

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2
УДК: 616.61-008.6-036.1:616.12-007.2]-07-053.32

Т.П. Борисова¹, О.Ю. Оболонська¹,
Д.М. Сурков²

ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК
У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ
З ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩОЮ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»¹,
КП «Дніпропетровська Обласна дитяча клінічна
лікарня ДОР»²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Вступ. Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП) приводить до феномену «обкрадання» великого кола кровообігу і гіперперфузії нирок, що може сприяти розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН).

Мета дослідження. Оцінити частоту та тяжкість ГПН за критеріями неонатальної модифікації KDIGO у недоношених новонароджених з ГЗВАП.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 74 недоношених дітей (гестаційний вік 29-36 тижнів), які знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. Тривалість спостереження - десять діб з першої доби життя. Пацієнти були розподілені на три групи залежно від наявності відкритої артеріальної протоки та її гемодинамічної значущості: I група - 40 дітей з ГЗВАП, II група - 17 дітей з відкритою артеріальною протокою (ВАП) без гемодинамічних розладів, III група - 17 дітей з закритою артеріальною протокою. Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених здійснювалось за загальноприйнятою методикою. При ГЗВАП для закриття артеріальної протоки використовували 32 недоношеним ібупрофен, 8 - рестриктивну інфузійну терапію.

Ехокардіографія з доплерометрією виконувалася на 5-11 години життя і далі щодня для визначення ВАП, її розміру та гемодинамічної значущості. Діагностика та стратифікація ступеня тяжкості ГПН проводились за критеріями неонатальної модифікації KDIGO, для чого вивчались концентрація сироваткового креатиніну на першу, третю, п'яту, сьому, десяту добу та рівень діурезу кожні 6-12 годин.

Результати дослідження. ГПН на третю добу життя діагностовано у 52,5 % дітей з ГЗВАП, що в 2,2 рази частіше, ніж у дітей з ВАП без гемодинамічної значущості ($p < 0,05$) і в 4,4 рази частіше, ніж з закритою артеріальною протокою ($p < 0,007$). На п'яту добу життя ГПН виявлено ще у двох дітей і загальна кількість їх збільшилася до 57,5%. На сьому та десяту добу життя ГПН у дітей з ГЗВАП зустрічалося частіше, ніж у дітей з закритою протокою (50,0 % проти 11,8 %, $p < 0,008$, та 29,4 % проти 0 %, $p < 0,02$, відповідно).

Аналіз тяжкості ГПН показав вплив ГЗВАП на даний показник. Наявність ГЗВАП була фактором, який привів до розвитку II стадії ГПН на третю та п'яту добу життя. Крім того, на тлі ГЗВАП частота III стадії ГПН зросла протягом чотирьох діб в 2,7 рази, при тому, що відсоток I-II стадії ГПН знизився в півтора рази.

Частота і тяжкість ГПН у дітей з ГЗВАП залежали від розміру артеріальної протоки. При ВАП діаметром до 2 мм на третю та п'яту добу життя відзначено у кожного п'ятого пацієнта лише I стадія ГПН, а на десяту добу життя - тільки у одного пацієнта. Між тим, у переважній кількості дітей з діаметром ВАП більше 2 мм діагностовано ГПН на третю, п'яту і сьому добу, лише на десяту добу життя кількість таких пацієнтів зменшилась в 1,3 рази. Але питома вага важкого ступеня ГПН практично не змінилась - II-III стадії ГПН на десяту добу спостерігалися в кожній другій дитині з великим діаметром ВАП.

Рівень сироваткового креатиніну на третю та десяту добу прямо залежав від розміру ВАП на першу добу ($\rho = 0,493$, $p < 0,001$ і $\rho = 0,432$, $p < 0,002$, відповідно). При ГЗВАП дана залежність була більш вираженою ($\rho = 0,732$, $p < 0,001$ і $\rho = 0,731$, $p < 0,001$, відповідно), ніж у групі з ВАП без гемодинамічної значущості ($\rho = 0,285$, $p > 0,05$ і $\rho = 0,324$, $p > 0,05$, відповідно). Концентрація сироваткового креатиніну напряму корелювала з добою закриття ВАП. Аналіз зв'язку швидкості закриття ВАП і наявності ГПН у групі ГЗВАП показав, що у разі пізнього закриття артеріальної протоки (на 3-5 добу життя) пошкодженням нирок страждали 16 (94,1 %) недоношених проти 1 (5,9 %) випадку серед дітей, у котрих протока закрилася у перші дві доби (OR = 36,57; CI: 4,02-332,34; $p < 0,001$). Встановлений також тісний кореляційний зв'язок швидкості закриття ВАП і максимальної стадії ГПН ($\rho = 0,700$, $p < 0,001$).

