мету та завдання наукового дослідження, забезпечено організацію та проведення комплексного клініко-параклінічного обстеження новонароджених, приймала участь у проведенні спеціальних методів обстеження.

Автором особисто проведено ретроспективний аналіз обмінних карт вагітних, історій пологів та історій розвитку новонароджених. Самостійно виконана статистична обробка отриманих результатів, їх аналіз та результати, написано всі розділи дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником сформульовані основні наукові положення дисертації, сформульовано висновки та обґрунтовано практичні рекомендації. Самостійно підготовлені виступи на наукових конференціях та подані до друку наукові публікації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автором здійснено набір матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів та підготовка матеріалів до друку. Під час апробації результатів дисертації на наукових форумах та практичних конференціях автором самостійно підготовлено матеріали доповідей та проведено їх презентацію.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційного дослідження оприлюднені на IV, V, VI, VII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2017, 2018, 2019, 2020 р.); Конференції молодих вчених «Перинатальна медицина» (м. Київ, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (м. Чернівці, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (м. Полтава, 2019); XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання)

(м. Одеса, 2020); Live online Congress of joint European Neonatal Societies (м. Мадрид, Іспанія, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Охматдитівські читання» (м. Київ, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (м. Львів, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю III Полтавські Перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби», присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 2021); Міжнародній науково-практичній конференції «Педіатричні здобутки сьогодення», присвяченій 130-річчю кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ (м. Харків, 2022); 103-й, 104-й та 105-й Підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, (м.Чернівці, 2022, 2023, 2024); Науково-практичній конференції з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості», присвяченій 10-річчю роботи Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скліфосовського Полтавської обласної ради» (м. Полтава, 2022); Науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті Б.Я. Резніка (Резніковські читання) (м. Одеса. 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 2023); 5th Launch, Lung Ultrasound in neonates and children (м. Мілан, Італія, 2023).

Публікації за темою дисертації. Матеріали роботи опубліковано у 26 наукових працях, з них – 4 статті у журналах, включених до БД Scopus, 2 статті - у закордонних фахових виданнях; 21 тез у матеріалах конгресів, конференцій та симпозіумів. Отримано 1 патент на корисну модель, затверджено 1

інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я України, 1 нововведення внесено до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 205 сторінках, складається з анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації; змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Наукова робота ілюстрована 16 таблицями та 8 діаграмами, які розміщені на 18 сторінках. Перелік використаних джерел включає 271 найменувань, з них 234 іноземних джерела та займає 36 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДИСФУНКЦІЇ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості нефрогенезу за умов передчасного народження. Постнатальна адаптація нирок.

У розвитку нирок ссавців розрізняють 3 стадії: пронефрос, мезонефрос і метанефрос. Пронефрос і мезонефрос згодом піддаються процесам інволюції. Мезонефрос формується каудально від пронефроса у 4 тижні та складається з фільтруючих одиниць (клубочків з канальцями), і в міру їх дегенерації утворює мезонефральну (або Вольфову) протоку [135, 148]. Розвиток метанефроса (постійної нирки) починається приблизно у цей період із наросту бруньки сечоводу із Вольфової протоки. Подальший розвиток включає інвазію в масу метанефральної мезенхіми шляхом брунькування сечоводу з наступними взаємними індуктивними взаємодіями, що призводить до дихотомічного розгалуження бруньки сечоводу і утворення нефронів на кінчиках бруньок сечоводу. Порушення метанефрального органогенезу призводить до зменшення кількості нефронів, аномалій ниркової судинної мережі, гіпоплазії нирок, гіпертензії та вроджених аномалій нирок та сечовивідних шляхів [101, 240].

Важливо зазначити, що більшість нефронів формується з 20-го тижня і повністю розвиток нефрона завершується між 32 і 36 тижнями гестації [214]. У кінці другого і третього триместру спостерігається експоненційне збільшення кількості нефронів і за цей час формується приблизно 60-65% всіх нефронів. Цей процес співпадає із початком продукції первинної сечі у плода, що розпочинається приблизно на 9-10 тижні гестації, і саме ця первинна сеча становить значну частину об'єму навколоплідних вод, із продукцією в об'ємі 300 мл на кг маси плода на добу [75, 201].

У випадку надзвичайно недоношеної дитини нефрогенез закінчується приблизно через 40 днів після народження. Таким чином, кінцевий запас нефронів

залежить як від ГВ при народженні, так і від внутрішньоутробного середовища. Середня кількість нефронів на нирку становить $\pm 750\ 000$, з широким міжіндивідуальним діапазоном (250 000–1 900 000) [221].

По завершенню 3 триместру нові нефрони не більше не утворюються впродовж усього життя. Внутрішньоутробно опір ниркових судин є високим, в той час як нирковий кровотік та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) є низькими. Канальцева реабсорбція починається з 12 по 14 тижнів вагітності, у загальному ниркові канальці плода екскретують велику кількість натрію [229]. При народженні та після спостерігається збільшення серцевого викиду, зростання об'єму та швидкості ниркового кровообігу, отож судинний опір ниркових судин знижується, а ШКФ зростає. У доношених новонароджених ШКФ подвоюється впродовж перших 2 тижнів життя [229].

З огляду на те, що нефрогенез триває до 34 тижня, у дітей, народжених раніше цього терміну, процеси розвитку та диференціації нефронів все ще тривають. Успіхи в області перинатальної допомоги та застосування антенатальних глюкокортикоїдів, антибіотиків, сурфактанту і покращені стратегії вентиляції сприяли зниженню ризиків для недоношених дітей [89, 171]. Незважаючи на великі досягнення у виходжуванні ПНД, вплив різноманітних факторів у період незавершеного нефрогенезу може мати довготривалі несприятливі наслідки для плода та новонародженого [89, 171]. Запропонована гіпотеза Баркера ґрунтується на тому, що хвороби дорослого віку викликані факторами, що впливають на внутрішньоутробний період життя плода. За останні роки з'явилося багато досліджень, дані яких демонструють, що недоношеність є незалежним фактором ризику хронічних захворювань нирок [46, 169, 184, 185].

Зокрема, дослідниками була запропонована теорія зворотної кореляції між розміром загальної ниркової фільтраційної поверхні та ризиком розвитку артеріальної гіпертензії. Теорія Бреннера стверджує, що з часом окремі нефрони збільшують доступну площу поверхні, щоб компенсувати зменшення кількості нефронів, і адаптаційна реакція стає дезадаптивною. Збільшення площі поверхні клубочка призводить до системної гіпертензії та затримки натрію, що порушує

механізми ауторегуляції нирок і погіршує протеїнурію та гіпертензію. Це, у свою чергу, призводить до склерозу нефронів і до додаткового зменшення їх кількості [84, 141, 227, 255]. У кінцевому підсумку, дана концепція «зменшення числа нефронів» призводить до прогресуючої ниркової недостатності внаслідок наступних порушень: підвищення однефронної клубочкової фільтрації, компенсаторної гіпертрофії нефронів, зниження функціональних резервів, мікроальбумінурії, артеріальної гіпертензії, гломерулосклерозу, значної протеїнурії, прогресуючого фіброзу, хронічного захворювання нирок і зменшення кількості нефронів. Подальші дослідження показали сильну кореляцію між вагою при народженні, кількістю клубочків і розміром клубочків [118, 205].

Розмір нирки також є потенційним сурогатним виміром кількості нефронів, які є структурною та функціональною одиницею нирок. Оскільки кількість нефронів значною мірою визначається у період внутрішньоутробного розвитку, неоптимальний ріст і розвиток нирок у цей термін призводить до меншої кількості нефронів [109]. Як свідчать дані літератури, порушення процесів нефрогенезу на тлі передчасного народження, відображають абсолютні розміри нирок у ПНД порівняно із доношеними новонародженими. Зокрема, абсолютні розміри нирок у ПНД із ПКВ менше 31 тижня (відрізок часу, коли нефрогенез ще триває з високою імовірністю) були значно більшими, порівняно із контрольною групою. Це можна пов'язати з більшою функціональною потребою нирок новонароджених, наслідком чого є гіпертрофія клубочків і гіперфільтрація після передчасних пологів. І навпаки, новонароджені з ПКВ до 31 тижня вагітності або більше (часовий момент, коли нефрогенез припинився або близький до припинення) мали значно менші абсолютні розміри нирок порівняно з контролем [56, 85]. Результати досліджень продемонстрували, що діти, народжені раніше 28 тижня, мали значно менші розміри нирок порівняно з контролем і нижчу, але нормальну швидкість клубочкової фільтрації на основі цистатіну С порівняно з контролем [153].

Передчасне народження також асоціюється із зменшеною загальною кількістю клубочків та генерацій поколінь клубочків у всіх групах ПНД,

порівняно із доношеними новонародженими. Окрім того, спостерігається значна кількість аномальних клубочків (близько 18% від загальної кількості), що характеризуються розширеними просторами Боумена, кістозними змінами гломерул та порушенням васкуляризації. Ці аномальні клубочки розташовуються саме у кірковій зоні нирок, що підтверджує гіпотезу про несприятливий вплив терапевтичних втручань та факторів довкілля за умов передчасного народження [195]. Зокрема, в теперішній час з'являється все більше доказів того, що недоношеність і перинатальний стрес впливають не лише на запас нефронів, але і на дозрівання подоцитів та васкулогенез [47]. Загалом, гіпоксія є однією з найпоширеніших причин ГПН, і існує очевидна кореляція між випадками асфіксії новонароджених та частотою даного патологічного синдрому [225].

Дані останніх досліджень свідчать про критично важливий вплив ренін-ангіотензинової системи (РАС) на розвиток нирок. РАС відіграє фундаментальну роль у контролі тканинної перфузії, артеріального тиску та позаклітинного об'єму. Каскад подій під час розвитку нирок тісно регулюється рецепторами ангіотензину II, які мають високу експресію у нирках у цей період. Таким чином, цілісність РАС відіграє ключову роль у здоров'ї плода. У період новонародженості РАС максимально активізується, і ця активність функціонально не залежить від системи РАС матері та важлива для нормального розвитку нирок. Однак вплив внутрішньониркової РАС на незрілу функцію нирок у період новонародженості залишається нез'ясованим [47, 195, 225]. Розвиток нирок є надзвичайно складним процесом, який вимагає точної регуляції клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу. Крім безпосереднього стимулювання росту клітин, ангіотензин II регулює синтез кількох важливих факторів росту для нормального розвитку нирок, а також експресію трансформуючого фактора росту і епідермальний фактор росту. Дисфункції, викликані блокуванням РАС під час розвитку нирок характеризується зменшенням об'єму клубочків, розширенням каналців, атрофією сосочків із збільшенням відносної інтерстиціальної площі кори нирки, зниження концентраційної здатності сечі та ШКФ [47,195, 225].

Встановлення постнатальної функції нирок варіює в залежності від ГВ при народженні. Зокрема, рівень креатиніну сироватки обернено пропорційний до ГВ, і найбільш високі значення фіксуються у глибоко недоношених новонароджених (<28 тиж). Кліренс креатиніну зростає зі збільшенням ГВ при народженні (пряма кореляція) та збільшенням ПКВ. Основним показником канальцевої функції є фракційна екскреція натрію, що має обернено пропорційну залежність до ГВ та зменшується із зростанням ПКВ [76]. Екскреція натрію вища під час внутрішньоутробного життя, ніж у новонароджених і дорослих. Така висока швидкість виведення натрію може бути пов'язана з високими концентраціями під час циркуляції фето-плацентарного кровообігу, високою чутливістю до натрійуретичних факторів, великим об'ємом позаклітинної рідини, відносною нечутливістю до альдостерону та незрілістю канальцевої реабсорбції натрію. На відміну від фізіології дорослих, натрій в основному реабсорбується в дистальній частині канальців у плода [175, 257].

Проблема продовження нефрогенезу активно висвітлюється багатьма сучасними науковими дослідженнями в напрямку регенеративної медицини. Після народження нефрогенез може тривати лише протягом 4-6 тижнів, а потім припиняється. Як наслідок, у ПНД, народженої, до прикладу на 26 тижні, нефрогенез припиняється орієнтовно на 32-му тижні після зачаття. Якщо у цієї новонародженої дитини є будь-які додаткові фактори впливу, зокрема затримка внутрішньоутробного розвитку, або розвинулося постнатальне ГПН, цей інтервал відновлення нефрогенезу буде ще коротшим [175, 257]. У нирках ПНД частота аномальних клубочків коливається від 0 до 13,7%, причому подібний діапазон спостерігається в усіх постконцепційних вікових групах, зокрема, ПНД із затримкою внутрішньоутробного розвитку мають найвищі значення цього показника [129].

1.2. Частота дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку.

Різноманітні дослідження продемонстрували, що епідеміологія ГПН у дітей різко змінилася за останні кілька десятиліть [144]. Літературні дані щодо захворюваності на ГПН надзвичайно варіабельні, головним чином через відмінності в критеріях, які використовуються для визначення захворювання, відсутність уніфікованого підходу до діагностики, особливо у ПНД, і коливаються від 8% до 24% серед всіх новонароджених, що отримують лікування у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН) [27-29, 34-37, 98]. Натомість одноцентрові дослідження показують, що ГПН зустрічається у 18–70% новонароджених у критичному стані та пов'язане з несприятливими результатами [53, 239, 244].

У 2016 р. міжнародна міждисциплінарна група The Neonatal Kidney Collaborative (NKC) розбила 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 ГПН та короткострокових результатів. Поширеність ГПН досягає 10-30 % у новонароджених, госпіталізованих до ВІТН [203], при цьому за статевим розподілом ГПН з більшою частотою зустрічається у новонароджених хлопчиків. У немовлят з ДНМТ поширеність ГПН сягає 18%, смертність від ГПН порівняно з відсутністю ГПН у цій педіатричній групі сягає 55% проти 5%, у групі новонароджених з 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 [112, 190, 230].

За даними літератури, частота раннього неонатального ГПН (впродовж перших 7 діб життя) варіюється в межах когорт гестаційного віку: 22–28 тижнів

(28%), 29–35 тижнів (14%) і ≥ 36 тижнів (27%). Середня кількість днів від народження до першого епізоду ГПН становила $2,8 \pm 1,8$ дня. Раннє ГПН було незалежно пов'язаним з вищою смертністю, більшою тривалістю госпіталізації, порівняно із новонародженими без ГПН [73]. Дослідження Askenazi D.J., опубліковане у 2020 р., описувало розподіл частоти ГПН серед дітей різного ГВ: частота ГПН 43% у новонароджених з ГВ <29 тижнів, 18% у період між 29 і 36 тижнями, 37% у немовлят із ГВ >36 тижнів. Скоригований ризик смертності тих, хто мав ГПН, був у 4,6 рази вищим за ймовірність смерті у новонароджених пацієнтів без ГПН [55].

ГПН у новонароджених пацієнтів ВІГН найчастіше розвивається у період між 2 та 9 добами життя [193]. Як свідчать результати дослідження Charlton J.R. та спів., новонароджені з пізнім ГПН, що розвивається пізніше 7-ї доби життя, мали вищі ризики смертності і більшу тривалість перебування у стаціонарі. Фактори ризику щодо розвитку пізнього ГПН включали інтубацію, маловоддя та багатоводдя, аномалії нирок легкого та середнього ступеня тяжкості, вроджені вади серця, некротичний ентероколіт, необхідність хірургічного втручання, прийом діуретиків, вазопресорів та нестероїдних протизапальних препаратів, сепсис та інфекції сечовивідних шляхів [73].

Численні дослідження демонструють обернену кореляцію між ГВ, масою тіла та частотою ГПН впродовж раннього неонатального періоду. Частота ГПН у новонароджених, виходячи з визначення та методу дослідження коливається від 2,5% до 17,6% у пацієнтів ВІГН та може досягати 40% у новонароджених з ДНМТ і до 60% у новонароджених з ЕНМТ [158].

1.3. Фактори ризику розвитку важкої дисфункції нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

За останні десятиліття показники виживання новонароджених з НМТ та дуже ДНМТ зросли завдяки вдосконаленню технологій виходжування та терапевтичних втручань. Однак ці методи лікування сприяли збільшенню кількості пацієнтів з порушенням функції нирок, зокрема із ГПН, що спричинено

фізіологічними та гемодинамічними стресорами, викликаними агресивним позаутробним середовищем для дитини [73, 74].

Важливо зазначити, що ГПН статистично значуще пов'язане із продовженням тривалості перебування на стаціонарному лікуванні та ризиком летальності, при цьому ця тенденція спостерігається в усіх педіатричних вікових групах і в установах інтенсивної та неінтенсивної терапії. Зокрема, результати досліджень серед пацієнтів ВІГН з ДНМТ продемонстрували збільшення тривалості госпіталізації на 11,7 дні, а ГПН було пов'язано з 4,6-кратним підвищенням ризику смерті [116, 255].

Серед факторів ризику, що підвищували шанси на розвиток ГПН у ранньому неонатальному періоді, виступили народження поза межами стаціонару, потреба у розширених реанімаційних заходах із використанням адреналіну, гіпербілірубінемія, вроджені порушення метаболізму та необхідність хірургічного втручання [257]. Зокрема, фактори ризику ГПН у новонароджених з ДНМТ включають меншу вагу при народженні, нижчий ГВ, низьку оцінку за шкалою Апгар, катетеризацію пупкової артерії, ШВЛ, інотропну підтримку, нефротоксичні препарати та вищу тяжкість захворювання при госпіталізації [41, 158, 159].

Декілька материнських факторів, включаючи введення глюкокортикостероїдів для індукції зрілості легенів плода, були пов'язані з меншим ризиком неонатального ГПН, що може мати не лише безпосередній, але і опосередкований ефект (за рахунок зменшення ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням). Більшість факторів, які були пов'язані з ГПН у новонароджених у групі 22–28 тижнів, були асоційовані із прийомом ліків, зокрема нефротоксичних антимікробних засобів групи аміноглікозидів [73,74]. Окремі аспекти фізіології нирок ПНД, які можуть підвищити ймовірність нефротоксичності, включають той факт, що більшість ліків виводиться переважно нирками, а у просвіті каналців спостерігається прогресуюча концентрація фільтрованих та секретованих сполук. Цікаво, що ця унікальна особливість теоретично може захистити нирки від деякої нефротоксичності. Наприклад, деякі

препарати, які потребують ниркового каналцевого транспорту як початкового токсичного шляху (наприклад, аміноглікозиди, ванкоміцин), можуть не досягти свого «повного» токсичного потенціалу через незрілу транспортну функцію [109, 130, 144].

У результаті того, що нирки є центральним органом екскреції ліків, вони є основною мішенню для токсичності, особливо за умов розвитку багатьох типових станів, характерних для ПНД (напр., респіраторний дистрес-синдром, перинатальна асфіксія, важкі інфекції, сепсис, гемодинамічна нестабільність) [74]. Серед госпіталізованих дітей вплив нефротоксичних препаратів є одним із найпоширеніших чинників розвитку ГПН і становить приблизно 16% випадків ГПН [117, 218]. До препаратів, що володіють потенційною нефротоксичністю та найбільш часто застосовуються у ПНД, належать токолітики, ацикловір, амфотерицин В, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, нестероїдні протизапальні засоби, ванкоміцин, гентаміцин, фуросемід, тобраміцин, хлоротіазид, спіронолактон, піперацилін-тазобактам [82, 173, 238]. Існує зворотний лінійний зв'язок між масою тіла при народженні та нефротоксичними препаратами щоденного застосування, що збільшує ризик розвитку ГПН [82, 173, 238]. Окремі дослідження демонструють, що недоношені діти, які потребують катетеризації судин пуповини і одночасного лікування із застосуванням фуросеміду, становлять групу ризику щодо розвитку ГПН [238].

Цікаві результати продемонструвало дослідження 2021 р. Starr M.C. та співавторів, де проаналізували зв'язок між ГПН і наслідками для легень у немовлят, народжених ≥ 32 тижнів ГВ, зокрема, щодо розвитку бронхо-легеневої дисплазії та віддалених наслідків [52, 239, 240, 241]. Зростає кількість даних, які свідчать про те, що ГПН є системним захворюванням, яке впливає на фізіологію віддалених органів, включаючи легені. Незважаючи на те, що молекулярні механізми залишаються невизначеними, виявляється, що існує двонаправлений зв'язок між нирками та легеньми при гострому захворюванні. Результати дослідження засвідчили, що ГПН асоціюється з вищою частотою бронхо-легеневої дисплазії та смертністю, а також з більшою тривалістю респіраторної

підтримки та додаткової кисневої терапії у немовлят з ГВ ≥ 32 тижнів [52, 239, 240, 241].

Mazaheri M., Rambod M. у 2019 р. вивчали когорту із 206 ПНД з ГВ між 27 та 36 тижнями. Результати роботи продемонстрували, що ГВ, ШВЛ, низька оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини були суттєво пов'язані з розвитком ГПН. Наявність вроджених вад серця, сепсису, НМТ і респіраторного дистресу також мали значний зв'язок з розвитком ГПН [175]. Fan Y. та співавтори вивчали розвиток та фактори ризику ГПН у новонароджених на ШВЛ. Результати продемонстрували, що ГПН виникло у 15,11% новонароджених на ШВЛ. Розвиток ГПН у дітей на ШВЛ був пов'язаний з кількома факторами, включаючи менший ГВ, нижчу масу тіла при народженні, нижчу оцінку за шкалою Апгар без асфіксії в анамнезі, нижчий рівень сироваткового креатиніну до початку ШВЛ, більш високий рівень через 48 год після початку ШВЛ [98, 256].

Гестаційна гіпертензія, передчасний розрив плодових оболонок, антенатальне введення глюкокортикостероїдів, катетеризація пупкової вени, ШВЛ, терапія ібупрофеном, інотропна підтримка та лікування фуросемідом були незалежно пов'язані зі смертністю. Сепсис, перинатальна асфіксія та респіраторний дистрес також є факторами-предикторами ГПН [97, 116, 236]. У 2021 р. Garg, P. M. та співавтори продемонстрували результати дослідження асоціації ГПН у новонароджених з виразково-некротичним ентероколітом (ВНЕК). Встановлено, що ГПН зустрічається приблизно у 1 з кожних 3 новонароджених з ВНЕК (як з хірургічними, так і з нехірургічними стадіями). Серед новонароджених, у яких розвинувся хірургічний ВНЕК, аж у 60% виникло важке ГПН [114]. ВНЕК визначено незалежним асоційованим фактором ризику щодо розвитку ГПН у новонароджених з ДНМТ [41].

Недоношеність і ДНМТ, < 1500 г є основними факторами ризику щодо розвитку ГПН у 16–40 % дітей даної педіатричної групи [169]. ПНД із НМТ та ДНМТ мають найвищі показники захворюваності на ГПН у зв'язку зі значним впливом комплексу постнатальних терапевтичних інтервенцій. Зокрема, немає консенсусу щодо діагностичного визначення ГПН у немовлят з ДНМТ з огляду на

такі вагомі фактори, як ГВ та ступінь важкості перинатальної патології [86]. Це пов'язано з тим, що новонароджені з НМТ та ДНМТ мають унікальну та особливу фізіологію, що ускладнює інтерпретацію показників сироваткового креатиніну та вимірювання об'єму виділеної сечі. Зокрема, у понад 40% новонароджених переважає неолігуричний тип ГПН, що пов'язано із значно вищим відсотком вмісту води в організмі (у ПНД може досягати 80% маси тіла). Ця невідповідність у вмісті води в організмі разом із незрілою функцією канальців є причиною того, чому новонароджені мають більший об'єм сечі, ніж інші вікові групи. Було доведено, що рівень виділення сечі менше 0,5 мл/кг на годину не є чутливим маркером неонатального ГПН і повинен бути збільшений до 1,0 мл/кг на годину [251]. Серед новонароджених з НМТ ГПН зустрічається у 20–22% дітей, з переважанням неолігуричного типу ГПН та пов'язане з більшою тривалістю перебування у стаціонарі [86].

Внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) є найпоширенішою неврологічною проблемою у ПНД, а показники захворюваності на ВШК зростають прямо пропорційно до показників виживаності ПНД. ВШК підвищує ризик смертності, короткотривалих та довготривалих порушень нейророзвитку. З патофізіологічної точки зору, ВШК викликає системну гіпотензію та ацидоз, які можуть впливати на ниркову перфузію та спричиняти порушення функції нирок. З іншого боку, будь-яке порушення функції нирок може сприяти розвитку ВШК через порушення регуляції РАС або порушення системної запальної відповіді [185, 240, 241].

1.4. Сучасні підходи до діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей.

Гостре пошкодження нирок – клінічний патологічний синдром, що характеризується різким зниженням функції нирок, є незалежним фактором ризику летальності у критично хворих новонароджених дітей, однак цей стан є потенційно оборотним за умов своєчасної діагностики та адекватної лікувальної тактики. Розуміння унікальних особливостей постнатальної адаптації нирок на тлі

передчасного народження є ключовим моментом у профілактиці ГПН та оптимізації диференційно-діагностичної стратегії [40, 217].

Рівень креатиніну, як і зниження діурезу, є лише пізніми наслідками ураження нирок, а не ознаками безпосереднього пошкодження, тому пошук новітніх біомаркерів для діагностики ГПН активно триває [43, 44, 259, 260]. Ідеальний маркер повинен бути підвищеним невдовзі після пошкодження і не залежати від рівня ШКФ. Креатинін плазми є найпоширенішим методом моніторингу функції нирок і діагностики ГПН, але він має суттєві недоліки, включаючи те, що концентрації креатиніну можуть не змінюватися, поки 25–50% функції нирок вже не буде втрачено, і, таким чином, можуть знадобитися дні, перш ніж буде помічено значне підвищення у сироватці [38, 209]. Окрім того, рівень даного маркеру залежить від м'язової маси, стану гідратації, віку та статі. Варто зазначити, що різні методики вимірювання, окремі медикаменти та гіпербілірубінемія можуть спотворювати істинні значення даного показника [132, 259, 260].

Науковий пошук у напрямку проблеми неонатального ГПН певний час був повільним, насамперед через відсутність загальновизнаних діагностичних критеріїв (шкали pRIFLE, AKIN). Критерії RIFLE (Risk - Ризик, Trauma -Травма, Failure - Відмова, Loss - Втрата, End Stage - Кінцева стадія) було сформульовано у 2004 році. Відтоді RIFLE змінювалися тричі. Перша модифікація, критерії Pediatric RIFLE (pRIFLE), адаптувала критерії RIFLE для використання у дітей. Друге модифіковане визначення, критерії мережі ГПН (AKIN), розширило діагностику ГПН, щоб включити пацієнтів, у яких спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 0,3$ мг/дл протягом 48-годинного періоду [248].

Найновіша класифікація, розроблена Міжнародною групою експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в модифікації J. G. Jetton та D. J. Askenazi набула найбільш широкого визнання серед неонатологів, педіатрів та нефрологів та є основною регламентуючою базою для визначення ГПН та гармонізувала RIFLE, AKIN і pRIFLE. Об'єктивні оцінки визначення ГПН

новонароджених на основі великих обсерваційних багатоцентрових досліджень у недоношених немовлят не проводилися, однак багато дослідників використовують класифікацію KDIGO як емпіричну у ПНД [119, 151, 248].

Дана класифікація ґрунтується на визначенні зростання рівня креатиніну сироватки відносно вихідного рівня, а також зниження рівня погодинного діурезу за попередні 6-12-24 год. Однак вона не враховує такі важливі показники, як маса тіла при народженні та ГВ, а також ступінь важкості перинатальної патології, отож не дозволяє об'єктивно оцінити ступінь важкості дисфункції СВС на найбільш важливому етапі – «доклінічному». Ці обмеження щодо уніфікації критеріїв діагностики ГПН у вузьких педіатричних когортах, зокрема – у передчасно народжених дітей [151, 226, 227, 228], створюють передумови для удосконалення методів прогнозування та діагностики ПНД впродовж раннього неонатального періоду.

1.5. Перспективні біомаркери дисфункції нирок: їх діагностична та прогностична роль.

Впродовж останніх років активно вивчаються нові, високо чутливі та високо специфічні маркери ренального пошкодження. Зокрема, перспективними біомаркерами, діагностична та прогностична цінність яких вивчається на практиці, є цистатін С сироватки, уринарні та сироваткові фракції альфа-1-мікроглобуліну та бета-2-мікроглобуліну та ін. Хоч актуальність сироваткового креатиніну для верифікації діагнозу ГПН у ПНД піддається численним дискусіям впродовж останніх років, цей маркер все ще має найбільшу сферу використання [7, 30, 36, 37, 40]. Враховуючи тривалі терміни становлення механізмів постнатальної адаптації нирок у ПНД (впродовж 8 тижнів постнатального віку), зростання рівня креатиніну сироватки лише після втрати 50% функціонуючих нефронів та значну кількість факторів, що впливають на результати вимірювання, сироватковий креатинін не є «ідеальним» біомаркером для раннього виявлення ураження нирок на потенційно превентивному етапі [58, 107, 108, 125, 134, 184, 185].

Окрім того, зміни рівня сироваткового креатиніну не є чутливими до гострого каналцевого ураження, що лімітує його діагностичну значимість у рутинному використанні, оскільки втрачена функція може компенсуватися за рахунок резерву нефронів. Саме цей стан можна класифікувати як субклінічне ГПН, що незалежно асоціюється з несприятливими загальними результатами виходжування [90].

Цистатін С є перспективним біомаркером, високо чутливим до незначних змін ШКФ, тому може бути визначений, як альтернатива креатиніну. Сироватковий цистатін С відображає ШКФ, у той час як сечова фракція є маркером каналцевої дисфункції. Окрім того, він не проходить через плацентарний бар'єр, а отже немає кореляції між рівнем показника у матері [43, 44]. Результати мета-аналізу, який досліджував прогностичну цінність сироваткової та уринарної фракції цистатину С засвідчив, що діагностичне значення концентрації білка в сироватці є вищим, ніж у сечі, а вимірювання рівня цистатину С впродовж перших 24 годин та врахування граничної межі між 0,4-1,0 мг/л забезпечує найвищий показник у прогнозуванні ГПН [188].

Альфа-1-мікроглобулін (А1МГ) належить до групи низькомолекулярних глікопротеїдів сімейства ліпокаліну і складається зі 183 амінокислот, секретується практично всіма клітинами організму, однак первинним місцем синтезу білка є печінка [154]. Майже 50% А1МГ вільно циркулює у крові, а інша половина зв'язана з ІgА, протромбіном та альбуміном. Метаболічний шлях А1МГ завершується в нирках, де він практично повністю реабсорбується епітеліоцитами проксимальних каналців. Незначна частина, що виділяється з сечею, використовується в якості біомаркеру каналцевої дисфункції при гострих та хронічних захворюваннях нирок [128, 154, 271, 272].

Бета-2-мікроглобулін (Б2МГ) кодується геном, розташованим у 15 хромосомі, та складається зі 100 амінокислот. Метаболізм Б2МГ схожий до обміну А1МГ, оскільки елімінація відбувається завдяки клубочковій фільтрації. 99,9% відфільтрованого білка реабсорбується і катаболізується у проксимальних звивистих каналцях, що призводить до мінімальної залишкової концентрації у

сечі [140]. Варто відмітити спорідненість механізмів елімінації Б2МГ: через активацію ендоцитарних рецепторів мегаліну та кубаліну, так само, як це відбувається під час токсин-індукованого ураження каналців. Як А1МГ, так і Б2МГ, є перспективними біомаркерами ренальної дисфункції у педіатричних когортах [45, 46].

1.6. Механізми постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатального оксидативного стресу.

Передчасно народжені діти після народження піддаються впливу численної кількості потенційно агресивних факторів зовнішнього середовища, найбільш значущим серед яких є перебіг патологічного оксидативного стресу [190, 230]. Під час рекосигенації відбувається масивна поліорганна атака активними формами кисню, а неадекватна якісна та кількісна відповідь системи антиоксидантного захисту неспроможна забезпечити системну відповідь на прогредієнтний прооксидантний зсув рівноваги [77, 214]. Сечовидільна система є однією із критичних систем підтримки гомеостазу, що відображає її залучення при перебігу патологічного оксидативного стресу на всіх рівнях [190, 230, 253]. Зокрема, посилення процесів окисної модифікації протеїнів призводить до масивної деградації та деструкції протео-ліпідного комплексу біомембран, а також ультраструктурних змін каналців та гломерул на тлі триваючого нефрогенезу [57, 132, 157, 199, 215, 248]. Малоновий діальдегід (МДА) є метаболітом перебігу реакцій окислення поліненасичених жирних кислот, а його накопичення у крові сприяє деструктивним змінам клітинних мембран, пригніченні процесів аеробного гліколізу, а також призводить до мутагенних змін ДНК внаслідок спряжених реакцій вільнорадикального окислення амінокислотних залишків [94, 132, 157, 199, 215, 248]. Молочна кислота є кінцевим продуктом в перебігу реакцій анаеробного гліколізу, та синтезується усіма клітинами організму, у тому числі сечовидільної системи. Зростання рівня лактату в крові є опосередкованим показником ступеня важкості перенесеного

гіпоксичного ураження та характеризує також дестабілізацію механізмів екскреції нирковими канальцями і рівень їх ураження [209, 245].

Основну роль у перебігу реакцій антиоксидантного захисту у відіграє внутрішньоклітинний пул глутатіону, HS-груп та глутатіон-залежних ферментів глутатіон-залежних ферментів, таких як глутатіон-S-трансфераза (GST), та глутатіонпероксидаза. Активність системи АОСЗ має пряму кореляцію щодо ГВ, оскільки ферментативна ланка даної системи передається трансплацентрано від матері до дитини після 34 тижня гестації, а отже діти народжені раніше даного терміну мають суттєвий дисбаланс рівноваги між перебігом прооксидантних реакцій на тлі гіпоксії та рівнем адекватної відповіді з боку ланок АОСЗ [126, 180, 251]. Каталаза належить до групи ферментів з великою молекулярною масою, належить до ферментів першої ланки системи АОСЗ та є промотором каскаду реакцій АОСЗ I [57, 126, 132, 180, 251].

1.7. Основні патогенетичні механізми розвитку ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.

Основні патогенетичні механізми розвитку ренальної дисфункції у недоношених новонароджених 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 щодо прогнозування та профілактики важкої ренальної дисфункції, у тому числі ГПН. Лімітовані резерви постнатальної адаптації нирок безумовно взаємопов'язані з перебігом процесів нефрогенезу залежно від гестаційного віку. Так, відомо, що у період між 20-28 тижнів вагітності кількість нефронів збільшується експоненціально, і завершується нефрогенез, за різними даними, у терміні 32-34 тижні, кількість нефронів становить від 300 000 до 1,1 млн, а приріст становить приблизно 237 426 нефронів/кг ваги [74,79]. Окрім того, деякі дослідження описують статевий диморфізм під час диференціації клубочків у II триместрі вагітності: у плодів чоловічої статі відмічено менший гестаційний клубочковий

ріст (менша кількість та розміри). Дане явище здебільшого пов'язують із активацією мінералокортикоїдних та глюкокортикоїдних сигнальних шляхів (статеві-специфічну еволюцію метаболізму кортизолу) під час розвитку нирок, однак гіпотеза все ще піддається численним дискусіям [156]. Вище описані особливості пояснюють «пусковий механізм» ураження нирок у передчасно народжених дітей на тлі впливу гіпоксії як універсального патогенетичного пошкоджуючого фактору. Патолофізіологічні механізми на тлі гіпоксичного та/або реперфузійного ураження є досить складними, але умовно їх можна розділити на 2 основні шляхи: мікросудинний та тубулярний. [67, 202]. Мікросудинний механізм полягає на посиленні вазоспазму, ендотеліальної дисфункції, зростанню адгезії лейкоцитів із подальшою ініціацією механізмів запалення. Тубулярний механізм обумовлений деструкцією цитоскелету із запуском реакцій клітинного апоптозу, аутофагії та некрозу. Результатом є утворення патологічного «вадного кола» на клітинному та молекулярному рівнях: вазоактивні прозапальні медіатори активують каскад «позитивного» зворотнього 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) [7, 123, 147, 148].

Ішемічне ураження нирок у передчасно народжених дітей найчастіше є результатом розвитку поліорганної недостатності, як результату генералізованої, а згодом – локальної – невідповідності транспорту кисню до клітин та потребою споживання кисню, результатом чого є некроз ендотелію каналців (гострий тубулярний некроз) [62, 100]. Транспорт кисню до нирок визначається 3 основними факторами: нирковий кровотік, місцева тканинна перфузія та вміст кисню в крові, тоді як на споживання кисню головним чином впливають швидкість клубочкової фільтрації та реабсорбція натрію [111]. Через зменшення надходження кисню клітини каналців перемикаються з аеробного на анаеробний метаболізм, що призводить до зниження виробництва АТФ і внутрішньоклітинного ацидозу через утворення лактату із наступним витоком

лізосомальних ферментів, руйнуванням цитоскелету та пригніченням мембрано-зв'язаної активності Na^+/K^+ АТФази. Результатом є розвиток клітинного набряку, накопичення внутрішньоклітинного кальцію з активацією Ca^{2+} залежних протеаз та утворенням активних форм кисню (АФК), які поглиблюють явища цитолізу та апоптозу [111, 205]. Початковою подією, яка відбувається відразу після реперфузії, є раптове збільшення виробництва супероксид-аніону в мітохондріях, який вивільняється всередині клітини, і є основним пусковим механізмом патології, яка слідує за реперфузією [84]. Повернення до нормоксемії після реперфузії призводить до подальшої гіперпродукції АФК із активацією ПОЛ, карбонілюванням білків та паралельним виснаженням системи антиоксидантного захисту [112]. Крім того, уремія значною мірою пов'язана зі збільшенням циркулюючих рівнів індолу та карбонільних сполук, які здатні підвищувати системний окислювальний стрес [171].

Ендотеліальні клітини є важливою ланкою у патогенезі розвитку ренальної дисфункції. Мікроартеріоли внаслідок ушкодження ендотелію підлягають рестрикції в результаті вивільнення ендотеліну-1, ангіотензину II, тромбоксану A_2 , простагландину H_2 , лейкотрієнів C_4 і D_4 , аденозину, а також активації симпато-адреналової системи. Результатом вище описаних реакцій є локальна ішемія, зокрема зовнішнього мозкового шару [130, 167]. Отже, ступінь гіпоксичного ураження, тривалість та глибина деструктивних змін мають прямий вплив на можливість регенерації ниркових структур, зокрема за рахунок вироблення гіпоксично індукованих факторів які в аеробних умовах є неактивними, але можуть активуватися під час перебігу реакцій ПОЛ, цитокінового шторму під час синдрому системної запальної відповіді та масивної антигенної стимуляції, якої зазначають передчасно народжені діти одразу після народження [122, 130, 167].

Висновки до Розділу 1

Таким чином, результати огляду сучасних даних літератури продемонстрували, що у передчасно народжених дітей механізми становлення постнатального нефрогенезу мають тісний зв'язок із терміном гестації та

комплексом впливу як анте-, так і постнатальних факторів, що створюють передумови до розвитку дисфункції сечовидільної системи. Потенційно нефротоксичний вплив окремих фармакотерапевтичних та лікувальних інтервенцій на тлі триваючої диференціації ниркових структур у критично хворих недоношених новонароджених диспонує до розвитку дисфункції нирок важкого ступеня, зокрема найбільш загрозливого клінічного синдрому – гострого пошкодження нирок.

Імовірні патогенетичні ланки розвитку дисфункції сечовидільної системи з урахуванням окремих анатомо-фізіологічних особливостей на тлі передчасного народження не є достатньо вивченими, а традиційні загальноприйняті критерії діагностики не адаптовані для використання у недоношених новонароджених з огляду на термін гестації та ступінь важкості основної перинатальної патології. Основною проблемою сучасної неонатальної нефрології залишається відсутність уніфікованих підходів щодо діагностичних підходів та критеріїв диференційної діагностики дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, моделей прогнозування латентної дисфункції, що дозволило б формувати групи ризику щодо переходу субклінічної ренальної дисфункції у важку, оптимізувати лікувально-діагностичні стратегії та покращити якість надання медичної допомоги для даної педіатричної когорти.

За матеріалами Розділу 1 опубліковано:

1. **Фрунза А.В.** Проблема гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: актуальність, епідеміологія та основні патогенетичні ланки. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні; 2019 Гру 21-22; Влоцлавек, Республіка Польща. Влоцлавек; 2019, с. 81-82. [32]
2. **Фрунза А.В.** Аналіз факторів ризику щодо гострого пошкодження нирок у недоношених новонароджених з перинатальною патологією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Перинатальна медицина в Україні: проблеми,

досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 192-5. [24]

3. **Фрунза А.В.** Гостре пошкодження нирок серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених: стан проблеми на сьогодні. Матеріали VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Кві 02-05; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:261. [25]

4. **Фрунза А.В.** Особливості постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей. In: Proceedings of the International Scientific Conference Medicine under the modern conditions of integration development of European countries; 2019 May 10-11; Lublin, Poland. Lublin; 2019, p. 202-3. [29]

5. **Фрунза А.В.** Класичні та новітні біомаркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: прогностична та діагностична цінність. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2023; 2023 Кві 04-08; Чернівці. [27]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація та методологія дослідження.

У дослідження було включено 184 ПНД з ГВ 25-36 тижнів+6 днів+23 год. 59 хв., що перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та відділення постінтенсивного виходжування новонароджених та неонатального догляду КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці впродовж 2017-2021 рр. Додаткові лабораторні методи обстеження новонароджених виконано на базі клінічної та біохімічних лабораторій КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2», лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, Проблемної науково-дослідної лабораторії БДМУ МОЗ України, м.Чернівці.

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації», термін виконання 2017-2019 рр. (Державний реєстраційний номер: 0115U002768) та НДР на тему: «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп», термін виконання 2020-2024 рр. (Державний реєстраційний номер: 0122U002245).

З метою вирішення завдань дослідження було сформовано 4 групи спостереження ПНД з урахуванням терміну гестації при народженні, кожна з яких включала 2 підгрупи з урахуванням важкості загального стану новонароджених - відповідно, підгрупа А - діти, які мали важкі форми перинатальної патології; підгрупа Б – такі, що мали перебіг перинатальної патології середньої важкості.

Групи дослідження новонароджених:

- I група – 30 ПНД, які народилися у терміні гестації 25-31 тижнів та мали важкі форми перинатальної патології;
- II група – 63 ПНД, які народилися у терміні гестації 32-33 тижні, серед них, ПА підгрупа – 32 новонароджені з важкою перинатальною патологією, ПБ підгрупа – 31 дитина з перинатальною патологією середнього ступеня важкості;
- III група – 60 ПНД гестаційним віком 34-36 тижнів, серед яких: ПІА підгрупа – 30 дітей з важкою перинатальною патологією та ПІБ підгрупа – 30 ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості.
- IV група – 31 умовно здорових ПНД з гестаційним віком 34-36 тижнів, параклінічні показники яких слугували контрольними для порівняння результатів лабораторних методів дослідження основних клінічних груп.

Критерії включення: ПНД гестаційним віком > 25 тижнів та < 37 тижнів; маса тіла при народженні > 500 г та < 2500 г; наявність клінічних ознак перинатальної патології середнього та важкого ступеню, підписана інформована згода батьків новонародженого на участь її дитини у клінічному дослідженні.

Критерії виключення: термін гестації при народженні < 25 тижнів та > 37 тижнів; маса тіла < 500 г та > 2500 г; вроджені вади розвитку; відсутність підписаної інформованої згоди батьків на участь їх дитини у клінічному дослідженні.

Клінічне дослідження було відкритим, одноцентровим, проспективним, стратифікаційним, когортним. Тривалість спостереження новонароджених - 7 діб (впродовж раннього неонатального періоду). Із первинно запланованої загальної кількості новонароджених, залучених у дослідження, було виключено 9 дітей у зв'язку з розвитком клінічних ознак неонатального сепсису та 9 дітей – при підтвердженні вроджених вад розвитку.

Обстеження та лікування новонароджених проводилося відповідно до діючих наказів МОЗ України: "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених

дітей» № 873 від 05.05.2021 р. [20], «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених» №179 від 29.03.2006 [19].

Визначення ступеня недоношеності проводилося з урахуванням терміну гестації при народженні та результатів антропометричних методів досліджень (вага при народженні, зріст, обвід голови, обвід грудної клітки). Оцінка морфофункціональної зрілості відповідно до гестаційного віку проводилася згідно перцентильних таблиць та за допомогою шкали Баллард. Загальний стан при народженні було оцінено методом клінічного обстеження, а також враховуючи кількість балів за шкалою Апгар наприкінці 1 та 5 хвилин життя, результатів спостереження новонароджених впродовж раннього неонатального періоду/

Спектр перинатальної патології у новонароджених груп спостереження включав клінічні діагнози згідно МКХ XI перегляду [261]. Ретроспективний аналіз особливостей екстрагенітальної патології у матерів, особливостей перебігу вагітності та пологів, визначення перинатальних факторів ризику щодо розвитку ренальної дисфункції у ПНД було проведено на основі даних обмінних карт вагітних (Ф№ 113/о), історій пологів (Ф№ 096/о), історій розвитку новонароджених (Ф№ 097/о).

Оцінку важкості стану новонароджених проводили за шкалою Score for Neonatal Acute Physiology (SNAPPE II) із подальшим обчисленням прогнозованого ризику внутрішньолікарняної смертності (Додаток Б) [104, 182,188, 191, 2018]. За умов важкої перинатальної патології ступінь важкості ПОН визначали за допомогою шкали Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001) [70, 233], де згідно результатів оцінювання визначених критеріїв, кожній окремій дитині надавалася оцінка в балах. Відповідно, 10 і більше балів – діагностувався важкий ступінь поліорганної недостатності, 7-10 – помірний ступінь, <7 балів – легкий ступінь (Додаток В).

Неврологічний статус у дітей груп спостереження було оцінено за допомогою методу загального неврологічного обстеження з урахуванням ступеня

морфо-функціональної незрілості та гестаційного віку при народженні [24, 26]. Неврологічне обстеження проводилося щоденно, із визначенням загальних клінічних ознак та наявності/відсутності специфічних неврологічних симптомів, а також стабільності вітальних функцій. У новонароджених, які мали важкі форми перинатальної патології, загальний неврологічний огляд проводився у кювезах зі збереженням охоронного режиму і температурної стабільності. При перинатальній патології середнього ступеню важкості здійснювалося щоденне неврологічне обстеження під джерелом променевого тепла або у кювезах (з огляду на стабільність терморегуляції у дитини). Оцінку ступеня важкості ГІЕ у ПНД було проведено із використанням прогностичної шкали Sarnat H.B. & Sarnat M.S. (1976) [221] та присвоєнням відповідно за результатами оцінки певної суми балів. Інструментальне підтвердження важкості постгіпоксичного пошкодження ЦНС проводилося шляхом нейросонографічного обстеження ПНД за допомогою діагностичної ультразвукової системи Mylab 25 Esaote S.p.A). Оцінку ефективності терапевтичних втручань проводили за допомогою шкали NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring) (Додаток Г) [263].

2.2. Методологія клініко-параклінічної оцінки порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей.

Для діагностики порушень функціонального стану СВС у ПНД з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження з використанням традиційних діагностичних критеріїв дисфункції сечовидільної системи у педіатричних пацієнтів.

Класичним симптомокомплексом, який свідчить за можливість ренальної дисфункції у дітей, є: набряковий синдром, зниження рівня погодинного діурезу, надмірний щоденний приріст маси тіла більше 5% від початкової ваги, зменшення погодинного діурезу та патологічні зміни лабораторних показників загальноклінічних лабораторних методах обстеження: біохімічному аналізі крові (БАК) – підвищення рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові, зменшення

ШКФ, варіації сечової та сироваткової фракцій креатиніну та сечовини, зміни показників іонно-електролітного гомеостазу (натрію, калію, кальцію та хлоридів), зміни показників загального аналізу сечі (ЗАС), зокрема патологічна протеїнурія.

Визначення тяжкості ренальної дисфункції проводилось на основі класифікації, розробленої Міжнародною групою експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в модифікації J. G. Jetton та D. J. Askenazi [150] відповідно до змін 2 основних традиційних параметрів: зростання рівня сироваткового креатиніну більш ніж на 26,5 мкмоль/л від попереднього рівня, шляхом 2 послідовних вимірювань впродовж 48 год та/або патологічне зниження рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год за 6 годин.

Методи дослідження, використані у науковій роботі:

Анамнестичний метод: аналіз сімейного анамнезу, соматичної патології, особливостей перебігу вагітності та пологів у матері, термін гестації дитини при народженні.

Клінічні методи: антропометричні показники новонародженого - маса та довжина тіла, обвід голови та огруддя, гестаційний вік, фізикальний огляд за рекомендованою схемою, оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1-ї та 5-ї хвилини життя, динамічне спостереження впродовж першого тижня життя.

Додаткові параклінічні методи: ЗАК, ЗАС, біохімічні дослідження сироватки крові (рівень загального білку, сечовини, глюкози, креатиніну, натрію, калію, кальцію, хлору, С-реактивного білку; активності аспартатамінотрансферази (АСАТ), аланінамінотрансферази (АЛАТ); біохімічні дослідження сечі (рівень креатиніну, сечовини, загального білку, мікроальбуміну), показники іонограми (концентрація іонів натрію, калію, іонізованого кальцію, хлору), імуноферментні методи (ренальні біомаркери – альфа-1-мікроглобулін, бета-2-мікроглобулін, мікроальбумін, визначення вмісту цистатіну С у сироватці); показники системи вільнорадикального окиснення (рівень малонового діальдегіду, показника окисної модифікації білків, рівень лактату) та антиоксидантного захисту (рівень HS-груп, активність каталази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази) у сироватці,

інструментальні (ультразвукове дослідження нирок (УЗД) з доплерографією ниркових судин).

Лабораторне обстеження новонароджених було проведено з використанням мікрометодик. Забір крові здійснювався планово, о 8.00 ранку, у об'ємі 0,5-1,0 мл (забір з периферичного венозного катетеру із дотриманням правил асептики та антисептики, у стерильні пробірки в об'ємі 1,0 мл). Комплекс додаткових лабораторних показників сироватки крові, які використовувалися для підтвердження дисфункції СВС виконувалися на базі біохімічної лабораторії КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» ЧМР з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатору Microlab 300 фірми Vital Scientific N.V. (Нідерланди), реактивів фірми ELITech Clinical System (Франція).

Забір зразків сечі було проведено планово, у часовий проміжок 6.00-8.00, за допомогою сечоприймачів у пластикові контейнери з подальшим зберіганням при температурі $+4^{\circ}\text{C}$. Дослідження проводилися у клінічній та біохімічній лабораторіях КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» ЧМР.

Дослідження біохімічного спектру сечі у дітей груп спостереження, зокрема рівня креатиніну, сечовини, загального білку, а також визначення додаткових біомаркерів тубуло-гломерулярного ураження у сечі – загального білку, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну, мікроальбуміну, креатиніну та сечовини, а також визначення вмісту цистатіну С у сироватці було проведено на базі Проблемної науково-дослідної лабораторії Буковинського державного медичного університету з використанням автоматичного аналізатору «ACCENT-200» та «ACCENT-200 II SEN». Комплексне ультразвукове дослідження нирок з доплерографією магістральних ниркових судин було проведено за допомогою використання діагностичної ультразвукової системи Mylab 25 Esaote S.p.A з розрахунком наступних лінійних розмірів нирок (L – довжини, P – ширини, DC – товщини коркового шару, DM – товщини мозкового шару) та параметрів ренального кровоплину (PI (Pulsatility index) – пульсаційного індексу, RI (Restrictive index) – індексу резистентності, VP (Peak Velocity) – максимальної систолічної швидкості кровоплину). Відповідно до отриманих результатів у

дослідних групах новонароджених було встановлено відповідну прогностичну та діагностичну цінність зазначених маркерів ренальної дисфункції для діагностики ступеню тяжкості патології.

2.3. Характеристика спеціальних методів дослідження стану сечовидільної системи у недоношених новонароджених

2.3.1. Визначення додаткових біомаркерів тубуло-гломерулярного ураження у сечі.

Визначення концентрації загального білку проведено за допомогою автоматичного аналізатора ACCENT-200, методом проведення біуретової реакції з використанням діагностичного набору «CORMAY» (Польща). Принцип методу: білки в лужному середовищі утворюють із іонами міді пофарбований комплекс. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації загального білка.

Для визначення концентрації цистатину С було використано турбодиметричний метод з використанням реактивів фірми «CORMAY» (Польща). Принцип методу: в результаті реакції «антиген-антитіло» між цистеїном С та антитілами, кон'югованими на латексних частинках, утворюється імунний комплекс. Збільшення каламутності пропорційно кількості цистатину С у зразку. Потім по інтерполяції з калібрувальної кривої, побудованої за допомогою калібраторів з відомою концентрацією, визначається концентрація в зразку.

Визначення концентрації креатиніну у сечі було проведено модифікованим ензиматичним методом Яффе без депротеїнізації з використанням реактивів фірми «CORMAY» (Польща). Принцип методу: у результаті реакції пікратів з креатиніном у лужному середовищі утворюється похідна 2,4,6-тринітроциклогексодієну жовто-червоного кольору. Інтенсивність фарбування прямо пропорційна концентрації креатиніну.

З метою визначення концентрації мікроальбуміну у сечі було використано турбодиметричний імунологічний метод з використанням діагностичного набору «CORMAY» (Польща). Принцип методу: мікроальбумін у зразку формує зі специфічними антитілами нерозчинний комплекс. Аглотинація викликає зміну

абсорбції, яка пропорційна вмісту мікроальбуміну в пробі, і може бути виміряна на довжині хвилі 340 нм.

Для вимірювання концентрації сечовини у сечі було використано ферментативний метод, кінетичний з використанням уреазу та глутаматдегідрогенази з використанням реактивів фірми «CORMAY» (Польща). Швидкість зміни оптичної густини на довжині хвилі 340 нм прямо пропорційна концентрації сечовини.

Визначення вмісту альфа-1-мікроглобуліну було проведено за допомогою автоматичного аналізатору ACCENT-200 (реактиви «CORMAY» (Польща)), 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 з використанням тест-системи «MAGLUMI» (КНР). Принцип методу: використання моноклональних антитіл анти Б2МГ та очищеного антигену Б2МГ.

2.3.2. Визначення показників прооксидантної системи та антиоксидантної системи захисту організму у крові та сечі.

Дослідження показників прооксидантної системи та антиоксидантної системи виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії закладу вищої освіти України «Буковинський державний медичний університет». З метою вивчення даних показників було виконано забір 1,0 мл крові з периферичної вени. Згідно методики, до отриманого зразка додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, з попереднім розведенням його 0,9% р-ном натрію хлориду у співвідношенні 1:4 (0,4 мл). За допомогою центрифугування гепаринізованої крові при 3000 об./хв. відокремлювали плазму із подальшим заморожуванням у стерильних пластикових пробірках при 12°C.

Дослідження показників системи вільнорадикального окиснення у сироватці визначали за допомогою наступних методик: рівень МДА визначали за

допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою за методикою І. Ф. Мешишена (1997); вміст ОМБ у плазмі крові – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрозинном з утворенням гідразонів характерного спектру поглинання за методикою Е. Е. Дубініної [11] у модифікації І. Ф. Мешишена [18]. Визначення показників АОСЗ включали: вміст HS-груп у крові за методикою І.Ф. Мешишена [16-17], активність КТ – з використанням молібдату амонію за методикою М. А. Королюк [14]; активність GST – шляхом спектрофотометричного визначення кількості кон'югату відновленого глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом, який утворився у ході реакції під дією ферменту [125]; активність ГР – у гемолізатах крові по зменшенню кількості НАДФН [5]. Дослідження виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету.

2.4. Особливості статистичної обробки результатів дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проведено на ПК з використанням пакету програмного забезпечення „Statistica” (StatSoft Inc., StatSoft Inc., Version 13.0, США) та Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010), MedCalc Software (Version 16.1). Після розподілу груп, до кожної було застосовані методи порівняльного та описового аналізу.

Визначення та аналіз відмінностей між відносними величинами було проведено згідно методу кутового перетворення Фішера. З метою встановлення вірогідності різниці між показниками було використано загальноприйнятну величину імовірності (p) - $p < 0,05$. Тип розподілу отриманих показників було визначено на основі оцінки середнього арифметичного, моди, медіани, ексцесу та симетричності.

Статистичні величини обраховувалися шляхом аналізу наступних показників: середньоквадратичного відхилення (S), стандартної похибки (m), середньої арифметичної вибірки (M), з використанням критерію Шапіро-Вілка (нормальний розподіл при кількості вибірки більше 30, $p < 0,05$), та критерію Колгоморова-Смірнова.

Кількісні показники у вибірках з нормальним розподілом було оцінено з використанням критерію Стюдента. Оцінка відмінностей якісних ознак між досліджуваними групами була проведена з використанням програмного забезпечення MedCalc (Statistical software package for biomedical research, 2023) з розрахунком відношення шансів (ВШ, Odds Ratio, OR), відносного ризику (ВР, Relative Risk, RR) та 95% довірчого інтервалу (95% Confidence Interval, CI). Статистично значущі відмінності між групами вважались при значенні $p < 0,05$. Для порівняння незалежних вибірок було застосовано критерій Манна-Уїтні і критерій Краскела-Уолліса, для оцінки міри залежності між змінними - кореляція Спірмена.

Статистично значущі відмінності між групами дослідження надано з урахуванням поправки на множинну перевірку Бонферроні. Таким чином, рівень статистичної значущості при множинному порівнянні показників І групи, ІА та ІБ підгруп дослідження, ІІА та ІІБ підгруп порівняно з групою контролю складав $p < 0,008$, при парному порівнянні показників між І групою та ІА підгрупою $p < 0,025$, І групою та ІІА підгрупою $p < 0,016$, І група та ІБ підгрупою, $p < 0,016$, І групою та ІІБ підгрупою $p < 0,01$, ІБ підгрупою та ІІБ підгрупами $p < 0,016$, ІА підгрупою та ІІБ підгрупами $p < 0,00125$. Критичний рівень значущості було розраховано за формулою α / m , де α є бажаним загальним альфа-рівнем значущості 0,05, m - кількість гіпотез, що порівнюються.

З метою вивчення прогностичної та діагностичної цінності окремих лабораторних маркерів ураження сечовидільної системи за допомогою використання програмного забезпечення MedCalc (Statistical software package for biomedical research, 2023) проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC) з розрахунком їх характеристик: площі під ROC-кривою (area under ROC, AUROC), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), стандартної похибки, значення p , розрахунку чутливості (ЧТ - істинно позитивний показник, який описує здатність тесту визначити наявність даного захворювання у пацієнта) та специфічності (СП - істинно негативний показник, який висвітлює здатність тесту визначити відсутність даного захворювання у

пацієнта). Оцінку якості моделі за AUROC інтерпретували як: 0,9-1 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна [119, 154].

З метою визначення прогностичних та диференційно-діагностичних критеріїв ступеня важкості дисфункції СВС у недоношених новонароджених та зв'язок з деякими патогенетичними механізмами розвитку важкої ренальної дисфункції було проведено багатофакторний кореляційний аналіз.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ

3.1. Клінічна характеристика передчасно народжених дітей груп спостереження.

У ході виконання наукової роботи було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 184 передчасно народжених дітей гестаційного віку 25-36/6 тижнів за період 2016 – 2021 рр. Відповідно проаналізовано 184 обмінних карт вагітних та породіль (Ф.111/о), історій пологів (Ф.096/0) та історій розвитку новонароджених (Ф. 112/о). У ході дослідження було сформовано 4 групи відповідно до терміну гестації дітей при народженні; кожна група передбачала окремо 2 підгрупи з урахуванням важкості стану впродовж раннього неонатального періоду:

I групу склали 30 ПНД з клінічними ознаками перинатальної патології важкого ступеня у терміні гестації 25-31/6 тижнів;

II групу – 63 ПНД з перинатальною патологією середнього та важкого ступеня у терміні гестації 32-33/6 тижні, зокрема ІА підгрупу – 32 ПНД з важкою перинатальною патологією, ІБ підгрупу – 31 ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості;

III групу - 60 ПНД з перинатальною патологією середнього та важкого ступеня у терміні гестації 34-36/6 тижнів, зокрема ІІА підгрупу – 30 ПНД з важкою перинатальною патологією, ІІБ підгрупу – 30 ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості.

IV групу - 31 умовно здорові ПНД гестаційного віку 34-36/6 тижнів.

На початку досліджень було отримано дозвіл Комісії з біоетичної експертизи БДМУ (Протокол №1 від 20.09.2018 р.) та письмову інформовану згоду від батьків пацієнтів на участь у науковому дослідженні та проведення всіх необхідних маніпуляцій.

Порівняльна характеристика антропометричних та статевих показників новонароджених груп спостереження представлена у таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1 Порівняльна характеристика антропометричних та статевих показників новонароджених груп спостереження (n, %)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIB підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIIB підгрупа (n=30)	
Маса тіла (г)	1105,66±128,53*	1547,83±141,48*	1849,16±290,61*	2288,50±217,05	2158,33±249,89	2357,00±115,78
Довжина тіла (см)	35,36± 1,05*	35,96± 1,24*	44,13± 1,73*	44,70± 2,45	45,36± 2,09	46,20± 0,76
ОГ (см)	26,58± 2,06*	30,43± 1,92*	30,33± 1,06*	30,36± 2,07*	31,63± 1,24	32,53± 0,73
ОГК (см)	24,86 ±2,04*	27,90 ±2,07*	28,80 ±1,24*	31,23 ±1,52	29,76 ±2,54	30,50 ±1,47
Хлопчики	20 (66,60%)*	24 (75,0%)*	15 (48,48%)	18 (59,94%)	18 (59,94%)	5 (16,10%)
Дівчатка	10 (33,40%)*	8 (25,0%)*	16 (51,52%)	12 (40,06%)	12 (40,06%)	26 (83,90%)

Примітки:

* - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$;

" - статистично значущі відмінності між I групою та IIA підгрупою, $p < 0,025$;

#- статистично значущі відмінності між I групою та IIIA підгрупою, $p < 0,016$;

' - I група та IIB підгрупа, $p < 0,016$),

/- I група та IIIB підгрупа, $p < 0,01$;

''' - статистично значущі відмінності між IIB підгрупою та IIIB підгрупами, $p < 0,016$;

° - статистично значущі відмінності між IIA підгрупою та IIIB підгрупами, $p < 0,00125$.

Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

У дітей І групи, які народилися у терміні 26-30/6 тижнів гестації, була діагностована перинатальна патологія важкого ступеня, що обумовлено як вираженою морфо-функціональною незрілістю всіх органів та систем організму, так і наявністю основної, часто поєднаної, патології. Проведений аналіз терміну гестації при народженні показав, що 3 дітей (9,99 %) народилися у 25 тижнів, 1 дитина (3,33 %) – у 26 тижнів, 3 дітей (9,99 %) – у терміні 27 тижнів, 5 дітей (16,65 %) – у 28 тижнів, 1 дитина - (3,33 %) – у 29 тижнів, 4 дитини (13,32 %) – у терміні 30 тижнів та 13 дітей (43,29%) – у терміні 31 тиждень гестації. Середня вага новонароджених склала $1105,66 \pm 128,53$ г ($p_{I-IV} < 0,0001$), довжина тіла $35,36 \pm 1,05$ см ($p_{I-IV} < 0,0001$), обвід голови $26,58 \pm 2,06$ см ($p_{I-IV} < 0,0001$), обвід грудної клітки $24,86 \pm 2,04$ см ($p_{I-IV} < 0,0001$). Наприкінці 1 хвилини життя середня оцінка за шкалою Апгар у дітей склала $4,30 \pm 1,2$ ($p_{I-IV} < 0,0001$) бали, наприкінці 5 хвилини $5,50 \pm 1,13$ балів ($p_{I-IV} < 0,0001$). До новонароджених даної групи увійшло 20 хлопчиків (66,60%, $p_{I-IV} = 0,0001$) та 10 дівчаток (33,40%, $p_{I-IV} = 0,0001$) (Таблиця 3.1.2). У всіх 30 дітей (100%) спостерігалися важкі дихальні розлади ($6 \text{ і } >$ балів за шкалою Downes). Середня тривалість перебування на ШВЛ склала $7,60 \pm 3,52$ діб ($p_{I-IV} < 0,0001$). Неврологічна симптоматика була обумовлена ГІУ ЦНС важкого ступеня у всіх дітей даної групи (100%). Симптоматика ураження ЦНС протягом раннього неонатального періоду була представлена у всіх 30 дітей (100%) синдромом пригнічення, у 4 новонароджених (13,32 %) були ознаки ВШК І ст., у 4-х новонароджених (13,32%) - ознаки ВШК ІІ ст., у 2-х передчасно народжених дітей (6,66 %) – ознаки ВШК ІІІ-ІV ст., у 4-х дітей (13,32%) – були ознаки ПВЛ. У 4-х ПНД (13,32%) були виявлені клінічні ознаки набряку мозку, у 4-х дітей даної групи встановлено мозкову кому (13,32%), у 8-ми новонароджених (26,64%) було відмічено клінічні прояви судомного синдрому. У дітей даної групи спостерігалися клінічні прояви синдрому ПОН, зокрема у 30 випадках (100 %) відмічалось ураження ЦНС та ДС, у 9 випадках (29,97%) – ураження ССС, у 7 новонароджених (23,31%) – анемічний с-м, у 9 дітей (29,97%) мали місце прояви геморагічного синдрому, у 8 дітей (26,64%) спостерігалися явища ДВЗ.

Таблиця 3.1.2 Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів груп дослідження, n (%)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIБ підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIБ підгрупа (n=30)	
Оцінка за Апгар/1 хв.	4,30± 1,2*	5,33± 1,09*	6,13± 0,73*	5,40± 1,30*	6,56± 0,62	6,83± 0,37
Оцінка за Апгар/5 хв.	5,50± 1,13*	6,50± 0,77*	6,96± 0,31*	6,50± 0,82*	6,50± 0,82*	7,83± 0,37
Кількість днів ШВЛ	8,46± 3,29	7,60± 3,52	-	5,40± 2,12 "	-	-
Кількість ліжко-днів	7,60± 3,52*	6,33± 1,39 *	4,90± 1,06*	7,46± 3,60*	5,53± 1,27*	3,96± 0,31

Примітки:

* - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$;

" - статистично значущі відмінності між I групою та IIA підгрупою, $p < 0,025$;

- статистично значущі відмінності між I групою та IIIA підгрупою, $p < 0,016$;

' - I група та IIБ підгрупа, $p < 0,016$), /- I група та IIБ підгрупа, $p < 0,01$;

''' - статистично значущі відмінності між IIБ підгрупою та IIБ підгрупами, $p < 0,016$;

° - статистично значущі відмінності між IIA підгрупою та IIБ підгрупами, $p < 0,00125$.

Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Серед новонароджених даної групи 11-ти дітей (36,63%) були маловаговими до терміну гестації, 2 передчасно народжених дитини (6,66%) – малими до терміну гестації. Стан всіх 30-ти передчасно народжених дітей I групи (100%) на момент народження був важким та залишався важким, без суттєвої динаміки впродовж періоду перебування у ВІТН, середній термін перебування дітей у закладі становив $8,46 \pm 3,29$ діб ($p_{I-IV} = 0,0001$). Сумарно спектр перинатальної патології у передчасно народжених дітей груп дослідження представлено у табл. 3.1.3.

До II групи спостереження увійшли 63 ПНД з ГВ 32-33/6 тижні, які мали клінічні ознаки перинатальної патології середнього та важкого ступеня. ПА підгрупу склали 32 недоношених новонароджених з перинатальною патологією важкого ступеня. У даній групі дослідження 6 дітей (18,75%) народилася у терміні гестації 32 тижні, 26 дітей (81,25 %) – у терміні 32 тижні. Середні показники маси тіла при народженні склали: маса тіла $1547,83 \pm 141,48$ г ($p_{ПА-IV} < 0,0001$), довжина тіла $35,96 \pm 1,24$ ($p_{ПА-IV} < 0,0001$), обвід голови $30,43 \pm 1,92$ см ($p_{ПА-IV} < 0,0001$), обвід грудної клітки $27,90 \pm 2,07$ см ($p_{ПА-IV} < 0,0001$). У групі було відповідно 24 хлопчиків (75,0%, $p_{ПА-IV} < 0,0001$) та 8 дівчаток (25,0%, $p_{ПА-IV} < 0,0001$).

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя становила $5,33 \pm 1,09$ балів ($p_{ПА-IV} < 0,0001$), наприкінці 5 хвилини – $6,50 \pm 0,77$ балів ($p_{ПА-IV} < 0,0001$). Діти даної підгрупи у 18-ти випадках одразу після народження мали клінічні ознаки важких ДР (44,0%), у 11-ти дітей відмічались помірні ДР (40,0%), та у 3-х дітей (16,0%) – легкі ДР, важкість яких значно поглибилась впродовж 1 доби життя. Середня тривалість перебування на ШВЛ склала $7,60 \pm 3,52$ днів. У 17-ти новонароджених (53,12%) спостерігалися клінічні ознаки ГІУ ЦНС з домінуванням синдрому пригнічення, у 5-ти дітей (15,62%) були клінічні ознаки неонатальної енцефалопатії, у 4-х новонароджених (12,50 %) були ознаки ВШК I ст., у 3-х новонароджених (9,37%) - ознаки ВШК II ст., у 2-х передчасно народжених дітей (6,25%) – ознаки ВШК III-IV ст., 1 дитина (3,12 %) – мала ознаки ПВЛ. У 2-х ПНД (6,25 %) спостерігалися клінічні ознаки набряку мозку, також у 1-ї дитини було встановлено мозкову кому (3,12%), у 5-ти

новонароджених (15,62%) відмічено клінічні прояви судомного синдрому. У 9-ти дітей (28,12 %) ПА підгрупи спостерігалися клінічні прояви синдрому ПОН, з них – у 9-ти новонароджених (28,12 %) було ураження ЦНС та ДС, у 3-х новонароджених (9,37%) ураження ССС, у 1-го новонародженого (3,12%) – анемічний синдром, у 1-ї дитини (3,12%) мали місце прояви геморагічного синдрому, у 4-х дітей (12,48 %) - явища ДВЗ синдрому. У 8 новонароджених даної підгрупи (25,00%) відмічалися ознаки ураження ШКТ, а саме знижена харчова толерантність, та у 2-х новонароджених (6,25%) - повна інтолерантність до ентерального харчування.

У 2-х дітей даної групи (6,25%) було діагностовано ВНЕК I ст. У 5-ти ПНД (15,62%) даної підгрупи було відмічено прояви жовтяниці недоношених впродовж раннього неонатального періоду. Серед новонароджених ПА підгрупи спостереження 9 дітей (28,12%) були маловаговими до терміну гестації, та 2 дітей (6,25%) – малими до терміну гестації. Стан 18-ти ПНД (44,0%) даної ПА підгрупи на момент народження був важким, у 14 дітей (56,0%) стан погіршився до важкого впродовж першої доби життя, залишаючись таким впродовж усього періоду лікування у ВІТН. Середній термін перебування дитини в стаціонарі становив $6,33 \pm 1,39$ днів $6,33 \pm 1,39$ ($p_{\text{ПА-IV}}=0,0001$).

ІІБ підгрупу склали 31 передчасно народжених дітей з ГВ 32-33/6 тижні, з клінічними проявами перинатальної патології середнього ступеня важкості. У тому числі, серед новонароджених 7 дітей (22,54%) народилися в терміні 32 тижні та 24 дитини (77,46%) у терміні 33 тижні гестації. Середня маса тіла дітей ІІБ підгрупи склала $1849,16 \pm 290,61$ г ($p_{\text{ІІБ-IV}}=0,0001$), довжина тіла $44,13 \pm 1,73$ см ($p_{\text{ІІБ-IV}}=0,0001$), обвід голови $30,33 \pm 1,06$ см ($p_{\text{ІІБ-IV}}=0,0001$), обвід грудної клітки $28,80 \pm 1,24$ см ($p_{\text{ІІБ-IV}}=0,0001$); у дану групу увійшло 15 хлопчиків (48,48%, $p_{\text{ІІБ-IV}}=0,0068$) та 16 дівчаток (51,52 %).

Таблиця 3.1.3 Клінічна характеристика передчасно народжених дітей груп дослідження, n (%)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIБ підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIIB підгрупа (n=30)	
Важкі ДР	30 (100)	18 (44,00)"	-	12 (39,96)#	-	-
Помірні ДР	-	11 (40,00)	4 (12,88)	8 (26,64)	6 (19,98)	-
Легкі ДР	-	3 (16,00)	18 (57,96)	10 (33,30)	16	-
Асфіксія важка	18 (59,94)	6 (18,75)"	-	6 (19,98)#	-	-
Асфіксія помірна	12 (40,06)	11 (34,38)	5 (16,10)'	6 (19,98)	2 (6,66)°	-
Первинні ателектази легень	30 (100)	11 (34,38)	-	1 (3,33)	-	-
МФН	10 (33,33)	5 (15,60)	-	2 (6,66)	2 (6,66)	-
Мала вага до ГВ	11 (36,63)	6 (18,75)	-	4 (13,32)	5 (16,65)	-
Малий розмір до ГВ	2 (6,66)	-	-	-	2 (6,66)	-
Вроджена пневмонія	4 (13,32)	1 (3,12)	-	-	-	-
ХГМ	21 (69,93)	11 (34,38)	-	-	-	-
СПОН з ураженням:						
ДС	30 (100)	9 (28,12)	-	8 (26,64)	-	-
ЦНС	30 (100)	9(28, 12)	-	4 (13,32)	-	-
ССС	9 (29,97)	3 (9,37)	-	4 (13,32)	-	-
Анемічний с-м	7 (23,31)	1 (3,12)	-	2 (6,66)	-	-
Геморагічний с-м	9 (29,97)	1 (3,12)	-	2 (6,66)	-	-
ДВЗ-с-м	8 (26,64)	4 (12,48)	-	2 (6,66)	-	-

Продовження таблиці 3.1.3

ШКТ (знижена толерантність)	18 (59,94)	8 (25,00)	-	6 (19,98)	-	-
Харчова інтолерантність	6 (19,98)	-	-	-	-	-
ВНЕК I ст.	6 (19,98)	2 (6,25)	-	-	-	-
ВНЕК II ст.	2 (6,66)	-	-	-	-	-
Неонатальна жовтяниця	9 (29,97)	5 (15,62)	6 (19,32)	8 (26,64)	4 (13,32)	-
Набряк мозку	4 (13,32)	2 (6,25)	-	4 (13,32)	-	-
Судомний с-м	8 (26,64)	5 (15,75)	-	4 (13,32)	-	-
Мозкова кома	4 (13,32)	1 (3,12)	-	-	-	-
ПВЛ	4 (13,32)	2 (6,25)	-	1 (3,33)	-	-
ВШК I ст.	4 (13,32)	4 (12,50)	-	4 (13,32)	-	-
ВШК II ст.	4 (13,32)	3 (9,37)	-	1 (3,33)	-	-
ВШК III-IV ст.	2 (6,66)	2(6,25)	-	-	-	-
СЕК I ст.	-	6 (18,75)	8 (25,76)	6 (16,65)	2 (6,66)	-
СЕК II ст.	-	5 (15,62)	1 (3,22)	4 (13,32)	1 (3,33)	-

Примітки:

* - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$;

" - статистично значущі відмінності між I групою та ІА підгрупою, $p < 0,025$;

#- статистично значущі відмінності між I групою та ІІА підгрупою, $p < 0,016$;

' - I група та ІБ підгрупа, $p < 0,016$,

/- I група та ІІБ підгрупа, $p < 0,01$;

''' - статистично значущі відмінності між ІБ підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,016$;

° - статистично значущі відмінності між ІА підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,00125$.

Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя становила $6,13 \pm 0,73$ балів ($p_{\text{ІІІ-IV}}=0,0001$), наприкінці 5 хвилини – $6,96 \pm 0,31$ балів ($p_{\text{ІІІ-IV}}=0,0001$). Серед клінічних проявів у новонароджених даної підгрупи у 4-х випадках при народженні спостерігали прояви важких дихальних розладів (16,0%), у 1-ї дитини відмічалися явища помірних ДР (4,0%), та у 14-ти дітей (56,0%) – легкі ДР, а 6-ти новонароджених (24,0%) проявів ДН не відмічалось. У всіх 25-ти дітей ІІВ підгрупи спостерігали клінічні прояви помірного пригнічення ЦНС з переважанням синдрому пригнічення. Стан новонароджених був розцінений як середньої важкості (100%) та залишався стабільним впродовж усього періоду стаціонарного лікування. Кількість ліжко-днів, проведених у стаціонарі становила $4,90 \pm 1,06$.

ІІІ групу спостереження склали 60 ПНД з перинатальною патологією середнього та важкого ступеня гестаційного віку 34-36/6 тижнів. До ІІІА підгрупи 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-ть дітей (29,97%) - у терміні 36 тижнів. Середня маса тіла новонароджених даної підгрупи склала $2288,50 \pm 217,05$ г, довжина тіла $44,70 \pm 2,45$ см, обвід голови $30,36 \pm 2,07$ см ($p_{\text{ІІІА-IV}} < 0,0001$), обвід грудної клітки $31,23 \pm 1,52$ см. До ІІІА підгрупи увійшло 18 хлопчиків (59,94%, $p_{\text{ІІІА-IV}} = 0,0005$) та 12 дівчаток (40,06%, $p_{\text{ІІІА-IV}} = 0,0005$).

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя у новонароджених ІІІА підгрупи становила $5,40 \pm 1,3$ балів ($p_{\text{ІІІА-IV}} < 0,0001$), наприкінці 5 хвилини – $6,50 \pm 0,82$ балів ($p_{\text{ІІІА-IV}} < 0,0001$). У 13-ти дітей даної підгрупи (43,29%) одразу після народження мали місце клінічні ознаки помірних ДР, що у динаміці росли до важких, та у 17-ти новонароджених (56,71%) – важкі ДР одразу після народження. Середня тривалість перебування на ШВЛ склала $5,40 \pm 2,12$ днів. У 12-ти новонароджених (40,06%) спостерігалися клінічні ознаки ГІУ ЦНС важкого ступеню з домінуванням синдрому пригнічення, у 6-ти дітей (24,00 %) були клінічні ознаки неонатальної енцефалопатії, у 4 новонароджених (13,32 %) мали ознаки ВШК І ст., у 1 дитини (3,33%) - ознаки

ВШК II ст., у 6-ти дітей (16,65%) – ознаки СЕК I ст., у 4 дітей (13,32%) – ознаки СЕК II ст. У 4-х випадках (13,32 %) спостерігалися клінічні ознаки набряку мозку, у 4-х дітей (13,32 %) були відмічені клінічні прояви судомного синдрому. У 8 дітей (26,64%) даної підгрупи спостерігалися клінічні прояви синдрому ПОН, з них у 8 випадках (26,64%) відмічалось ураження ЦНС та ДС, у 4-х випадках (13,32%) – ураження ССС, у 2-х новонароджених (6,66%) – анемічний синдром, у 2-х дітей (6,66 %) мали місце прояви геморагічного синдрому та у 2 випадках (6,66%) були явища ДВЗ синдрому. У 6-ти новонароджених IIIA підгрупи спостереження (19,98%) відмічалось ураження ШКТ, що проявлялося зниженням харчової толерантності. У 8 ПНД (26,64 %) даної підгрупи на першому тижні життя було відмічено прояви жовтяниці недоношених. Стан 13-ти ПНД даної підгрупи (43,29%) на момент народження був розцінений як середньої важкості, але погіршився до важкого впродовж першої доби життя; та у 17-ти 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 ($p_{\text{III A-IV}} < 0,0001$).

III B підгрупу дослідження склали 30 ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості, народжених у терміні гестації 34-36/6 тижнів. Серед новонароджених даної підгрупи 6 дітей (19,98%) народилися в терміні гестації 34 тижні, 15 дітей (49,95%) у терміні 25 тижнів та 9 дітей (30,07%) у терміні 36 тижнів. Середня маса тіла при народженні у дітей склала $2158,33 \pm 249,89$ г ($p_{\text{III B-IV}} = 0,0002$), довжина тіла $45,36 \pm 2,09$ см ($p_{\text{III B-IV}} = 0,0401$), обвід голови $31,63 \pm 1,24$ см, обвід грудної клітки $29,76 \pm 2,54$ см. До III B підгрупи спостереження увійшло 12 хлопчиків (40,06%, $p_{\text{III B-IV}} = 0,0005$) та 18 дівчаток (59,94%).

Середня оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини життя новонароджених становила $6,56 \pm 0,62$ балів ($p_{\text{III B-IV}} < 0,0001$), наприкінці 5 хвилини – $6,50 \pm 0,82$ балів ($p_{\text{III B-IV}} < 0,0001$). Серед клінічних проявів у новонароджених даної підгрупи у 16-ти дітей (53,28%) при народженні спостерігалися прояви помірних ДР, у 14 новонароджених (46,72%) ознак ДН не відмічалось. У 2-х випадках (6,66%) були виявлені ознаки діабетичної фетопатії. У 5-ти ПНД даної

підгрупи (16,65%) мали місце клінічні прояви ГІУ ЦНС легкого ступеню з переважанням синдрому пригнічення, у 25-ти дітей (83,35%) було відмічено клінічні прояви неонатальної енцефалопатії. У даній підгрупі 5 дітей (16,65%) були малими до терміну гестації, 2 дитини (6,66%) – маловаговими до терміну гестації. У 8-ми дітей даної підгрупи (25,76%) при проведенні НСГ було виявлено СЕК I ст., у 1 дитини (3,22%) – СЕК II ст. У 4-х новонароджених даної групи (13,32%) спостерігалися ознаки кон'югаційної жовтяниці, у 3-х 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 ШБ підгрупи становила $5,53 \pm 1,27$ ($p_{ШБ-IV} < 0,0001$).

До IV групи, яка створена для порівняння клініко-лабораторних показників основних груп дослідження з контрольними показниками, увійшла 31 передчасно народжена умовно здорова дитина з гестаційним віком 34-36/6 тижнів. Серед новонароджених даної групи 4 дитини (12,88%) народилися в терміні 34 тижні, 11 дітей (35,42%) в терміні 35 тижнів та 16 дітей (51,52%) - у терміні 36/6 тижнів. Середня маса тіла при народженні в 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 становила $6,83 \pm 0,37$ балів, наприкінці 5 хвилини – $7,83 \pm 0,37$ балів. Усі діти мали задовільний стан при народженні та задовільний перебіг раннього неонатального періоду. Кількість ліжко-днів проведених у стаціонарі становила $3,96 \pm 0,31$ дні.

Аналізуючи дані клінічної характеристики передчасно народжених дітей груп дослідження, слід зазначити, що формування важкої дисфункції сечовидільної системи статистично значуще частіше асоціювалося із:

- чоловічою статтю у всіх групах передчасно народжених дітей незалежно від терміну гестації та ступеня важкості основної перинатальної патології (р-

- $p_{IV} < 0,0001$, КСШ 10,40; 95% ДІ 3,06-35,28; $p_{IIA-IV} < 0,0001$; КСШ 15,60; 95% ДІ 4,48-54,31; $p_{IIB-IV} = 0,0090$; КСШ 4,87; 95% ДІ 1,48-15,99; $p_{IIIA-IV} = 0,0008$, КСШ 7,80; 95% ДІ 2,33-26,00; $p_{IIB-IV} = 0,0008$, КСШ 7,80; 95% ДІ 2,33-26,00);
- оцінкою за шкалою Апгар 5 балів та нижче, наприкінці 1 хвилини (КСШ 6,95; 95% ДІ 3,1-15,1, $p_{I-IV} < 0,0001$) та 5 хвилини (КСШ 2,69; 95% ДІ 1,48-48,83, $p_{I-IV} = 0,0258$);
 - клінічними проявами важкої асфіксії при народженні ($p_{I-IIA} = 0,0014$, КСШ 6,50; 95% ДІ 2,05-20,52; $p_{I-IIIA} = 0,0024$; КСШ 6,00; 95% ДІ 1,89-19,04).

3.2. Дані анамнезу, особливості перебігу вагітності та пологів у матерів передчасно народжених дітей груп спостереження.

На перебіг процесів постнатальної адаптації суттєвий вплив має комплекс як антенатальних, так і постнатальних факторів ризику дисфункції сечовидільної системи за умов передчасного народження.