Висновки. ГЗВАП сприяє розвитку ГПН у недоношених новонароджених. Діаметр та швидкість закриття артеріальної протоки визначають частоту, ступінь тяжкості ГПН у недоношених з ГЗВАП. Необхідні додаткові дослідження з метою ранньої діагностики ГПН у передчасно народжених дітей з ГЗВАП.

Ключові слова: недоношені діти; гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока; гостре пошкодження нирок.

Вступ. Гостре пошкодження нирок (ГПН) є поширеним і потенційно небезпечним ускладненням у новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Новонароджені із ГПН мають більш високу смертність і тривалість перебування в лікарні. За даними мультицентрового дослідження частота ГПН у новонароджених складає 29,9 % [1]. Встановлена залежність частоти ГПН від гестаційного віку: 48% при 22-29 тижнях гестації, 18% - 29-35 тижнях, 37% - \geq 36 тижнів [1].

Розвиток ГПН у новонароджених дітей у більшості випадків обумовлений критичним станом та є одним з проявів поліорганної недостатності [2]. Тяжка перинатальна патологія на першому тижні життя, а також медикаментозне навантаження – найчастіші фактори ризику ГПН у новонароджених [3-7]. Обмежена кількість досліджень присвячена впливу гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки (ГЗВАП) на розвиток ГПН у недоношених [8-12]. Між тим, шунтування крові в протоці зліва-направо при ГЗВАП сприяє надлишковій циркуляції крові в легенях і розвитку феномену «обкрадання» великого кола кровообігу, що приводить до гіперперфузії органів, в тому числі і нирок, наслідком якої може бути ГПН.

Мета дослідження

Оцінити частоту та тяжкість гострого пошкодження нирок за критеріями неонатальної модифікації KDIGO у недоношених новонароджених з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою.

Матеріали і методи дослідження

Когортне, проспективне дослідження проводилось в 2018-2019 роках на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» та було схвалено комісією з медичної етики лікарні.

Критерії включення: недоношені новонароджені в терміні гестації 29-36 тижнів з ГЗВАП, відкритою артеріальною протокою (ВАП), закритою артеріальною протокою, підписана інформована згода батьків на участь в дослідженні.

Критерії виключення: вроджені вади розвитку, внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ступеня, сепсис новонароджених, важка асфіксія в пологах, захворювання шкіри, затримка внутрішньоутробного розвитку.

Обстежено 74 недоношених дитини, які надійшли під спостереження в першу добу життя. Пацієнти були розділені на три групи в залежності від наявності ВАП та її гемодинамічної значущості: I група - 40 дітей з ГЗВАП, II група - 17 дітей з ВАП без гемодинамічних розладів, III група - 17 дітей з закритою артеріальною протокою. Вибули з дослідження 8 дітей у зв'язку з розвитком критеріїв виключення: внутрішньошлуночковий крововилив III-IV ступеня (4), сепсис новонароджених (4).

Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених здійснювалось за загальноприйнятою методикою [13, 14]. При ГЗВАП для закриття артеріальної протоки використовували 32 недоношеним ібупрофен, 8 - рестриктивну ін-

фузійну терапію [15].