Аналіз отриманих результатів не продемонстрував статистично значущої відмінності між групами спостереження щодо паритету вагітності та пологів, проживання у сільській або міській місцевості, однак було встановлено, що у I групі та ІА підгрупі було відмічено статистично значуще вищу частоту пологорозрішення шляхом проведення ургентного кесаревого розтину ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77; $p_{IIA-IV} = 0,0006$, КСШ 16,43; 95% ДІ 3,34-80,76), окрім того, сучасні наукові дані підтверджують зв'язок даної гіпотези з ризиком дисфункції сечовидільної системи як у передчасно народжених, так і доношених новонароджених [162].

Результати аналізу даних анамнезу, спектру екстрагенітальної та гінекологічної патології у матерів передчасно народжених дітей груп спостереження, особливостей перебігу вагітності та пологів дозволив встановити основні перинатальні фактори ризику порушень функціонального стану сечовидільної системи, що сумарно представлені у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1 Дані анамнезу, спектру екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів новонароджених груп спостереження, n (%)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIB підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIIB підгрупа (n=30)	
Перша вагітність	10 (33,30)	10 (31,25)	12 (38,64)	9 (29,97)	9 (29,97)	7 (22,54)
Повторна вагітність	20 (66,70)	22 (68,75)	19 (61,36)	21 (69,93)	21 (69,93)	24 (77,46)
Перші пологи	10 (33,30)	13 (40,62)	14 (45,08)	9 (29,97)	12 (39,96)	9 (28,98)
Повторні пологи	20 (66,70)	19 (59,38)	17 (54,92)	21 (69,93)	18 (59,94)	22 (71,02)
Міські мешканці	18 (59,94)	17 (53,12)	16 (51,52)	16 (53,28)	12 (39,96)	9 (28,98)
Сільські мешканці	12 (40,06)	15 (46,88)	15 (48,48)	14 (46,62)	18 (59,94)	22 (71,02)
Пологи природнім шляхом	10 (33,30)	10 (31,25)	16 (51,52)	18 (59,94)	14 (46,62)	22 (73,26)
Кесарів розтин ургентний	20 (66,70)*	17 (53,12)*	8 (25,76)	8 (26,64)	9 (29,97)	2 (6,44)
Кесарів розтин плановий	-	5 (15,62)	7 (22,54)	4 (13,32)	7 (23,31)	7 (22,54)
Екстрагенітальна патологія						
Захворювання серцево-судинної системи	24 (79,92)*	19 (59,37)*	12 (38,64)	22 (73,26)*	17 (56,61)*	2 (6,44)
Захворювання сечовидільної системи	23 (76,59)*	17 (53,12)*	12 (38,64)	11 (36,63)*	3 (9,99)	1 (3,22)
Захворювання органів дихання	6 (19,38)	4 (12,50)	4 (12,88)	4 (13,32)	2 (6,66)	-
Захворювання шлунково-кишкового тракту	9 (29,97)	8 (25,00)	4 (12,88)	6 (19,98)	4 (13,32)	-

Продовження таблиці 3.2.1.

Захворювання ендокринної системи	11 (36,63)	9 (28,12)	7 (22,54)	4 (13,32)	3 (9,99)	1 (3,22)
Гострі вірусні інфекції під час вагітності	8 (26,64)	5 (15,60)	4 (12,88)	4 (13,32)	4 (13,32)	1 (3,22)
Вікова первістка	13 (43,29)*	10 (31,25)*	3 (9,66)	2 (6,66)	1 (3,33)	1 (3,22)
Юна первістка	2 (6,66)	2 (6,25)	4 (12,88)	2 (6,66)	4 (13,32)	2 (6,44)
Обтяжений акушерський анамнез						
Штучні та самовільні аборти, мертвонародження, померлі до року діти в анамнезі	12 (40,06)*	4 (12,50)	3 (9,66)	5 (16,65)	4 (13,32)	1 (3,22)
Непліддя	7 (23,31)	4 (12,50)	3 (9,66)	5 (16,65)	4 (13,32)	1 (3,22)
Екстракорпоральне запліднення	6 (19,98)	3 (9,37)	4 (12,88)	3 (9,99)	3 (9,99)	1 (3,22)
Передчасні пологи в анамнезі	4 (3,33)	2 (6,25)	3 (9,66)	4 (13,32)	2 (6,66)	1 (3,22)
Гінекологічна патологія						
Вагініт	9 (29,97)	6 (18,75)	3 (9,66)	6 (19,98)	4 (13,32)	1 (3,22)
Інфекції групи TORCH	10 (33,30)*	6 (18,75)	4 (12,88)	5 (16,65)	2 (6,66)	1 (3,22)
Аномалії розвитку матки	5 (16,65)	5 (15,60)	2 (6,44)	5 (16,65)	1 (3,33)	-
Істміко-цервікальна недостатність	11 (36,63)*	8 (25,00)	4 (12,88)	6 (19,98)	2 (6,66)	1 (3,22)

Продовження таблиці 3.2.1.

Перебіг вагітності						
Загроза викидня, передчасних пологів	9 (29,97)	7 (21,87)	4 (12,88)	8 (26,64)*	5 (16,65)	1 (3,22)
Анемія II-III ст.	14 (46,62)*	9 (28,12)	7 (22,54)	9 (29,97)*	6 (28,12)	2 (6,44)
Фето-плацентарна недостатність з розвитком синдрому затримки розвитку плода	16 (53,33)*	9 (28,12)*	6 (19,32)	9 (29,97)*	8 (28,12)*	1 (3,22)
Ускладнення пологів						
Дистрес плоду	20 (66,70)*	14 (43,75)*	8 (25,76)	8 (26,64)	9 (29,97)*	2 (6,44)
Аntenатальна загибель одного плоду з двійні	2 (6,66)	2 (6,25)	1 (3,220)	2 (6,66)	-	-
Передчасний розрив плідних оболонок	10 (33,30)*	9 (28,12)	4 (12,88)	4 (13,32)	4 (13,32)	1 (3,22)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	7 (23,31)	5 (15,60)	3 (9,66)	4 (13,32)	3 (9,99)	1 (3,22)
Маткова кровотеча	6 (19,98)	3 (9,37)	4 (12,88)	4 (13,32)	3 (9,99)	-
Аномальні передлежання плоду	9 (29,97)*	4 (12,50)	3 (9,66)	3 (9,99)	2 (6,66)	1 (3,22)
Примітки: * - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$; " - статистично значущі відмінності між I групою та ІА підгрупою, $p < 0,025$; #- статистично значущі відмінності між I групою та ІІА підгрупою, $p < 0,016$; ' - I група та ІБ підгрупа, $p < 0,016$), /- I група та ІІБ підгрупа, $p < 0,01$; ''' - статистично значущі відмінності між ІБ підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,016$; ° - статистично значущі відмінності між ІА підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,00125$. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.						

Результати вивчення даних спектру екстрагенітальної патології у матерів груп дослідження встановив статистично значущі тенденції щодо формування дисфункції сечовидільної системи у ПНД, матері яких мали обтяженість також патологією сечовидільної системи ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 98,57; 95% ДІ 11,31-858,66; $p_{IIA-IV} = 0,0011$; КСШ 34,00; 95% ДІ 4,12-280,41; $p_{IIB-IV} = 0,0065$; КСШ 18,94; 95% ДІ 2,27-157,76) та патологією серцево-судинної системи ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 58,00; 95% ДІ 10,71-314,09; $p_{IIA-IV} = 0,0012$; КСШ 13,11; 95% ДІ 2,75-62,52; $p_{IIB-IV} = 0,0068$; КСШ 9,15; 95% ДІ 1,84-45,58; $p_{IIIA-IV} < 0,0001$, КСШ 39,87; 95% ДІ 7,69-206,72; $p_{IIIB-IV} = 0,0003$, КСШ 18,96; 95% ДІ 3,81-94,35). Результати аналізу вікових характеристик матерів продемонстрували, що статистично значуще частіше передчасно народжені діти з перинатальною патологією важкого ступеня народжувалися у жінок віком >35 років ($p_{I-IV} = 0,0038$, КСШ 22,94; 95% ДІ 2,75-190,97; $p_{IIA-IV} = 0,0161$; КСШ 13,63; 95% ДІ 1,62-114,52). Вище описані тенденції з високою імовірністю можна пов'язати з сукупним впливом екстрагенітальної патології, часто комбінованої, та значно вищої частоти ускладнень як допологового, так і післяпологового періоду у даній віковій когорті матерів, та як наслідку порушення внутрішньоутробних механізмів онтогенезу та органогенезу плода, у тому числі дисфункції сечовидільної системи, що підтверджують актуальні дані літератури [120].

Результати аналізу обтяженого акушерського анамнезу матерів дітей груп спостереження продемонстрував, що критично хворі передчасно народжені діти I групи, які мали найвищу частоту маніфестації важкої ренальної дисфункції статистично значуще частіше народжувалися від матерів, як і мали в анамнезі штучні та самовільні аборти, мертвонародження, а також випадки смерті дітей до 1 року ($p_{I-IV} = 0,0057$, КСШ 20,00; 95% ДІ 2,39-166,96), що підтверджує гіпотезу епігенетичних порушень на рівні генної пам'яті [136, 176, 260].

Аналіз особливостей гінекологічної патології у матерів новонароджених груп дослідження продемонстрував статистично значущу зв'язок допологового інфекційного фактору щодо ризику формування дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, зокрема наявність вагініту під час

гестаційного періоду ($p_{I-IV} = 0,0193$, КСШ 12,85; 95% ДІ 1,51-109,27); інфекцій групи TORCH ($p_{I-IV} = 0,0128$, КСШ 15,00; 95% ДІ 1,77-126,48), та істміко-цервікальної недостатності корегованої песарієм ($p_{I-IV} = 0,0085$, КСШ 17,36; 95% ДІ 2,07-145,61).

Перебіг гестаційного періоду у матерів ПНД з проявами важкої ренальної дисфункції у ранньому неонатальному періоді статистично значуще частіше був ускладнений загрозою самовільного викидня та передчасних пологів ($p_{I-IV} = 0,0193$, КСШ 12,85; 95% ДІ 1,51-109,27; $p_{ШБ-IV} = 0,0294$, КСШ 10,90; 95% ДІ 1,27-93,69), анемією середнього та важкого ступеня ($p_{I-IV} = 0,0016$, КСШ 13,12; 95% ДІ 2,64-65,07; $p_{ПА-IV} = 0,0365$; КСШ 5,67; 95% ДІ 1,1-28,87; $p_{ША-IV} = 0,0282$; КСШ 6,21; 95% ДІ 1,21-31,77), хронічною фето-плацентарною недостатністю з розвитком синдрому затримки розвитку плода ($p_{I-IV} = 0,0011$, КСШ 34,28; 95% ДІ 4,12-284,94; $p_{ПА-IV} = 0,0238$; КСШ 11,73; 95% ДІ 1,38-99,40; $p_{ША-IV} = 0,0193$, КСШ 12,85; 95% ДІ 1,51-109,27; $p_{ШБ-IV} = 0,0294$, КСШ 10,90; 95% ДІ 1,27-93,69).

В результаті аналізу перебігу пологів, було встановлено, що фактором, який статистично значуще асоціювався з формуванням важкої дисфункції нирок у передчасно народжених дітей груп дослідження, було дистрес плода, що загрожує життю ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77; $p_{ПА-IV} = 0,0029$; КСШ 11,27; 95% ДІ 2,29-55,52; $p_{ШБ-IV} = 0,0282$; КСШ 6,21; 95% ДІ 1,21-31,77). Також варто зазначити, що передчасний розрив плідних оболонок ($p_{I-IV} = 0,0128$, КСШ 15,00; 95% ДІ 1,77-126,48; $p_{ПА-IV} = 0,0238$; КСШ 11,73; 95% ДІ 1,38-99,40) та аномальні передлежання плода ($p_{I-IV} = 0,0193$, КСШ 12,85; 95% ДІ 1,51-109,27) мали статистично значущий вплив на формування важкої ренальної дисфункції за умов передчасного народження.

3.3. Аналіз спектру медикаментозних та терапевтичних інтервенцій у передчасно народжених дітей груп спостереження.

Ефекти інтенсивного медикаментозного навантаження у ПНД тісно пов'язані з тубулярною екскрецією, що потенційно підвищує ризик нефротоксичності більшості типів лікувальних препаратів, які застосовуються у

неонатальній практиці. Окрім того, кінцеві механізми впливу окремих препаратів на постнатальний гломерулогенез та тубулогенез не є достатньо вивченими, що може бути предиктором розвитку дисфункції сечовидільної системи, особливо у критично хворих ПНД [157, 158, 230].

Відповідно до важкості стану при народженні найбільш широкий спектр фармакотерапевтичних інтервенцій було застосовано у I групі, ІА та ІІА підгрупах ПНД груп спостереження, що мали прояви важкої перинатальної патології важкого ступеня. Усі ПНД з порушеннями постнатальної адаптації важкого та помірного ступеня, перебували на лікуванні у ВІТН із забезпеченням відповідного лікувально-охоронного режиму, адаптованої до індивідуальних фізіологічних потреб та доби життя інфузійної терапії, отримували часткове або повне парентеральне харчування відповідно до лімітів харчової толерантності, а також антимікробну терапію за результатами бактеріологічних висівів та динаміки клініко-параклінічних показників.

Аналіз спектру терапевтичних та фармакологічних втручань продемонстрував, що у I групі ПНД усі 30 дітей (100% випадків) потребували проведення ШВЛ та введення препаратів екзогенного сурфактанту (100%), у ІА підгрупі - у 18 новонароджених (44,00%) було проведено вентиляційну підтримку у режимі ШВЛ та у 11 дітей (40,00%) було виконано інстиляцію сурфактанту, ще 11 недоношених новонароджених (40,00%) перебували в режимі самостійного дихання під позитивним тиском в кінці видиху (СДППТ). У ПНД ІІА підгрупи потребу в інвазивній ШВЛ мали 12 дітей (39,96%) та лише у одному випадку з лікувальною метою було застосовано препарати сурфактанту (3,33%), потребу в СДППТ мали 8 ПНД даної групи (26,64%).

Варто зазначити, що протезування функції зовнішнього дихання має на меті підтримку вітальних функцій та критично важливих систем організму, однак доведено, що як короткотривала, так і довготривала ШВЛ тісно асоціюється із гемодинамічними порушеннями, зокрема феноменом «обкрадання нирок», що обумовлює дестабілізацію ренального кровоплину [fan 2019 vent vaewpanich 2019]. У ході дослідження було встановлено статистично значуще вищу

тривалість ШВЛ у 16 дітей (53,33 %) І групи ПНД, що мали прояви важкої ренальної дисфункції з розвитком ГПН – даний показник становив $8,46 \pm 3,29$ діб. У ІА підгрупі ПНД 11 дітей (34,38%) мали ГПН, а середня тривалість ШВЛ склала $7,60 \pm 3,52$ днів. Серед ПНД ІІА підгрупи у 7 дітей (23,31%) було діагностовано дисфункцію СВС важкого ступеня, а середній термін проведення ШВЛ склав $5,40 \pm 2,12$ діб. Узагальнюючи вище наведене, слід відмітити, що розвиток важкої дисфункції нирок статистично значуще частіше пов'язаний із проведенням довготривалої ШВЛ ($p_{I-IIA} = 0,0022$, КСШ 90,28; 95% ДІ 5,04-1616,58; $p_{I-IA} = 0,0084$, КСШ 47,81; 95% ДІ 2,68-849,84).

Сумарний аналіз частоти та спектру медикаментозних та терапевтичних втручань у передчасно народжених дітей груп дослідження представлено у таблиці 3.3.1.

Результати дослідження продемонстрували, що критично хворі ПНД, що мали прояви важкої ренальної дисфункції, статистично значуще частіше потребували трансфузії свіжозамороженої плазми ($p_{I-IIA} = 0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82). Варто зазначити, що під час розвитку СПОН, зокрема синдрому дисемінованого-внутрішньосудинного згортання, у ПНД спостерігаються глибокі порушення центральної гемодинаміки, що супроводжуються системним зниженням артеріального тиску, централізацією кровообігу та розвитком відносної ниркової ішемії, що також підтверджують актуальні наукові дані [206, 222].

Таблиця 3.3.1 Аналіз частоти медикаментозних та терапевтичних інтервенцій у передчасно народжених дітей груп дослідження (n, %)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIБ підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIБ підгрупа (n=30)	
СДППТ	-	11(40,00)	4 (12,88)	8 (26,64)	6 (19,98)	-
Сурфактант	30 (100)	11 (34,38)	-	1 (3,33)	-	-
Інф. терапія	30 (100)	32 (100)	31 (100)	30 (100)	22 (73,26)	-
Добутамін	9 (29,97)	3 (9,37)	-	4 (13,32)	-	-
Дофамін	8 (26,64)	4 (12,48)	-	2 (6,66)	-	-
СЗП	9 (29,97)	4 (12,48)	-	2 (6,66)	-	-
Еритроцити	8 (26,64)	4 (12,48)	-	2 (6,66)	-	-
Фототерапія	8 (26,64)	5 (15,62)	6 (19,32)	8 (26,64)	4 (13,32)	-
АК	30 (100)	32 (100)	31 (100)	30 (100)	22 (73,26)	-
Петльові діуретики	9 (29,97)	4 (12,48)	-	2 (6,66)	-	-
Діазепам	8 (26,64)	5 (15,75)	-	4 (13,32)	-	-
ГОМК	8 (26,64)	5 (15,75)	-	4 (13,32)	-	-
Кофеїну цитрат	9 (29,97)	5 (15,75)	6 (19,32)	8 (26,64)	4 (13,32)	-
АГ	30 (100)	32 (100)	31 (100)	30 (100)	22 (73,26)	-

Продовження табл. 3.3.1

Карбапенеми	7 (23,31)	4 (12,48)	-	2 (6,66)	-	-
Цефалоспо-рини	11(36,63)	11(34,37)	-	7 (23,31)	2 (6,66)/°	-
<p>Примітки: * - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$; " - статистично значущі відмінності між I групою та ІА підгрупою, $p < 0,025$; # - статистично значущі відмінності між I групою та ІІА підгрупою, $p < 0,016$; ' - I група та ІБ підгрупа, $p < 0,016$), /- I група та ІІБ підгрупа, $p < 0,01$; ''' - статистично значущі відмінності між ІБ підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,016$; ° - статистично значущі відмінності між ІА підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,00125$. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.</p>						

У критично хворих ПНД, що мали прояви важкої ренальної дисфункції впродовж раннього неонатального періоду, спостерігалась статистично значуще вища частота застосування петльових діуретиків (фуросеміду) ($p_{I-III A}=0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82). Це пов'язано з механізмом дії фуросеміду, що інгібує проксимальну та дистальну тубулярну реабсорбцію натрію та блокує роботу транспортних каналів даних іонів у висхідній петлі Генле. Таким чином, потенційна нефротоксичність застосування фуросеміду у ПНД пов'язана як із безпосередньою точкою прикладання дії препарату, так і з глибокими структурними порушення тубуло-гломерулярної взаємодії на тлі передчасного народження, та посилюється на тлі феномену відносної ренальної ішемії внаслідок гемодинамічних розладів при СПОН [77, 242].

Результати численних наукових досліджень демонструють, що більшість антимікробних препаратів, які застосовуються у ПНД, володіють нефротоксичним ефектом, зокрема, аміноглікозиди, цефалоспорини тощо [81, 217, 243-244]. У ході дослідження було встановлено статистично значущі відмінності щодо вищої частоти застосування препаратів групи цефалоспоринів III генерації у ПНД, що мали прояви важкої ренальної дисфункції ($p_{I-III B}=0,0052$, КСШ 29,97; 95% ДІ 9,15-48,43; $p_{II A-III B}=0,0084$, КСШ 27,71; 95% ДІ 7,21-46,22), та не встановлено статистично значущих асоціацій щодо антибактеріальних препаратів інших груп. Патофізіологічні механізми нефротоксичності полягають у інтратубулярній преципітації препарату та ініціації кристалоутворення, вагомою віхою впливу є ініціації цитоксичних щодо тубулярного компоненту реакцій гіперчутливості типу IV, що на тлі якісних та кількісних змін ниркових ультраструктур у недоношених новонароджених, та на фоні обтяженості важкою основною перинатальною патологією, створюють передумови розвитку дисфункції сечовидільної системи [92, 172].

Висновки до Розділу 3

Таким чином, ступінь вираженості дезадаптивних синдромів у передчасно народжених дітей тісно корелює з несприятливим та ускладненим перебігом вагітності та пологів, а також значної обтяженістю матерів соматичною та

гінекологічною патологією. Статистично значущими факторами ризику формування дисфункції сечовидільної системи є: вік матері більше 35 років, штучні та самовільні аборти, мертвонародження, випадки смерті попередніх дітей у віці до 1 року в анамнезі, а також, інфекційні чинники (вагініт, TORCH-інфекції); істміко-цервікальна недостатність, що потребує корекції песарієм, загрози самовільного викидня та передчасних пологів, анемія II-III ст., хронічна фето-плацентарна недостатність з розвитком синдрому затримки розвитку плода та передчасний розрив плідних оболонок. Пренатальними факторами ризику, що мають найвищий рівень значущості, щодо розвитку ренальної дисфункції важкого ступеня є:

- ургентний кесарів розтин ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77; $p_{IIA-IV} = 0,0006$, КСШ 16,43; 95% ДІ 3,34-80,76);
- патологія сечовидільної системи ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 98,57; 95% ДІ 11,31-858,66; $p_{IIA-IV} = 0,0011$; КСШ 34,00; 95% ДІ 4,12-280,41; $p_{IIB-IV} = 0,0065$; КСШ 18,94; 95% ДІ 2,27-157,76);
- серцево-судинної системи ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 58,00; 95% ДІ 10,71-314,09; $p_{IIA-IV} = 0,0012$; КСШ 13,11; 95% ДІ 2,75-62,52; $p_{IIB-IV} = 0,0068$; КСШ 9,15; 95% ДІ 1,84-45,58; $p_{IIIA-IV} < 0,0001$, КСШ 39,87; 95% ДІ 7,69-206,72; $p_{IIB-IV} = 0,0003$, КСШ 18,96; 95% ДІ 3,81-94,35);
- дистрес плода, що загрожує життю ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77; $p_{IIA-IV} = 0,0029$; КСШ 11,27; 95% ДІ 2,29-55,52; $p_{IIB-IV} = 0,0282$; КСШ 6,21; 95% ДІ 1,21-31,77).

Перебіг післяпологового періоду у ПНД ускладнений широким спектром перинатальної патології, однак домінуючою залишається патологія ЦНС, респіраторна патологія, важка та помірна асфіксія при народженні з розвитком синдрому ПОН. Статистично значущими факторами формування дисфункції сечовидільної системи важкого ступеня у недоношених новонароджених є:

- чоловіча стать ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 10,40; 95% ДІ 3,06-35,28; $p_{IIA-IV} < 0,0001$; КСШ 15,60; 95% ДІ 4,48-54,31; $p_{IIB-IV} = 0,0090$; КСШ 4,87; 95% ДІ 1,48-15,99; $p_{IIIA-IV}$

=0,0008, КСШ 7,80; 95% ДІ 2,33-26,00; $p_{\text{ПШВ-IV}}=0,0008$, КСШ 7,80; 95% ДІ 2,33-26,00);

- оцінка за шкалою Апгар 5 балів та нижче, наприкінці 1 хвилини (КСШ 6,95; 95% ДІ 3,1-15,1, $p_{\text{I-IV}}<0,0001$) та 5 хвилини (КСШ 2,69; 95% ДІ 1,48-48,83, $p_{\text{I-IV}}=0,0258$);

- важка асфіксія при народженні ($p_{\text{I-IIIА}}=0,0014$, КСШ 6,50; 95% ДІ 2,05-20,52; $p_{\text{I-IIIА}}=0,0024$; КСШ 6,00; 95% ДІ 1,89-19,04).

Додатковими постнатальними факторами ризику щодо розвитку важкої ренальної дисфункції у недоношених новонароджених у контексті лікувально-фармакологічного навантаження є:

- штучна вентиляція легень ($p_{\text{I-IIIА}}=0,0022$, КСШ 90,28; 95% ДІ 5,04-1616,58; $p_{\text{I-IIIА}}=0,0084$, КСШ 47,81; 95% ДІ 2,68-849,84),

- трансфузія свіжозамороженої плазми ($p_{\text{I-IIIА}}=0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82),

- застосування петльових діуретиків ($p_{\text{I-IIIА}}=0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82),

- застосування цефалоспоринов III генерації ($p_{\text{I-IIIВ}}=0,0052$, КСШ 29,97; 95% ДІ 9,15-48,43; $p_{\text{IIIА-IIIВ}}=0,0084$, КСШ 27,71; 95% ДІ 7,21-46,22).

За матеріалами Розділу 3 опубліковано:

1. **Фрунза А.В.** Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: перинатальні чинники ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):45-52. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.7> [26]

2. **Фрунза А.В.** Предиктори формування гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей: особливості перебігу гестаційного періоду та структура екстрагенітальної патології у матерів. Матеріали VII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Кві 04-06; Чернівці. ВІМСО Journal. 2020; 2020:243. [31]

3. Hodovanets, Y., **Frunza, A.** Predictive factors and clinical features of urinary tract dysfunction in preterm infants. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 2023; 13(4): 40–48. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5 [133]
4. **Фрунза А.В.** Порівняльна характеристика факторів ризику гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатричні здобутки сьогодення, присвяченої 130-річчю кафедри педіатрії в м. Харкові; 2022 Січ 13–14; Харків. Харків; 2022, с. 92-3. [30]

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ

4.1. Функціональний стан сечовидільної системи у передчасно народжених дітей груп спостереження з урахуванням загальноприйнятих клініко-параклінічних критеріїв.

Передчасне народження, особливо на тлі перинатальної патології важкого ступеня, завжди асоціюється із напруженням процесів метаболізму з метою забезпечення життєдіяльності критично важливих систем та органів. Зокрема, у перші 3 доби життя дитини каскад основних біохімічних реакцій в організмі має катаболічну спрямованість, результатом чого є утворення великої кількості продуктів розпаду, що підлягають процесам елімінації через нирки, шкіру та ін. [52-55, 225-227]. Варто зазначити, що дисфункція сечовидільної системи у ПНД може розвиватися за двоспрямованим механізмом: первинним, що виникає на тлі прямого гіпоксичного ушкодження ниркових структур, та вторинним, за рахунок порушення механізмів гуморальної передачі [52-55, 225-227]. Окрім того, важка гіпоксія завжди асоціюється із розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та системного капілярного витоку. Враховуючи вище наведене, ренальна дисфункція у недоношених новонароджених у практиці клініциста часто маніфестує появою класичних патологічних ознак, таких як набряковий синдром, надмірний щоденний приріст маси тіла та/або зменшення рівня погодинного діурезу. Важливо підкреслити, що анатомо-фізіологічні особливості водно-електролітного гомеостазу на тлі передчасного народження також створюють передумови до маніфестації даних симптомів, особливо на тлі субклінічної дисфункції нирок [52-55, 224, 225-227].

У ході виконання наукового дослідження серед недоношених новонароджених, що мали перинатальну патологію важкого ступеня, верифікацію ГПН було проведено з використанням міжнародно прийнятої класифікації KDIGO

[150]. Таким чином, важка дисфункція нирок була діагностована у 16 дітей (53,33 %) І групи, з яких у 4 випадках (13,33 %) – на основі поєднаних критеріїв (зниження рівня погодинного діурезу та патологічного зростання рівня плазмового креатиніну), у 4 випадках (13,33 %) – лише на основі зростання рівня креатиніну плазми та у 8 випадках (26,66 %) - відповідно до зниження рівня погодинного діурезу. Серед новонароджених ПА підгрупи дана патологія була виявлена в 11 дітей (34,38 %), з них – у 3 випадках (9,37 %) на основі двох критеріїв (рівень погодинного діурезу та патологічне зростання рівня плазмового креатиніну), у 4 випадках (12,48 %) – на основі підвищення креатиніну в плазмі та у 4 випадках (12,48 %) підставою для встановлення діагнозу було зниження рівня погодинного діурезу. Серед новонароджених ША підгрупи у 7 дітей (23,31%) було встановлено ГПН, з них у 2 дітей (6,66 %) – на основі поєднаних критеріїв (зниження рівня погодинного 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. Варто зазначити, що при порівнянні новонароджених груп дослідження, що мали важку перинатальну патологію, статистично значуще вищу кількість випадків ГПН було встановлено лише у І групі щодо ША підгрупи ($p=0,0174$, значення подано з урахуванням поправки Бонферроні), а також не було виявлено статистично значущої різниці щодо превалювання окремих діагностичних критеріїв (зниження рівня погодинного діурезу, підвищення рівня плазмового креатиніну або їх поєднання). Це може з високою імовірністю свідчити про те, що дана класифікація не володіє достатньою селективністю у передчасно народжених дітей щодо імовірного розвитку субклінічної ренальної дисфункції з ризиком переходу у важку, і це більшою мірою залишається поза увагою клініциста та створює передумови до пошуку нових, високо специфічних клініко-параклінічних критеріїв.

Обов'язковим щоденним методом оцінку балансу рідини у критично хворих ПНД є оцінка приросту маси тіла. Зважаючи на анатоμο-фізіологічні особливості регуляції іонно-електролітної рівноваги, зокрема низьку концентраційну здатність

сечі, а також високу частоту порушень центральної гемодинаміки, гіпо- та адинамії на тлі як правило комбінованої перинатальної патології, проведення інтенсивної інфузійної терапії з метою стабілізації та підтримки вітальних функцій, щоденна оцінка приросту маси тіла продемонструвала тенденції до вищих показників приросту ваги у критично хворих ПНД, у тому числі новонароджених, у яких було діагностовано ГПН. Зокрема, на 3 добу життя патологічний приріст маси тіла ($>5\%$) відносно ваги при народженні у 12 дітей (40,06%) I групи дослідження, у 15 новонароджених (46,88%) ІА підгрупи та у 14 дітей (46,62%) ІІА підгрупи. Подібні тенденції було відмічено щодо маніфестації набрякового синдрому у ПНД груп дослідження, що мали важку перинатальну патологію. Зокрема, на 3 добу життя набряковий синдром було відмічено у 12 дітей (40,06%) I групи дослідження, у 13 новонароджених (40,62%) ІА підгрупи та у 11 дітей (36,63%) ІІА підгрупи. У відсотковому співвідношенні середній приріст маси тіла відносно ваги при народженні на 3 добу у ПНД I групи склав $5,77 \pm 0,27\%$, у дітей ІА підгрупи – $4,25 \pm 0,21\%$, у ІБ підгрупі – $2,98 \pm 0,18\%$, ІІА підгрупі – $4,42 \pm 0,23\%$, ІІВ підгрупі – $3,02 \pm 0,16\%$ та у IV групі – $2,24 \pm 0,12\%$. Значний добовий приріст ваги тіла ($>5\%$ від ваги при народженні) було відмічено статистично значуще частіше при порівнянні I групи відносно всіх груп дослідження ($p < 0,005$, значення подано з урахуванням поправки Бонферроні). При порівнянні груп ПНД, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості, зокрема у ІБ та ІІБ підгрупах, не було встановлено статистично значущих відмінностей щодо щоденного приросту ваги тіла. У всіх ПНД груп дослідження, що мали важку перинатальну патологію незалежно від ТГ при народженні, було встановлено статистично значуще вищі значення даного показника (I та IV група, $p < 0,0025$; ІА підгрупа та IV група, $p < 0,005$; ІІА та IV група, $p < 0,025$, значення подано з урахуванням поправки Бонферроні). Таким чином, вище наведені тенденції можуть свідчити про більш значний ступінь дисбалансу у системі іонно-електролітного гомеостазу та «затримки» виведення ендогенних продуктів обміну, проявів синдрому поліорганної невідповідності на тлі порушень постнатальної адаптації важкого ступеня у ПНД, незалежно від ГВ,

що з високою імовірністю підтверджує гіпотезу про комплексний механізм впливу несприятливих постнатальних факторів на фоні глибокої морфофункціональної незрілості [42, 45, 162, 163].

Рівень погодинного діурезу є одним із найбільш вагомих об'єктивно вимірюваних параметрів, що дозволяє оцінити наявність та ступінь дисфункції сечовидільної системи. Важливо зазначити, що на постнатальну швидкість становлення діурезу, окрім вище описаних механізмів, впливає ряд додаткових факторів, зокрема, швидкість початку ентерального харчування, перспіраційні та транскутанні втрати рідини, що обернено корелюють до ГВ, а більшість наукових досліджень описують тенденції до встановлення адекватного рівня діурезу у ПНД у період 48-72 годин життя. Таким чином, на 3 добу життя рівень погодинного діурезу у ПНД I групи склав $2,34 \pm 0,13$ мл/кг/год., у дітей ПА підгрупи – $2,46 \pm 0,16$ мл/кг/год., у дітей ПБ підгрупи – $3,42 \pm 0,18$ мл/кг/год, у ПША підгрупі $3,44 \pm 0,18$ мл/кг/год, у ПШБ підгрупа – $3,34 \pm 0,19$ мл/кг/год, та у групі контролю – $3,48 \pm 0,19$ мл/кг/год. Варто зазначити, що під час аналізу рівня погодинного діурезу у новонароджених груп дослідження, було встановлено статистично значуще нижчий рівень у новонароджених I групи та ПА підгрупи відносно контролю ($p < 0,0016$, значення подано з урахуванням поправки Бонферроні), а також при порівнянні ПА та ПБ підгруп, ПША підгрупи та ПШБ підгруп ($p < 0,05$, значення подано з урахуванням поправки Бонферроні), однак у жодній з груп даний показник не становив < 2 мл/кг/год. Це може свідчити про те, що у ПНД з перинтальною патологією важкого ступеня спостерігається порушення механізмів становлення адекватного постнатального діурезу на фоні застосування потенційно нефротоксичних медикаментозних середників, потужної і як правило тривалої інфузійної терапії та превалювання у структурі важкої перинатальної патології синдрому поліорганної невідповідності, асоційованого із розладами центральної гемодинаміки, у тому числі ниркової/ Цікаво, що у ПНД, що мали порушення постнатальної адаптації середнього ступеня важкості, незалежно від ГВ, не було відмічено різниці щодо середнього рівня погодинного діурезу, що можна пояснити значно меншим об'ємом лікувальних інтервенцій та за умови збереженої

харчової толерантності швидкої відміни інфузійної терапії. Враховуючи вище наведене, зокрема діагностоване згідно класичних загальноприйнятих критеріїв ГПН у 16 дітей (53,33%) І групи (з них – лише у 8 випадках на основі зниження рівня погодинного діурезу), у ПА підгрупі даний патологічний синдром було встановлено в 11 дітей (34,38 %) (у 4 випадках на основі зниження рівня погодинного діурезу), та у ША підгрупі у 7 дітей (23,31%) – лише у 3 випадках (9,99%) підставою було зниження рівня погодинного діурезу <2 мл/кг/год, можна стверджувати, що у ПНД з перинатальною патологією, беручи до уваги широкий спектр як медикаментозного, так і немедикаментозного навантаження, рівень погодинного діурезу не є адекватним та чутливим параметром, що дозволяє ідентифікувати субклінічну дисфункцію нирок, а має діагностичне значення лише у випадку прогресування даних порушень до важкого ступеню.

Таким чином, аналіз вище наведених «класичних» маркерів дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей встановив, що на 3 добу життя у недоношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, такі класичні симптоми порушення функції нирок, як щоденний надмірний приріст маси тіла ($>5\%$ від ваги при народженні) (І група, КСШ 42,56; 95% ДІ 2,37-761,17; $p=0,0108$; ПА підгрупа, КСШ 49,37; 95% ДІ 2,77-877,09; $p=0,0079$; ША підгрупа, КСШ 55,36; 95% ДІ 3,10-987,72; $p=0,0063$), та зниження рівня погодинного діурезу (І група, КСШ 23,80; 95% ДІ 1,30-483,77; $p=0,0324$) статистично значуще частіше асоціюється з розвитком важкої ренальної дисфункції, однак дані ознаки не є чутливими та специфічними у недоношених новонароджених з проявами порушення постнатальної адаптації помірного ступеню.

4.2. Аналіз показників периферичної крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості.

Система гемопоезу відіграє суттєву роль у забезпеченні компенсаторно-адаптаційних механізмів за умов передчасного народження, зокрема на фоні загальної морфо-функціональної незрілості організму [141,155, 265]. Оцінка гематологічних показників у ПНД з перинатальною патологією різного ступеня

важкості має широке застосування у клінічній практиці, та дозволяє опосередковано оцінити адаптивну відповідь організму, зокрема, за умов впливу гіпоксії [93, 211, 151, 2015]. Аналіз загальноприйнятих показників ЗАК на першу добу життя у ПНД груп дослідження, показав, що середні значення більшості показників відрізняються між групами новонароджених та мають чітку кореляцію із загальною важкістю стану та ТГ. Сумарно середні значення гематологічних показників у ПНД на 1 добу життя порівняно із контролем, а також між групами та підгрупами спостереження представлені у таблиці 4.2.1.

Зокрема рівень еритроцитів мав пряму кореляцію із важкістю стану та ГВ при народженні, та був найнижчим у I групі ($p < 0,0001$), (передчасно народжені діти 25-31 тижня, що мали важку перинатальну патологію) порівняно з контролем, а також порівняно із підгрупами ПА та ША ($p < 0,0001$), а також спостерігали статистично значуще нижчі рівні гемоглобіну щодо групи порівняння у ПА (32-33 тижні) та ША (34-36 тижнів) підгрупах ПНД, що мали важку перинатальну патологію. Значення даного показника лінійно зростало із збільшення ГВ дитини на момент народження [93, 211, 151, 2015]. Також у групах I, підгрупах ПА та ША відмічено статистично значущо нижчі рівні гемоглобіну ($p < 0,0001$) щодо групи порівняння, та в результаті аналізу відмінностей між групами новонароджених, що мали важку перинатальну патологію, відмічено статистично значущу різницю між I групою та ША підгрупою ($p < 0,0001$).

Рівень гематокриту у новонароджених груп дослідження також мав статистично значущі відмінності між групами порівняно із контролем, та відображав лінійну залежність між важкістю стану та терміном гестації, де найнижче значення спостерігалось у I групі ($p < 0,0001$), ПА підгрупі ($p < 0,0001$), та ПВ підгрупі ($p < 0,0001$), а також прослідковано статистично значущу різницю в середніх рівнях у недоношених новонароджених I групи та ПА підгрупи ($p < 0,0001$), та I групи та ША підгрупи, ($p < 0,0001$), тобто у недоношених новонароджених, що мали важку перинатальну патологію, рівень гематокриту пропорційно зростав із зростанням терміну гестації на момент народження.

Таблиця 4.2.1 Середнє значення гематологічних показників у передчасно народжених дітей груп дослідження на 1 добу життя порівняно із контролем (M±m)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIБ підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIБ підгрупа (n=30)	
Еритроцити (Т/л)	4,59± 0,23*	4,86± 0,19* [']	4,96± 0,24	4,85± 0,81* [#]	5,07± 0,21	5,09± 0,22
Гемоглобін (Г/л)	168,23± 7,41*	172,14± 8,73*	195,64± 8,76	186,90± 8,81	194,73± 9,78	198,25± 6,28
Гематокрит (%)	50,07± 2,05*	52,75± 2,61* ["]	53,25± 2,53*	54,28± 2,35* [#]	54,74± 2,69	55,69± 2,60
Тромбоцити (Г/л)	205,93± 9,8*	204,25± 9,83*	214,96± 9,24* [']	205,16± 9,67*	220,26± 11,15* [']	246,12± 6,26
Лейкоцити (Г/л)	17,07±0,77*	16,86±0,78*	16,47±0,75*	16,57±0,84* [#]	14,89± 0,68*	11,31± 0,52
ПЯЛ (%)	10,76±0,51*	10,50±0,56*	10,48±0,50*	11,00±0,58*	9,33±0,54* ^{'''}	7,12±0,34
СЯЛ (%)	49,66±2,24*	48,06±2,34*	53,00±2,51*	53,40±2,59* [#]	54,70±2,68* ^{'''}	57,38±2,69
Еозинофіли (%)	1,60±0,72*	1,93±0,84	1,77±0,76	1,74±0,72	1,88±0,81	1,9±0,14
Лімфоцити (%)	36,40±1,37*	36,43±1,81*	36,43±1,77*	35,00±1,70* [#]	33,25±1,65* ^{'''}	32,58±1,40
Моноцити (%)	1,46±0,62*	2,00±0,87	2,12±0,80	2,00±0,64	2,16±0,79	2,12±0,34

Примітки:

* - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, p<0,0008;

" - статистично значущі відмінності між I групою та IIA підгрупою, p<0,025;

#- статистично значущі відмінності між I групою та IIIA підгрупою, p<0,016;

' - I група та IIБ підгрупа, p<0,016), /- I група та IIБ підгрупа, p<0,01;

''' - статистично значущі відмінності між IIБ підгрупою та IIБ підгрупами, p<0,016;

° - статистично значущі відмінності між IIA підгрупою та IIБ підгрупами, p<0,00125.

Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Варто зазначити, що різниця у показниках гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту була відсутньою між новонародженими ІІВ підгрупи (34-36 тижнів, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості), порівняно із контролем, тобто у «пізніх» недоношених новонароджених.

З патогенетичної точки зору, асоціації між низьким рівнем гемоглобіну та ризиком розвитку дисфункції СВС можна пояснити неадекватним до споживання нирковими клітинами транспортом кисню, токсичним впливом гемолізованого фетального гемоглобіну на тлі триваючої адаптації системи гемопоезу. Підсумовуючи вище наведене, зазначені зміни показників еритроцитарної ланки системи гемопоезу найбільш імовірно пов'язані із слабкою адаптивною відповіддю на комплексний вплив інтранатальних та постнатальних факторів на фоні обтяженості важкою, часто комбінованою, соматичною патологією, та пригніченням механзмів активації системи кровотворення на фоні перенесеного гіпоксичного ураження [93, 211, 151, 2015].

Аналіз показників міелоцитарної та гранулоцитарної ланки системи гемопоезу засвідчив про певну активацію клітинної ланки обох паростків як результату генералізованої відповіді організму ПНД на гіпоксію та масивну антигенну стимуляцію агресивним позаутробним середовищем [80, 149, 270-271]. Зокрема, середній рівень тромбоцитів був статистично значуще нижчий у всіх групах дослідження порівняно із контролем ($p < 0,0001$), а також демонстрував пряму залежність (зростання рівня) між загальною важкістю стану та терміном гестації (І група та ІІВ підгрупа, ($p < 0,0001$), І група та ІІВ підгрупа ($p < 0,0001$)). Цікаві зміни відмічено щодо загального рівня лейкоцитів у кореляції із важкістю стану та терміном гестації, де найвищі рівні відмічені у І групі, ІА та ІІВ підгрупах, ІІА підгрупі порівняно із контрольною ($p < 0,0001$), а також між підгрупами ІІА та І групою ($p = 0,0195$), між ІІВ та ІІВ підгрупою ($p < 0,0001$), що знову продемонструвало кореляцію між важкістю стану та терміном гестації за умов передчасного народження.

Аналізуючи показники міелоцитарного та гранулоцитарного ростків кровотворення, виявлено кількісні зміни рівнів паличкоядерних нейтрофілів –

вищі значення при зменшенні гестаційного віку при народженні у всіх групах спостереження порівняно із контролем ($p < 0,0001$), між підгрупами ІВ та ІІВ ($p < 0,0001$), І групою та ІА підгрупою ($p < 0,0001$), ІВ підгрупою та ІІВ підгрупами ($p = 0,0131$), що свідчить про перебіг процесів міграції клітин на фоні цитолізу та апоптозу як наслідку дисбалансу прооксидантної та антиоксидантної систем на фоні впливу гіпоксії середнього та важкого ступеня [66, 171, 178, 253]. Статистично значуще нижчий рівень еозинофілів та моноцитів було відмічено у І групі порівняно із контрольною ($p < 0,0001$), а щодо абсолютного рівня лімфоцитів спостерігали зворотній зв'язок – найвищі показники у І групі, ІА та ІВ підгрупах відносно групи порівняння ($p < 0,0001$), та деяке зниження рівня при збільшенні гестаційного віку та у ПНД, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості, порівняно із недоношеними новонародженими, що мали важкий ступінь (між групами І та ІА ($p = 0,0009$), між ІВ та ІІВ підгрупами ($p = 0,0009$)).

4.3. Аналіз показників біохімічного спектру крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

За умов передчасного народження, зокрема на фоні загальної морфофункціональної незрілості організму, відбувається переспрямування компенсаторно-приспосувальних механізмів, що призводить до метаболічних змін на клітинному та органному рівнях та супроводжується відповідною зміною лабораторних параметрів. Зокрема, за умов гіпоксичного ураження важкого та помірного ступеню відбувається посилення процесів катаболізму білків, на фоні незрілої білково-синтетичної функції печінки, а також перерозподіл протеїнів плазми внаслідок підвищеної судинної проникності в інтерстиційний простір, як наслідок гіпоксії важкого ступеню, розвитку ДВЗ, сепсису, синдрому капілярного витоку та інших ускладнень [86, 266-269]. Важливо зазначити, що саме процес розпаду білків забезпечує в умовах гіпоксії та недостатніх запасів бурої жирової тканини у дитини, що народилася передчасно, процеси глюконеогенезу, а також ангіогенезу, імунної регуляції, нейрогенезу та остеогенезу [86, 266-269].

Таблиця 4.3.1 Аналіз показників біохмічного спектру крові у передчасно народжених дітей груп спостереження (M±m)

Показник	I група (n=30)	IIА група		IIIА група		IV група (n=31)
		IIА підгрупа (n=32)	IIБ підгрупа (n=31)	IIIА підгрупа (n=30)	IIIБ підгрупа (n=30)	
Загальний білок, г/л	50,44±2,60*	52,48±2,58**	52,90±2,46*'	53,40±2,43*#	53,03±2,61*'/	55,20±2,34
Сечовина, ммоль/л	3,85±0,16*	3,84±0,21*	3,49±0,18'	3,76±0,17*#	3,48±0,16'/	3,45±0,17
Білірубін загальний, мкмоль/л	131,92±6,5*	119,16±5,86	87,55±4,35*'	93,34±4,61	86,22±4,29*'/	79,94±3,98
Білірубін непрямий, мкмоль/л	129,59±4,7*	117,18±5,84**	87,55±4,35*'	91,58±4,55*#	86,22±4,29	79,94±3,98
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,33±0,11*	1,98±0,10''	-	1,76±0,12#	-	-
Глюкоза, ммоль/л	2,41±0,12*	2,51±0,11**	2,80±0,16*'	2,54±0,12*#	2,94±0,14*'/	3,34±0,15
Креатинін, мкмоль/л	79,93±3,89*	75,96±3,37**	74,62±3,43*'	67,22±3,23*#	67,04±2,96*'/	60,32±2,63
АлАТ, ОД/л	17,22±0,84*	15,66±0,75**	12,23±0,62*'	10,70±0,88*#	10,53±0,50*'/	10,26±0,44
АсАТ, ОД/л	48,00±2,33*	5,66±0,75**	44,51±2,22*	46,33±1,68*#	45,03±2,38*'/	38,41±1,76
Натрій, ммоль/л	134,49±4,34*	136,89±6,02	138,37±4,49	135,55±5,77*	139,92±5,12/	140,49±4,12
Калій, ммоль/л	4,98±0,22*	5,25±0,19**	5,11±0,33*'	5,28±0,25*#	5,22±0,25*'/	5,43±0,25
Кальцій, ммоль/л	1,33±0,07*	1,36±0,07*	1,39±0,66*'	1,37±0,06*#	1,47±0,12*'/	2,28±0,10
Хлориди, ммоль/л	103,50±4,09*	104,79±2,82*	106,93±4,42'	104,98±4,08*	108,72±3,02/	109,99±4,23

Продовження таблиці 4.3.1

Примітки:

* - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$;

" - статистично значущі відмінності між I групою та ІА підгрупою, $p < 0,025$;

#- статистично значущі відмінності між I групою та ІІА підгрупою, $p < 0,016$;

' - I група та ІБ підгрупа, $p < 0,016$),

/- I група та ІІБ підгрупа, $p < 0,01$;

''' - статистично значущі відмінності між ІБ підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,016$;

° - статистично значущі відмінності між ІА підгрупою та ІІБ підгрупами, $p < 0,00125$.

Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

У ході дослідження було встановлено статистично значущі асоціації між ГВ та загальною важкістю стану (зменшення рівня загального білку плазми зі зменшенням ГВ дитини та ступенем важкості перинатальної патології), що можна пояснити комплексним впливом глибини морфо-функційної незрілості на обмін білків та сповільнення процесів анаболізму, зокрема у I групі та ІА підгрупі порівняно з контролем ($p < 0,0001$), ІВ підгрупі ($p = 0,0004$) та ІІА підгрупі ($p = 0,0046$), ІІВ підгрупі ($p = 0,0011$), а також при порівнянні групи між собою щодо важкості стану та ГВ (між I групою та ІА підгрупою ($p = 0,0029$), I групою та ІІА підгрупою ($p < 0,0001$), I групою та ІВ підгрупою ($p = 0,0003$), I групою та ІІВ підгрупою ($p = 0,0003$), ІВ підгрупою та контрольною групою ($p = 0,0004$), ІІВ підгрупою та контролем ($p = 0,0011$), тобто рівень загального білку мав обернений зв'язок щодо ГВ, де найнижчі значення спостерігалися I групі (26-31 тижнів з важкою перинатальною патологією) порівняно з контролем. Було встановлено обернений зв'язок щодо важкості стану (тенденція до зростання середнього рівня із збільшенням ГВ при народженні), та статистично значуща різниця при порівнянні новонароджених з перинатальною патологією важкого та середнього ступеня. Цікаво, що між ІВ та ІІВ підгрупами між собою, не було виявлено статистично значущих відмінностей.

У результаті аналізу середніх показників сечовини сироватки крові встановлено статистично значущий зворотній зв'язок між ГВ та рівнем сечовини плазми, що імовірно обумовлено вираженим порушенням азотистого обміну на фоні уповільнення екскреторної функції «незрілих» нирок із подальшою затримкою продуктів деградації в організмі. Відновлення азоту з аміаку в результаті процесів переамінування глутаміну є основним шляхом азотистого обміну, в умовах гіпоксії, в умовах гіпоксії спостерігається посилене утворення сечовини та інших продуктів деградації білків. [87]. Вірогідне підвищення рівня сечовини також мало обернений зв'язок з ГВ та важкістю перинатальної патології, зокрема встановлено статистично значущі відмінності у групах новонароджених, що мали важку перинатальну патологію, незалежно від ГВ, та перинатальну патологію середнього ступеня важкості, порівняно з контролем (I група, ІА

підгрупа та IIIA підгрупа порівняно з контролем ($p < 0,0001$), між I групою та IIIA підгрупою ($p = 0,0390$), а також між I групою та IIВ, IIIВ підгрупами ($p < 0,0001$). між IIВ та IIIВ підгрупами між собою, не було виявлено статистично значущих відмінностей.

Порушення обміну білірубину у ПНД за умов гіпоксії має встановлений зв'язок із рівнем загального білку плазми, оскільки саме плазмовий альбумін є транспортером метаболітів білірубину, особливо беручи до уваги лімітовані білок-синтетичні можливості печінки та незрілість ферментативної функції за умов передчасного народження (порушення активності уридиндифосфатидил-глюкуронозилтрансферази, ферменту, необхідного для кон'югації білірубину). Окрім того, у передчасно народжених немовлят посилюється ентеро-гепатична циркуляція, що сприяє додатковому збільшенню рівня загального білірубину плазми та переважання непрямой фракції [48, 49, 129]. Серед новонароджених груп дослідження встановлено статистично значущі асоціації між гестаційним віком та загальною важкістю стану (зростання рівня загального білірубину сироватки зі зменшенням ГВ дитини та ступенем важкості перинатальної патології) у всіх групах порівняно із контролем ($p < 0,0001$), та при порівнянні між групами за важкістю стану (I група та IIА підгрупа, I та IIIА підгрупа, I та IIВ підгрупа, I та IIIВ підгрупа - ($p < 0,0001$), IIВ та IIВ підгрупи порівняно із контрольною ($p < 0,0001$), при порівнянні IIВ та IIIВ підгруп (у передчасно народжених дітей із перинатальною патологією середнього ступеня важкості не було встановлено статистично значущої різниці). Варто зазначити, що у всіх групах дослідження домінувала непряма фракція білірубину, та у I групі, IIА та IIIА підгрупах спостерігали появу підвищення рівня кон'югованого білірубину (менше 20% від загального рівня у всіх групах), що імовірно пов'язано масивним цитолізом на фоні загальної важкості стану (між I групою та IIА підгрупою ($p < 0,0001$), I групою та IIIА підгрупою ($p < 0,0001$), IIА підгрупою та IIIА підгрупою ($p < 0,0001$)).

В результаті аналізу даних було встановлено, що рівень глюкози в плазмі крові обернено корелював до ГВ при народженні, та був найнижчим у групах

дослідження I, IIА, IIIА підгрупах - у ПНД з перинатальною патологією важкого ступеня, що пов'язано зі перемиканням енергетичного обміну в мітохондріях на анаеробний гліколіз, а також сповільненням процесів розпаду глікогену та підвищеним споживанням глюкози в умовах гіпоксичного та метаболічного шоку. Окрім того, у недоношених новонароджених відмічається дефіцит інсуліну та інсулінорезистентність на фоні зниження ферментативної активності підшлункової залози [39, 65, 109, 249]. Спостерігався достовірно нижчий рівень глюкози у плазмі порівняно із контролем у всіх групах спостереження ($p < 0,0001$), між групами новонароджених, що мали перинатальну патологію важкого ступеня – I групою та IIА підгрупою ($p = 0,0011$), I групою та IIIА підгрупою ($p = 0,0001$), при порівнянні між групами за важкістю стану (I та IIВ, I та IIIВ - ($p = 0,0001$), та при порівнянні передчасно народжених дітей із перинатальною патологією середнього ступеня важкості щодо контрольної групи (IIВ та IIIВ підгрупи ($p = 0,0001$)).

Креатинін сироватки є класичним маркером ШКФ. Актуальність вибору сироваткового креатиніну для верифікації діагнозу ГПН у ПНД піддається численним дискусіям впродовж останніх років, цей маркер все ще має найбільшу сферу використання [124, 183-184]. У зв'язку з морфо-функціональною незрілістю ниркових клубочків та десинхронним нефрогенезом зростання рівня креатиніну може спостерігатися лише тоді, коли вже втрачено 25–50% фільтраційної здатності. Недоношені новонароджені мають вищі значення даного показника порівняно з більш зрілими новонародженими, які відповідають їх постконцептуальному віку, але мають значно менший постнатальний вік [181,216]. У ході аналізу результатів рівня креатиніну плазми встановлено, що рівень креатиніну був статистично вищий у новонароджених, що мали перинатальну патологію важкого ступеня (I група, IIА, IIIА підгрупа порівняно із контролем, $p < 0,0001$), середнього ступеня важкості порівняно з контролем (IIВ та IIIВ $p = 0,0001$) та при порівнянні новонароджених за станом важкості (між групами I, IIА $p = 0,0001$, I та IIIА $p < 0,0001$, IIВ та IIIВ $p < 0,0001$), I та IIВ, I та IIIВ $p < 0,0001$), що здебільшого відображають тенденцію постнатальної еволюції функції

нирок. «Вікова» секреція даного показника дещо обмежує використання даного маркера для оцінки функції нирок у передчасно народжених дітей з важкою перинатальною патологією, з урахуванням численних факторів, що здатні впливати на результати вимірювання, зокрема, з урахуванням значного спектру медикаментозних інтервенцій, які проводяться даній когорті пацієнтів/

Порівняння середніх рівнів АлАТ та АсАТ у плазмі крові новонароджених груп обстеження відображає активацію механізмів альтернативного синтезу енергії (утворення піровиноградної кислоти в результаті обміну аланіну) та ініціацію цитолітичних процесів на фоні гіпоксії помірного та важкого ступеня. Так, зокрема статистично значущі вищі рівні АлАТ та АсАТ спостерігали у новонароджених з перинатальною патологією як важкого ступеня, так і середнього ступеня важкості (АЛАТ – порівняно з контрольною групою: у I, IIА, IIВ, IIIА групах ($p < 0,0001$), тенденцію до зростання показника між IIIВ підгрупою порівняно з контрольною ($p = 0,0288$), та між групами – I та IIА ($p < 0,0001$), I та IIIА ($p < 0,0001$), IIВ та IIIВ ($p < 0,0001$), АСАТ – спостерігали статистично значуще вищі показники у всіх групах порівняння щодо контролю ($p < 0,0001$), та при порівнянні між групами – I та IIIА ($p = 0,0023$), I та IIIВ ($p < 0,0001$).

У ході аналізу основних показників електролітного обміну, також спостерігали тенденції, пов'язані з ГВ та загальною важкістю стану при народженні. Зокрема, рівень натрію плазми мав найнижчі значення у групах новонароджених з важкою перинатальною патологією, що імовірно пов'язано не лише із недостатнім надходженням натрію із грудним молоком внаслідок порушення толерантності до вигодовування, але із підвищеними шкірними та перспіраторними втратами, та порушеними механізмами реабсорбції натрію у незрілих ниркових каналцях, електролітним дисбалансом на тлі гіпоксичного ураження [75, 50, 114, 266-269]. Зокрема, найнижчі рівні натрію спостерігалися у I групі порівняно з контролем ($p < 0,0001$), IIIА групі порівняно з контролем ($p = 0,0002$), та при порівнянні груп за важкістю стану (I та IIВ ($p = 0,0011$), I та IIIВ ($p < 0,0001$)).

Щодо рівня калію та кальцію – основних компонентів транспортних каналів у клітинах, встановлено статистично значуще нижчий рівень даного показника у всіх групах обстеження порівняно з контролем ($p < 0,0001$) із найнижчими значенням у I групі, та при порівнянні груп за ГВ (I та ІА ($p < 0,0001$), I та ІІА ($p = 0,0001$), між групами I та ІІВ ($p = 0,0002$), між групами ПНД, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості не було встановлено статистично значущих відмінностей. Судинний тонус гладком'язових клітин сильно залежить від активності калієвих каналів клітинної мембрани, що визначає мембранний потенціал спокою клітин. Підвищена активність калієвих каналів викликає інгібування потенціалзалежних Ca^{2+} каналів і зниження цитозольного кальцію, що призводить до вазодилатації [75, 186].

Загальний рівень кальцію був статистично значуще нижчим у всіх групах дослідження порівняно із контролем ($p < 0,0001$), що відображає не лише значні порушення обміну кальцію за умов передчасного народження (зниження кишкової реабсорбції, підвищені втрати із сечею тощо), але і перерозподіл концентрації вільних іонів кальцію з подальшим посиленням процесів перекисного окислення ліпідів як результату клітинного апоптозу на фоні гіпоксичного ураження помірного та важкого ступеня [145, 177, 234]. Також відмічено обернений зв'язок при порівнянні середнього рівня кальцію за загальною важкістю стану (між групами I та ІІА ($p = 0,0208$), I та ІІВ ($p < 0,0001$), ІІВ та ІІВ підгрупи порівняно із контролем ($p < 0,0001$, ІІВ та контроль $p < 0,0001$).

Рівень хлоридів у сироватці крові відображав загальні тенденції щодо електролітного дисбалансу у кореляції з ГВ [rodan penton 25,26] та був найнижчим у І,ІА, ІІА групах новонароджених порівняно із контролем ($p < 0,0001$), а також при порівнянні груп обстеження було виявлено тенденції до зростання даного показника із зменшенням ступеня важкості перинатальної патології та збільшенням ГВ дитини (I та ІІВ групи - $p = 0,0026$, I та ІІВ групи $p < 0,0001$, ІІВ підгрупа та контроль $p = 0,0126$).

4.4. Аналіз показників уринарних біомаркерів ураження сечовидільної системи у передчасно народжених дітей груп дослідження.

Забір зразків сечі у передчасно народжених дітей груп дослідження виконувався на 3 добу життя дитини (у проміжок 48-72 год) у кількості не менше 5 мл. Дослідження біохімічного спектру сечі, зокрема креатиніну, сечовини, загального білку, а також визначення рівня маркерів ураження нирок – А1МГ, Б2МГ, МА було проведено на базі Проблемної-науково дослідної лабораторії вищого навчального закладу Буковинський державний медичний університет з використанням автоматичного аналізатора «ACCENT-200» та «ACCENT-200 II SEN». Дослідження рівня цистатіну С в плазмі крові було проведено в аналогічні терміни, забір зразків крові у кількості 0,5-1 мл було проведено з периферичного венозного катетера з дотриманням правил асептики та антисептики та з подальшим визначенням концентрації даного маркера турбодиметричним методом згідно методики. ЗАС було виконано на 3 добу життя дитини на базі клінічної лабораторії КНП Міського пологового будинку №2 м.Чернівці.

Результати показників ЗАС не виявили жодних статистично значущих відмінностей між групами дослідження, однак варто зазначити, що у ПНД І групи та ПА підгрупи було відмічено слідові концентрації білку та уробіліногену, а також появу зернистих циліндрів, що є відображенням загальної важкості стану новонароджених даних груп. Таким чином, як метод загальноклінічного обстеження ЗАС не несе прогностичної цінності через неможливість оцінити зміни у нирках ПНД на гломерулярно-канальцевому рівні, даний метод є скринінговим, а виражені зміни параметрів ЗАС (напр., протеїнурія, лейкоцитурія, оксалатурія тощо) є неспецифічними і здебільшого відображають загальну важкість стану дитини.

Останні роки численна 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 для передчасно народжених дітей [118, 150, 247].

Складність наукового пошуку обумовлена тим, що валідація ренальних біомаркерів для діагностики важкої ренальної дисфункції та ГПН у недоношених новонароджених нерозривно пов'язана із ГВ, масою тіла при народженні та комплексом анте- та постнатальних факторів, що можуть впливати на їх рівні. Однак це явище також може бути вторинним результатом нездатності незрілих ниркових каналців до вторинної реабсорбції цих 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'язані з ними зміни лабораторних показників загальноприйнятих та сучасних лабораторних маркерів є необхідним для встановлення зв'язку між біомаркерами та заявленими наслідками – ризику розвитку важкої ренальної дисфункції та ГПН [118, 150, 247]. Розуміння того, як варіюють рівні біомаркерів у сечі та плазмі впродовж раннього неонатального періоду, залежно від ГВ та маси, наявності супутньої комбінованої патології, має вирішальне значення для визначення подальшої стратегії диференційної діагностики та формування груп ризику.

У ході дослідження було проаналізовано панель уринарних та плазмових біомаркерів ураження нирок, сумарні показники яких у ПНД груп дослідження представлені у Таблиці 4.4.1

Мікроальбумінурія [112, 138] 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 із зменшеною кількістю нефронів призводить до зниження ниркової функції (теорія гіперфільтрації Бреннера). Саме мікроальбумінурія передуює зниженню ШКФ, а результати деяких досліджень продемонстрували, що у передчасно народжених дітей мікроальбумінурія та у подальшому протеїнурія асоціюються з втратою подоцитів, які забезпечують механізми ультрафільтрації. Доведено, що стійка мікроальбумінурія слугує предиктором перманентної дисфункції нирок, особливо за умови розвитку хронічної хвороби нирок [138, 167, 173].

Аналіз рівнів мікроальбумінуриї у ПНД груп дослідження продемонстрував, що найвищі значення мікроальбуміну спостерігалися у I групі новонароджених ($p < 0,0001$) з важкою перинатальною патологією, а також рівні мікроальбуміну були статистично значуще вищими у всіх групах дослідження порівняно з контролем, а також при порівнянні груп між собою за терміном гестації та важкістю стану (I, IIА, IIВ, IIIА, IIIВ група порівняно з контролем ($p < 0,0001$), I та IIА, I та IIIА, IIА та IIIА, IIВ та IIIВ ($p < 0,0001$), що демонструє не лише обернену кореляцію щодо ГВ та маси, але в кореляції із показником загального білку у сечі демонструє, що при інтерпретації ЗАС явна протеїнурія має місце лише серед новонароджених з перинатальною патологією важкого ступеня, у критично хворих передчасно народжених дітей, у той час як мікроальбумінурія у терміні 34-36 тижнів здебільшого залишається прихованою і за наявності супутньої перинатальної патології може свідчити про доклінічну тубулярну дисфункцію помірного ступеня.

Сечовина (карбамід) є одним із кінцевих продуктів метаболізму білків з низькою молекулярною масою (60,06 г/моль), що продукується печінкою, а її метаболічний шлях в організм завершуються в результаті процесів клубочкової фільтрації та екскреції. Цей метаболіт екскретується з організму з постійною швидкістю, а отже спостерігаються сталі базові рівні у крові та сечі [179, 193-194]. На базовий рівень сечовини впливає багато позаниркових факторів, зокрема навантаження білком, ступінь гідратації, зниження білковосинтетичної функції печінки тощо. Встановлено, що у передчасно народжених дітей з НМТ та ДНМТ при народженні спостерігаються суттєво вищі рівні сечовини у плазмі та сечі та обернено корелюють щодо ГВ. Це свідчить не лише про субклінічну тубулярну дисфункцію незрілих нирок, але і про низькі компенсаторно-приспосувальні реакції на фоні передчасного народження [179, 193, 194].

Таблиця 4.4.1 Аналіз біомаркерів ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією
(M±m)

Показник	I група (n=30)	IIA група		IIIA група		IV група (n=31)
		IIA підгрупа (n=32)	IIБ підгрупа (n=31)	IIIA підгрупа (n=30)	IIБ підгрупа (n=30)	
МА, мг/л	29,23± 0,98*	21,52± 0,90**	17,63± 0,58* ¹	14,89± 0,41* [#]	8,20± 0,23* [/]	5,08± 0,21
Сечовина, мкмоль/л	59,46± 2,23*	58,86± 2,81*	58,32± 2,57*	57,83± 3,94*	43,56± 2,25	43,38± 2,12
Креатинін мкмоль/л	484,09±22,83*	496,56± 23,69*	579,20± 23,03* ¹	571,48± 28,11* [#]	811,40± 39,74 [/]	817,92± 41,19
Загальний білок, г/л	0,26± 0,0136*	0,25± 0,01547*	0,14± 0,00724*	0,13± 0,00692* [#]	0,01± 0,00172	0,01± 0,00088
Цистатін С, мг/мл	1,77± 0,0788*	1,55± 0,0360**	1,46± 0,0593* ¹	1,09± 0,0401* [#]	0,99± 0,0218* [/]	0,73± 0,0332
A1МГ, мг/мл	50,98± 2,25*	27,66± 1,46**	16,93± 0,71*	15,43± 0,54* [#]	8,80± 0,28 [/]	8,64± 0,40
B2МГ, мг/мл	6,67± 0,29*	5,42± 0,25**	5,34± 0,24* ¹	3,85± 0,18* [#]	1,90± 0,09* [/]	1,43± 0,07
Примітки: * - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, p<0,0008; " - статистично значущі відмінності між I групою та IIA підгрупою, p<0,025; #- статистично значущі відмінності між I групою та IIIA підгрупою, p<0,016; ' - I група та IIБ підгрупа, p<0,016), /- I група та IIБ підгрупа, p<0,01; "" - статистично значущі відмінності між IIБ підгрупою та IIБ підгрупами, p<0,016; ° - статистично значущі відмінності між IIA підгрупою та IIБ підгрупами, p<0,00125. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.						

Цікаві результати продемонстрував аналіз рівня сечовини у сечі ПНД груп дослідження. Зокрема, було встановлено статистично значуще вищі рівні у І групі, ІА та ІВ підгрупах, ІІА підгрупі щодо контрольної групи ($p < 0,0001$). Однак при порівнянні груп між собою за важкістю стану: І група та ІА підгрупа, І група та ІІА підгрупа – не виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,005$), а також при порівнянні груп ІА та ІВ між собою ($p > 0,005$), та при порівнянні ІВ підгрупи та контролю ($p > 0,005$). Дані показники імовірно відображають неспецифічний адаптивний перебіг метаболічних реакцій на фоні передчасного народження та корелюють у більшій мірі із важкістю стану на фоні загальної морфо-функціональної незрілості, низького пулу білків, аніж відображають порушення екскреторних механізмів.

Креатинін сироватки є кінцевим продуктом метаболізму креатину та креатинфосфату, молекула з низькою молекулярною масою (133 г/моль), яка утворюється в результаті м'язового катаболізму (перетворення креатину в креатинін). Сироватковий креатинін є класичним маркером оцінки ШКФ, окрім того варто зазначити, що уринарна фракція даного біомаркера додатково відображає механізми реабсорбції, оскільки креатинін є безпороговою речовиною та вторинно не всмоктується з первинної сечі [43-44, 179, 270-271]. Рівень креатиніну у сироватці відображає материнський одразу після народження, додатково на значення даного параметру впливає багато позаниркових факторів: ГВ, м'язова маса, нутритивний статус, гідратація, об'єм крові, додаткові фармакологічні середники тощо. Як свідчать дані літератури, у випадку передчасного народження у терміні менше 26 тижнів рівень креатиніну тимчасово підвищується, з абсолютним піком на 3 добу життя, та далі поступово знижується до 14 доби, а за деякими даними – впродовж перших 8 тижнів життя [43-44, 179, 270-271], що у передчасно народжених дітей з ГВ менше 35 тижнів спостерігається майже 3-кратне підвищення рівня креатиніну впродовж перших 48-72 годин життя [112, 208]. Передчасно народжені діти з ГВ 22-27 тижнів мають найбільш тривалий інтервал затримки фільтрації та напіврозпаду фільтрації, порівняно з новонародженими у терміні 27 тижнів та більше, що

імовірно пов'язано з перериванням процесів нефрогенезу власне передчасним народженням [43-44, 179, 270-271].

Аналіз результатів рівня креатиніну у сечі у новонароджених груп дослідження продемонстрував, що найнижчі рівні спостерігалися у I групі порівняно з контролем ($p < 0,0001$), та поступово наростали із збільшенням ГВ (IIA, IIB, IIIA підгрупи порівняно з контролем, ($p < 0,0001$), що відображає обернену кореляцію не лише із ГВ при народженні, але і з масою тіла та порушенням механізмів екскреції на фоні анатомо-функційної незрілості. При порівнянні груп дослідження між собою за важкістю стану та терміном гестації: між I групою та IIA підгрупою ($p = 0,0392$), IIA та IIIA підгрупи ($p < 0,0001$), I група та IIIA підгрупи ($p < 0,0001$), IIB та IIIB підгрупи ($p < 0,0001$). Варто зазначити, що не було встановлено статистично значущої різниці у показниках при порівнянні IIIB підгрупи та контрольної, що підтверджує гіпотезу про завершення механізмів «дозрівання» нирок у новонароджених у ТГ 34-36 тижнів, або у постнатальному віці 8 тижнів (2 місяці ПКВ).

Рівень загального білка у сечі (протеїнурія) є ранньою та неспецифічною ознакою ураження нирок. Наявність білка в сечі новонароджених у кількості понад 300 мг/24 год/ m_2 класифікується як неонатальна протеїнурія. За умов інтактних нирок лише незначна кількість білка втрачається з сечею завдяки механізмам гломерулярної фільтрації, а надалі майже 95% білку піддається реабсорбції у проксимальних ниркових канальцях [144, 232]. Будь-яка протеїнурія, в залежності від типу фракції білка, що виділяється (високо або низькомолекулярні білки) відображає ниркову дисфункції різного ступеня. До основних причин протеїнурії у передчасно народжених дітей належать морфо-функціональна незрілість ниркових структур та гемодинамічні зміни, пов'язані з механізмами постнатальної адаптації. Зокрема, протеїнурія за рахунок фракції білків з високою молекулярною масою пов'язана із підвищеною проникливістю фільтраційного бар'єру, або у випадку низькомолекулярних протеїнів – порушенням механізмів канальцевої реабсорбції. Ефективність механізмів реабсорбції та гідролізу протеїнів визначає інтенсивність протеїнурії [144, 232].

Аналіз рівня загального білку у сечі ПНД груп дослідження продемонстрував цікаві відмінності між групами. Зокрема, при порівнянні I групи, ПА, ПВ підгруп, ША підгрупи щодо контролю встановлено статистично значуще вищий рівень протеїнурії порівняно з контролем ($p < 0,0001$), однак при порівнянні груп між собою за важкістю стану (I група та ПА підгрупа – відсутність вірогідних відмінностей ($p > 0,005$), а також при порівнянні ПВ підгрупи та ША підгрупи ($p > 0,005$), а також при порівнянні ПІВ підгрупи щодо контролю ($p > 0,005$). Таку варіабельність рівнів протеїнурії можна пов'язати не лише із важкістю стану на фоні як правило полісистемної патології у ПНД, але і з безпосередньою кількістю і якістю «неспровокованих» нефронів, у новонароджених із масою тіла більше 2000 г, а відповідно наближеним до фізіологічного терміну пулом функціонуючих нефронів та площі фільтраційної поверхні.

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 [69]. Виділено 2 основних фракції даного білку: уринарну, що відображає тубулярну дисфункцію, та плазмову, зміни рівня якої є високо чутливими до ШКФ [40, 95]. Цистатін С не проходить через плацентарний бар'єр, а отже не залежить від рівня даного протеїну у плазмі матері. Рівні цистатину С є варіабельними у залежності від ГВ, ваги при народженні та наявності супутньої перинатальної патології, та незалежно асоціюються з підвищеним ризиком смертності пацієнтів у ВІТН [82, 266-269].

Як свідчать дані літератури, зростання рівня цистатину С у плазмі дозволяє прогнозувати розвиток ГПН за 24-48 годин до появи діагностично значимого зростання рівня креатиніну, а отже надає змогу верифікувати доклінічне ушкодження нирок без елевації креатиніну [216]. Це обумовлене позаклітинним розподілом цистатину С, на відміну від того, що креатинін сироватки 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 численні дослідження доводять, що саме передчасне народження «перериває» патогістологічні та патофізіологічні шляхи постнатального онтогенезу нирок [101, 147-148].

Результати численних 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 [52-55], окрім того рівень цистатіну С у плазмі або сечі обернено пропорційний об'єму нирок і відображає стан нефрогенезу [62].

Аналіз результатів рівня цистатіну С у плазмі крові новонароджених дітей груп дослідження продемонстрував, що найвищі значення рівня цистатіну С у плазмі крові спостерігалися у І групі новонароджених ($p < 0,0001$) з важкою перинатальною патологією, а також рівні цистатіну С були статистично значуще вищими у всіх групах дослідження порівняно з контролем, а також при порівнянні груп між собою за терміном гестації та важкістю стану (І, ІА, ІВ, ІІА, ІІВ група порівняно з контролем ($p < 0,0001$), І та ІА, І та ІІА, ІА та ІІА, ІВ та ІІВ ($p < 0,0001$), що не лише відображає порушення механізмів клубочкової фільтрації на фоні вираженої морфо-функційної незрілості, але може свідчити про субклінічну дисфункцію важкого ступеня на фоні комбінованої перинатальної патології у критично хворих передчасно народжених дітей.

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 [159, 212]. У випадку тубулярної дисфункції рівні А1МГ у сечі зростають, зокрема ПНД мають підвищену екскрецію даного білку із сечею, що за даними літератури, обернено корелює до

ГВ. Беручи до уваги залучення А1МГ як компоненту системи АОСЗ, зростання даного показника може опосередковано свідчити про напруженість каскаду біохімічних реакцій, пов'язаних з патологічним окислювальним стресом, на фоні передчасного народження та перерваного нефрогенезу [153, 212].

Аналіз рівнів А1МГ 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, та статистично значуще вищі рівні показника у всіх групах щодо групи порівняння (IIА, IIВ, IIIА, IIIВ щодо контролю ($p < 0,0001$). При порівнянні груп між собою за важкістю стану та терміном гестації: виявлено статистично значущі відмінності між I групою та IIА підгрупою ($p < 0,0001$), IIА та IIIА підгрупами ($p < 0,0001$), а також при порівнянні IIВ та IIIВ підгруп ($p < 0,0001$). Цікаво, що при порівнянні IIIВ підгрупи (ПНД у терміні гестації 34-36 тижнів з перинатальною патологією середнього ступеня важкості) порівняно із контролем не виявлено статистично значущої різниці ($p=0,0763$), що 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.

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 катаболізуються у канальцях [64, 159]. Даний білок не проходить через плаценту, як свідчать дані літератури, а його концентрація має обернено пропорційну кореляцію щодо ГВ. Рівень Б2МГ є чутливим індикатором тубулярної дисфункції у новонароджених, що перенесли асфіксію помірного або важкого ступеня [64, 159]. За даними літератури, рівні Б2МГ є істотно вищими у ПНД порівняно з доношеними новонародженими, та поступово зменшуються зі зростанням постконцептуального віку дитини. Це можна обґрунтувати не лише механізмами тубулярної диференціації, які активно відбуваються впродовж неонатального періоду, але і врівноваженням процесів

процесів системи антиоксидантного захисту, оскільки Б2МГ частково репрезентує ступінь вираженості прозапальних змін в організмі недоношеної дитини внаслідок гіпоксичного стресу [236].

Аналіз рівнів Б2МГ 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, та статистично значуще вищі рівні показника у ПА, ПВ, ПІА підгрупах щодо групи порівняння ($p < 0,0001$). При порівнянні груп між собою за важкістю стану та терміном гестації: виявлено статистично значущі відмінності між I групою та ПА підгрупою ($p < 0,0001$), ПА та ПІА підгрупами ($p < 0,0001$), а також при порівнянні ПВ та ПІВ підгруп ($p < 0,0001$). Цікаво, що при порівнянні ПА та ПІВ підгруп (передчасно народжені діти у терміні гестації 32-33 тижні з перинатальною патологією важкого та середнього ступеня відповідно), не виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,2002$).

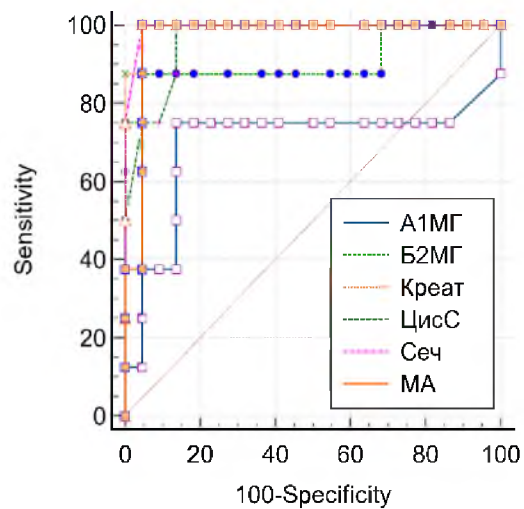
З метою об'єктивної оцінки прогностичного та діагностичного значення вище наведених біомаркерів дисфункції нирок було проведено аналіз операційних характеристичних кривих панелі даних показників для кожної з груп дослідження новонароджених задля формування критеріїв діагностики ступеня важкості дисфункції СВС з урахуванням терміну гестації та ступеня важкості основної перинатальної патології.

Для проведення даного аналізу було використане програмне забезпечення MedCalc Software (Version 16.1) та проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ) та специфічності (СП). Обґрунтуванням вибору даного комплексу показників стали найновіші наукові дослідження в напрямку пошуку селективних маркерів пре-ГПН, що дозволило б оптимізувати стратегію скринінгу щодо розвитку дисфункції СВС у ПНД на рівні мікромолекулярних функціональних порушень.

Основною метою вивчення панелі маркерів дисфункції СВС у ПНД з урахуванням ГВ та ступеня важкості перинатальної патології було створення

скринінгової моделі з урахуванням їх чутливості та специфічності, рівня значущості ($p < 0,05$) та дану діагностичну модель можна було кваліфікувати відповідно до значень довірчого інтервалу: 0,9-1 – відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – незадовільна. Відповідно до сучасних концепцій визначення діагностичної цінності маркерів лабораторної діагностики, «ідеальний» біомаркер повинен володіти 100,0 % ЧТ та 100,0 % СП щодо досліджуваної гіпотези.

Аналіз панелі специфічних біомаркерів ураження нирок І групи дослідження, ROC-криві та їх характеристики представлено на діаграмі 4.4.1, а кількісні характеристики кривих представлені у таблиці 4.4.2.



Діаграма 4.4.1. Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених І групи дослідження

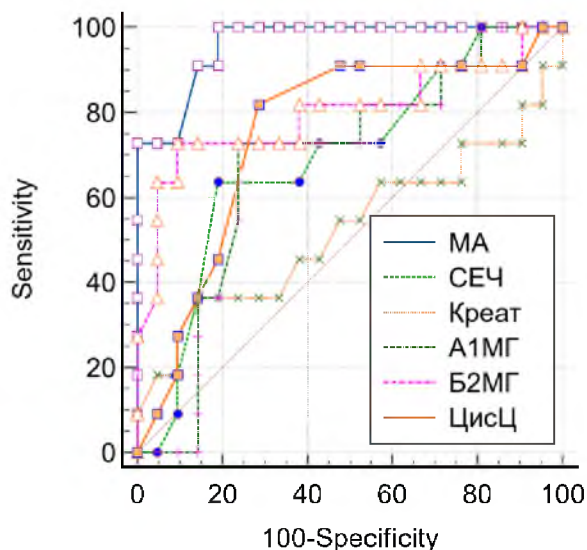
Таблиця 4.4.2 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених І групи дослідження

Показник	AUC	Станд.похибка	p	95% ДІ	ЧТ, %	СП, %
ЦисС, мг/л	0,963	0,0289	<0,0001	0,822-0,999	100	86,4
МА, мг/л	0,864	0,109	0,0008	0,689-0,961	90,5	95,45
А1МГ, мг/л	0,795	0,124	0,0168	0,609-0,920	88,5	86,4
Б2МГ, мг/л	0,909	0,0859	<0,0001	0,747-0,983	86,8	95,5
Сечовина, ммоль/л	0,798	0,0911	0,0011	0,612-0,922	87,5	59,1
Креатинін, мкмоль/л	0,670	0,144	0,2373	0,476-0,830	62,5	81,8

Узагальнюючи результати аналізу панелі біомаркерів ураження нирок у І групі дослідження, ROC-кривих та їх операційних характеристик, у передчасно народжених дітей з ГВ 26-31 тижнів, що мають важку перинатальну патологію, в якості скринінгової моделі діагностики дисфункції СВС можуть бути визначені наступні зміни лабораторних маркерів:

- у крові - підвищення рівня цистатіну С з пороговим значенням $\geq 1,58$ мг/л (AUROC 0,963 при $p < 0,001$; ЧТ 100%, СП 86,4%),
- у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну з пороговим значенням $\geq 22,88$ мг/л (AUROC 0,864 при $p = 0,0008$; ЧТ 90,5%; СП 95,45%), альфа-1-мікроглобуліну з пороговим значенням $\geq 45,90$ мг/л (AUROC 0,795 при $p = 0,0168$; ЧТ 88,5%, СП 86,4%), бета-2-мікроглобуліну з пороговому значенням $\geq 6,06$ мг/л (AUROC 0,909 при $p < 0,0001$; ЧТ 88,5%, СП 86,4%).

Сукупний аналіз панелі біомаркерів ураження нирок ІА підгрупи дослідження, ROC-криві та їх характеристики представлено на діаграмі 4.4.2 та у таблиці 4.4.3.



Діаграма 4.4.2 Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ПА підгрупи дослідження.

Таблиця 4.4.3 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ПА підгрупи дослідження

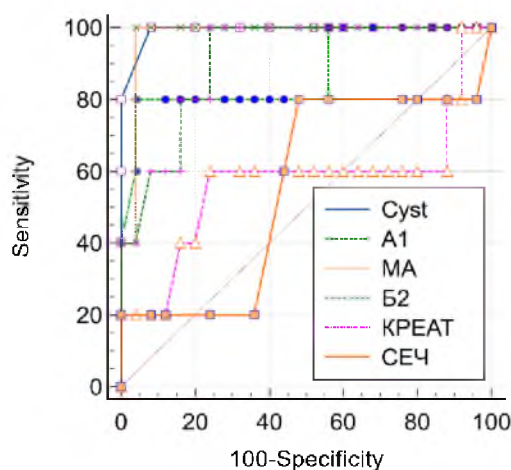
Показник	AUC	Станд.похибка	p	95% ДІ	ЧТ, %	СП, %
ЦисС, мг/л	0,751	0,0965	0,0063	0,765-0,886	81,8	71,4
МА, мг/л	0,986	0,0135	<0,0001	0,863-1,000	100	90
А1МГ, мг/л	0,680	0,103	0,0801	0,492-0,833	72,73	76,19
Б2МГ, мг/л	0,799	0,0996	0,0027	0,620-0,919	72,7	90,5
Сечовина, ммоль/л	0,677	0,105	0,0923	0,486 - 0,833	63,6	80,0
Креатинін, мкмоль/л	0,520	0,125	0,8697	0,335-0,702	36,4	85,0

Підсумовуючи результати вивчення панелі біомаркерів ураження нирок у ПНД ПА підгрупи дослідження, з метою діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з ГВ 32-33 тижні, що мають важку перинатальну патологію, в якості скринінгової моделі можуть бути визначені наступні зміни лабораторних маркерів:

- у крові - підвищення рівня цистатіну С з пороговим значенням $\geq 1,49$ мг/л (AUROC 0,751 при $p=0,0063$; ЧТ 81,8%, СП 71,4%),

- у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну при пороговому значенні $\geq 19,28$ мг/л (AUROC 0,986 при $<0,0001$; ЧТ 100%; СП 90,00 %) та бета-2-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 5,11$ мг/л (AUROC 0,799 при $p=0,0027$; ЧТ 72,7%, СП 90,5%).