Ехокардіографія з доплерометрією за допомогою ширококутового мікроконвексного датчика з частотою 5-8 МГц («TOSHIBA» Nemso XG модель SSA-580A (Японія) виконувалася при надходженні до відділення (5-11 година життя) і далі щодня для визначення ВАП, її розміру та гемодинамічної значущості. Діаметр протоки вимірювали під час кінцевої систоли в точці максимального звуження з використанням кольорового доплерівського потоку. Критерії ГЗВАП: великий розмір артеріальної протоки (\geq 1,5 мм у новонароджених вагою <1500 г, >1,4 мм/кг у новонароджених вагою \geq 1500 г), шунтування крові зліва-направо та зростаючий, пульсуючий кровотік в протоці, відношення розміру лівого передсердя до кореня аорти >1,4, високий діастолічний кровотік у легеневій артерії >0,2 м/с, ретроградний діастолічний кровотік у постдуктальному відділі спадної частини аорти, порушення регіонарного кровотоку [16]

Діагностика та стратифікація ступеня тяжкості ГПН проводилась за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [17], для чого вивчались концентрація сироваткового креатиніну на першу, третю, п'яту, сьому, десяту добу та рівень діурезу кожні 6-12 годин.

Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних припущень використовувався комплекс статистичних методів дослідження, а саме: для незалежних вибірок - критерій Манна-Уїтні і критерій Краскела-Уолліса, для оцінки динаміки - критерій знакових рангів Вілкоксона і критерій Макнемара, для таблиць спряженості - χ^2 -критерій і точний критерій Фішера, для оцінки міри залежності між змінними - кореляція Спірмена. Перевірка нормальності розподілу кількісних вибірок проводилася з використанням критерію Колмогорова-Смирнова. Аналіз даних виконувався за допомогою пакета статистичних програм IBM SPSS Statistics 23.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених дітей представлена в таблиці 1. Розподіл за статтю: хлопчики - 43 (58,1 %), дівчатка - 31 (41,9 %). Цікаво відзначити істотне переважання хлопчиків у групі з ГЗВАП. Гестаційний вік в середньому склав $32,9 \pm 0,22$ тиж., найчастіше - 32-34 тиж. Кількість недоношених з терміном гестації 29-31 тиж. було однаковим в групах ГЗВАП і ВАП. При цьому в третій групі дітей з таким гестаційним віком не було. Це пояснюється тим, що при терміні гестації 29-31 тиж. практично у всіх недоношених спостерігається ВАП. Середня маса тіла при народженні була $1998,2 \pm 56,55$ г, суттєвої різниці даного показника між групами не спостерігалось. Низьку масу тіла мали більше половини обстежених. Дуже низька маса тіла (\leq 1500 г) відзначалася майже у кожній п'ятій недоношеній дитині, причому набагато частіше в групі з ВАП. Не було відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині між досліджуваними групами. Респіраторний дистрес-синдром спостерігався в 75,7%, асфіксія в пологах - 13,5%, внутрішньоутробна інфекція - 10,8 % дітей. Частота даних захворювань між групами суттєво не відрізнялася.

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

Показник	I група, n=40	II група, n=17	III група, n=17	pI-II<	pI-III<	pII-III<
Гестаційний вік, M±s (Me; Q ₁ -Q ₃) в тижнях у 1. 35 – 36 тиж, n (P) 2. 32 – 34 тиж, n (P) 3. 29 – 31 тиж, n (P)	32,6±1,93 (33; 32-34) 7 (17,5 %) 24 (60,0 %) 9 (22,5 %)	32,8±2,28 (33; 31,5-34,5) 4 (23,5 %) 9 (52,9 %) 4 (23,5 %)	33,9±1,22 (34; 33-35) 6 (35,3 %) 11 (64,7 %) 0 (0,0 %)	нс нс нс нс	0,03 нс нс 0,04	нс нс нс 0,04
Маса, M±s (Me; Q ₁ -Q ₃) в г 1. більше 2400 г, n (P) 2. 1501 – 2400 г, n (P) 3. ≤ 1500 г, n (P)	2037,8±552,60 (1950; 1620-2437,5) 10 (25,0 %) 23 (57,5 %) 7 (17,5 %)	1856,5±424,63 (1900; 1485-2175) 2 (11,8 %) 9 (52,9 %) 6 (35,3 %)	2047,1±356,58 (1980; 1825-2300) 3 (17,6 %) 13 (76,5 %) 1 (5,9 %)	нс нс нс нс	нс нс нс нс	нс нс нс 0,04
Хлопчики, n (P) Дівчатка, n (P)	28 (70,0 %) 12 (30,0 %)	8 (47,1 %) 9 (52,9 %)	7 (41,2 %) 10 (58,8 %)	0,05	0,05	нс
Оцінка за шкалою Апгар на 1-шу хв, M±s (Me; Q ₁ -Q ₃) в балах	6,1±1,28 (7; 5-7)	5,7±1,21 (6; 5-7)	6,5±0,51 (6; 6-7)	нс	нс	нс
Оцінка за шкалою Апгар на 5-ту хв, M±s (Me; Q ₁ -Q ₃) в балах	6,8±1,04 (7; 6-8)	6,5±0,87 (7; 6-7)	7,0±0,61 (7; 7-7)	нс	нс	нс
Респіраторний дистрес-синдром	27 (67,5 %)	14 (82,4 %)	15 (88,2 %)	нс	нс	нс
Асфіксія	7 (17,5 %)	3 (17,6 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс
Внутрішньоутробна інфекція	6 (15,0 %)	0 (0,0 %)	2 (11,8 %)	нс	нс	нс
Розмір ВАП на 1-шу добу, M±s (Me; Q ₁ -Q ₃) в мм	2,36±0,834 (2,1; 1,7-2,7)	1,11±0,154 (1; 1-1,25)		0,001		
Розмір ВАП на 3-тю добу, M±s (Me; Q ₁ -Q ₃) в мм	0,50±0,816 (0; 0-1)	0,06±0,243 (0; 0-0)	--	0,03	--	--