Сукупний аналіз панелі біомаркерів ураження нирок ПБ підгрупи дослідження, ROC-криві та їх характеристики представлено на Діаграмі 4.4.3 та у таблиці 4.4.4.



Діаграма 4.4.3 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ПБ підгрупи дослідження

Таблиця 4.4.4 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ПБ підгрупи дослідження

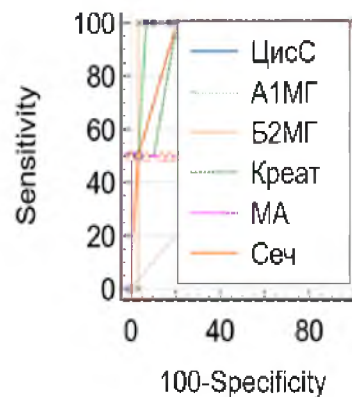
Показник	AUC	Станд.похибка	p	95% ДІ	ЧТ, %	СП, %
ЦисС, мг/л	0,992	0,00973	$<0,0001$	0,870-1,000	100	92
МА, мг/л	0,976	0,0259	$<0,0001$	0,843-1,000	100	96
А1МГ, мг/л	0,876	0,112	0,0008	0,704-0,967	80	96
Б2МГ, мг/л	0,908	0,0596	$<0,0001$	0,745-0,982	100	76
Сечовина, ммоль/л	0,552	0,7553	0,7553	0,361-0,733	80	52
Креатинін, мкмоль/л	0,568	0,7318	0,198	0,376-0,747	60	76

Аналіз панелі біомаркерів ураження нирок у ПНД ПБ підгрупи дослідження, ROC-кривих та їх операційних характеристик, продемонстрував, що для діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з ГВ 32-33

тижні, що мають перинатальну патологію середнього ступеня важкості, в якості скринінгової моделі можуть бути визначені наступні зміни (підвищення рівня) лабораторних маркерів:

- у плазмі - рівня цистатіну С при пороговому значенні $\geq 1,20$ мг/л (AUROC 0,992 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 92,00%),
- у сечі - мікроальбуміну при пороговому значенні $\geq 15,97$ мг/л (AUROC 0,976 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%; СП 96,00 %), альфа-1-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 14,34$ мг/л (AUROC 0,876 при $p = 0,0008$; ЧТ 80,00%, СП 96,00 %), бета-2-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 4,28$ мг/л (AUROC 0,908 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 76,0%).

Сукупний аналіз панелі біомаркерів ураження нирок ША підгрупи дослідження, ROC-криві та їх характеристики представлено на Діаграмі 4.4.4 та у таблиці 4.4.5.



Діаграма 4.4.4 Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ША групи дослідження.

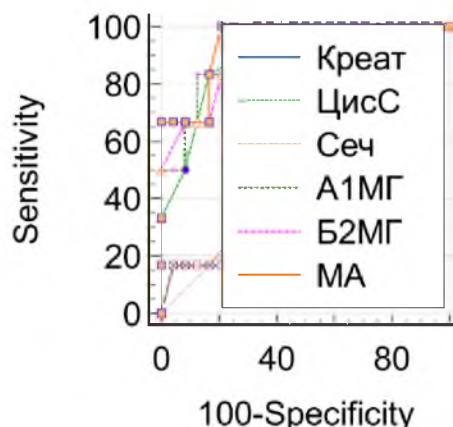
Таблиця 4.4.5 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ІІА підгрупи дослідження

Показник	AUC	Стандартна похибка	p	95% ДІ	ЧТ, %	СП, %
ЦисС, мг/л	0,992	0,00973	<0,0001	0,870-1,000	100	79,3
МА, мг/л	0,976	0,0259	<0,0001	0,843-1,000	88,6	75,86
А1МГ, мг/л	0,984	0,0195	<0,0001	0,856-1,000	100	93,1
Б2МГ, мг/л	0,908	0,0596	<0,0001	0,745-0,982	100	96,6
Сечовина, ммоль/л	0,931	0,0599	<0,0001	0,780 -0,991	79,2	68,3
Креатинін, мкмоль/л	0,922	0,0834	<0,0001	0,768-0,988	86,8	79,3

Підсумовуючи результати вивчення панелі біомаркерів ураження нирок у ПНД ІІА підгрупи дослідження, ROC-кривих та їх операційних характеристик, встановлено, що для діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з ГВ 34-36/6 тижнів, що мають перинатальну патологію важкого ступеню, в якості скринінгової моделі можуть бути визначені наступні зміни (підвищення рівня) лабораторних маркерів:

- у крові - цистатіну С при пороговому значенні $\geq 1,00$ мг/л (AUROC 0,992 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 79,30%),
- у сечі - мікроальбуміну при пороговому значенні $\geq 14,32$ мг/л (AUROC 0,976 при $p < 0,0001$; ЧТ 88,6%; СП 75,86%), альфа-1-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 14,98$ мг/л (AUROC 0,8984 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 93,10%), бета-2-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 3,26$ мг/л (AUROC 0,908 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 96,60%), креатиніну при пороговому значенні $\geq 518,00$ мкмоль/л (AUROC 0,922 при $p < 0,0001$; ЧТ 86,8%, СП 79,3 %).

Сумарний аналіз панелі біомаркерів ураження нирок ІІБ підгрупи дослідження, ROC-криві та їх характеристики представлено на Діаграмі 4.4.5 та у таблиці 4.4.6.



Діаграма 4.4.5 Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ІІБ групи дослідження.

Таблиця 4.4.6 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених ІІБ підгрупи дослідження

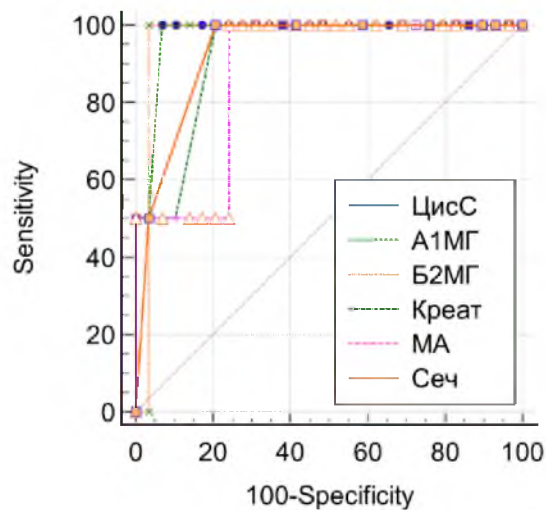
Показник	AUC	Станд.похибка	p	95% ДІ	ЧТ, %	СП, %
ЦисС, мг/л	0,899	0,0601	<0,0001	0,734-0,979	83,3	83,3
МА, мг/л	0,941	0,0455	<0,0001	0,790-0,994	100	79,2
А1МГ, мг/л	0,931	0,0473	<0,0001	0,775-0,991	100	79,2
Б2МГ, мг/л	0,892	0,0748	<0,0001	0,725-0,975	83,3	79,1
Сечовина, ммоль/л	0,576	0,145	0,5656	0,383-0,754	83,3	45,8
Креатинін, мкмоль/л	0,549	0,145	0,7381	0,357-0,730	83,3	33,3

Аналізуючи показники панелі біомаркерів ураження нирок у ПНД ІІБ підгрупи дослідження, ROC-кривих та їх операційних характеристик, встановлено, що для діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з ГВ 34-36/6 тижнів, що мають перинатальну патологію середнього ступеня важкості, скринінговою моделлю можуть слугувати наступні зміни лабораторних маркерів:

- у крові – підвищення рівня цистатину С з пороговим значенням $\geq 0,88$ мг/л (AUROC 0,899 при $p < 0,0001$; ЧТ 83,30%, СП 83,30%),

- у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну з пороговим значенням $\geq 7,67$ мг/л (AUROC 0,941 при $<0,0001$; ЧТ 100%; СП 79,20%), альфа-1-мікроглобуліну з пороговим значенням $\geq 7,98$ мг/л (AUROC 0,931 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%; СП 79,20%), бета-2-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 1,67$ мг/л (AUROC 0,892 при $p < 0,0001$; ЧТ 83,3%, СП 79,1%).

Сукупний аналіз панелі біомаркерів ураження нирок IV групи (група порівняння), ROC-криві та їх характеристики представлено на Діаграмі 4.4.6 та у таблиці 4.4.7.



Діаграма 4.4.6 Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених IV групи дослідження

Таблиця 4.4.7 Аналіз ROC-кривих лабораторних біомаркерів ураження нирок у новонароджених IV групи дослідження

Показник	AUC	Станд.похибка	p	95% ДІ	ЧТ, %	СП, %
ЦисС, мг/л	0,940	0,0648	$<0,0001$	0,792-0,993	100	79,3
МА, мг/л	0,879	0,127	0,0029	0,712-0,968	100	72,4
А1МГ, мг/л	0,974	0,0321	$<0,0001$	0,843-1,000	100	93,1
Б2МГ, мг/л	0,966	0,0345	$<0,0001$	0,830-0,999	100	96,6
Сечовина, ммоль/л	0,931	0,0599	$<0,0001$	0,780-0,991	88,7	79,3
Креатинін, мкмоль/л	0,922	0,0834	$<0,0001$	0,768-0,988	84,6	76,4

Узагальнюючи результати вивчення панелі біомаркерів ураження нирок у ПНД IV групи дослідження, ROC-кривих та їх операційних характеристик, встановлено, що для діагностики ренальної дисфункції у умовно здорових передчасно народжених дітей з ГВ 34-36/6 тижнів, в якості скринінгової моделі можуть бути визначені наступні зміни (підвищення рівня) лабораторних маркерів:

- у крові – підвищення рівня цистатіну С при пороговому значенні $\geq 0,67$ мг/л (AUROC 0,940 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 79,3%),
- у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну при пороговому значенні $\geq 4,56$ мг/л (AUROC 0,879 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%; СП 72,40%), альфа-1-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 7,87$ мг/л (AUROC 0,931 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%; СП 79,20%), бета-2-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 1,29$ мг/л (AUROC 0,966 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 96,6 %), креатиніну при пороговому значенні $\geq 717,00$ мкмоль/л (AUROC 0,922 при $p < 0,0001$; ЧТ 84,6%, СП 76,4 %), сечовини при пороговому значенні $\geq 39,00$ ммоль/л (AUROC 0,931 при $p < 0,0001$; ЧТ 88,7%, СП 79,3 %).

4.5. Аналіз показників ренальної гемодинаміки у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

Ультразвукове дослідження нирок із доплерівським кольоровим скануванням ниркових судин є одним із найбільш широко використовуваних методів функціональної діагностики, з погляду на неінвазивність та доступність. Ультразвукова візуалізація є зручним інструментом для використання біля ліжка пацієнта, адже більшість структур, що мають клінічну цінність для лікаря, відносно поверхневі та малі, тому можна отримати відмінну деталізацію зображення за допомогою лінійного високочастотного датчика [205, 241]. Однак використання даного методу має низку недоліків, особливо у передчасно народжених дітей, беручи до уваги відносно малі розміри нирок, тісний зв'язок ниркового кровоплину та основних механізмів підтримки центральної

гемодинаміки, а також широкий спектр лікувальних інтервенцій і їх потенційну нефротоксичність [164, 165].

Оцінка ренальної гемодинаміки у передчасно народжених дітей, особливо у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених, що мають важку і часто комбіновану перинатальну патологію, є доступним та інформативним методом, та дозволяє діагностувати порушення функціонального стану сечовидільної системи на доклінічному етапі, сформувати групу ризику щодо розвитку важкої ренальної дисфункції, а також оптимізувати лікувально-діагностичний комплекс з метою превенції потенційно загрозливих ускладнень [164, 165].

Важливо зазначити, що наукові дані щодо оцінки як безпосередніх кількісних характеристик нирок (довжина, ширина, об'єм) та показників оцінки ренальної гемодинаміки є надзвичайно варіабельними та іноді контрверсійними, зважаючи на те, даний метод має високу залежність від технічних характеристик УЗД-апарату, положення дитини, техніки встановлення датчика, навичок спеціаліста та ін. [164, 165].

У ході наукової роботи з метою визначення додаткових параклінічних критеріїв прогнозування та діагностики дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, 84 новонародженим груп дослідження було проведено ультразвукове дослідження нирок з використанням В-режиму та визначенням кутозалежних лінійних розмірів нирок, а також основних показників оцінки ниркового кровоплину. Враховуючі загальні результати дослідження та результати багатфакторного кореляційного аналізу, було сформовано 3 групи порівняння згідно ступеня важкості перинатальної патології, беручи до уваги уніфіковану направленість основних патогенетичних механізмів розвитку дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей незалежно від гестаційного віку та за умов ризику трансформації ренальної дисфункції середнього ступеня важкості у важку.

Зокрема I групу склали 29 дітей, що мали перинатальну патологію важкого ступеня з ГВ 26-36/6 тижнів г, II групу – 28 дітей з перинатальною патологією середнього ступеня важкості з ГВ 34-36/6 тижнів г, та III групу (групу

порівняння) сформували 28 умовно здорових передчасно народжених дітей 3 ГВ 34-36/6 тижнів.

Сумарно результати аналізу показників лінійних розмірів нирок та основних параметрів оцінки ренального кровоплину на рівні головних ниркових артерій представлено у таблиці 4.5.1.

Таблиця 4.5.1 Показники лінійних розмірів правої та лівої нирок та ренального кровоплину у дітей груп дослідження на I добу життя, $M \pm m$

Показники	I група (n=29)	II група (n=28)	III група (n=28)
<i>Права нирка</i>			
L, см	3,85±0,05*	4,02±0,06#	4,04±0,04
P, см	1,91±0,08*	2,14±0,05#	2,18±0,03
DC, см	0,25±0,01*	0,27±0,02#	0,28±0,04
DM, см	0,49±0,02*	0,55±0,03#	0,56±0,02
<i>Ліва нирка</i>			
L, мм	3,94±0,06*	4,13±0,06#	4,15±0,05
P, см	1,93±0,04*	2,19±0,04#	2,21±0,05
DC, см	0,27±0,02*	0,32±0,03#	0,31±0,03
DM, см	0,52±0,04*	0,55±0,04	0,58±0,04
<i>Права ниркова артерія</i>			
VP, см/с	16,5±0,68	16,6±0,71	16,4±0,74
PI	1,78±0,12	1,80±0,13	1,81±0,13
RI	0,89±0,02*	0,74±0,03"##*	0,68±0,02
<i>Ліва ниркова артерія</i>			
VP, см/с	16,5±0,65	16,3±0,68	16,6±0,72
PI	1,76±0,14	1,79±0,13	1,82±0,12
RI	0,88±0,03*	0,76±0,02"##*	0,65±0,02

Примітки: * - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$; " - статистично значущі відмінності між I групою та II підгрупою, $p < 0,025$; #- статистично значущі відмінності між I групою та III підгрупою, $p < 0,016$; ' - I група та II підгрупа, $p < 0,016$), /- I група та III підгрупа, $p < 0,01$; "" - статистично значущі відмінності між II підгрупою та III підгрупами, $p < 0,016$; ° - статистично значущі відмінності між II підгрупою та III підгрупами, $p < 0,00125$. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

У результаті аналізу кутозалежних лінійних показників розмірів нирок у новонароджених груп дослідження встановлено статистично значуще менші абсолютні розміри нирок при порівнянні I групи (передчасно народжених дітей з перинатальною патологією важкого ступеня) та III групи, та відсутність статистичної значимої різниці у розмірах нирок при порівнянні II групи (передчасно народжених дітей, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості) та III групи, що підтверджує актуальні дані літератури [138]. Встановлені зміни очевидно пов'язані з кількісними змінами ниркової паренхіми на фоні загальної морфо-функціональної незрілості та якісними компенсаторними механізмами у вигляді гіпертрофії гломерул та подальшою гіперфільтрацією, що обумовлює обмежену здатність нирок передчасно народженої дитини до постнатальної адаптації за умов важкої перинатальної патології [77, 138].

В результаті аналізу оцінки величин мозкового та кіркового шарів обох нирок встановлено статистично значущі відмінності у передчасно народжених дітей з важкою перинатальною патологією (I група) порівняно з контролем. У даній групі відмічено статистично значуще меншу товщину як кіркового, так і мозкового шару, обох нирок порівняно із групою контролю. Також цікаво, що при порівнянні даних параметрів між I та II групами спостереження було встановлено статистично значущі відмінності у вигляді зменшення товщини кіркового шару лівої нирки при порівнянні I групи з II та III групами, зменшення товщини мозкового шару при порівнянні I групи та III групи, та не встановлені статистично значущої різниці у товщині мозкового шару у II групі порівняно з контролем. Проаналізовані особливості змін кутозалежних розмірів нирок імовірно пов'язані як із проявами загального набрякового синдрому та як наслідок значного волемічного навантаження у критично хворих передчасно народжених дітей, так і зі зміною темпів і вектору триваючого нефрогенезу у результаті динамічного зростання ниркового кровоциркуляції, гломеруломегалії та збільшення довжини ниркових каналців [220]. Однак варто зазначити, що вимірювання лінійних розмірів нирок у передчасно народжених дітей асоціюється з високим рівнем похибки у залежності від технічно правильного виконання дослідження,

активності дитини в момент вимірювання та правильності кута встановлення датчика, що зумовлює необхідність використання показників, не пов'язаних з даними факторами.

Результати аналізу рівня максимальної систолічної швидкості кровоплину (VP) на рівні правої та лівої ниркових артерій не виявили статистичної відмінності між групами порівняння, що імовірно пов'язано не лише із посиленням навантаженням рідинами за рахунок проведення інфузійної терапії у перші 3 доби життя у передчасно народжених дітей з важкою перинатальною патологією, а також потребою використання інотропних препаратів з метою стабілізації центральної гемодинаміки та як наслідок швидким збільшенням ренального кровоплину [102, 220].

За даними літератури, об'єктивними показниками, що мають значну діагностичну цінність та описують нирковий кровоплин, є пульсаційний індекс (Pulsatility Index, PI) та індекс резистентності (Resistance Index, RI). У результаті аналізу даних параметрів не виявлено статистично значущої різниці при порівнянні PI між групами спостереження. Однак результати розрахунків індексу резистентності продемонстрували статистично значущі відмінності між I та II групами порівняно з контролем, а також при порівнянні I та II груп, про що вказує статистично значуще вищий рівень RI у передчасно народжених дітей з важкою перинатальною патологією, а також у групі передчасно народжених дітей з перинатальною патологією помірного ступеня важкості. Оскільки індекс резистентності є найбільш цінним з прогностичної точки зору доплерометричним параметром оцінки ренального кровоплину, це свідчить про тісний взаємозв'язок ризику розвитку важкої ренальної дисфункції на фоні вазоконстрикції ниркових судин та подальшою ішемією, та має вагоме значення у клінічній практиці не лише для оцінки порушень ренальної гемодинаміки у критично хворих передчасно народжених дітей, а і щодо прогнозування ризику переходу дисфункції сечовидільної системи помірного ступеня у важку на субклінічному етапі [102, 231].

Таким чином, результати ультразвукової візуалізації нирок з вимірюванням кутозалежних розмірів та основних параметрів оцінки ренального кровоплину продемонстрували, що у передчасно народжених дітей на фоні перинатальної патології відбувається зміна «траєкторії» компенсаторних механізмів у бік збереження адекватної ниркової перфузії. Однак за умови зриву механізмів постнатальної адаптації на тлі глибокої морфо-функційної незрілості та перинатальної патології важкого ступеню відбуваються компенсаторні зміни ниркового кровоплину у вигляді патологічної вазоконстрикції ниркових судин із подальшою ішемією внаслідок порушень перебігу процесів ауторегуляції та залежність від системного кровоплину. Враховуючи вище наведене, розрахунок індексу резистентності ниркових судин (RI) за даними доплерометричного дослідження у передчасно народжених дітей має значну цінність як складова клініко-параклінічного діагностичного комплексу з метою встановлення дисфункції сечовидільної системи важкого та середнього ступеня. Відповідно значення показника $RI \leq 0,70$ свідчить про відсутність локальних гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,71$ свідчить за помірний ступінь гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,85$ підтверджує важкі розлади ниркового кровоплину.

4.6 Аналіз показників проксидантної та антиоксидантної систем у передчасно народжених дітей груп дослідження.

Перинатальний окиснювальний стрес є неминучим наслідком для передчасно народженої дитини, спричинений різкою зміною умов існування, зокрема комплексним впливом потенційно агресивних чинників зовнішнього середовища, таких як гіпероксія [196-197, 223]. Передчасно народжені діти мають умовну предрисповицію до окисного ураження на тлі морфо-функціональної незрілості, що пов'язано не лише з підвищеними метаболічними потребами, а першочергово із неадекватною протидією систем внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту (АОС) на тлі інтенсифікації процесів окисної модифікації білків (ОМБ) [9-90, 223].

Вагомим вектором за умов народження раніше фізіологічного терміну гестації стає «киснево-радикальна хвороба», основна гіпотеза якої полягає у тому, що під час реоксигенації надмірна продукція кисневих радикалів спричиняє «поліорганні» атаки, які мають в основі загальні патогенетичні механізми розвитку [88, 90, 197]. Як ферментативні, так і неферментативні антиоксидантні захисні механізми дозрівають у період 34-36 тижнів гестації, отже, діти, народжені раніше цього терміну, мають обмежену здатність реагувати на прооксидантну агресію [88, 90, 197].

Оскільки СВС належить до критичних систем забезпечення життєдіяльності організму, це обумовлює значний ступінь її залучення у каскад патологічних реакцій з подальшим порушенням функції на всіх рівнях, зокрема на молекулярному, та ініціацією змін по типу зворотнього зв'язку [88, 90, 197]. За останні роки з'являється все більше наукових досліджень, присвячених вивченню особливостей механізмів функціонування прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту у новонароджених, однак наукові дані щодо когорти передчасно народжених дітей є досить обмеженими та потребують подальшого поглибленого вивчення [88, 90, 197].

У ході наукової роботи з метою визначення додаткових параклінічних критеріїв прогнозування та діагностики дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, у 75 новонароджених, що мали перинатальну патологію середнього та важкого ступеня впродовж раннього неонатального періоду, було вивчено показники системи вільнорадикального окиснення (рівень малонового діальдегіду, показника інтенсивності окислювання білків, рівня лактату) та антиоксидантного захисту (рівень HS-груп, активність каталази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази) за умов пологового оксидативного стресу, а також проаналізовано ROC-криві та їх операційні характеристики для даних біомаркерів з визначенням їх чутливості та специфічності.

Відповідно I групу склали 25 дітей, що мали перинатальну патологію важкого ступеня з ГВ 34-36/6 тижнів г, II групу – 25 дітей з перинатальною патологією середнього ступеня важкості з ГВ 34-36/6 тижнів, та III групу

сформували 25 умовно здорових «пізніх» передчасно народжених дітей 3 ГВ 34-36/6 тижнів. Результати проведених досліджень продемонстрували статистично значущі відмінності у недоношених дітей, що мали порушення процесів постнатальної адаптації важкого та середнього ступеня порівняно з групою контролю, сумарно отримані дані представлені у таблиці 4.6.1.

Таблиця 4.6.1 Показники прооксидантної системи та антиоксидантної системи захисту у дітей груп дослідження на I добу життя, $M \pm m$

Показники	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)
<i>ПОС</i>			
ОМБ, о.о.г./мл	1,39±0,06*	1,12±0,05* ^{##}	0,73±0,03
МДА, мкмоль/л	28,56±1,39*	26,44±1,28* ^{##}	17,79±0,45
Лактат, ммоль/л	6,57±0,49*	4,13±0,25* ^{##}	3,34±0,16
<i>АОС</i>			
НС-групи плазми крові, мкмоль/л	0,86±0,05*	1,57±0,08 [#]	1,60±0,10
КТ, мкмоль/хв·г білка	1,98±0,10*	4,54±0,12* ^{##}	5,25±0,24
ГСТ, мкмоль/хв·мг білка	3,42±0,18*	4,79±0,24 [#]	4,83±0,21
ГР, мкмоль/хв·Нв	2,21±0,12*	3,48±0,19 [#]	3,52±0,17
Примітки: * - статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,0008$; " - статистично значущі відмінності між I групою та ІА підгрупою, $p < 0,025$; # - статистично значущі відмінності між I групою та ІІА підгрупою, $p < 0,016$; ' - I група та ІІБ підгрупа, $p < 0,016$), /- I група та ІІІБ підгрупа, $p < 0,01$; " - статистично значущі відмінності між ІІБ підгрупою та ІІІБ підгрупами, $p < 0,016$; ° - статистично значущі відмінності між ІІА підгрупою та ІІІБ підгрупами, $p < 0,00125$. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.			

Оксидативний стрес спричинений утворенням активних форм кисню та недостатньої відповіді системи антиоксидантного захисту внаслідок або надмірного утворення АФК, або порушення їх інактивації, або комбінації обох факторів [88, 146, 198, 262]. В умовах перебігу окисного стресу відбуваються реакції неконтрольованої модифікації білків, з подальшою їх денатурацією,

втрати протеїнами їх біологічних властивостей та вторинною активацією та інтенсифікацію даних процесів за рахунок залучення нових амінокислотних радикалів, що утворюються внаслідок руйнування білків [88, 146,166, 198, 262]. Результати аналізу інтенсивності ОМБ у передчасно народжених дітей груп порівняння продемонстрували статистично значуще вище значення даного показника у новонароджених I та II групи порівняно з контролем ($p < 0,05$), II та III групи ($p < 0,05$) і обернено корелював щодо ступеня важкості основної перинатальної патології та гестаційного віку. Це може свідчити про те, що виражена морфо-функціональна незрілість на тлі перинатальної патології асоціюється з посиленням ОМБ та масивною деградацією протеїнів, результатом чого є гіпер- або гіпометилування ДНК, у тому числі на тубуло-гломерулярному рівні. Таким чином, надмірна активація ОМБ призводить до епігенетичних мікромолекулярних змін, що у поєднанні із триваючим нефрогенезом, може predisponувати до довготривалих наслідків з боку сечовидільної системи [88, 146,166, 198, 262].

Малоновий діальдегід (МДА) є кінцевим продуктом окиснення поліненасичених жирних кислот, основних субстратів вільнорадикальних реакцій, який викликає конформаційні зміни цитомембран, інгібування реакцій тканинного дихання, при взаємодії з амінокислотними радикалами утворює мутагенні ДНК-аддукти, а підвищення рівня МДА свідчить також про інтенсивність запалення та ступеня вираженості синдрому ендогенної інтоксикації [95, 246].

Отримані результати продемонстрували статистично значуще вищі рівні МДА у плазмі передчасно народжених дітей I та II груп щодо групи порівняння ($p < 0,001$), а також при порівнянні груп між собою, що з високою імовірністю може свідчити про порушення механізмів авторегуляції вільнорадикальних реакцій, генералізовану дестабілізацію клітинних мембран та ініціацію реакцій апоптозу та цитолізу, зокрема також на рівні ультраструктур клубочків та каналців. Дану гіпотезу підтверджують також наявні наукові дані у кореляції з вивченням рівня МДА у сечі [88, 146,166, 198, 262].

Лактат (молочна кислота) є кінцевим продуктом реакцій гліколізу, коли в анаеробних умовах відбувається посилений синтез пірувату в лактат. Варто зазначити, що синтез лактату відбувається і в інтактних умовах, адже даний метаболіт продукується усіма клітинами організму, однак його утилізація відбувається із залученням печінки, нирок, серця та скелетних м'язів [245, 251]. Важливо зазначити, що рівень лактату у сечі є суттєво нижчим порівняно із плазмою крові, оскільки він підлягає екскреції нирковими канальцями, коли рівень у плазмі перевищує 7,0 ммоль/л. Таким чином, підвищення рівня лактату внаслідок гіпоксичного ураження у передчасно народжених дітей є цінним прогностичним показником оцінки важкості перенесеної гіпоксії, а також опосередковано відображає порушення механізмів тубулярної екскреції та ступінь ушкодження канальців [209]. Результати проведеного дослідження продемонстрували статистично значуще вищі рівні лактату плазми у передчасно народжених дітей I та II груп порівняно з умовно здоровими передчасно народженими дітьми ($p < 0,001$), що підтверджує вище описані механізми з урахуванням ступеня важкості перинатальної патології, а також за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та порушення «фізіологічних» шляхів утилізації даного метаболіту після народження [209].

Рівень HS-груп відображає внутрішньоклітинний пул глутатіону, оскільки його синтез відбувається виключно у цитозолі та має пряму кореляцію із рівнем глутатіон-залежних ферментів, є основним індуктором в реакціях окисно-відновного та детоксикаційного характеру, таких як кон'югації глутатіон-S-трансфераз, гліоксилаз, відновлення пероксидів через тіолпероксидази (глутатіонпероксидази, пероксиредоксини) та реакції тіол-дисульфідного обміну, що каталізуються глутаредоксинами [57, 132, 126, 180]. Враховуючи вище наведене, можна стверджувати, що пригнічення даної ланки системи АОЗ має тісний зв'язок не лише із ступенем важкості основної перинатальної патології, а і з ГВ. Аналіз показників системи АОЗ організму продемонстрували цікаві результати. Зокрема, рівень HS-груп у плазмі крові був статистично значуще нижчий у передчасно народжених дітей, що мали перинатальну патологію

важкого порівняно з контрольною групою (I та III група, $p < 0,001$), а також при порівнянні показників між групами передчасно народжених дітей, що мали перинатальну патологію важкого ступеня та помірного ступеня (I та II група, $p < 0,001$), однак під час аналізу показників між II та III групами не було встановлено статистично значущих відмінностей.

Глутатіон-S-трансфераза (GST) належить до супергенного сімейства детоксикаційних ферментів. Як основний фермент детоксикації фази II, каталізує кон'югацію глутатіону з широким спектром електрофільних молекул як ендогенного, так і екзогенного походження, бере участь у кількох інших важливих функціях, таких як сигналізація клітин, посттрансляційні модифікації та модуляція сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази, відповідальної за реакцію на окисний стрес, проліферацію клітин і апоптоз [hamid babintseva mooge]. Глутатіонредуктаза (GR) є НАДФН-залежною оксидоредуктазою, що відіграє важливу роль в окисно-відновному циклі глутатіону, підтримуючи баланс у співвідношенні HS-груп та має вирішальне значення для клітинної активності та виживання [57, 132, 126, 180]. Аналіз даних рівнів глутатіон-S-трансферази та глутатіонредуктази продемонстрував статистично значуще нижчі рівні при порівнянні I та II груп ($p < 0,001$), та при вивченні рівня даних ферментів у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією важкого ступеня ($p < 0,001$), однак не виявив статистично значущих відмінностей при порівнянні у передчасно народжених дітей, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості та умовно здоровими пізніми недоношеними дітьми ($p < 0,001$). Це може свідчити якісний та кількісний дефіцит усіх ланок системи глутатіону у передчасно народжених дітей, що мали порушення механізмів постнатальної адаптації помірного та важкого ступеню та значно лімітовані резерви для деактивації надлишку вільних радикалів за умов постгіпоксичної гіпероксії.

Каталаза є ензимом з великою молекулярною масою (240 кДа), що катаболізує перекис водню у воду та молекулярний кисень. Каталаза є ферментом I лінії системи АОСЗ та має важливе значення в процесах ініціації інших ланок [57, 132, 126, 137, 199]. Аналіз рівня каталази плазми продемонстрував

статистично значущі відмінності, аналогічні до тенденцій зміни рівня показників ензимів системи глутатіону. Зокрема, було встановлено статистично значуще нижчий рівень каталази у I групі щодо III групи ($p < 0,001$), та при порівнянні груп за ступенем важкості, однак не встановлено суттєвої різниці при порівнянні II та III груп. Отже, аналіз показників прооксидантної та антиоксидантної системи у ПНД груп дослідження продемонстрував суттєву дестабілізацію рівноваги з боку як прооксидантної системи, так і антиоксидантної системи організму, зокрема за рахунок інтенсифікації реакцій ВРО, що призводить до подальшої гіперпродукції АФК із активацією ПОЛ, карбонілюванням білків та паралельним виснаженням системи АОСЗ, що на тлі перинатальної патології помірного та важкого ступеня підвищує ризик розвитку ренальної дисфункції.

Висновки до Розділу 4

Таким чином, у передчасно народжених дітей, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості, та не мали клінічних ознак дисфункції нирок впродовж раннього неонатального періоду згідно класичних загально-клінічних параметрів діагностики, незалежно від гестаційного віку були латентні зміни комплексу параклінічних маркерів, порівняно з умовними здоровими передчасно народженими дітьми. Беручи до уваги імовірність реалізації додаткових патологічних факторів впливу, низьку інформативність та чутливість доступних методів, існує необхідність проведення більш детального моніторингу з метою формування груп ризику щодо прогресивного розвитку субклінічної дисфункції сечовидільної системи у дисфункцію помірного ступеня або важку, та оптимізувати комплекс лікувально-діагностичних інтервенцій для новонароджених даної групи.

У групах та підгрупах передчасно народжених дітей, що мали перинатальну патологію важкого ступеня, було відмічено більш суттєві зміни комплексу клініко-параклінічних показників, основою який був універсальний патогенетичний механізм порушень, незалежно від гестаційного віку. Зокрема, було встановлено, що на 3 добу життя у недоношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, такі класичні симптоми порушення функції нирок, як

щоденний надмірний приріст маси тіла ($>5\%$ від ваги при народженні) (І група, КСШ 42,56; 95% ДІ 2,37-761,17; $p=0,0108$; ІА підгрупа, КСШ 49,37; 95% ДІ 2,77-877,09; $p=0,0079$; ІІА підгрупа, КСШ 55,36; 95% ДІ 3,10-987,72; $p=0,0063$), та зниження рівня погодинного діурезу (І група, КСШ 23,80; 95% ДІ 1,30-483,77; $p=0,0324$) статистично значуще частіше асоціюються з розвитком важкої ренальної дисфункції, однак дані ознаки не є чутливими та специфічними у недоношених новонароджених з проявами порушення постнатальної адаптації помірного ступеню. Проаналізовані зміни біохімічних показників плазми продемонстрували тенденції до суттєвих порушень іонно-електролітної рівноваги, порушень білкового та вуглеводного обміну, інгібування всіх ланок кровотворення, як результат прояву глибокого зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій організму на тлі глибокої морфо-функціональної незрілості та розвитку полісистемних дезадаптивних реакцій. Широкий спектр потенційно нефротоксичних факторів впливу у передчасно народжених дітей, що мають прояви перинатальної патології важкого ступеню та значну частку клініко-параклінічних симптомів дисфункції сечовидільної системи, як з використанням загально-прийнятих критеріїв, так і беручи до уваги ранні лабораторні маркери, це створює передумови до створення новітніх, адаптованих до визначеного гестаційного віку дитини моделей диференційної діагностики з метою раннього втручання, на потенційно оборотньому етапі. Даний підхід дозволив би значно покращити якість надання медичної допомоги, зокрема, критично хворим передчасно народженим дітям, у яких спостерігається найвища частота ускладнень та летальності.

Результати вивчення діагностичної цінності сучасних біомаркерів дисфункції сечовидільної системи дали змогу встановити об'єктивні лабораторні критерії у кореляції з гестаційним віком та ступенем важкості основної перинатальної патології, та продемонстрували, що хоч і жоден з проаналізованих маркерів тубуло-гломерулярної дисфункції немає властивостей ідеального діагностичного маркера (100,0 % ЧТ та 100,% СП), однак проаналізовані маркери тубуло-гломерулярної дисфункції мають високу чутливість та специфічність та

можуть бути використані з метою диференційної діагностики у клінічній практиці.

Проаналізовані особливості змін кутозалежних розмірів нирок у передчасно народжених дітей продемонстрували, що глибока морфо-функційна незрілість тісно асоціюється зі зменшенням розмірів нирок, однак варто зазначити, що вимірювання лінійних розмірів нирок у даній когорті асоціюється з високим рівнем похибки у залежності від технічно правильного виконання дослідження, активності дитини в момент вимірювання та правильності кута встановлення датчика, що обумовлює потребу об'єктивізації даних параметрів. Однак, при вивченні показників ренальної гемодинаміки було встановлено, що визначення індексу резистентності може бути використане як об'єктивний параметр ступеня оцінки важкості дисфункції нирок, з урахуванням важкості основної патології у всіх групах передчасно народжених дітей, зокрема при значенні IP 0,68-0,84 можна діагностувати дисфункцію СВС середнього ступеня важкості, а за умов значення IP > 0,89 можна встановити важкий ступінь ренальної дисфункції.

Слід зазначити, що передчасно народжені діти, що мали прояви перинатальної патології як важкого, так і помірною ступеню, демонструють глибокий дисбаланс рівноваги з боку прооксидантної системи організму та ланок антиоксидантного захисту, що на тлі системного впливу гіпоксії, як універсального патогенетичного пошкоджуючого фактора, має обернену кореляцію щодо загальної важкості стану та гестаційного віку.

Підсумовуючи вище наведене, з урахуванням визначених анатомо-фізіологічних особливостей функціонування сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, браку наукових даних щодо визначених патогенетичних механізмів розвитку ренальної дисфункції, значну варіабельність даних літератури у напрямку вивчення ролі потенційних біомаркерів нирок, що у більшій мірі обумовлено відсутністю мультицентрових досліджень, існує подальша необхідність поглиблення наукового пошуку, оптимізації диференційно-діагностичних моделей та розширення знань у галузі неонатальної нефрології.

За матеріалами Розділу 4 опубліковано:

1. Babintseva A., Agafonova L., Koshurba I., **Frunza A.**, Bevcyk A. Neonatal acute kidney injury: predictive and diagnostic value of urinary protein biomarkers. *Buletin de Perinatologie*. 2017;4:45-50. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7924987> [58]
2. Babintseva A., Hodovanets Yu., **Phrunza A.** Serum Cystatin C, α 1-microglobulin and β 2-microglobulin as markers to detect neonatal acute kidney injury. *Modern Molecular-Biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;2(2):55-7. [60]
3. **Фрунза А.В.** Сучасні діагностичні маркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. В: *Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019, с. 59-60. [34]*
4. **Фрунза А.В.** Роль уринарного β 2-мікроглобуліну у прогнозуванні тубулярного пошкодження у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку. В: *Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 300-1. [33]*
5. **Frunza A.V.** Prognostic value of plasma cystatin c as an early biomarker of severe renal dysfunction in critically ill premature infants. В: *Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 281-2. [106]*
6. **Frunza A.V.** The role of urinary alfa-1-microglobuline in predicting of renal dysfunction in preterm newborns. В: *Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 290-1. [107]*

7. **Frunza A.**, Hodovanets Yu. Renal dysfunction in preterm infants with perinatal pathology: risk factors, sensitivity and specificity of laboratory markers of damage. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 2024; 1(4): 30–40. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.5> [105]

РОЗДІЛ 5

ДЕЯКІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Зважаючи на те, що гіпоксія є універсальним патогенетичним фактором за умов передчасного народження, зокрема на тлі загальної морфо-функціональної незрілості та «зриву» класичних компенсаторно-адаптаційних реакцій в організмі передчасно народженої дитини, це призводить як правило до полісистемної відповіді, зокрема, із залученням сечовидільної системи. Обмеженість адаптаційних можливостей нирок має пряму кореляцію з гестаційним віком дітей при народженні, масою та статтю, що підтверджено значною низкою наукових праць, присвячених даному напрямку [200, 214].

З метою визначення деяких патогенетичних механізмів розвитку дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології середнього та важкого ступеню було проведено багатофакторний кореляційний аналіз панелі результатів параклінічних методів діагностики. Враховуючи поставлену мету дослідження, у даний аналіз включені показники загальноклінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, уринарні та плазмові біомаркери тубуло-гломерулярного ураження, показники прооксидантної та антиоксидантної системи захисту, показники ренального кровоплину.

Отримана математична модель, що описує закономірності формування дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з маніфестацією перинатальної патології впродовж раннього неонатального періоду, за даними дослідження, має наступну формулу:

$$Y_{st} = 0,29 \cdot f_1 + 0,33 \cdot f_2 + 0,07 \cdot f_3 + 0,07 \cdot f_4 + 0,05 \cdot f_5$$

Підсумовуючи враховані 5 основних факторів, які увійшли до математичної моделі, можна стверджувати щодо наявності дисфункції сечовидільної системи

при перинатальній патології у передчасно народжених дітей з імовірністю 83,87%.

I фактор ($r=0,29$) – являє собою зниження рівня тромбоцитів ($r=-0,64$), підвищення рівня лейкоцитів ($r=0,54$) та паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,51$) у крові; зростання у сироватці крові рівня сечовини ($r=0,78$) та креатиніну ($r=0,71$) при одночасному зниженні рівня натрію у сироватці крові ($r=0,73$), а також змін уринарних маркерів тубуло-гломерулярного ураження: зростання рівнів мікроальбуміну сечі ($r=0,77$), сечовини ($r=0,67$), креатиніну ($r=0,84$), загального білку ($r=0,86$), альфа-1-мікроглобуліну ($r=0,67$), бета-2-мікроглобуліну ($r=0,85$) при підвищенні показників прооксидантної системи організму в сироватці крові: рівня лактату ($r=0,78$) та ОМБ ($r=0,59$).