Примітка. Застосовано U-критерій Манна-Уїтні, 2- критерій та точний критерій Фішера («нс» – значущої відмінності не спостерігалось)

Розмір ВАП в першу добу життя у дітей першої групи (табл. 1) перевищував аналогічний показник в другій групі більш ніж удвічі ($p<0,001$). На третю добу життя у 67,5% дітей I групи протока була медикаментозно або самостійно закрита. При цьому середній розмір ВАП в першій групі, як і раніше значимо перевищував такий у другій групі ($p<0,03$). Чим більший розмір артеріальної протоки був в першу добу, тим частіше він залишався відкритим на третю добу ($r=0,661$, $p<0,001$). На 10 добу життя артеріальна протока була закритою у всіх обстежених.

ГПН на третю добу життя діагностовано у 27 (36,5%) з 74 обстежених. Динаміка рівня сироваткового креатиніну в залежності від розвитку ГПН представлена в таблиці 2. На першу добу життя у дітей, яким ГПН діагностовано на третю добу, рівень креатиніну крові був істотно вищий, ніж у дітей без ГПН. На тлі ГПН на третю добу життя спостерігався значно вищий рівень креатиніну крові в порівнянні з першою добою життя ($p<0,001$) і дітьми без ГПН ($p<0,001$). Дана характеристика зберігалась також на п'яту, сьому і десяту добу життя. При II і III стадії ГПН рівень сироваткового креатиніну значимо підвищувався з 82,8±25,93 до 176,0±78,57 мкмоль/л на третю добу ($p<0,001$) і далі істотно не змінювався. Між тим, у дітей з I стадією ГПН відзначено суттєво зменшення дано-

го показника на десяту добу ($p<0,001$).

Середній рівень сироваткового креатиніну залежно від наявності ГЗВАП, ВАП без гемодинамічної значущості і закритої артеріальної протоки не відрізнявся на першу, третю і десяту добу життя (табл. 2), що пов'язано з істотною дисперсією рівня креатиніну в вибірці з ГЗВАП. Між тим, деякі дослідники встановили вже на першу добу життя виражене підвищення рівня сироваткового креатиніну у недоношених дітей з ГЗВАП [18, 19].

Результатами нашого дослідження встановлена різна динаміка рівня сироваткового креатиніну залежно від наявності ГЗВАП. За даними Gallini F. et al. [20] концентрація креатиніну крові в нормі у недоношених дітей після підвищення між другою і четвертою добою життя в подальшому повинна знижуватися. За нашими даними, у дітей з ГЗВАП спостерігалось істотне збільшення креатиніну крові на третю добу ($p<0,001$), яке зберігалось і на десяту добу ($p<0,01$). При цьому в групах з ВАП без гемодинамічної значущості та без ВАП рівень креатиніну крові на першу та третю добу був стабільним, а на десяту добу життя відзначено суттєво його зниження.