II фактор ($r=0,33$) – включає зниження рівня тромбоцитів ($r=-0,66$), підвищення рівня лейкоцитів ($r=0,78$), паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,75$) та лімфоцитів у крові ($r=0,76$) при одночасному зниженні рівня глюкози ($r=-0,88$) та кальцію в сироватці крові ($r=-0,92$); підвищення рівня креатиніну ($r=0,54$), активності АлАТ ($r=-0,84$) та АсАТ ($r=0,90$), цистатіну С ($r=0,81$), а також одночасно змін рівнів уринарних маркерів: зростання рівнів мікроальбуміну сечі ($r=0,52$), альфа-1-мікроглобуліну ($r=0,66$) при підвищенні показників прооксидантної системи організму в сироватці крові: МА ($r=0,79$) та ОМБ ($r=0,77$).

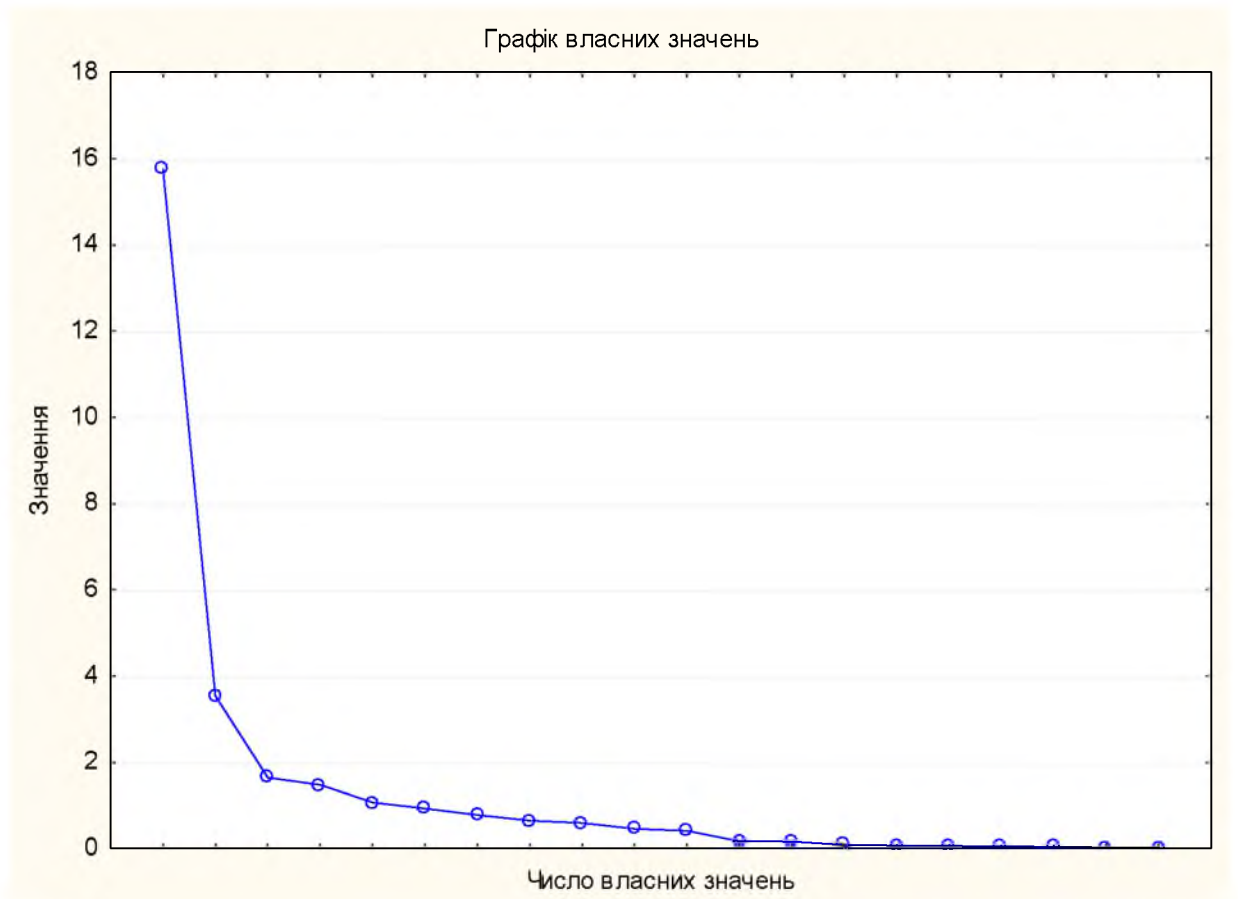
III фактор ($r=0,07$) – вміщує зниження рівня гемоглобіну крові ($r=-0,53$) та сегментоядерних нейтрофілів ($r=-0,72$) за умови одночасного зниження рівня загального білку у сироватці крові ($r=0,68$).

IV фактор ($r=0,07$) – включає зниження рівня еритроцитів ($r=-0,77$), гемоглобіну ($r=-0,53$) та гематокриту ($r=0,51$) у крові при одночасному зниженні рівня калію у плазмі ($r=0,63$).

V фактор ($r=0,05$) – характеризує зниження рівня хлоридів у сироватці крові ($r=0,91$).

Аналізуючи абсолютні величини коефіцієнтів факторів моделі закономірності формування дисфункції сечовидільної системи у передчасно

народжених дітей, слід зауважити, що найбільш вагомий внесок мають I та II фактори, беручи до уваги високі коефіцієнти кореляції до величини “ Y_{st} ”. Вибір факторів також було проведено з урахуванням критерію Кеттела (критерію кам'янистого осипу), що представлено на діаграмі 5.1.

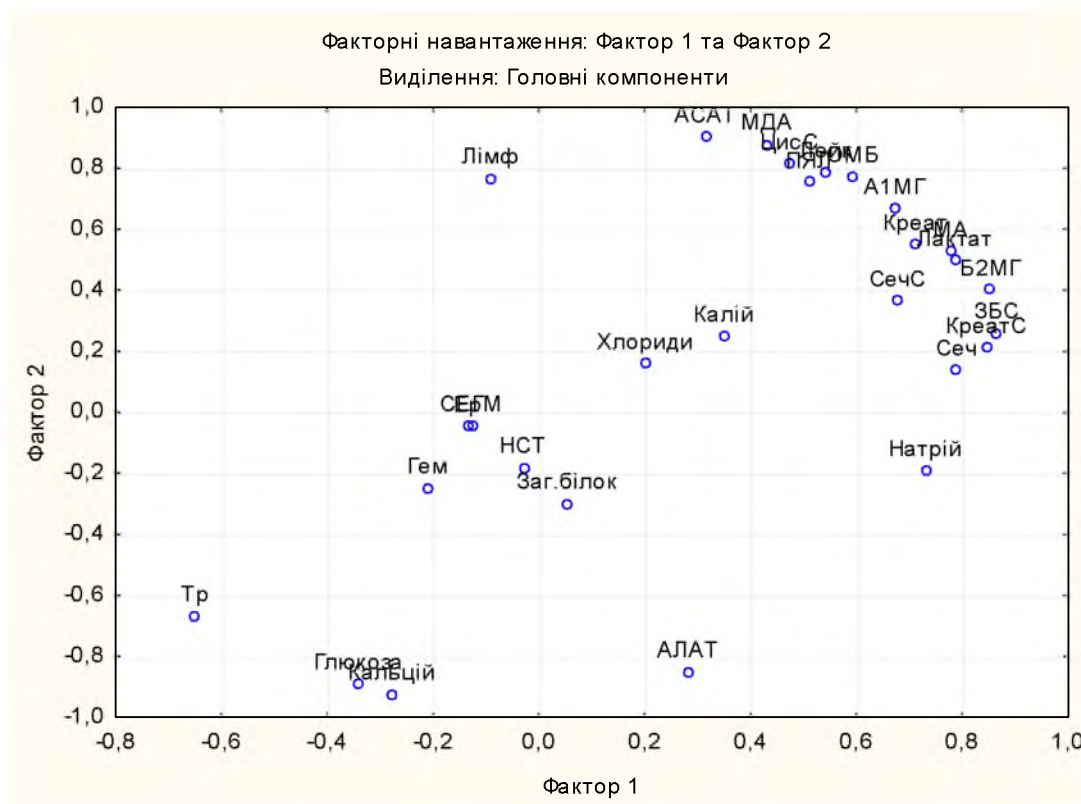


Діаграма 5.1 Власні значення факторів дисфункції сечовидільної системи згідно критерію Кеттела

Лабораторні показники, поєднання яких власне формують дані фактори, ймовірно мають найбільш високу прогностичну та діагностичну цінність щодо формування дисфункції сечовидільної системи.

Варто зазначити, що відповідно до абсолютного значення величини, найменш вагомий вплив має фактор V, а також відносно низькі значення мають фактори III та IV. На нашу думку, це пов'язано з тим, що показники, які описують дані фактори, відображають неспецифічні адаптивні зміни в організмі передчасно народженої дитини за умов впливу гіпоксії, а також відображають певну етапність

анатомо-фізіологічних особливостей організму в кореляції з терміном гестації. Нижче представлено навантаження домінуючих факторів I та II у вигляді двовимірного графіку (діаграма 5.2).



Діаграма 5.2 Діаграма навантаження головних компонентів фактору I та II

Беручи до уваги дані багатфакторного кореляційного аналізу, можна підсумувати, що порушення функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології має комбіновану структуру механізмів патогенезу патології.

На нашу думку, проаналізовані показники, які мають високий рівень кореляції, свідчать про слабку адаптивну відповідь на комплексний вплив ряду несприятливих допологових та післяпологових чинників на фоні тягару перинатальної патології та гальмування реакцій системи гемопоезу внаслідок гіпоксичного впливу та морфо-функціональної незрілості організму передчасно народжених дітей [66, 151, 265]. Показники міелоцитарного та гранулоцитарного ростків, зокрема кількісні зміни рівнів загального числа лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів у бік зростання, зменшення кількості

сегментоядерних нейтрофілів свідчать про активну клітинну міграцію на тлі каскаду цитолітично-апоптотичних реакцій у відповідь на гіпоксичний вплив [66, 171, 253]. З патогенетичної точки зору, руйнування глікокаліксу ендотелію судин, ендотеліальна дисфункція на тлі гіпоксії, а також терапевтичні інтервенції, зокрема внутрішньовенні інфузії рідини, у комплексі стабілізаційних заходів призводять до розрідження крові, що також проявляється зниженням рівня еритроцитів та гематокриту [66].

Варто зазначити, що в умовах пологового стресу відбувається первинна активація стрес-лімітуючих систем організму передчасно народженої дитини, що маніфестує варіаціями рівнів окремих лабораторних показників плазми. Зокрема, активація катаболізму протеїнів на тлі незрілої протеїн-синтетичної функції печінки, диспротеїнемії та індукованої гіпоксичним ураженням підвищеної судинної проникності, супроводжується зниженням рівня загального білку плазми [183-184, 266-269]. Катаболізм протеїнів є закономірним і критично важливим механізмом підтримки «виживання» передчасно народженої дитини за умов впливу гіпоксії та лімітованих резервів бурої жирової тканини. Даний факт додатково підтверджує тісний зв'язок маніфестації домінуючої у структурі перинатальної захворюваності новонароджених груп спостереження патології респіраторної системи, оскільки протео-ліпідна деградація є важливим компонентом порушення синтезу альвеолярного сурфактанту [112].

Розвиток дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей асоціюється із полісистемним комбінованим порушенням, що, за даними багатофакторного кореляційного аналізу, відображається зокрема змінами рівнів окремих показників системи регуляції іонно-електролітного гомеостазу. У тому числі, зростання рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові новонароджених обумовлені порушеннями метаболізму азотистих сполук із одночасною ретардацією екскреції продуктів обміну за умов передчасного народження. Реакції трансамінування в умовах гіпоксії перебігають за механізмом посиленої реактивації, наслідком чого є вище описані зміни метаболітів аміаку [265].

Як показують дані багатофакторного кореляційного аналізу, інверсія процесів енергетичного обміну, зокрема перехід від аеробного до анаеробного гліколізу, індукований гіпоксичним ураженням, а також уповільнення глікогенолізу, інсулінодефіцит та відносна інсулінорезистентність на фоні передчасного народження, дисбаланс між потребою і фактичним споживанням глюкози критично важливими органами – мозком, серцем та нирками – відображається зниженням рівня глюкози у крові. Перинатальний стрес є промотором метаболічних реакцій вуглеводного обміну у фазі «гіпоглікемічного гіперінсулінізму», що триває впродовж раннього неонатального періоду на тлі транзиторної недостатності надниркових залоз за умов народження раніше фізіологічного терміну [39, 249].

Беручи до уваги загальні результати дослідження та проаналізовані дані багатофакторного кореляційного аналізу, слід зазначити, що підвищення активності АлАТ та АсАТ, які входять до групи показників, що характеризують фактор I та II, з погляду на спрямованість патогенетичних механізмів формування дисфункції нирок середнього або важкого ступеню у передчасно народжених дітей, додатково відображають напруженість неспецифічних компенсаторно-адаптивних систем організму, зокрема ініціацію альтернативного каскаду реакцій синтезу енергії. АлАТ є трансцитозольним гепатоензимом, що секретується у кров на тлі гепатоцелюлярного пошкодження різноманітного генезу, відображає резерви накопичення ліпідів у гепатоцитах та є неселективним маркером мікросудинних ускладнень. Однак варто зазначити, що саме мікросудинний та тубулярний шляхи є ключовими у розвитку важкої дисфункції сечовидільної системи, у тому числі, загрозливого клінічного синдрому – гострого пошкодження нирок. Мітохондріальний піруват є критично важливим проміжним метаболітом у глюконеогенезі, ліпогенезі, а незрілі метаболічні шляхи його обміну у передчасно народжених дітей на тлі анатоμο-функціональної незрілості посилюють сенсibiliзацію клітин до окисного впливу [67, 229]. Підсумовуючи вище наведене, зростання показників активності АлАТ та АсАТ, що належать до цитоплазматичних гепатоензимів макрогрупи, з урахуванням отриманих даних

багатофакторного кореляційного аналізу, характеризують неселективну відповідь організму передчасно народженої дитини на окиснювальний стрес та з високою імовірністю відображають глибину системного постгіпоксичного ушкодження, а також частково амінокислотне голодування на тлі триваючого катаболізму протеїнів [67, 229].

Результати багатофакторного кореляційного аналізу підтверджують, що тубуло-гломерулярне ураження внаслідок впливу гіпоксії є основним патогенетичним індуктором дисфункції нирок середнього ступеня, що як правило є субклінічною та складною для діагностики за умови використання класичних методів, а також важкої ренальної дисфункції, яка зазвичай маніфестує у складі синдрому поліорганної невідповідності [67, 202, 229]. У контексті вище наведеного аналізу математичної моделі розвитку порушень сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, що мають перинатальну патологію різного ступеня важкості, можна припустити, що основним патогенетичним чинником є асептичне запалення гломерул на тлі постгіпоксичної ендотеліальної дисфункції з подальшою ініціацією та акселерацією біохімічних реакцій, спрямованих на деструкцію каналців і фільтраційного бар'єру на тлі незрілості. Дані механізми описує комплекс лабораторних показників I та II факторів, що мають найвищі коефіцієнти кореляції до величини “ Y_{st} ”. Підвищення рівня плазмової фракції цистатіну C, а також сечових фракцій мікроальбуміну, рівня загального білку у сечі, сечовини та креатиніну у сечі, а також рівні альфа-1-мікроглобуліну та бета-2-мікроглобуліну, як демонструють результати багатофакторного кореляційного аналізу та аналізу ROC-кривих, специфічності та чутливості даних показників, описують провідні патогенетичні ланки розвитку важкої тубуло-гломерулярної дисфункції, що мають універсальне спрямування, беручи до уваги ступінь вираженості анатоμο-фізіологічної незрілості сечовидільної системи з урахуванням гестаційного віку та маси тіла при народженні [67, 202, 229].

Враховуючи результати багатофакторного кореляційного аналізу, слід зазначити, що перинатальний оксидативний стрес є вагомою патогенетичною

ланкою розвитку дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, враховуючи значний ступінь навантаження основних компонентів прооксидантної системи. Зокрема, це підтверджують високі кореляційні коефіцієнти щодо інтенсифікації процесів окисної модифікації білків, підвищення рівня малонового діальдегіду та молочної кислоти у сироватці, що підтверджує персистування генералізованих механізмів дестабілізації цитомембран внаслідок активації та подальшої ампліфікації прооксидантних реакцій, з неадекватною відповіддю системи антиоксидантного захисту на тлі передчасного народження та накопиченням кінцевих метаболітів у сироватці крові.

Беручи до уваги результати вивчення ROC-кривих специфічних біомаркерів ураження сечовидільної системи, представлених у Розділі 4, слід зазначити, що маркери дисфункції та маркери тубуло-гломерулярного ушкодження слід інтерпретувати незалежно, оскільки з патогенетичної точки зору механізми ренальної дисфункції можуть перебігати за типом трансформації функціональних змін в органічне пошкодження, співіснувати одночасно та/або еволюціонувати послідовно. Таким чином, лабораторні маркери можуть описувати наступні категорії порушень: функціональне ГПН, субклінічне ГПН, комбіноване ГПН та відсутність дисфункції.

Враховуючи етапи та механізми становлення постнатального нефрогенезу та проаналізувавши дані чутливості та специфічності селективних маркерів дисфункції нирок з урахуванням гестаційного віку дітей при народженні і ступеня важкості перинатальної патології, можна відзначити деякі імовірні механізми розвитку дисфункції СВС. Так, зокрема у ПНД, що мають важку перинатальну патологію, високу діагностичну цінність демонструють як маркери власне дисфункції (креатинін сироватки та сечі, сечовина, цистатін С), так і маркери тубулярного і гломерулярного пошкодження (альфа-1-мікроглобулін, бета-2-мікроглобулін, мікроальбумін), що підтверджує гіпотезу комбінованих порушень, які розвиваються одночасно. У ПНД, що мають перинатальну патологію помірного ступеня важкості, більшу діагностичну та прогностичну цінність продемонстрували маркери тубулярної дисфункції, що може свідчити про перебіг

«субклінічної» ренальної дисфункції, яка за умови нашарування несприятливих факторів впливу, може призвести до прогресування даних порушень [39, 109, 249].

Висновки до Розділу 5

Таким чином, можна зазначити, що тубуло-гломерулярна гіпоксія є основним патогенетичним промотором ренальної дисфункції, аж до розвитку клінічних проявів – ГПН як життєво загрозового патологічного синдрому. Ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції та «асептичного» постгіпоксичного запалення у нирках із порушенням регуляції механізмів клубочкового васкулогенезу, мікросудинного витоку, глибокого дисбалансу рівноваги між інтенсифікацією прооксидантних реакцій та гальмування механізмів антиоксидантного захисту описують «кумулятивні» патогенетичні ефекти на тлі глибокої морфо-функціональної незрілості ниркових структур. Це обумовлює велику частку «доклінічної» дисфункції нирок та має вирішальне значення для лікаря-клініциста для вибору оптимальної скринінгової тактики з метою формування груп ризику щодо розвитку важкої ренальної дисфункції з метою раннього терапевтичного втручання.

Перелік основних публікацій за темою розділу:

1. Babintseva A., Hodovanets Y., Agafonova L., **Phrunza A.** Neonatal acute kidney injury and oxidative stress. In: Proceedings of the 13th International Workshop on Neonatology; 2017 Oct 25-28; Cagliari. Italy. J Pediatr Neonat Individual Med. 2017;6(2):e060234. [57]
2. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г., Дроник Т.А., Лопашук Н.І., **Фрунза А.В.** Система вільно радикального окиснення та антиоксидантного захисту організму у новонароджених дітей за умов пологового стресу. In: Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine. Lublin: Izdevnieciba Baltija Publishing; 2017, p. 48-65. [8]

3. Годованець Ю.Д, **Фрунза А.В.** Перспективні уринарні біомаркери з огляду на патогенетичні механізми гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3):27–33. doi: [10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4) [7]
4. Isa M.A., **Frunza A.**, Babintseva A. Renal impairment in critically ill premature newborns. 15th YES Meeting-2020. Porto Biomedical Journal. 2021;6(1):9-10. [137]

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНО - ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДИСФУНКЦІЇ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ОБГРУНТУВАННЯМ ЗНАЧУЩОСТІ ПОКАЗНИКІВ

Однією із найбільш дискусійних проблем сучасної неонатології та, відповідно неонатальної нефрології, є відсутність математичних моделей прогнозування й диференційної діагностики ступеня важкості дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку. Опубліковані наукові дані є дуже варіабельними, іноді контрверсійними, зважаючи на майже повну відсутність багатоцентрових досліджень, адже дана педіатрична когорта є однією із найбільш складних у клінічній практиці. Варто зазначити, що рутинні методи обстеження, з огляду на анатомо-фізіологічні особливості сечовидільної системи за умов передчасного народження, широкий спектр фармакотерапевтичних інтервенцій, які застосовуються у комплексі стабілізаційних заходів у критично хворих недоношених новонароджених впродовж перших 48 годин життя, які можуть «маскувати» ренальну дисфункцію на субклінічному рівні, не є достатньо чутливими та специфічними, що створює передумови для необхідності створення уніфікованої прогностичної та диференційно-діагностичної моделі.

Враховуючи, що у структурі основних захворювань даної когорти новонароджених, які мають клінічні ознаки перинатальної патології середнього та важкого ступеня, незалежно від гестаційного віку, спостерігаються загальні тенденції щодо превалювання патології центральної нервової системи та органів дихання, з клінічної точки зору та за умови використання традиційно доступних методів обстеження, формування груп ризику, що імовірно мають субклінічну дисфункцію сечовидільної системи, є надзвичайно складним завданням для лікаря-неонатолога. Отримані у ході наукової роботи результати комплексного клініко-параклінічного дослідження дозволили нам сформулювати певні

прогностичні та диференційно-діагностичні критерії дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням терміну гестації при народженні та важкості перебігу перинатальної патології.

Слід відмітити, що уніфікований механізм розвитку дезадаптивних порушень та мультифакторний вплив комплексу несприятливих анте- та постнатальних факторів обумовлюють потребу застосування широкого комплексу лікувальних та медикаментозних інтервенцій, що значною мірою «маскують» латентну дисфункцію сечовидільної системи у вигляді мікромолекулярних змін, однак, які швидко можуть прогресувати до важкої ренальної дисфункції, у тому числі ГПН.

Результати проведеного нами дослідження дозволили виділити окремі анамнестичні та клінічні предиктори дисфункції сечовидільної системи, що з прогностичної точки зору мають найбільше значення, а поєднання даних ознак у конкретній клінічній ситуації створює необхідність більш прицільного моніторингу та потребу кваліфікувати новонароджених за умов присутності таких критеріїв до групи ризику щодо розвитку ренальної дисфункції.

Факторами, що продемонстрували статистично значущі тенденції щодо підвищеного ризику дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з клінічними ознаками перинатальної патології, на які доцільно звернути увагу, стосовно особливостей перебігу гестаційного періоду, є: вік матері більше 35 років, загроза самовільного викидня та передчасних пологів, штучні та самовільні викидні в анамнезі, антенатальна загибель плоду та загибель дітей до 1 року в анамнезі, вагініт, інфекції групи TORCH, корегована песарієм ПЦН, хронічна фето-плацентарна недостатність.

До постнатальних факторів ризику, наявність яких предиспонує до розвитку дисфункції з боку сечовидільної системи у передчасно народжених дітей та дозволяє прогнозувати імовірні порушення, незалежно від гестаційного віку при народженні, є:

- чоловіча стать ($p_{I-IV} < 0,0001$, КСШ 10,40; 95% ДІ 3,06-35,28; $p_{IIA-IV} < 0,0001$; КСШ 15,60; 95% ДІ 4,48-54,31; $p_{IIB-IV} = 0,0090$; КСШ 4,87; 95% ДІ 1,48-

15,99; $p_{\text{ША-IV}} = 0,0008$, КСШ 7,80; 95% ДІ 2,33-26,00; $p_{\text{ПБ-IV}} = 0,0008$, КСШ 7,80; 95% ДІ 2,33-26,00);

- дистрес плода, що загрожує життю ($p_{\text{I-IV}} < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77; $p_{\text{ПА-IV}} = 0,0029$; КСШ 11,27; 95% ДІ 2,29-55,52; $p_{\text{ПБ-IV}} = 0,0282$; КСШ 6,21; 95% ДІ 1,21-31,77);

- важка асфіксія при народженні ($p_{\text{I-ПА}} = 0,0014$, КСШ 6,50; 95% ДІ 2,05-20,52; $p_{\text{I-ША}} = 0,0024$; КСШ 6,00; 95% ДІ 1,89-19,04);

- патологія сечовидільної системи у матері ($p_{\text{I-IV}} < 0,0001$, КСШ 98,57; 95% ДІ 11,31-858,66; $p_{\text{ПА-IV}} = 0,0011$; КСШ 34,00; 95% ДІ 4,12-280,41; $p_{\text{ПБ-IV}} = 0,0065$; КСШ 18,94; 95% ДІ 2,27-157,76),

- ургентний кесарів розтин ($p_{\text{I-IV}} < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77; $p_{\text{ПА-IV}} = 0,0006$, КСШ 16,43; 95% ДІ 3,34-80,76;

Рекомендованими додатковими клініко-анамнестичними критеріями, що з прогностичної точки зору асоціюються з ренальною дисфункцією у передчасно народжених дітей, що мають важку перинатальну патологію є:

- патологія серцево-судинної системи у матері ($p_{\text{I-IV}} < 0,0001$, КСШ 98,57; 95% ДІ 11,31-858,66; $p_{\text{ПА-IV}} = 0,0011$; КСШ 34,00; 95% ДІ 4,12-280,41; $p_{\text{ПБ-IV}} = 0,0065$; КСШ 18,94; 95% ДІ 2,27-157,76);

- довготривала штучна вентиляція легень ($p_{\text{I-ША}} = 0,0022$, КСШ 90,28; 95% ДІ 5,04-1616,58; $p_{\text{I-ПА}} = 0,0084$, КСШ 47,81; 95% ДІ 2,68-849,84),

- трансфузія свіжозамороженої плазми ($p_{\text{I-ША}} = 0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82),

- щоденний приріст маси тіла $>5\%$ від ваги при народженні (I група, КСШ 42,56; 95% ДІ 2,37-761,17; $p = 0,0108$; ПА підгрупа, КСШ 49,37; 95% ДІ 2,77-877,09; $p = 0,0079$; ША підгрупа, КСШ 55,36; 95% ДІ 3,10-987,72; $p = 0,0063$);

- зниження рівня погодинного діурезу <2 мл/кг/год (I група, КСШ 23,80; 95% ДІ 1,30-483,77; $p = 0,0324$);

- застосування петльових діуретиків ($p_{\text{I-ША}} = 0,0206$, КСШ 23,31; 95% ДІ 3,50-41,82),

- застосування цефалоспоринів III генерації ($p_{I-III} = 0,0052$, КСШ 29,97; 95% ДІ 9,15-48,43; $p_{IIA-III} = 0,0084$, КСШ 27,71; 95% ДІ 7,21-46,22).

Результати вивчення панелі загальноприйнятих у неонатальній клінічній практиці лабораторних методів дослідження та комплексу новітніх маркерів тубуло-гломерулярного ураження, з урахуванням визначення їх діагностичної та прогностичної значущості щодо розвитку дисфункції сечовидільної системи, у тому числі, проведеного ROC-аналізу та розрахунку операційних характеристик, продемонстрували, що жоден із вивчених маркерів не володіє властивостями «ідеального» біомаркеру (100,0 % ЧТ та 100,% СП). Однак проаналізовані показники мають суттєву діагностичну та прогностичну цінність порівняно із традиційними лабораторними показниками, що підтверджено високою специфічністю та чутливістю, а отже можуть бути рекомендовані до використання як додаткові критерії з метою виявлення субклінічних форм порушень та поглибленої диференційної діагностики у клінічній практиці. Окрім того, визначення уринарних фракцій біомаркерів тубуло-гломерулярної дисфункції є неінвазивним методом дослідження та мінімізує розвиток імовірних ускладнень та отримання хибно-позитивних результатів за умов дотримання правил забору зразків сечі.

Відповідно до отриманих результатів дослідження, додатковими параклінічними діагностичними критеріями, що можуть бути рекомендовані у якості скринінгової моделі діагностики дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, що мають перинатальну патологію, з урахуванням гестаційного віку є:

- у умовно здорових ПНД з ГВ 34-36/6: у крові – підвищення рівня цистатіну $C \geq 0,67$ мг/л, у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 4,56$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 7,87$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 1,29$ мг/л, $\geq 717,00$ мкмоль/л; сечовини $\geq 39,00$ ммоль/л;
- у передчасно народжених дітей, що мають перинатальну патологію середнього ступеня важкості: ГВ 32-33 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну $C \geq 1,20$ мг, у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 15,97$ мг/л,

альфа-1-мікроглобуліну більше $\geq 14,34$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 4,28$ мг/л та значення індексу резистентності ниркових судин в межах 0,74-0,68; ГВ 34-36/6 тижнів: у крові - підвищення рівня цистатіну С $\geq 0,88$ мг/л, у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 7,67$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну більше $\geq 7,98$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 1,67$ мг/л мг/л.

- у передчасно народжених дітей, що мають перинатальну патологію важкого ступеня: ГВ 25-31 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,58$ мг/л, у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 22,88$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну більше $\geq 45,90$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 6,06$ мг/л та при значенні індексу резистентності ниркових судин $> 0,89$; ГВ 32-33 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,49$ мг/л, у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 19,28$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну при пороговому значенні $\geq 5,11$ мг/л та при значенні індексу резистентності ниркових судин $> 0,88$; ГВ 34-36/6 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,00$ мг/л, у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 14,32$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну більше $\geq 14,98$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 3,26$ мг/л.

Додатковим критерієм, який відображає характер ренального кровоплину у новонароджених на тлі перинатальної патології, є розрахунок індексу резистентності магістральних ниркових артерій (RI) за даними доплерометричного дослідження. Відповідно значення показника $RI \leq 0,70$ свідчить за відсутність локальних гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,71$ – за помірний ступінь гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,85$ підтверджує важкі розлади ниркового кровоплину.

З метою уточнення ступеня важкості порушень функціонального стану СВС у ПНД рекомендується використання основних диференційно-діагностичних критеріїв, отриманих в ході багатофакторного кореляційного аналізу параклінічних методів обстеження. Відповідно для кожної дитини необхідно скласти індивідуальну математичну модель, беручи до уваги коефіцієнти кореляцій факторів та їх значення для даного клінічного випадку. Вектор, що характеризує значимість фактору для формування патології сечовидільної

системи, може змінюватися на протилежний, залежно від вектора значимості в конкретної дитини.

Нижче репрезентовані клінічні приклади за отриманими формулами, відповідно до ступеня тяжкості порушення функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей.

Новонароджений П. (01.04.2019 р.) мав задовільний перебіг раннього неонатального періоду без ознак порушень з боку сечовидільної системи. Таким чином, отримана формула для даної дитини виглядала наступним чином:

$$Y=0,29(-0,57)+0,33(-1,16)+0,07(0,08)+0,07(0,02)+0,05(0,59)=-0,28-0,83-0,01-0,01+0,02=-1,11$$

У новонародженого Б. (19.04.2019 р.н) на фоні перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії та ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування мав помірно виражений ступінь дисметаболических порушень з боку сечовидільної системи. Отримана формула багатофакторного аналізу для даної дитини виглядала наступним чином:

$$Y=0,29(0,71)+0,33(0,45)+0,07(1,72)+0,07(-0,23)+0,05(1,13)=0,20+0,14+0,12-0,01+0,05=0,52$$

У новонародженого Г. (11.12.2017 р.н) на фоні респіраторного дистрес-синдрому, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС важкого ступеня, двобічного ВШК II ст., судомного синдрому, ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування на фоні загальної важкості стану було відмічено суттєві порушення з боку сечовидільної системи. Отримана формула багатофакторного аналізу для даної дитини виглядала наступним чином:

$$Y=0,29(2,06)+0,33(1,98)+0,07(0,83)+0,07(1,28)+0,05(-0,26)=0,59+0,65+0,05+0,08-0,01=1,36$$

Беручи до уваги закони нормального розподілу величин та значення величини “ Y_{st} ” у групах ПНД, що на фоні порушення постнатальних механізмів адаптації мають ознаки дисфункції сечовидільної системи, враховуючи напрямок вектору величини, який знаходиться в межах “ $-1 < Y_{st} < +1$ ”; значення “ $Y_{st} > +1$ ” відповідає групі ПНД, які на тлі перинатальної патології мають суттєві

порушення з боку СВС та при значенні “ $Y_{st} < -1$ ” – відповідає групі ПНД, що не мають ознак дисфункції з боку СВС.

Висновки до Розділу 6

Таким чином, задля прогнозування розвитку дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, що мають прояви порушень постнатальної адаптації помірного та важкого ступеня, необхідно проводити комплексну оцінку спектру екстрагенітальної та гінекологічної патології у матерів, характеру перебігу вагітності та пологів, клінічних особливостей перебігу раннього неонатального періоду у новонародженого з оцінюванням рутинних лабораторних критеріїв діагностики. З метою ранньої діагностики та диференційної діагностики порушень сечовидільної системи на мікромолекулярному, субклінічному рівні рекомендовано використовувати розширений діагностичний комплекс з використанням сучасних біомаркерів тубуло-гломерулярного ураження та оцінки параметрів, що характеризують показники ренального кровоплину. Застосування даного діагностичного комплексу дозволяє визначити наявність дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з імовірністю 83,87%, сформувати групи ризику щодо розвитку важкої ренальної дисфункції, оптимізувати стратегію лікування та попередити розвиток життєво загрожуючих ускладнень і віддалених наслідків.

Перелік основних публікацій за темою розділу:

1. Babintseva A., Frunza A. Diagnostic and predictive value of renal resistive index in case of neonatal Acute Kidney Injury. В: Матеріали наук.-практ.конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Кві 09-11; Львів. Львів; 2019, с. 40-1. [59]
2. Phrunza A., Hodovanets Y., Babintseva A., Kovtyuk N., Makarova O. Laboratory Diagnostic Criteria of Renal Impairment in Premature Newborns with Severe Perinatal Pathology. Proceeding of CBU in Medicine and Pharmacy. 2020;1:12-7. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.91> [199]

3. Годованець ЮД, Фрунза АВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Патент України № 139574. 2020 Січ 10. [6]
4. Фрунза А.В. Менеджмент гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: сучасні стратегії. В: Матеріали І наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти; 2021 Жов 19-20; Львів. Львів; 2021, с. 35-6. [28]
5. Годованець ЮД, Фрунза АВ. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2. [9]

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування для вирішення актуального питання педіатрії та неонатології – удосконалення медичної допомоги передчасно народженим дітям, які мають порушення функціонального стану сечовидільної системи на тлі перинатальної патології шляхом визначення чутливості та специфічності комплексу клініко-параклінічних показників, з розробкою та впровадженням моделі прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції з урахуванням терміну гестації при народженні.

1. Прогностично несприятливими антенатальними факторами щодо розвитку порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології, які необхідно враховувати при прогнозуванні ризику розвитку дисфункції нирок в ранньому неонатальному періоді є: вік матері більше 35 років, штучні та самовільні аборти в анамнезі, загроза самовільного викидня та передчасних пологів, наявність у матері анемії середнього та важкого ступеня, хронічна фето-плацентарна недостатність з розвитком синдрому затримки розвитку плода, вагініт, інфекції групи TORCH, істміко-цервікальна недостатність, а також, діагностована у матері патологія сечовидільної та серцево-судинної системи. Найвищий рівень значущості щодо розвитку важкої дисфункції сечовидільної системи є: ургентний кесарів розтин, дистрес плода, що загрожує життю, чоловіча стать, оцінка за шкалою Апгар 5 балів та нижче наприкінці 1 та 5 хвилини життя. Додатковими постнатальними факторами ризику, що асоціюються з розвитком важкої ренальної дисфункції у новонароджених, є: штучна вентиляція легень, трансфузія свіжозамороженої плазми, використання при лікуванні петльових діуретиків та цефалоспоринів III генерації.

2. Клінічними симптомами, що свідчать за високий ризик дисфункції сечової системи у передчасно народжених дітей на тлі перинатальної патології важкого ступеня, є: щоденний надмірний приріст маси тіла (>5% від ваги при

народженні) (КСШ 42,56; 95% ДІ 2,37-761,17; $p=0,0108$) та зниження рівня погодинного діурезу <2 мл/кг/год (КСШ 23,80; 95% ДІ 1,30-483,77; $p=0,0324$).

3. Для своєчасного діагностики та диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції при перинатальній патології у передчасно народжених дітей, окрім загальноприйнятих критеріїв, доцільно використовувати додаткові лабораторні та функціональні маркери патології з урахуванням чутливості та специфічності показників.

Ренальна дисфункція середнього ступеня важкості діагностується за наявності наступних показників:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: у сироватці крові підвищення рівня цистатіну С $\geq 0,88$ мг/л; у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 7,67$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 7,98$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 1,67$ мг/л;
- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні: у сироватці крові підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,20$ мг/л; у сечі - збільшення рівня мікроальбуміну $\geq 15,97$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,34$ мг/л та бета-2-мікроглобуліну $\geq 4,28$ мг/л;

Ренальна дисфункція важкого ступеня діагностується за наявності наступних показників:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: у сироватці підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,00$ мг/л; у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 14,32$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,98$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 3,26$ мг/л, креатиніну $\geq 518,00$ мкмоль/л;
- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,49$ мг/л; у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 19,28$ мг/л та бета-2-мікроглобуліну $\geq 5,11$ мг/л;
- у дітей з ГВ 26-31/6 тижнів: у сироватці крові підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,58$ мг/л; у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 22,88$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 45,90$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 6,06$ мг/л.

Додатковим критерієм, який відображає характер ренального кровоплину, є індекс резистентності магістральних ниркових артерій (RI) за даними доплерометричного дослідження. Відповідно значення показника $RI \leq 0,70$ свідчить про відсутність локальних гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,71$ – про помірний ступінь гемодинамічних порушень; значення $RI \geq 0,85$ – про важкі розлади ниркового кровоплину.

4. Порушення функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології виникають на тлі пологового оксидативного стресу, гіпоксії на тлі морфо-функціональної незрілості організму та супроводжуються значною активацією процесів вільнорадикального окиснення при недостатності ланок системи антиоксидантного захисту, що підтверджується статистично значущими, порівняно з контрольними, змінами лабораторних показників сироватки крові: підвищенням рівня лактату $> 6,57$ ммоль/л та МДА $> 28,56$ мкмоль/л; зростанням активності ОМБ $> 1,39$ о.о.г./мл; зниженням рівня HS-груп $< 0,86$ мкмоль/л; зменшенням активності КТ $< 1,98$ мкмоль/хв·г білка, ГР $< 2,21$ мкмоль/хв·Нв, GST $< 3,42$ мкмоль/хв·мг білка, що корелює із важкістю стану новонароджених.

5. Удосконалений алгоритм прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку, враховуючи аналіз анамнестичних даних у матері, клінічні особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації, а також результати обстеження з використанням загальноприйнятих та рекомендованих додаткових методів обстеження (рівень цистатіну С у сироватці крові; рівень мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну у сечі; розрахунок RI за даними ультразвукового обстеження) надає змогу своєчасного формування груп ризику щодо розвитку дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей та може бути запропонована у якості діагностичної моделі з імовірністю 83,87%.

Впровадження запропонованого алгоритму у відділенні інтенсивної терапії новонароджених базового пологодопоміжного закладу, поряд з іншими заходами

удосконалення медичної допомоги, сприяло зниженню показників ранньої неонатальної смертності від 4,05‰ до 1,22‰ відповідно з 2019 р. по 2023 р.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього прогнозування порушень функціонального стану сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей необхідно проводити аналіз чинників ризику (вік матері більше 35 років, загроза самовільного викидня та передчасних пологів, штучні та самовільні викидні в анамнезі, антенатальна загибель плоду та загибель дітей до 1 року в анамнезі, вагініт, інфекції групи TORCH, корегована песарієм істміко-цервікальна недостатність, хронічна фето-плацентарна недостатність; патологія сечовидільної системи та серцево-судинної системи у матері; чоловіча стать у новонародженого, дистрес плода, що загрожує життю; важка асфіксія при народженні, ургентний кесарів розтин, штучна вентиляція легень, трансфузія свіжозамороженої плазми, застосування петльових діуретиків, цефалоспоринів III генерації).

2. Необхідно враховувати, що клінічними ознаками, які свідчать про ймовірну дисфункцію сечовидільної системи у передчасно народжених дітей на тлі перинатальної патології є: щоденний надмірний приріст маси тіла $>5\%$ від ваги при народженні та зниження рівня погодинного діурезу <2 мл/кг/год. Маніфестація даних ознак, поряд з іншими клінічними симптомами, потребує проведення поглибленої діагностики з використанням додаткових лабораторних критеріїв та ультразвукових методів дослідження.

3. Наявність ренальної дисфункції помірного ступеня важкості при перинатальній патології у передчасно народжених дітей засвідчують показники:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: підвищення рівня цистатіну С $\geq 0,88$ мг/л у сироватці крові; підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 7,67$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 7,98$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 1,67$ мг/л у сечі;
- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні: підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,20$ мг/л у сироватці крові; підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 15,97$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,34$ мг/л та бета-2-мікроглобуліну $\geq 4,28$ мг/л у сечі.

Наявність ренальної дисфункції важкого ступеня у даної категорії дононароджених підтверджують показники:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,00$ мг/л у сироватці крові; підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 14,32$ мг/л альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,98$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 3,26$ мг/л; креатиніну $\geq 518,00$ мкмоль/л у сечі;
- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні: підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,49$ мг/л у сироватці крові; підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 19,28$ мг/л та бета-2-мікроглобуліну $\geq 5,11$ мг/л у сечі;
- у дітей з ГВ 26-31/6 тижнів: підвищення рівня цистатіну С $\geq 1,58$ мг/л у сироватці крові; підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 22,88$ мг/л, альфа-1-мікроглобуліну $\geq 45,90$ мг/л, бета-2-мікроглобуліну $\geq 6,06$ мг/л у сечі.

Рекомендовані показники індексу резистентності (RI) за результатами доплерометричного дослідження для оцінки ступеня важкості порушень ренальної гемодинаміки:

- $RI \leq 0,70$ - відсутність локальних гемодинамічних порушень;
- $RI \geq 0,71$ - помірний ступінь гемодинамічних порушень;
- $RI \geq 0,85$ - важкі розлади ниркового кровоплину.