Оскільки одним із критеріїв діагностики ГПН є стан діурезу, нами проведена оцінка даного показника в групі дітей з ГЗВАП залежно від розвитку ГПН. У першу добу життя діурез був знижений

у всіх дітей даної групи. У вибірці без ГПН вже протягом першої доби спостерігалася позитивна динаміка діурезу: у другій половині доби показник нормалізувався у 58,8 % немовлят ($p < 0,002$ за критерієм Макнемара), а у вибірці з ГПН діурез покращився у 26,1 % випадків ($p < 0,07$ — близько

до рівня значущості). На третю добу життя зниження діурезу зберігалось при ГПН у 87% недоношених в першій половині дня і у 78,3% в другій половині. Таким чином, олігурія не завжди може розвиватися при ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

Таблиця 2

Рівень креатиніну сироватки крові у обстежених дітей в залежності від наявності ГЗВАП та ГПН, $M \pm s$ (Me ; Q_1 - Q_3)

Вибірка	n=	Креатинін крові, мкмоль/л		
		перша доба	третя доба	десята доба
Від стану артеріальної протоки				
гзвап	40 34	67,9±25,97 (67; 45,5-87,75)	103,6±72,45 (93; 44,5-133,5)***	90,8±68,03 (55,5; 41-105,5)**
Відкрита ап	17 17	76,6±37,04 (78; 37,5-99,5)	80,8±31,36 (81; 54-102)	67,2±24,16 (74; 45,5-89) ^
Закрита ап	17 15	73,2±25,49 (77; 52,5-95)	72,7±17,4 (75; 56-87,5)	50,6±8,60 (47; 44-56) * ^^
p<		нс	нс	нс
Від наявності ГПН на третю добу				
гпн немає	47 47	59,9±23,94 (53; 38-78)	63,6±23,95 (56; 44-81)*	53,0±17,61 (46; 41-56) ^^
гпн є	27 19	90,6±25,64 (88; 72-103)	139,4±66,23 (123; 105-146)***	131,5±68,28 (100; 90-201)**
p<		0,001	0,001	0,001
Від наявності ГПН на третю / п'яту / сьому / десяту добу				
гпн немає	45 45	60,2±24,44 (50; 38-78)	62,2±21,99 (56; 44-79,5)	51,9±16,64 (45; 40,5-56)
гпн є	29 21	88,1±26,45 (87; 68-103)	136,3±65,67 (123; 102-144,5)***	126,2±67,19 (100; 83,5-174) * ^
p<		0,001	0,001	0,001
Від максимальної стадії пошкодження нирок				
I стадія	16 16	92,4±26,93 (95,5; 68,25-103)	104,1±25,35 (108,5; 87-122,75)	86,4±25,26 (97; 65,5-100) ^^
II або III стадія	13 8	82,8±25,93 (78; 62,5-100)	176,0±78,57 (146; 131-201,5)**	191,0±63,74 (202,5; 128,25-248)*
p<		нс	0,001	0,002

- Примітка.** 1. У графі «n=» нижнє число означає розмір вибірки на 10-ту добу.
2. При порівнянні незалежних вибірок застосовували критерії Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.
3. *, **, *** – значуща відмінність від рівня 1-ої доби; ^, ^^, ^^ – від рівня 3-ої доби, відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$ за критерієм знакових рангів Вілкоксона.
4. «нс» – значущої відмінності не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналіз частоти розвитку ГПН в групах обстежених показав наступне (табл. 3). На третю добу життя ГПН діагностовано в основному у дітей з ГЗВАП. У даній групі ГПН виявлено у 52,5 % дітей, що в 2,2 рази частіше, ніж у дітей з ВАП без гемодинамічної значущості ($p < 0,05$) і в 4,4 рази частіше, ніж з закритою артеріальною протокою ($p < 0,007$). На п'яту добу життя зберігалася така ж сама тенденція. Крім цього, ГПН діагностовано ще у двох дітей з ГЗВАП і загальна кількість їх збільшилася до 57,5%. На сьому добу життя, як і раніше, ГПН зустрічалось частіше у дітей з ГЗВАП, ніж у дітей з закритою протокою. На десяту добу життя кількість дітей з ГПН зменшилась в групі з ГЗВАП. Таким чином, встановлений вплив ГЗВАП на розвиток ГПН у недоношених дітей. Літературні дані також свідчать про даний факт, але вказують різну частоту ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП - одні дослідники вказують 30 % [12], інші 41 % [11], 49 % [8].