4. З метою своєчасного прогнозування та диференційної діагностики ступеня тяжкості дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей рекомендовано використання багатофакторного кореляційного аналізу отриманих даних клініко-параклінічного обстеження. Рекомендована математична модель, що дозволяє встановити наявність ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з імовірністю 83,87%, має наступну формулу:

$$Y_{st} = 0,29 \cdot f_1 + 0,33 \cdot f_2 + 0,07 \cdot f_3 + 0,07 \cdot f_4 + 0,05 \cdot f_5$$

Відповідно для кожної дитини слід скласти індивідуальну формулу моделі, притаманної для даного клінічного випадку, з урахуванням власних значень факторів моделі, вектору спрямованості та коефіцієнтів кореляції.

Рекомендована інтерпретація сумарного значення величини “ Y_{st} ”: “ $Y_{st} > +1$ ” - важка форма ренальної дисфункції, “ $-1 < Y_{st} < +1$ ” – ренальна дисфункція середньої важкості; “ $Y_{st} < -1$ ” - відсутність реальної дисфункції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ. та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'є ребенка. 2018;1(13):11-21. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>
2. Безрук ВВ, Іванов ДД, Фоміна СП, Андрійчук ТП, Первозванська ОІ, Андрійчук ТР. Стандартизація надання медичної допомоги дітям: спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи на рівні госпітального округу. Нирки. 2022;11(2):92-103
3. Борисова ТП, Оболонська ОЮ, Сурков ДМ. Гостре пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою артеріальною протокою. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4):26-34. doi: [10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2](https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2)
4. Борисова ТП, Оболонська ОЮ, Худяков ОЄ. Прогнозування ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8:5-11. doi: [10.15574/SP.2020.112.5](https://doi.org/10.15574/SP.2020.112.5)
5. Власова СН, Шабуніна ЕІ, Переслегіна ІА. Активність глутатионзависимих ферментів еритроцитів при хронічних захворюваннях печени у дітей. Лабораторное дело. 1990;8:19-21.
6. Годованець ЮД, Фрунза АВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Патент України № 139574. 2020 Січ 10.
7. Годованець Ю.Д, Фрунза А.В. Перспективні уринарні біомаркери з огляду на патогенетичні механізми гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3):27–33. doi: [10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4)

8. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г., Дроник Т.А., Лопашук Н.І., Фрунза А.В. Система вільно радикального окиснення та антиоксидантного захисту організму у новонароджених дітей за умов пологового стресу. In: Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine. Lublin: Izdevnieciba Baltija Publishing; 2017, p. 48-65.
9. Годованець Ю.Д., Фрунза А.В. Інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я України №2-2022 від 22.06.2022 р. «Спосіб діагностики ступеня тяжкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології». Вип. №2 по спеціальності «Педіатрія», Протокол РПК 11 від 22.06.2022 р. 140.
10. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Характеристика вмісту та діагностична цінність β 2-мікроглобуліну крові та сечі хворих з ураженням нирок та синдромом мальабсорбції. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):9-13
11. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Поротов ИГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения. Вопросы медицинской химии. 1995;41(1):24-6.
12. Дудник СВ. Стан здоров'я та деякі аспекти організації надання медичної допомоги дитячому населенню України. Україна. Здоров'я нації. 2018;1(47):26-33
13. Знаменська ТК, Шунько ЄЄ, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Пріоритети Національного плану дій з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН "Кожна Жінка, Кожна Дитина". Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(1):5-11. doi: [10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.1](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.1)
14. Королюк МА, Иванова ВЕ, Майорова НН, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.
15. Лавренчук ОВ, Багдасарова ІВ, Пономарева МА. Функціональний стан нирок у дітей, що перенесли гостре пошкодження нирок, в катамнезі

- спостереження. Український журнал нефрології та діалізу. 2018;5:31-7. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.05
16. Мешишен ІФ, Григор'єва НП. Метод кількісного визначення NS-груп у крові. Буковинський медичний вісник. 2002;6(2):190-2.
17. Мешишен ІФ, Хавич ОО, Григор'єва НП. Глутатіонова система організму людини (огляд літератури). Хист. 1997;1:265-73.
18. Мешишен ІФ. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник. 1998;2(1):156-8.
19. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.03.2006 № 179 (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я Від 03.05. 2022 № 727 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006[цитовано 2023 Лис 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06#Text>
20. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.05.2021 р. № 873 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2023 Лис 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0873282-21#Text>
21. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 рік [Інтернет] [цитовано 2018 Лют 25]. Доступно: <http://medstat.gov.ua/im/upload/ZAG DOV 2016.zip>
22. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1):22-7.

- 23.Оболонська ОЮ, Мавропуло ТК, Вакуленко ЛІ, Борисова ТП, Оболонський ОІ. Діагностична значущість додаткових маркерів гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з відкритою артеріальною протокою. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(3):26-35
- 24.Фрунза А.В. Аналіз факторів ризику щодо гострого пошкодження нирок у недоношених новонароджених з перинатальною патологією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 192-5.
- 25.Фрунза А.В. Гостре пошкодження нирок серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених: стан проблеми на сьогодні. Матеріали VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Кві 02-05; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:261.
- 26.Фрунза А.В. Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: перинатальні чинники ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):45-52.
- 27.Фрунза А.В. Класичні та новітні біомаркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: прогностична та діагностична цінність. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2023; 2023 Кві 04-08; Чернівці.
- 28.Фрунза А.В. Менеджмент гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: сучасні стратегії. В: Матеріали I наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти; 2021 Жов 19-20; Львів. Львів; 2021, с. 35-6.
- 29.Фрунза А.В. Особливості постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей. In: Proceedings of the International Scientific Conference Medicine under the modern conditions of integration development of European countries; 2019 May 10-11; Lublin, Poland. Lublin; 2019, p. 202-3.

- 30.Фрунза А.В. Порівняльна характеристика факторів ризику гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатричні здобутки сьогодення, присвяченої 130-річчю кафедри педіатрії в м. Харкові; 2022 Січ 13–14; Харків. Харків; 2022, с. 92-3.
- 31.Фрунза А.В. Предиктори формування гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей: особливості перебігу гестаційного періоду та структура екстрагенітальної патології у матерів. Матеріали VII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Кві 04-06; Чернівці. ВІМСО Journal. 2020;2020:243.
- 32.Фрунза А.В. Проблема гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: актуальність, епідеміологія та основні патогенетичні ланки. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні; 2019 Гру 21-22; Влоцлавек, Республіка Польща. Влоцлавек; 2019, с. 81-82.
- 33.Фрунза А.В. Роль уринарного β 2-мікроглобуліну у прогнозуванні тубулярного пошкодження у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 300-1.
- 34.Фрунза А.В. Сучасні діагностичні маркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019, с. 59-60.
- 35.Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017

- рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ: МВЦ «Медінформ», 2018. – 458 с.
36. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Власенко ВО, Бедрій НМ, Шовкопляс НА. Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;12(1):4-8.
37. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛП, Дзема Ю. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г залежно від стану плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2):37-44.
38. Abdi NH, Backes CH, Ball MK, Talavera-Barber MM, Klebanoff MA, Jadcherla SR, et al. Prophylactic Indomethacin in extremely preterm infants: association with death or BPD and observed early serum creatinine levels. *J Perinatol*. 2021;41(4):749-55. doi: [10.1038/s41372-021-00995-x](https://doi.org/10.1038/s41372-021-00995-x)
39. Abramowski A, Ward R, Hamdan AH. Neonatal Hypoglycemia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537105/>
40. Adams PS, Vargas D, Baust T, Saenz L, Koh W, Blasiolo B, et al. Associations of Perioperative Renal Oximetry Via Near-Infrared Spectroscopy, Urinary Biomarkers, and Postoperative Acute Kidney Injury in Infants After Congenital Heart Surgery: Should Creatinine Continue to Be the Gold Standard? *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(1):27-37. doi: [10.1097/pcc.0000000000001767](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001767)
41. Al Malla M, Varghese NV, AlAbdullatif M, Narchi H, Khassawneh M. Prevalence and outcome of acute kidney injury, as defined by the new Kidney Disease Improving Global Outcomes guideline, in very low birth weight infants. *World J Nephrol*. 2017;6(5):229-35. doi: [10.5527/wjn.v6.i5.229](https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i5.229)
42. AlGadeeb K, Qaraqei M, Algadeeb R, Faqeehi H, Al-Matary A. Prediction of risk factors and outcomes of neonatal acute kidney injury. *J Nephrol* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 22];34(6):2179. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8494673/pdf/40620_2021_Article_1130.pdf doi: [10.1007/s40620-021-01155-2](https://doi.org/10.1007/s40620-021-01155-2)

43. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1833-8. doi: [10.3109/14767058.2014.969236](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.969236)
44. Allegaert K, Smits A, van Donge T, van den Anker J, Sarafidis K, Levtchenko E, et al. Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. *Front Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2023 Dec 13];8:366. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399072/pdf/fped-08-00366.pdf> doi: [10.3389/fped.2020.00366](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00366)
45. Almeida JP, Valente IF, Lordelo MDR. Association between pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Renal Disease score and mortality in a pediatric intensive care unit: a retrospective study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(4):429-35. doi: [10.5935/0103-507X.20180065](https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180065)
46. 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* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 26];11(1):13262. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8225823/pdf/41598_2021_Article_92746.pdf doi: [10.1038/s41598-021-92746-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92746-3)
47. Aly H, Ez El Din Z, Soliman RM, Bhattacharjee I, Abdellatif MAK, Kamel A, et al. Renal function in small for gestational age preterm infants. *J Perinatol.* 2019;39(9):1263-67. doi: [10.1038/s41372-019-0431-9](https://doi.org/10.1038/s41372-019-0431-9)
48. Amin SB. Bilirubin Binding Capacity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol.* 2016;43(2):241-57. doi: [10.1016/j.clp.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.003)
49. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. Neonatal Jaundice [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[cited 2023 Aug 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/>

50. Araya BR, Ziegler AA, Grobe CC, Grobe JL, Segar JL. Sodium and Growth in Preterm Infants: A Review. *Newborn (Clarksville)*. 2023;2(2):142-7. doi: [10.5005/jp-journals-11002-0060](https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0060)
51. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:73. doi: [10.3389/fmed.2017.00073](https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073)
52. Askenazi D, Patil NR, Ambalavanan N, Balena-Borneman J, Lozano DJ, Ramani M, et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1511-8. doi: [10.1007/s00467-015-3087-5](https://doi.org/10.1007/s00467-015-3087-5)
53. Askenazi DJ, Heung M, Connor MJ Jr, Basu RK, Cerdá J, Doi K, et al. Optimal Role of the Nephrologist in the Intensive Care Unit. *Blood Purif*. 2017;43(1-3):68-77. doi: [10.1159/000452317](https://doi.org/10.1159/000452317)
54. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(4):661-6. doi: [10.1007/s00467-012-2369-4](https://doi.org/10.1007/s00467-012-2369-4)
55. Askenazi DJ. AWAKEN-Ing a New Frontier in Neonatal Nephrology. *Front Pediatr [Internet]*. 2020[cited 2023 Dec 10];8:21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025457/pdf/fped-08-00021.pdf> doi: [10.3389/fped.2020.00021](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00021)
56. Awazu M. Structural and functional changes in the kidney caused by adverse fetal and neonatal environments. *Mol Biol Rep*. 2022;49(3):2335-44. doi: [10.1007/s11033-021-06967-w](https://doi.org/10.1007/s11033-021-06967-w)
57. Babintseva A, Hodovanets Y, Agafonova L, Phrunza A. Neonatal acute kidney injury and oxidative stress. In: Selected Abstracts of the 13th International Workshop on Neonatology; 2017 Oct 25st-28nd; Cagliari (Italy). *J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]*. 2017[cited 2017 Jan 21];6(2):e060234. Available

from: <http://www.ipnim.com/index.php/ipnim/article/view/060234/468> doi:
[10.7363/060234](https://doi.org/10.7363/060234)

58. Babintseva A., Agafonova L., Koshurba I., Frunza A., Bevcyk A. Neonatal acute kidney injury: predictive and diagnostic value of urinary protein biomarkers. *Buletin de Perinatologie*. 2017;4:45-50.
59. Babintseva A., **Frunza A.** Diagnostic and predictive value of renal resistive index in case of neonatal Acute Kidney Injury. В: *Матеріали наук.-практ.конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї*; 2019 Кві 09-11; Львів. Львів; 2019, с. 40-1.
60. Babintseva A., Hodovanets Yu., Phrunza A. Serum Cystatin C, α 1-microglobulin and β 2-microglobulin as markers to detect neonatal acute kidney injury. *Modern Molecular-Biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;2(2):55-7.
61. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int*. 2009;76(4):445-52. doi: [10.1038/ki.2009.201](https://doi.org/10.1038/ki.2009.201)
62. 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):932-9. doi: [10.1038/s41390-020-0965-8](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0965-8)
63. Bartlett JW, Gillon J, Hale J, Jimenez-Truque N, Banerjee R. Incidence of Acute Kidney Injury Among Infants in the Neonatal Intensive Care Unit Receiving Vancomycin With Either Piperacillin/Tazobactam or Cefepime. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(6):521-7. doi: [10.5863/1551-6776-25.6.521](https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.6.521)
64. Batista Muñoz A, Hadley S, Iriondo 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* [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 11];14(5):e0216498. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6504082/pdf/pone.0216498.pdf>

doi: [10.1371/journal.pone.0216498](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216498)

65. Beardsall K, Thomson L, Guy C, Iglesias-Platas I, van Weissenbruch MM, Bond S, et al. Real-time continuous glucose monitoring in preterm infants (REACT): an international, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(4):265-73. doi: [10.1016/s2352-4642\(20\)30367-9](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30367-9)
66. Bezruk VV, Shkrobanets ID, Godovanets OS, Buriak OH, Pervozvanska OI, Honcharuk LM, et al. Management of antibacterial therapy of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract in children and regional peculiarities during the COVID-19 pandemic. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(5):617-9.
67. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-21. doi: [10.1172/JCI45161](https://doi.org/10.1172/JCI45161).
68. Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, Fuloria M, Gien J, et al. Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. *Pediatr Res*. 2019;85(3):339-48. doi: [10.1038/s41390-018-0255-x](https://doi.org/10.1038/s41390-018-0255-x)
69. Capelli I, Vitali F, Zappulo F, Martini S, Donadei C, Cappuccilli M, et al. Biomarkers of Kidney Injury in Very-low-birth-weight Preterm Infants: Influence of Maternal and Neonatal Factors. *In Vivo*. 2020;34(3):1333-9. doi: [10.21873/invivo.11910](https://doi.org/10.21873/invivo.11910)
70. Cetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am Journal Crit Care*. 2012;21(5):328-37. doi: [10.4037/aicc2012312](https://doi.org/10.4037/aicc2012312)
71. Chang JW, Jeng MJ, Yang LY, Chen TJ, Chiang SC, Soong WJ, et al. The epidemiology and prognostic factors of mortality in critically ill children with acute kidney injury in Taiwan. *Kidney Int*. 2015;87(3):632-9. doi: [10.1038/ki.2014.299](https://doi.org/10.1038/ki.2014.299)
72. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, D'Angio C, Fuloria M, et al. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):184-95. doi: [10.2215/CJN.03670318](https://doi.org/10.2215/CJN.03670318)

73. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, Fuloria M, Gien J, et al. Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. *Pediatr Res.* 2019;85(3):339-48. doi: [10.1038/s41390-018-0255-x](https://doi.org/10.1038/s41390-018-0255-x)
74. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219-26. doi: [10.2174/1573396314666180813121652](https://doi.org/10.2174/1573396314666180813121652)
75. Cherniavska YuI, Pokhylko VI, Akimov OYe, Tsvirenko SM, Yakovenko OV. Profile of nitric oxide metabolism indicators in preterm infants with perinatal central nervous system injuries. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2023;23(4):50-5.
76. Chevalier RL. Bioenergetic Evolution Explains Prevalence of Low Nephron Number at Birth: Risk Factor for CKD. *Kidney360.* 2020;1(8):863-879. doi: [10.34067/KID.0002012020](https://doi.org/10.34067/KID.0002012020).
77. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Di Mauro A, Tafuri S, Mancini G, Angrisani L, Scicchitano P, Laforgia N. The role of very low birth weight and prematurity on cardiovascular disease risk and on kidney development in children: a pilot study. *Minerva Pediatr.* 2020;72(3):149-158. doi: [10.23736/S0026-4946.16.04520-5](https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04520-5).
78. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):275-23. doi: [10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127)
79. Coats LE, Davis GK, Newsome AD, Ojeda NB, Alexander BT. Low Birth Weight, Blood Pressure and Renal Susceptibility. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(8):62. doi: [10.1007/s11906-019-0969-0](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0969-0).
80. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet].* 2018[cited 2023 Aug 29];103(4):F391-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013388/pdf/nihms967321.pdf> doi: [10.1136/archdischild-2017-313595](https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313595)

81. Cook KM, Gillon J, Grisso AG, Banerjee R, Jimenez-Truque N, Phillips EJ, et al. Incidence of Nephrotoxicity Among Pediatric Patients Receiving Vancomycin With Either Piperacillin-Tazobactam or Cefepime: A Cohort Study. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(3):221-7. doi: [10.1093/jpids/piy030](https://doi.org/10.1093/jpids/piy030)
82. 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):508-13. doi: [10.1016/j.iped.2020.11.006](https://doi.org/10.1016/j.iped.2020.11.006)
83. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ [Internet].* 2019[cited 2023 Aug 29];365:l1346. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l1346.full.pdf> doi: [10.1136/bmj.l1346](https://doi.org/10.1136/bmj.l1346)
84. Cwiek A, Suzuki M, deRonde K, Conaway M, Bennett KM, El Dahr S, et al. Premature differentiation of nephron progenitor cell and dysregulation of gene pathways critical to kidney development in a model of preterm birth. *Sci Rep [Internet].* 2021[cited 2023 Aug 19];11(1):21667. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569166/> doi: [10.1038/s41598-021-00489-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-00489-y)
85. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(3):258-63. doi: [10.1016/j.pedneo.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.08.002)
86. Danielsson H, Tebani A, Zhong W, Fagerberg L, Brusselaers N, Hård AL, et al. Blood protein profiles related to preterm birth and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2022;91(4):937-46. doi: [10.1038/s41390-021-01528-0](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01528-0)
87. Das A, Bhattacharjee I, Heis F, Sears JE, Aly H. Blood urea nitrogen, a marker for severe retinopathy of prematurity? *J Perinatol.* 2023;43(6):830-2. doi: [10.1038/s41372-023-01618-3](https://doi.org/10.1038/s41372-023-01618-3)
88. de Almeida LF, Coimbra TM. When Less or More Isn't Enough: Renal Maldevelopment Arising From Disequilibrium in the Renin-Angiotensin System. *Front Pediatr [Internet].* 2019[cited 2023 Dec 05];7:296. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650528/pdf/fped-07-00296.pdf>
doi: [10.3389/fped.2019.00296](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00296)

- 89.Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):599-612. doi: [10.1038/s41581-019-0184-x](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0184-x)
- 90.Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;266:121-129. doi: [10.1016/j.resp.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.05.006).
- 91.Downes KJ, Patil NR, Rao MB, Koralkar R, Harris WT, Clancy JP, et al. Risk factors for acute kidney injury during aminoglycoside therapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(10):1879-88. doi: [10.1007/s00467-015-3097-3](https://doi.org/10.1007/s00467-015-3097-3)
- 92.Dyson A, Kent AL. The Effect of Preterm Birth on Renal Development and Renal Health Outcome. *Neoreviews.* 2019;20(12):e725-e36. doi: [10.1542/neo.20-12-e725](https://doi.org/10.1542/neo.20-12-e725)
- 93.Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harbor Perspect Med* [Internet]. 2013[cited 2023 Dec 03];3(4):a011601. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684002/pdf/cshperspectmed-HMG-a011601.pdf> doi: [10.1101/cshperspect.a011601](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011601)
- 94.El Bana SM, Maher SE, Gaber AF, Aly SS. Serum and urinary malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia. *Electron Physician* [Internet]. 2016[cited 2017 Apr 12];8(7):2614-19. Available from: <http://www.ephysician.ir/2016/2614.pdf> doi: [10.19082/2614](https://doi.org/10.19082/2614)
- 95.Elfarargy MS, Al-Ashmawy GM, Abu-Risha S, Khattab H. Novel predictor markers for early differentiation between transient tachypnea of newborn and respiratory distress syndrome in neonates. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211000554. doi: [10.1177/20587384211000554](https://doi.org/10.1177/20587384211000554).
- 96.Elmas AT, Tabel Y, Özdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2018[cited 2023 Nov

10];32(7):e22441.

Available

from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817040/pdf/JCLA-32-e22441.pdf> doi: [10.1002/icla.22441](https://doi.org/10.1002/icla.22441)

97. Fan Y, Ye J, Qian L, Zhao R, Zhang N, Xue L, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in ventilated newborns. *Ren Fail.* 2019;41(1):995-1000. doi: [10.1080/0886022X.2019.1665546](https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1665546)
98. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care [Internet]*. 2018[cited 2023 Nov 14];22(1):256. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180629/pdf/13054_2018_Article_2193.pdf doi: [10.1186/s13054-018-2193-8](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2193-8)
99. Fanos V, Castagnola M, Faa G. Prolonging nephrogenesis in preterm infants: a new approach for prevention of kidney disease in adulthood? *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(3):180-5.
100. Ferdous F, Ma E, Raqib R, Wagatsuma Y. Birth weight influences the kidney size and function of Bangladeshi children. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(4):386-94. doi: [10.1017/s2040174417000976](https://doi.org/10.1017/s2040174417000976)
101. Filler G, Ferris MED. Discrepant changes of urinary cystatin C and other urinary biomarkers in preterm neonates. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(5):473-5. doi: [10.1016/j.iped.2021.02.002](https://doi.org/10.1016/j.iped.2021.02.002)
102. Finn BP, Busmann N, Beechinor T, Dempsey EM. Hemodynamic considerations in preterm infants born at less than 25 weeks gestation. *Semin Perinatol.* 2022;46(1):151544. doi: [10.1016/j.semperi.2021.151544](https://doi.org/10.1016/j.semperi.2021.151544).
103. Fitzgerald JC, Zane NR, Himebauch AS, Reedy MD, Downes KJ, Topjian AA, et al. Vancomycin Prescribing and Therapeutic Drug Monitoring in Children With and Without Acute Kidney Injury After Cardiac Arrest. *Paediatr Drugs.* 2019;21(2):107–12. doi: [10.1007/s40272-019-00328-8](https://doi.org/10.1007/s40272-019-00328-8)
104. Fontenele M, Silva CF, Leite Á, Castro E, Carvalho F, Silva A. Snappe II: analysis of accuracy and determination of the cutoff point as a death predictor in a Brazilian neonatal intensive care unit. *Rev Paul Pediatr [Internet]*. 2020[cited

- 2023 Dec 09];38:e2019029. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7747781/pdf/1984-0462-rpp-38-e2019029.pdf> doi: [10.1590/1984-0462/2020/38/2019029](https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019029)
105. Frunza A., Hodovanets Yu. Renal dysfunction in preterm infants with perinatal pathology: risk factors, sensitivity and specificity of laboratory markers of damage. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 2024; 1(4): 30–40. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.5>
106. Frunza A.V. Prognostic value of plasma cystatin c as an early biomarker of severe renal dysfunction in critically ill premature infants. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф.з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 281-2.
107. Frunza A.V. The role of urinary alfa-1-microglobuline in predicting of renal dysfunction in preterm newborns. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 290-1.
108. Fryer HJ, Welsh GI. Renal Consequences of Therapeutic Interventions in Premature Neonates. *Nephron*. 2019;142(2):117-24. doi: [10.1159/000497162](https://doi.org/10.1159/000497162)
109. Galderisi A, Res G, Guiducci S, Savio F, Brigadoi S, Forlani L, et al. Glucose variability increases during minimally invasive procedures in very preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):89-94. doi: [10.1007/s00431-022-04641-2](https://doi.org/10.1007/s00431-022-04641-2)
110. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy [Internet]*. 2013[cited 2023 Sep 13];2013:412831. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606792/pdf/JP2013-412831.pdf> doi: [10.1155/2013/412831](https://doi.org/10.1155/2013/412831)
111. 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):174-9. doi: [10.1159/000513666](https://doi.org/10.1159/000513666)
112. Gao Q, Lu C, Tian X, Zheng J, Ding F. Urine podocyte mRNA loss in preterm infants and related perinatal risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):729-38. doi: [10.1007/s00467-022-05663-6](https://doi.org/10.1007/s00467-022-05663-6)
113. Garg PM, Britt AB, Ansari MAY, Sobisek S, Block DK, Paschal JL, Ojeda NB, Askenazi D, Sanderson KR. Severe acute kidney injury in neonates with necrotizing enterocolitis: risk factors and outcomes. *Pediatr Res*. 2021;90(3):642-9. doi: [10.1038/s41390-020-01320-6](https://doi.org/10.1038/s41390-020-01320-6)
114. Gervais AS, Luu TM, Viennet A, Milette AA, Vallée J, Cloutier A, et al. Neurodevelopmental consequences of early plasma sodium changes in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2022;92(5):1350-6. doi: [10.1038/s41390-022-02164-y](https://doi.org/10.1038/s41390-022-02164-y)
115. Ghobrial EE, Elhouchi SZ, Eltatawy SS, Beshara LO. Risk factors associated with acute kidney injury in newborns. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(1):81-7. doi: [10.4103/1319-2442.225179](https://doi.org/10.4103/1319-2442.225179)
116. Girardi A, Raschi E, Galletti S, Poluzzi E, Faldella G, Allegaert K, et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf*. 2015;38(6):535-51. doi: [10.1007/s40264-015-0288-6](https://doi.org/10.1007/s40264-015-0288-6)
117. Gjerde A, Reisæter AV, Skrunes R, Marti HP, Vikse BE. Intrauterine Growth Restriction and Risk of Diverse Forms of Kidney Disease during the First 50 Years of Life. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(10):1413-23. doi: [10.2215/cjn.04080320](https://doi.org/10.2215/cjn.04080320)
118. Gohiya P, Nadkarni J, Mishra M. Study of neonatal acute kidney injury based on KDIGO criteria. *Pediatr Neonatol*. 2022;63(1):66-70. doi: [10.1016/j.pedneo.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.08.009)
119. Goncalves L, Subtil A, Oliveira MR, de Zea Bermudez P. ROC curve estimation: an overview. *REVSTAT - Statistical Journal* [Internet]. 2014[cited 2017 Dec 12];12(1):1-20. Available from: <https://www.ine.pt/revstat/pdf/rs140101.pdf>

120. Grandi C. Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(5):480-6. doi: [10.5546/aap.2021.eng.e480](https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e480)
121. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics.* 1992;90(4):561-67.
122. Grillo MA, Mariani G, Ferraris JR. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2023 Dec 17];8:769734. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8850406/pdf/fmed-08-769734.pdf> doi: [10.3389/fmed.2021.769734](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.769734)
123. Gubhaju L, Sutherland MR, Black MJ. Preterm birth and the kidney: implications for long-term renal health. *Reprod Sci.* 2011;18(4):322-33. doi: [10.1177/1933719111401659](https://doi.org/10.1177/1933719111401659)
124. Guignard JP, Ali US. Acute Renal Failure in the Neonate. *J Pediatr Intensive Care.* 2016;5(2):42-9. doi: [10.1055/s-0035-1564735](https://doi.org/10.1055/s-0035-1564735)
125. Habig HW, Pabs MJ, Jacoby WB. Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.
126. Hamid ERA, Ali WH, Azmy A, Ahmed HH, Sherif LS, Saleh MT. Oxidative Stress and Anti-Oxidant Markers in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 30;7(17):2858-2863. doi: [10.3889/oamjms.2019.534](https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.534).
127. zhan M, Gustafsson R, Jacquet C, Chebaane N, Satchell S, Thunberg T, et al. Cystatin C and α -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Pathogens.* 2020;9(8):666. doi: [10.3390/pathogens9080666](https://doi.org/10.3390/pathogens9080666)
128. Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, Carmody JB, Griffin RL, Guillet R, et al. Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study. *JAMA*

- Pediatr [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 20];172(6):e180322. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137530/> doi: [10.1001/jamapediatrics.2018.0322](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0322)
129. Hegyi T, Chefitz D, Weller A, Huber A, Carayannopoulos M, Kleinfeld A. Unbound bilirubin measurements in term and late-preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Apr;35(8):1532-8. doi: [10.1080/14767058.2020.1761318](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1761318)
130. Heo JS, Lee JM. The Long-Term Effect of Preterm Birth on Renal Function: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021[cited 2023 Dec 13];18(6):2951. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001027/pdf/ijerph-18-02951.pdf> doi: [10.3390/ijerph18062951](https://doi.org/10.3390/ijerph18062951)
131. Hidayati EL, Utami MD, Rohsiswatmo R, Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):181-6. doi: [10.1007/s00467-020-04668-3](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04668-3)
132. Hodovanets Y, Babintseva A, Agafonova L, Makarova O, Frunza A. Urinary malondialdehyde as a predictive and diagnostic marker for neonatal acute kidney injury. *Georgian Medical News.* 2018;278:126-32.
133. Hodovanets, Y., Frunza, A. Predictive factors and clinical features of urinary tract dysfunction in preterm infants. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 2023; 13(4): 40–48. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5)
134. Hoogenboom LA, Wolfs TGAM, Hütten MC, Peutz-Kootstra CJ, Schreuder MF. Prematurity, perinatal inflammatory stress, and the predisposition to develop chronic kidney disease beyond oligonephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):1673-81. doi: [10.1007/s00467-020-04712-2](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04712-2)
135. Hu Q, Li SJ, Chen QL, Chen H, Li Q, Wang M. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 23];9:666507. Available from: doi: [10.3389/fped.2021.666507](https://doi.org/10.3389/fped.2021.666507)

136. Iacobelli S, Guignard JP. When the progresses in neonatology lead to severe congenital nephron deficit: is there a pilot in the NICU? *Pediatr Nephrol*. 2022;37(6):1277-84. doi: [10.1007/s00467-021-05338-8](https://doi.org/10.1007/s00467-021-05338-8)
137. Isa M.A., Frunza A., Babintseva A. Renal impairment in critically ill premature newborns. 15th YES Meeting-2020. *Porto Biomedical Journal*. 2021;6(1):9-10.
138. Iyengar A, Nesargi S, George A, Sinha N, Selvam S, Luyckx VA. Are low birth weight neonates at risk for suboptimal renal growth and function during infancy? *BMC Nephrol* [Internet]. 2016[cited 2023 Oct 18];17(1):100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962347/> doi: [10.1186/s12882-016-0314-7](https://doi.org/10.1186/s12882-016-0314-7)
139. Jalali SZ, Enteshari M, Saadat F. Reciprocal assessment of urinary beta-2-microglobulin and BUN levels in renal dysfunction of neonates with birth asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;4:1-7. doi: [10.1080/14767058.2021.1918667](https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1918667)
140. 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 2023 Oct 19];4:68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950470/pdf/fped-04-00068.pdf> doi: [10.3389/fped.2016.00068](https://doi.org/10.3389/fped.2016.00068)
141. Jiang J, Mao Y, Wu J, Zhou Q. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *J Int Med Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 19];51(7):3000605231187802. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10387793/pdf/10.1177_03000605231187802.pdf doi: [10.1177/03000605231187802](https://doi.org/10.1177/03000605231187802)
142. John S. Lessons learned from kidney dysfunction: Preventing organ failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(1):21-7. doi: [10.1007/s00063-020-00659-2](https://doi.org/10.1007/s00063-020-00659-2)

143. 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. doi: [10.1007/s00467-016-3446-x](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3446-x)
144. Jung YH, Han D, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Proteomic identification of early urinary-biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 27];10(1):4057. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60890-x> doi: 10.1038/s41598-020-60890-x
145. Kaji I. Dynamics of Intestinal Calcium Absorption in Neonates. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(4):647-8. doi: [10.1016/j.jcmgh.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.08.010)
146. Kaltsogianni O, Zaidi S, Bhat R, Greenough A, Dassios T. Race, hypoxaemia and oxidative stress in prematurely-born infants. *Early Hum Dev*. 2023;182:105778. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105778.
147. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R, Lumbers ER, Wright IM. Extra uterine development of preterm kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(6):1007-12. doi: [10.1007/s00467-018-3899-1](https://doi.org/10.1007/s00467-018-3899-1)
148. 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):1341-5. doi: [10.1111/apa.15538](https://doi.org/10.1111/apa.15538)
149. Karenberg K, Hudalla H, Frommhold D. Leukocyte recruitment in preterm and term infants. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 29];3(1):35. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078115/pdf/40348_2016_Article_63.pdf doi: [10.1186/s40348-016-0063-5](https://doi.org/10.1186/s40348-016-0063-5)
150. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
151. Kitaoka H, Shitara Y, Kashima K, Ochiai S, Chikai H, Watanabe K, et al. Risk factors for anemia of prematurity among 30-35-week preterm infants. *Fukushima J Med Sci*. 2023;69(2):115-23. doi: [10.5387/fms.2022-21](https://doi.org/10.5387/fms.2022-21)

152. Kondoh T, Kawai Y, Matsumoto Y, Kumagai N, Miyata M, Tanaka K, et al. Management of a Preterm Infant with Renal Tubular Dysgenesis: A Case Report and Review of the Literature. *Tohoku J Exp Med.* 2020;252(1):9-14. doi: 10.1620/tjem.252.9
153. Kristiansson A, Gram M, Flygare J, Hansson SR, Åkerström B, Storry JR. The Role of α 1-Microglobulin (A1M) in Erythropoiesis and Erythrocyte Homeostasis-Therapeutic Opportunities in Hemolytic Conditions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 25];30;21(19):7234. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7234> doi: [10.3390/ijms21197234](https://doi.org/10.3390/ijms21197234)
154. Kumar R, Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatrics.* 2011;48(4):277-87.
155. Kuruvilla DJ, Widness JA, Nalbant D, Schmidt RL, Mock DM, Veng-Pedersen P. A Mass Balance-Based Semiparametric Approach to Evaluate Neonatal Erythropoiesis. *AAPS J.* 2016;18(1):187-95. doi: [10.1208/s12248-015-9831-8](https://doi.org/10.1208/s12248-015-9831-8)
156. Laulhé M, Dumeige L, Vu TA, Hani I, Pussard E, Lombès M, Viengchareun S, Martinerie L. Sexual Dimorphism of Corticosteroid Signaling during Kidney Development. *Int J Mol Sci.* 2021; 18;22(10):5275. doi: [10.3390/ijms22105275](https://doi.org/10.3390/ijms22105275).
157. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2023 Oct 10];12(11):e0187764. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673227/pdf/pone.0187764.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0187764](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187764)
158. Lee SY, Moon JE, Park SH. Longitudinal Changes in Serum Creatinine Levels and Urinary Biomarkers in Late Preterm Infants during the First Postnatal Week: Association with Acute Kidney Injury and Treatment with Aminoglycoside. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 19];8(10):896. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8534773/pdf/children-08-00896.pdf> doi: [10.3390/children8100896](https://doi.org/10.3390/children8100896)
159. Levin-Schwartz Y, Curtin P, Svensson K, Fernandez NF, Kim-Schulze S, Hair GM, et al. Length of gestation and birth weight are associated with indices of

- combined kidney biomarkers in early childhood. PLoS One [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 11];14(12):e0227219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938375/pdf/pone.0227219.pdf>
doi: [10.1371/journal.pone.0227219](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227219)
160. Li X, Li T, Wang J, Dong G, Zhang M, Xu Z, et al. Higher blood urea nitrogen level is independently linked with the presence and severity of neonatal sepsis. *Ann Med*. 2021;53(1):2192-28. doi: [10.1080/07853890.2021.2004317](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2004317)
161. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, Zou Y, Wang JX, Wang Z, Yu T. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):305. doi: [10.1038/s41392-022-01151-3](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3).
162. Liao MT, Tsai IJ, Lin FH, Tseng LJ, Huang SC, Chen YS, et al. Risk factors for in-hospital mortality and acute kidney injury in neonatal-pediatric patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(9):1758-67. doi: [10.1016/j.ifma.2021.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ifma.2021.03.004)
163. Liberio BM, Brinton JT, Gist KM, Soranno DE, Kirkley MJ, Gien J. Risk factors for acute kidney injury in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2021;41(8):1901-9. doi: [10.1038/s41372-021-01119-1](https://doi.org/10.1038/s41372-021-01119-1)
164. Liefke J, Heijl C, Steding-Ehrenborg K, Morsing E, Arheden H, Ley D, Hedström E. Fetal growth restriction followed by very preterm birth is associated with smaller kidneys but preserved kidney function in adolescence. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(6):1855-1866. doi: [10.1007/s00467-022-05785-x](https://doi.org/10.1007/s00467-022-05785-x).
165. Liu J, Guo YL, Ren XL. No Critical Ultrasound, No Life: The Value of Point-of-Care Critical Ultrasound in the Rescue of Critically Ill Infants. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(24):3624. doi: [10.3390/diagnostics13243624](https://doi.org/10.3390/diagnostics13243624).
166. Lorente-Pozo S, Parra-Llorca A, Lara-Cantón I, Solaz A, García-Jiménez JL, Pallardó FV, Vento M. Oxygen in the neonatal period: Oxidative stress, oxygen load and epigenetic changes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(2):101090. doi: [10.1016/j.siny.2020.101090](https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101090).
167. Lupo R, Chang E, Bjornstad EC, O'Shea TM, Sanderson KR. Adolescent Kidney Outcomes after Extremely Preterm Birth and Neonatal Acute Kidney

- Injury: There May be More to the Story. *Am J Perinatol* [Internet]. 2024[cited 2024 Jan 20]. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1778038> doi: [10.1055/s-0043-1778038](https://doi.org/10.1055/s-0043-1778038)
168. Luyckx VA, Chevalier RL. Impact of early life development on later onset chronic kidney disease and hypertension and the role of evolutionary trade-offs. *Exp Physiol*. 2022;107(5):410-4. doi: [10.1113/ep089918](https://doi.org/10.1113/ep089918)
169. Ma LN, Huang XB, Muyayalo KP, Mor G, Liao AH. Lactic Acid: A Novel Signaling Molecule in Early Pregnancy? *Front Immunol*. 2020;11:279. doi: [10.3389/fimmu.2020.00279](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00279).
170. Machado JS, Ferreira TS, Lima RCG, Vieira VC, de Medeiros DS. Premature birth: topics in physiology and pharmacological characteristics. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(1):150-5. doi: [10.1590/1806-9282.67.01.20200501](https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.01.20200501)
171. Martin A, Faes C, Debevec T, Rytz C, Millet G, Pialoux V. Preterm birth and oxidative stress: Effects of acute physical exercise and hypoxia physiological responses. *Redox Biol*. 2018;17:315-22. doi: [10.1016/j.redox.2018.04.022](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.022)
172. Martini S, Vitali F, Capelli I, Donadei C, Raschi E, Aiello V, Corvaglia L, et al. Impact of nephrotoxic drugs on urinary biomarkers of renal function in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2021;91(7):1715-22. doi: [10.1038/s41390-021-01905-9](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01905-9)
173. Matsumura K, Matsuzaki Y, Hida M, Ikeda K, Awazu M. Tubular dysfunction in extremely low birth weight survivors. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(3):395-401. doi: [10.1007/s10157-018-1645-4](https://doi.org/10.1007/s10157-018-1645-4)
174. Mazaheri M, Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants: predictive strategies. *Iran J Kidney Dis*. 2019;13(5):310-5.
175. McCaffrey J, Coupes B, Chaloner C, Webb NJ, Barber R, Lennon R. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1861-71. doi: [10.1007/s00467-015-3089-3](https://doi.org/10.1007/s00467-015-3089-3)
176. Menendez-Castro C, Nitz D, Cordasic N, Jordan J, Bäuerle T, Fahlbusch FB, et al. Neonatal nephron loss during active nephrogenesis - detrimental impact with

- long-term renal consequences. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2023 Dec 13];8(1):4542. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852238/pdf/41598_2018_Article_22733.pdf doi: [10.1038/s41598-018-22733-8](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22733-8)
177. Mihatsch W, Thome U, Saenz de Pipaon M. Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2023 Dec 10];13(5):1470. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146348/pdf/nutrients-13-01470.pdf> doi: [10.3390/nu13051470](https://doi.org/10.3390/nu13051470)
178. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2018[cited 2023 Dec 04];7(12):193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316621/pdf/antioxidants-07-00193.pdf> doi: [10.3390/antiox7120193](https://doi.org/10.3390/antiox7120193)
179. Monzani A, Crespi I, Genoni G, Edefonti A, Montini G, Bellomo G, et al. Kidney-Detrimental Factors and Estimated Glomerular Filtration Rate in Preterm Newborns: The Role of Nutrition. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 29];12(3):651. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146188/pdf/nutrients-12-00651.pdf> doi: [10.3390/nu12030651](https://doi.org/10.3390/nu12030651)
180. Moore TA, Ahmad IM, Schmid KK, Berger AM, Ruiz RJ, Pickler RH, Zimmerman MC. Oxidative Stress Levels Throughout Pregnancy, at Birth, and in the Neonate. *Biol Res Nurs*. 2019;21(5):485-494. doi: [10.1177/1099800419858670](https://doi.org/10.1177/1099800419858670).
181. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):424-31. doi: [10.5863/1551-6776-23.6.424](https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.424)

182. Muktan D, Singh RR, Bhatta NK, Shah D. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE- II score in a neonatal intensive care unit. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 13];19(1):279. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691535/pdf/12887_2019_Article_1660.pdf doi: [10.1186/s12887-019-1660-y](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660-y)
183. Nada A, Askenazi D, Boohaker LJ, Li L, Mahan JD, Charlton J, et al. Low hemoglobin levels are independently associated with neonatal acute kidney injury: a report from the AWAKEN Study Group. *Pediatr Res*. 2021;89(4):922-31. doi: [10.1038/s41390-020-0963-x](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0963-x)
184. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(2):90-7. doi: [10.1016/j.siny.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.12.001)
185. Nagai S, Fujioka K, Minamikawa S, Nozu K, Iijima K. Bilateral Renal Hypoplasia with High β 2-Microglobulinuria in the Neonatal Period. *Kobe J Med Sci* [Internet]. 202[cited 2023 Aug 26];67(1):E34-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8622258/pdf/kobej-67-e34.pdf>
186. Nagaraj C, Li Y, Tang B, Bordag N, Guntur D, Enyedi P, Olschewski H, et al. Potassium Channels in the Transition from Fetal to the Neonatal Pulmonary Circulation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 23];23(9):4681. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106051/> doi: [10.3390/iims23094681](https://doi.org/10.3390/iims23094681)
187. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):120. doi: [10.1186/s12882-017-0539-0](https://doi.org/10.1186/s12882-017-0539-0)
188. Naunova-Timovska S, Jordanova O, Babinkostova Z. Using Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II (SNAPPE II) in Neonates with Acute Kidney Injury. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(21):3559-63. doi: [10.3889/oamjms.2019.762](https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.762)

189. Novychenko S, Zub L, Kovalenko S, Zamorskii I, Roborchuk S, Scrynychuk O. Nephroprotective therapy and renal circulation in patients with diabetic nephropathy. *PharmacologyOnLine*. 2021;2:366-77.
190. Obolonska OYu, Borysova TP, Vakulenko LI, Obolonsky OI. The diagnostic value of urine gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2023;12(4):41-8. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.7 13
191. Özcan B, Kavurt AS, Aydemir Ö, Gençtürk Z, Baş AY, Demirel N. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):105-12. doi: [10.24953/turkiped.2017.02.001](https://doi.org/10.24953/turkiped.2017.02.001)
192. Pantoja-Gómez OC, Realpe S, Cabra-Bautista G, Restrepo JM, Prado OL, Velasco AM, et al. Clinical course of neonatal acute kidney injury: multi-center prospective cohort study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2023 Dec 10];22(1):136. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920800/pdf/12887_2022_Article_3200.pdf doi: [10.1186/s12887-022-03200-w](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03200-w)
193. Park B, Lee JW, Kim HS, Park EA, Cho SJ, Park H. Effects of Prenatal Growth Status on Subsequent Childhood Renal Function Related to High Blood Pressure. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 05];34(25):e174. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597485/pdf/jkms-34-e174.pdf> doi: [10.3346/jkms.2019.34.e174](https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e174)
194. Park S, Lee SM, Park JS, Hong JS, Chin HJ, Na KY, et al. Gestational Estimated Glomerular Filtration Rate and Adverse Maternofetal Outcomes. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(5):1688-98. doi: [10.1159/000494746](https://doi.org/10.1159/000494746)
195. Penton D, Czogalla J, Wengi A, Himmerkus N, Loffing-Cueni D, Carrel M, et al. Extracellular K⁺ rapidly controls NaCl cotransporter phosphorylation in the native distal convoluted tubule by Cl⁻ - dependent and independent mechanisms. *J Physiol*. 2016;594(21):6319-31. doi: [10.1113/JP272504](https://doi.org/10.1113/JP272504)

196. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
197. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:23-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
198. Phillippe M. Telomeres, oxidative stress, and timing for spontaneous term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):148-162. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.024.
199. Phrunza A., Hodovanets Y., Babintseva A., Kovtyuk N., Makarova O. Laboratory Diagnostic Criteria of Renal Impairment in Premature Newborns with Severe Perinatal Pathology. *Proceeding of CBU in Medicine and Pharmacy.* 2020;1:12-7. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.91>
200. Pravia CI, Benny M. Long-term consequences of prematurity. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(12):759-67. doi: 10.3949/ccjm.87a.19108
201. Qu Y, Tang W, Hao M, Chen X. A preliminary study of influences of hydroxyethyl starch combined with ulinastatin on degree of edema in newborns with capillary leak syndrome. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):2626-2634.
202. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res.* 2022;91(1):44-55. doi: [10.1038/s41390-021-01452-3](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01452-3)
203. Raknoo T, Janjindamai W, Sitaruno S, Dissaneevate S, Ratanajamit C. Incidence, risk and risk factors for acute kidney injury associated with the use of intravenous indomethacin in neonatal patent ductus arteriosus: A 16-year retrospective cohort study. *Pharm Pract (Granada).* 2021;19(4):2409. doi: [10.18549/PharmPract.2021.4.2409](https://doi.org/10.18549/PharmPract.2021.4.2409)
204. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, et al. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(10):1765-76. doi: [10.1007/s00467-019-04293-9](https://doi.org/10.1007/s00467-019-04293-9)

205. Reddy KV, Pawale D, Shah M, Mouli D, Murki S. Assessment of Renal Growth and Function in Preterm Infants at Corrected Age of 12-18 Month. *Indian Pediatr.* 2020;57(5):411-414.
206. Restrepo JM, Mondragon MV, Forero-Delgadillo JM, Lasso RE, Zemanate E, Bravo Y, et al. Acute renal failure in children. Multicenter prospective cohort study in medium-complexity intensive care units from the Colombian southeast. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 13];15(8):e0235976. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446789/pdf/pone.0235976.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0235976](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235976)
207. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92-100. doi: [10.1067/mpd.2001.109608](https://doi.org/10.1067/mpd.2001.109608)
208. Rios DR, Rhee CJ, Elizondo L, Brady KM, Rusin CG, Acosta S. Creatinine filtration kinetics in critically ill neonates. *Pediatr Res.* 2021;89(4):952-7. doi: [10.1038/s41390-020-0977-4](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0977-4)
209. Robergs RA, McNulty CR, Minett GM, Holland J, Trajano G. Lactate, not Lactic Acid, is Produced by Cellular Cytosolic Energy Catabolism. *Physiology (Bethesda)*. 2018; 33(1):10-12. doi: [10.1152/physiol.00033.2017](https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2017).
210. Rodan AR. Intracellular chloride: a regulator of transepithelial transport in the distal nephron. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(4):360-7. doi: [10.1097/MNH.0000000000000502](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000502)
211. Rolim ACB, Lambert MA, Borges JPG, Abbas SA, Bordin JO, Junior DML, et al. Blood cells profile in umbilical cord of late preterm and term newborns. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(3):264-74. doi: [10.1590/1984-0462/2019:37:3:00008](https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019:37:3:00008)
212. Romantsik O, Agyemang AA, Sveinsdóttir S, Rutardóttir S, Holmqvist B, Cinthio M, et al. The heme and radical scavenger α 1-microglobulin (A1M) confers early protection of the immature brain following preterm intraventricular hemorrhage. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 15];16(1):122. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554963/pdf/12974_2019_Article_1486.pdf doi: 10.1186/s12974-019-1486-4

213. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58-66. doi: 10.1016/j.siny.2017.01.001
214. Ryan D, Sutherland MR, Flores TJ, Kent AL, Dahlstrom JE, Puelles VG, Bertram JF, McMahon AP, Little MH, Moore L, Black MJ. Development of the Human Fetal Kidney from Mid to Late Gestation in Male and Female Infants. *EBioMedicine.* 2018; 27:275-283. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.016.
215. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. *Br J Haematol.* 2020;188(3):354-66. doi: [10.1111/bjh.16233](https://doi.org/10.1111/bjh.16233)
216. Salem F, Johnson TN, Hodgkinson ABJ, Ogungbenro K, 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;61:159-71. doi: [10.1002/jcph.1725](https://doi.org/10.1002/jcph.1725)
217. Salerno SN, Liao Y, Jackson W, Greenberg RG, McKinzie CJ, McCallister A, et al. Association between Nephrotoxic Drug Combinations and Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2021;228:213-9. doi: [10.1016/j.ipeds.2020.08.035](https://doi.org/10.1016/j.ipeds.2020.08.035)
218. Samanta M, Biswas C, Pal NK, Sarkar S, Goswami A, Hazra A, et al. Performance of SNAPPE-II score in neonatal sepsis: an experience from a tertiary care center. *Turk J Pediatr.* 2020;62(2):191-8. doi: [10.24953/turkiped.2020.02.004](https://doi.org/10.24953/turkiped.2020.02.004)
219. Sánchez-Illana Á, Piñeiro-Ramos JD, Ramos-Garcia V, Ten-Doménech I, Vento M, Kuligowski J. Oxidative stress biomarkers in the preterm infant. *Adv Clin Chem.* 2021;102:127-189. doi: 10.1016/bs.acc.2020.08.011.
220. Sangla A, Kandasamy Y. Effects of prematurity on long-term renal health: a systematic review. *BMJ Open [Internet].* 2021[cited 2023 Aug 29];11(8):e047770. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8351476/pdf/bmiopen-2020-047770.pdf> doi: [10.1136/bmiopen-2020-047770](https://doi.org/10.1136/bmiopen-2020-047770)

221. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696-705. doi: [10.1001/archneur.1976.00500100030012](https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012)
222. Satta E, Alfarone C, De Maio A, Gentile S, Romano C, Polverino M, et al. Kidney and lung in pathology: mechanisms and clinical implications. *Multidiscip Respir Med [Internet]*. 2022[cited 2023 Dec 04];17(2):819. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8791019/pdf/mrm-17-1-819.pdf> doi: [10.4081/mrm.2022.819](https://doi.org/10.4081/mrm.2022.819)
223. Scarpato R, Testi S, Colosimo V, Garcia Crespo C, Micheli C, Azzarà A, Tozzi MG, Ghirri P. Role of oxidative stress, genome damage and DNA methylation as determinants of pathological conditions in the newborn: an overview from conception to early neonatal stage. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;783:108295. doi: [10.1016/j.mrrev.2019.108295](https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108295).
224. Segar JL. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(1):11-9. doi: [10.3233/NPM-190309](https://doi.org/10.3233/NPM-190309)
225. 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. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res*. 2019; (1):79-85. doi: [10.1038/s41390-018-0183-9](https://doi.org/10.1038/s41390-018-0183-9).
226. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):e463-73. doi: [10.1542/peds.2014-3819](https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819).
227. Selewski DT, Gist KM, Nathan AT, Goldstein SL, Boohaker LJ, Akcan-Arikan A, et al. The impact of fluid balance on outcomes in premature neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res*. 2020;87(3):550-7. doi: [10.1038/s41390-019-0579-1](https://doi.org/10.1038/s41390-019-0579-1)

228. Senra JC, Carvalho MA, Rodrigues AS, Krebs VLJ, Gibelli MABC, Francisco RPV, et al. An unfavorable intrauterine environment may determine renal functional capacity in adulthood: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2018[cited 2023 Dec 05];73:e401. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172979/pdf/cln-73-401.pdf> doi: [10.6061/clinics/2018/e401](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e401)
229. Sharifian R, Okamura DM, Denisenko O, Zager RA, Johnson A, Gharib SA, et al. Distinct patterns of transcriptional and epigenetic alterations characterize acute and chronic kidney injury. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 28];8(1):17870. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-35943-x> doi: [10.1038/s41598-018-35943-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35943-x)
230. Simpkins J, Miller S, Shirley DA. Extended Interval Aminoglycoside Treatment for *Klebsiella Pneumoniae* Endocarditis in an Extremely Low Birth Weight Neonate. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(1):85-9. doi: [10.5863/1551-6776-27.1.85](https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.1.85)
231. Singh P, Verma A, Malshe N, Kallimath A, Oak G, Malviya M, Chouthai N, Suryawanshi P. Assessment of systemic circulation using ultrasound Doppler in late onset neonatal sepsis and its clinical correlation: an observational study. *J Ultrasound.* 2023;26(4):851-859. doi: [10.1007/s40477-023-00826-z](https://doi.org/10.1007/s40477-023-00826-z).
232. Skrzypczak W, Dratwa-Chałupnik A, Ożgo M, Boniecka K. Neonatal Proteinuria in Calves-A Quantitative Approach. *Animals (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 19];11(12):3602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8698049/pdf/animals-11-03602.pdf> doi: [10.3390/ani11123602](https://doi.org/10.3390/ani11123602)
233. Sokou R, Tritzali M, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Ioakeimidis G, et al. Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 28];11(11):1955. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8619208/pdf/diagnostics-11-01955.pdf> doi: [10.3390/diagnostics11111955](https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955)

234. Soni H, Peixoto-Neves D, Buddington RK, Adebiyi A. Adenosine A1 receptor-operated calcium entry in renal afferent arterioles is dependent on postnatal maturation of TRPC3 channels. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2017[cited 2023 Dec 21];313(6):F1216-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5814645/> doi: [10.1152/ajprenal.00335.2017](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00335.2017)
235. SooHoo M, Griffin B, Jovanovich A, Soranno DE, Mack E, Patel SS, et al. Acute kidney injury is associated with subsequent infection in neonates after the Norwood procedure: a retrospective chart review. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(7):1235-42. doi: [10.1007/s00467-018-3907-5](https://doi.org/10.1007/s00467-018-3907-5)
236. Spaggiari E, Faure G, Dreux S, Czerkiewicz I, Stirnemann JJ, Guimiot F, et al. Sequential fetal serum β 2-microglobulin to predict postnatal renal function in bilateral or low urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(5):617-22. doi: [10.1002/uog.15968](https://doi.org/10.1002/uog.15968)
237. Sridharan K, Al Jufairi M, Al Segai O, Al Ansari E, Hashem Ahmed H, et al. Biomarkers in neonates receiving potential nephrotoxic drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(22):7078-88. doi: [10.26355/eurrev_202111_27260](https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27260)
238. Starr MC, Boohaker L, Eldredge LC, Menon S, Griffin R, Mayock D, et al. Acute Kidney Injury is Associated with Poor Lung Outcomes in Infants Born \geq 32 Weeks of Gestational Age. *Am J Perinatol*. 2020;37(2):231-40. doi: [10.1055/s-0039-1698836](https://doi.org/10.1055/s-0039-1698836)
239. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):228-35. doi: [10.1097/mop.0000000000000607](https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000607)
240. Starr MC, Kula A, Lieberman J, Menon S, Perkins AJ, Lam T, et al. (2020). The impact of increased awareness of acute kidney injury in the Neonatal Intensive Care Unit on acute kidney injury incidence and reporting: results of a

- retrospective cohort study. *J Perinatol*. 2020;40(9):1301-7. doi: [10.1038/s41372-020-0725-y](https://doi.org/10.1038/s41372-020-0725-y)
241. Staub E. Current and potential methods to assess kidney structure and morphology in term and preterm neonates. *Anat Rec (Hoboken)*. 2023. doi: [10.1002/ar.25195](https://doi.org/10.1002/ar.25195).
242. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011[cited 2023 Sep 21];2011(12):CD001454. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055205/pdf/CD001454.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd001454.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd001454.pub3)
243. Stoops C, Sims B, Griffin R, Askenazi DJ. Neonatal Acute Kidney Injury and the Risk of Intraventricular Hemorrhage in the Very Low Birth Weight Infant. *Neonatology*. 2016;110(4):307-12. doi: [10.1159/000445931](https://doi.org/10.1159/000445931)
244. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2019;215:223-8. doi: [10.1016/j.ipeds.2019.08.046](https://doi.org/10.1016/j.ipeds.2019.08.046)
245. Sun S, Li H, Chen J, Qian Q. Lactic Acid: No Longer an Inert and End-Product of Glycolysis. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32(6):453-463. doi: [10.1152/physiol.00016.2017](https://doi.org/10.1152/physiol.00016.2017).
246. Surmiak P, Wojnarowicz O, Szymkowiak M. Malondialdehyde and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Markers of Oxidative Stress in Small for Gestational Age Newborns from Hypertensive and Preeclamptic Pregnancies. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9246233. doi: [10.1155/2022/9246233](https://doi.org/10.1155/2022/9246233)
247. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin Jof Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554-61. doi: [10.2215/CJN.01900214](https://doi.org/10.2215/CJN.01900214)

248. Tabel Y, Oncül M, Elmas AT, Güngör S. Evaluation of renal functions in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(4):310-4. doi: 10.1002/jcla.21686
249. Thomson L, Elleri D, Bond S, Howlett J, Dunger DB, Beardsall K. Targeting glucose control in preterm infants: pilot studies of continuous glucose monitoring. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 28];104(4):F353-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764251/pdf/fetalneonatal-2018-314814.pdf> doi: [10.1136/archdischild-2018-314814](https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314814)
250. Timovska SN, Cekovska S, Tosheska-Trajkovska K. Acute Kidney Injury in Newborns. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015;36(3):83-9. doi: [10.1515/prilozi-2015-0082](https://doi.org/10.1515/prilozi-2015-0082)
251. Tipple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. *Clin Perinatol.* 2019; 46(3):435-447. doi: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
252. Tomsa AM, Alexa AL, Junie ML, Rachisan AL, Ciumarnean L. Oxidative stress as a potential target in acute kidney injury. *Peer.* 2019; 13:7:e8046. doi: 10.7717/peerj.8046.
253. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, Nuñez-Ramiro A, Kuligowski J, Cháfer-Pericás C, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674-81. doi: [10.1016/j.redox.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011)
254. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(2):213-20. doi: [10.1007/s00467-018-4128-7](https://doi.org/10.1007/s00467-018-4128-7)
255. Uemura O, Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M, et al. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):953-60. doi: [10.1007/s00467-020-04791-1](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04791-1)

256. Ustun N, Ovali F. Risk Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Medeni Med J*. 2021;36(3):193-200. doi: 10.5222/MMJ.2021.22687
257. Vaewpanich J, Akcan-Arikan A, Coss-Bu JA, Kennedy CE, Starke JR, Thammasitboon S. Fluid Overload and Kidney Injury Score as a Predictor for Ventilator-Associated Events. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 23];7:204. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6538930/pdf/fped-07-00204.pdf> doi: [10.3389/fped.2019.00204](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00204)
258. van Donge T, Allegaert K, Gotta V, Smits A, Levtchenko E, Mekahli D, et al. Characterizing dynamics of serum creatinine and creatinine clearance in extremely low birth weight neonates during the first 6 weeks of life. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):649-59. doi: [10.1007/s00467-020-04749-3](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04749-3)
259. van Donge T, Allegaert K, Pfister M, Smits A, van den Anker J. Creatinine Trends to Detect Ibuprofen-Related Maturation Adverse Drug Events in Neonatal Life: A Simulation Study for the ELBW Newborn. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2023 Sep 10];11:610294. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868337/pdf/fphar-11-610294.pdf> doi: [10.3389/fphar.2020.610294](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.610294)
260. Webb TN. Detection of Acute Kidney Injury in Neonates after Cardiopulmonary Bypass. *Nephron*. 2022;146(3):282-5. doi: [10.1159/000522316](https://doi.org/10.1159/000522316)
261. World Health Organization. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information [Internet]. Geneva: WHO; 2019[cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://icd.who.int/en>
262. Wright RJ. Preterm Birth Enhances Ambient Pollution Toxicity: Oxidative Stress and Placental Function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):10-12. doi: [10.1164/rccm.202110-2338ED](https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2338ED).
263. Wu PL, Lee WT, Lee PL, Chen HL. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very-

- low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):108-13. doi: [10.1016/j.pedneo.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.06.005)
264. Xiao G, Xiao S, Wang Y, Shuai C, Nie C. Continuous Renal Replacement Therapy Guided by Bedside Ultrasound in an Extremely Low Birth Weight Infant. *Indian J Pediatr.* 2024. doi: [10.1007/s12098-023-05015-8](https://doi.org/10.1007/s12098-023-05015-8).
265. Yamane T. Cellular Basis of Embryonic Hematopoiesis and Its Implications in Prenatal Erythropoiesis. *Int J Mol Sci [Internet].* 2020[cited 2023 Aug 28];21(24):9346. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763178/pdf/ijms-21-09346.pdf> doi: [10.3390/ijms21249346](https://doi.org/10.3390/ijms21249346)
266. Yang C, Liu Z, Tian M, Xu P, Li B, Yang Q, et al. Relationship Between Serum Albumin Levels and Infections in Newborn Late Preterm Infants. *Med Sci Monit.* 2016;22:92-8. doi: [10.12659/MSM.895435](https://doi.org/10.12659/MSM.895435)
267. Yang HY, Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Chen JY, Chang YJ, et al. Neurodevelopment of preterm infants with glucose and sodium abnormalities. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(6):647-54. doi: [10.1016/j.pedneo.2021.06.008](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.06.008)
268. Yang LF, Ding JC et al. Continuous renal replacement therapy rescued life-threatening capillary leak syndrome in an extremely-low-birth-weight premature: a case report. *Italian journal of pediatrics/* 2021; 47(1). doi: [10.1186/s13052-021-01067-8](https://doi.org/10.1186/s13052-021-01067-8)
269. 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 [Internet].* 2017[cited 2023 Oct 09];31(5):e22070. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817137/pdf/JCLA-31-e22070.pdf> doi: [10.1002/jcla.22070](https://doi.org/10.1002/jcla.22070)
270. Zhang C, Cao J, Xu M, Wu D, Li W, Chang Y. The role of neutrophils in chorioamnionitis. *Front Immunol [Internet].* 2023[cited 2023 Oct 14];14:1198831. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10354368/pdf/fimmu-14-1198831.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1198831](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198831)

271. Zhang Y, Zhang B, Wang D, Shi W, Zheng A. Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. *Med Princ Pract.* 2020;29(3):285-91. doi: [10.1159/000503555](https://doi.org/10.1159/000503555)

Додаток А

Дизайн дослідження



Додаток Б

Шкала гострої фізіології новонароджених

(Score for Neonatal Acute Physiology, SNAP) [104, 182,188, 191, 2018]

Показники	1 бал	3 бали	5 балів
Артеріальний тиск (середній, мм рт. ст.)	66-80	81-100	>100
Підвищений	30-35	20-29	<20
Знижений			
ЧСС за хвилину: Тахікардія	180-200	201-250	>250
Брадикардія	80-90	40-79	<40
Частота дихання за хвилину	60-100	>100	...
Температура тіла (°C)	35-35,5	33,3-34,9	<33,3
Парціальний тиск O ₂ в артеріальній крові (мм рт.ст.)	50-65	30-50	<30
Співвідношення PO ₂ /FiO ₂	2,5-3,5	0,3-2,49	<0,3
Індекс оксигенації	0,07-0,2	0,21-0,4	>0,4
Гематокрит (%): Підвищений	66-70	>70	
Знижений	30-35	20-29	<20
Кількість лейкоцитів (x1000)	2,0-5,0	<2,0	...
Лейкоцитарний індекс	>0,21
Абсолютна кількість нейтрофілів	500-999	<500	...
Кількість тромбоцитів (x1000)	30-100	0-29	...
Сечовина (ммоль/л)	14,28-28,56	>28,56	...
Креатинін (мкмоль/л)	106,08-212,16	221-353,6	>353,6
Сечовиділення (мл/кг/год.)	0,5-0,9	0,1-0,49	<0,1
Непрямий білірубін (мкмоль/л):			
Маса дитини > 2 кг	256-341	>341	...
Маса дитини < 2 кг	85-171	>171	...
Прямий білірубін (мкмоль/л)	>34,2		
Вміст натрію у крові (ммоль/л):			
Підвищений	150-160	161-180	...
Знижений	120-130	<120	...
Вміст калію у крові (ммоль/л):			
Підвищений	6,6-7,5	7,6-9,0	>9,0
Знижений	2,0-2,9	<2,0	...
Вміст кальцію у крові (ммоль/л):			
Підвищений	>1,4
Знижений	0,8-1,0	<1,25	...
Вміст загального кальцію у крові (ммоль/л): Підвищений	>2,994
Знижений	1,25-1,72	<1,25	...

Вміст глюкози в крові (ммоль/л): Підвищений Знижений	7,5-12,5 1,5-2,0	>12,5 <1,5
Вміст бікарбонатів сироватки крові (ммоль/л): Підвищений Знижений	>33 11-15	... <10
РН крові	7,20-7,30	7,1-7,19	<7,1
Судоми	Поодинокі	Численні	...
Апноє	Є відповідь на стимуляцію	Немає відповіді	Повне
Кров у випорожненнях	Тест позитивний

Шкала гострої фізіології новонароджених з перинатальним розширенням

(Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, SNAP-PE)

Показник	Значення	Бали
Шкала SNAP у перші 24 години поступлення у ВІТН		Оцінка за шкалою SNAP
Маса при народженні	<749 грам	30
	750-999 грам	10
	≥1000 грам	0
Шкала Апгар на п'ятій хвилині життя	<7	10
	≥7	0
Мала маса тіла до гестаційного віку	<5%	5
	>5%	0

Додаток В

Шкала оцінки поліорганної дисфункції

(Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, NEOMOD) [70, 233]

Система органів	Доба
ЦНС: Крововилив в речовину мозку, розвиток гідроцефалії, лейкомаляція або атрофія – 2 бали Крововилив в один чи обидва бокових шлуночки -1 бал Лише СЕК – 0 балів	1 2 3
Гемостаз: Тромбоцити $< 30 \times 10^9/\text{л}$ – 2 бали Тромбоцити $30 - 100 \times 10^9/\text{л}$ – 1 бал Тромбоцити $> 100 \times 10^9/\text{л}$ – 0 балів	1 2 3
Дихальна система: ШВЛ – 2 бали Необхідність підтримки ППТ в ДШ чи $\text{FiO}_2 > 0,21$ (для підтримки сатурації 88 -95%) – 1 бал Самостійне дихання – 0 балів	1 2 3
ШКТ: Признаки ВНЕКу чи перфорації кишківника – 2 бали Повне ПЕХ -1 бал ЕХ чи поєднання ЕХ+ПЕХ – 0 балів	1 2 3
Серцево- судинна система: Артеріальна гіпотензія, що зберігається незважаючи на проведену медикаментозну терапію – 2 бали Нормалізація АТ на фоні інотропної підтримки – 1 бал Показники АТ в межах норми – 0 балів	1 2 3
Сечовидільна система: Діурез менше 0,2 мл/кг/год , перитонеальний діаліз, гемодіаліз або гемосорбція – 2 бали Діурез 0,2 -1,0 мл/кг/год – 1 бал Діурез більше 1 мл/кг/год – 0 балів	1 2 3
Кислотно-основний стан: Дефіцит основ > 15 мекв/л – 2 бали Дефіцит основ в межах 15 мекв/л – 1 бал Дефіцит основ < 15 мекв/л – 0 балів	1 2 3

Додаток Г

**Шкала неонатальних терапевтичних втручань
(Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [263]**

Показник	Бали
<u>Респіраторна система:</u>	
Додатковий кисень (1)	1
Використання сурфактанту	1
Нагляд за трахеостоמוю (2)	1
Встановлення трахеостоми (2)	2
Використання СДППТ у дихальних шляхах (1)	2
Ендотрахеальна інтубація	3
ШВЛ (1)	4
ШВЛ з мязевою релаксацією (1)	4
Високочастотна вентиляція (1)	4
Екстракорпоральна мембранна оксигенація	4
<u>Кардіоваскулярна система:</u>	
Введення індометацину	1
Навантаження об'ємом/болусне введення розчинів (менше 15 мл/кг)(3)	1 2
Використання вазопресорів (1 препарат) (4)	3
Навантаження об'ємом (більше 15 мл/кг) (3)	3
Використання вазопресорів (більше 1 препарату) (4)	3
Резервний пейсмекер (5)	4
Функціонуючий пейсмекер (5)	4
Кардіопульмонарна реанімація	
<u>Медикаментозна терапія:</u>	
Антибіотики (≤ 2 препаратів) (6)	1
Діуретики ентерально (7)	1
Стероїди (постнатально)	1
Антиконвульсанти	1
Амінофілін	1
Інші позапланові медикаменти	1
Антибіотики (>2 препаратів) (6)	2
Діуретики парентерально (7)	2
Лікування метаболічного ацидозу	3
Калійзв'язуючі розчини	3
<u>Моніторинг:</u>	
Часте визначення стану вітальних функцій	1
Кардіореспіраторний моніторинг	1
Венесекція (5-10 проб крові) (8)	1
Термоконтроль навколишнього середовища	1
Неінвазивний моніторинг оксигенотерапії	1
Моніторинг артеріального тиску	1

Моніторинг центрального венозного тиску	1
Сечовий катетер	1
Кількісний контроль	1
Активна венесекція (більше 10 заборів крові) (8)	2
<u>Метаболізм/живлення:</u>	
Зондове живлення	1
в/в жирові емульсії	1
в/в амінокислотні розчини	1
Фототерапія	1
Інсулін	2
Концентровані розчини калію	3
<u>Трансфузія:</u>	
в/в імуноглобулін	1
Еритроцитарна маса (менше 15 мл/кг) (9)	2
Часткова обмінна трансфузія	2
Еритроцитарна маса (більше 15 мл/кг) (9)	3
Тромбомаса	3
Лейкомаса	3
Повторна обмінна трансфузія	3
<u>Процедури:</u>	
Транспорт пацієнта	2
Дренаж грудної клітини (11)	2
Мале оперативне втручання (12)	2
Декілька дренажів у грудній клітині (11)	3
Торакоцентез	3
Велике оперативне втручання (12)	4
Перикардіоцентез (13)	4
Перикардіальний дренаж (13)	4
Діаліз	4
<u>Судинний доступ:</u>	
Периферичний венозний катетер	1
Артеріальна лінія	2
Центральний венозний катетер	2

Додаток Д

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених (м. Чернівці, 2017).

Бабінцева А. Г., Фрунза А.В. Фактори ризику гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з перинатальною патологією.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

2. V Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Чернівці, 2018).

Фрунза А.В. Патофізіологічні механізми гострої ниркової недостатності у передчасно народжених дітей.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

3. Конференція молодих вчених «Перинатальна медицина» (за підтримки ВГО «Асоціація неонатологів України» (Київ, 2018).

Фрунза А.В. Епідеміологія та патофізіологічні механізми гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей при перинатальній патології.

Форма участі – виступ на секційному засіданні (онлайн).

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 2019).

Фрунза А.В. Аналіз факторів ризику щодо гострого пошкодження нирок у недоношених новонароджених з перинатальною патологією.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

5. VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених (Чернівці, 2019).

Фрунза А.В. Гостре пошкодження нирок серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених: стан проблеми на сьогодні.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (Полтава, 2019).

Бабінцева А.Г., Годованець Ю.Д., Фрунза А.В. Медикаментозно індукована нефропатія у новонароджених дітей: причини, механізми розвитку та шляхи попередження.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

7. VII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених (Чернівці, 2020).

Фрунза А.В. Предиктори формування гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей: особливості перебігу гестаційного періоду та структура екстрагенітальної патології у матерів.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

8. XXII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Одеса, 2020).

Фрунза А.В. Зміни екскреції уринарного альфа-1-мікроглобуліну та бета-2-мікроглобуліну у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією: діагностичне та прогностичне значення.

Форма участі – постерна доповідь.

9. Live online Congress of joint European Neonatal Societies (Madrid, Spain, 2021).

Babintseva A., Frunza A. Correlation between urinary markers of kidney injury in critically ill preterm newborns.

Форма участі – постерна доповідь.

- 10.I Науково-практична конференція з міжнародною участю «Охматдитівські читання» (Київ, 2021).

Бабінцева А.Г., Годованець Ю.Д., Фрунза А.В. Медикаментозно індуковане пошкодження нирок у новонароджених: літературні дані та результати власних досліджень.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

- 11.I Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (Львів, 2021).

Фрунза А.В. Менеджмент гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: сучасні стратегії.

Форма участі – постерна доповідь.

12. Науково-практична конференція з міжнародною участю III Полтавські Перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби», присвячена 100-річчю Полтавського державного медичного університету (Полтава, 2021).

Фрунза А.В. Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: клінічна характеристика, фактори ризику та перспективи лабораторної діагностики.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

13. Міжнародна науково-практична конференція «Педіатричні здобутки сьогодення», присвячена присвяченій 130-річчю кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ (Харків, 2022).

Фрунза А.В. Порівняльна характеристика факторів ризику гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості.

Форма участі – постерна доповідь.

14. Підсумкова 103-а науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2022).

Фрунза А.В. Роль уринарного β 2-мікроглобуліну у прогнозуванні тубулярного пошкодження у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

15. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медична симуляція – погляд у майбутнє (впровадження інноваційних технологій у вищу медичну освіту України) (Чернівці, 2022).

Бабінцева АГ, Годованець ЮД, Годованець ОС, Фрунза АВ. Стратегія безперервного професійного розвитку медичного персоналу неонатальних та

педіатричних відділень інтенсивної терапії за допомогою симуляційного навчання.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

16. Науково-практична конференція з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості», присвячена 10-річчю роботи Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скляфосовського Полтавської обласної ради» (Полтава, 2022).

Фрунза А.В. Сучасні аспекти доклінічної діагностики гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

17. Науково-практична конференція «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті Б.Я. Резніка (Резніковські читання) (Одеса, 2022).

Фрунза А.В. Вплив постнатальних факторів ризику на розвиток важкої дисфункції нирок у передчасно народжених дітей 32-36 тижнів.

Форма участі – постерна доповідь.

18. 104-а підсумкова Науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2023).

Frunza A.V. Prognostic value of plasma cystatin c as an early biomarker of severe renal dysfunction in critically ill premature infants.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

19. Науково-практична конференція з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (Полтава, 2023).

Фрунза А.В. Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: клінічна характеристика, фактори ризику та перспективи лабораторної діагностики.

Форма участі – постерна доповідь.

20.5th Launch, Lung Ultrasound in neonates and children (Milano, Italy, 2023).

Babintseva A, Hodovanets Yu, Frunza A, Petrov V. Neonatal meconium aspiration: how lung ultrasound can help neonatologist?

Форма участі – постерна доповідь.

21.105-а Науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2024).

Frunza A.V. The role of urinary alfa-1-microglobuline in predicting of renal dysfunction in preterm newborns.

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

Додаток Е

СПИСОК ПРАЦЬ, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ
ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Babintseva A., Agafonova L., Koshurba I., **Frunza A.**, Bevcyk A. Neonatal acute kidney injury: predictive and diagnostic value of urinary protein biomarkers. *Buletin de Perinatologie*. 2017;4:45-50. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7924987>
2. **Фрунза А.В.** Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: перинатальні чинники ризику. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(2):45-52. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.7>
3. **Phrunza A.**, Hodovanets Y., Babintseva A., Kovtyuk N., Makarova O. Laboratory Diagnostic Criteria of Renal Impairment in Premature Newborns with Severe Perinatal Pathology. *Proceeding of CBU in Medicine and Pharmacy*. 2020;1:12-7. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.91>
4. Годованець Ю.Д, **Фрунза А.В.** Перспективні уринарні біомаркери з огляду на патогенетичні механізми гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;11(3):27–33. doi: [10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4)
5. Hodovanets, Y., **Frunza, A.** Predictive factors and clinical features of urinary tract dysfunction in preterm infants. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 2023; 13(4): 40–48. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5
6. **Frunza A.**, Hodovanets Yu. Renal dysfunction in preterm infants with perinatal pathology: risk factors, sensitivity and specificity of laboratory markers of damage. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 2024; 1(4): 30–40. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.5>

**НАУКОВІ ПРАЦІ, ЩО ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

7. Babintseva A., Hodovanets Y., Agafonova L., **Phrunza A.** Neonatal acute kidney injury and oxidative stress. In: Proceedings of the 13th International Workshop on Neonatology; 2017 Oct 25-28; Cagliari. Italy. J Pediatr Neonat Individual Med. 2017;6(2):e060234.
8. Babintseva A., Hodovanets Yu., **Phrunza A.** Serum Cystatin C, α 1-microglobulin and β 2-microglobulin as markers to detect neonatal acute kidney injury. Modern Molecular-Biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine. 2018;2(2):55-7.
9. **Фрунза А.В.** Проблема гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: актуальність, епідеміологія та основні патогенетичні ланки. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні; 2019 Гру 21-22; Влоцлавек, Республіка Польща. Влоцлавек; 2019, с. 81-82.
10. **Фрунза А.В.** Аналіз факторів ризику щодо гострого пошкодження нирок у недоношених новонароджених з перинатальною патологією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 192-5.
11. **Фрунза А.В.** Гостре пошкодження нирок серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених: стан проблеми на сьогодні. Матеріали VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Кві 02-05; Чернівці. BIMCO Journal. 2019;2019:261.
12. Babintseva A., **Frunza A.** Diagnostic and predictive value of renal resistive index in case of neonatal Acute Kidney Injury. В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Кві 09-11; Львів. Львів; 2019, с. 40-1.

- 13.Фрунза А.В.** Сучасні діагностичні маркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019, с. 59-60.
- 14.Фрунза А.В.** Особливості постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей. In: Proceedings of the International Scientific Conference Medicine under the modern conditions of integration development of European countries; 2019 May 10-11; Lublin, Poland. Lublin; 2019, p. 202-3.
- 15.Фрунза А.В.** Предиктори формування гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей: особливості перебігу гестаційного періоду та структура екстрагенітальної патології у матерів. Матеріали VII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Кві 04-06; Чернівці. ВІМСО Journal. 2020;2020:243.
- 16.Фрунза А.В.** Менеджмент гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: сучасні стратегії. В: Матеріали I наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти; 2021 Жов 19-20; Львів. Львів; 2021, с. 35-6.
- 17.Фрунза А.В.** Роль уринарного β 2-мікроглобуліну у прогнозуванні тубулярного пошкодження у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 300-1.
- 18.Фрунза А.В.** Порівняльна характеристика факторів ризику гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Педіатричні здобутки сьогодення, присвяченої 130-

річчю кафедри педіатрії в м. Харкові; 2022 Січ 13–14; Харків. Харків; 2022, с. 92-3.

- 19. Frunza A.V.** Prognostic value of plasma cystatin c as an early biomarker of severe renal dysfunction in critically ill premature infants. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 281-2.
- 20. Фрунза А.В.** Класичні та новітні біомаркери гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: прогностична та діагностична цінність. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених BIMCO 2023; 2023 Кві 04-08; Чернівці.
- 21. Frunza A.V.** The role of urinary alfa-1-microglobuline in predicting of renal dysfunction in preterm newborns. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 290-1.
- 22. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г., Дроник Т.А., Лопашук Н.І., Фрунза А.В.** Система вільно радикального окиснення та антиоксидантного захисту організму у новонароджених дітей за умов пологового стресу. In: Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine. Lublin: Izdevnieciba Baltija Publishing; 2017, p. 48-65.
- 23. Isa M.A., Frunza A., Babintseva A.** Renal impairment in critically ill premature newborns. 15th YES Meeting-2020. Porto Biomedical Journal. 2021;6(1):9-10.

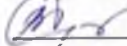
СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

- 24. Годованець ЮД, Фрунза АВ, винахідники;** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,

патентовласник. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Патент України № 139574. 2020 Січ 10.

25. Годованець ЮД, Фрунза АВ. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2.

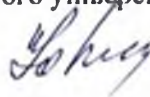
26. Годованець ЮД, **Фрунза АВ**. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстраційний № 153/6/19. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету, доцент
 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 « 23 » 04 _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Автори:** Годованець ЮД, Фрунза АВ.
4. **Джерело інформації:** Годованець ЮД, Фрунза АВ. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2.
5. **Впроваджено:** в освітній процес кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету при читанні лекцій та практичних занять циклів спеціалізації та тематичного удосконалення лікарів з фаху «Неонатологія».
6. **Термін впровадження:** 2023-2024 н.р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації:** подані матеріали мають теоретичне та практичне значення для підвищення ефективності медичної допомоги новонародженим з важкими формами перинатальної патології.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в освітній процес в системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів. Використання даного матеріалу дозволить поглибити знання щодо основних аспектів надання допомоги передчасно народженим дітям у критичному стані, які мають реальну дисфункцію за умов перинатальної патології.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, протокол № 13 від 27.03.2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини
 Буковинського державного медичного університету
 д. мед. наук, професор



Юрій НЕЧИТАЙЛО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора КНП
«Чернівецький обласний
перинатальний центр»

Василь РИНЖУК
« 15 » 09 2021 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.

2. Автор впровадження: д.м.н., професор Годованець Ю.Д., аспірант Фрунза А.В., кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.

3. Джерела інформації: Годованець Ю.Д., Фрунза А.В. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Ресстр нововведень 2020 №153/6/19 (стор. 139)

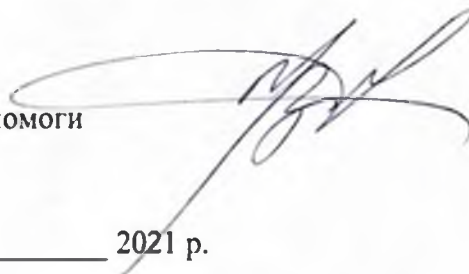
4. Де і коли впроваджено: КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», відділення інтенсивної терапії новонароджених.

5. Результат впровадження: Покращення ранньої діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей, що дозволило провести відповідну корекцію інтенсивної терапії при перинатальній патології.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень впроваджені у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «ЧОПЦ» засвідчили, що ефективність впровадження нововведення відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Медичний директор
з неонатологічної допомоги



Ілля КОШУРБА

« 15 » 09 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.

2. Автор впровадження: д.м.н., професор Годованець Ю.Д., аспірант Фрунза А.В., кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.

3. Джерела інформації: Годованець Ю.Д., Фрунза А.В. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстр нововведень 2020 №153/6/19 (стор. 139)

4. Де і коли впроваджено: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, відділення інтенсивної терапії новонароджених.

5. Результат впровадження: Покращення ранньої діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей, що дозволило провести відповідну корекцію інтенсивної терапії при перинатальній патології.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «ЧОПЦ» ЧОР засвідчили, що ефективність впровадження нововведення відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

« 5 » « 09 » 2021 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач відділення інтенсивної терапії
новонароджених КНП «МКПБ №2» ЧМР

Павло МАРАНДЮК

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Керівник підприємства, в якому
проведено впровадження
"06" 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: *Введення способу доставки окремих лікарських засобів у перуанське підприємство з метою зменшення витрат на лікування.*
2. Ким запропонований: *Відділом державних закупівель, кафедра медичної освіти та перинатального менеджменту, м. Київ, пл. Десятого, 2; Работнича Ю. О., Фрунзе О. В.*
3. Джерело інформації: *Відділом державних закупівель на адресу мороз № 155744 Харків, пл. Шевченка 36/48 (2006-01) 01/493 Раб. Д. С. Сторожук з метою зменшення витрат на лікування окремих лікарських засобів з метою зменшення витрат на лікування.*
4. Де і коли впроваджено: *Закарпатська обласна лікарня ім. І. П. Палади*

5. Загальна кількість спостережень: *18 осіб середня група*

6. Результати й ефективність застосування методу

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
<i>Введення способу доставки окремих лікарських засобів з метою зменшення витрат</i>	<i>100,0%</i>	<i>68,90%</i>

7. зауваження та пропозиції: *німає*

"06" 02 2020 р.

Відповідальний за впровадження *Коснаболюк*

Коснаболюк В.І. посада
підпис, ПІБ