Проведений нами аналіз ступеня тяжкості ГПН в групах обстежених показав вплив ГЗВАП на да-

ний показник. У вибірках дітей з ВАП без гемодинамічної значущості і закритою артеріальною протокою не було зареєстровано жодного випадку тяжкої ГПН (табл. 2). Наявність ГЗВАП була фактором, який привів до розвитку II стадії ГПН на третю та п'яту добу життя. Крім того, на тлі ГЗВАП частота III стадії ГПН зросла протягом чотирьох діб в 2,7 рази, при тому, що відсоток I-II стадії ГПН знизився в півтора рази.

Наші результати підтверджують попередні дослідження, які продемонстрували зв'язок між ступенем тяжкості ГПН та ГЗВАП. В роботі Majed B. et al. [8] показано, що ГЗВАП у недоношених дітей гестаційного віку ≤ 28 тижнів тісно пов'язаний з усіма стадіями ГПН, але ризик розвитку II - III стадії був істотно вищий. Значна частота III стадії ГПН відзначена Seo E.S. et al. [10] у недоношених дітей гестаційного віку 25-26 і 23-24 тиж., відповідно 57 % та 72 %.

Розмір ВАП є одним із основних складових характеристик його гемодинамічної значущості. Діаметр ВАП понад 2 мм зустрічався у 52,5% ді-

тей I групи. З'ясувалося, що частота і тяжкість ГПН на тлі ГЗВАП залежали від розміру артеріальної протоки (рис. 1). При ВАП розміром до 2 мм на третю та п'яту добу життя розвиток I стадії ГПН відзначено у кожного п'ятого пацієнта, а на 10 добу життя - тільки у одного пацієнта. При цьому у переважної кількості дітей з діаметром

ВАП більше 2 мм діагностовано ГПН на третю, п'яту і сьому добу. Кількість таких пацієнтів на 10 добу життя зменшилась в 1,3 рази, але питома вага важкого ступеня ГПН практично не змінилась - пошкодження нирок II - III стадії на десяту добу спостерігалось у кожної другої дитини з великим діаметром ВАП (рис. 1).

Таблиця 3

Частота ГПН у групах дослідження, n (P)

Показник	I група, n=40 (34)	II група, n=17 (17)	III група, n=17 (15)	P I-II <	P I-III <	P II-III <	Загалом
ГПН на 3-тю добу	21 (52,5 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	0,05	0,007	нс	27 (36,5 %)
I стадія	10 (25,0 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	нс	нс	нс	16 (21,6 %)
II стадія	8 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,05	0,05	нс	8 (10,8 %)
III стадія	3 (7,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	3 (4,1 %)
ГПН на 5-ту добу	23 (57,5 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	0,02	0,001	нс	29 (39,2 %)
I стадія	10 (25,0 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	нс	нс	нс	16 (21,6 %)
II стадія	8 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,05	0,05	нс	8 (10,8 %)
III стадія	5 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	5 (6,8 %)
ГПН на 7-му добу	20 (50,0 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	нс	0,008	нс	26 (35,1 %)
I стадія	7 (17,5 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	нс	нс	нс	13 (17,6 %)
II стадія	5 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	5 (6,8 %)
III стадія	8 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,05	0,05	нс	8 (10,8 %)
ГПН на 10-ту добу	10 (29,4 %)	3 (17,6 %)	0 (0,0 %)	нс	0,02	нс	13 (19,7 %)
I стадія	2 (5,9 %)	3 (17,6 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	5 (7,6 %)
II стадія	4 (11,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	4 (6,1 %)
III стадія	4 (11,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	4 (6,1 %)
Максимальна стадія ГПН	23 (57,5 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	0,02	0,001	нс	29 (39,2 %)
I стадія	10 (25,0 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	нс	нс	нс	16 (21,6 %)
II стадія	5 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	нс	нс	нс	5 (6,8 %)
III стадія	8 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,05	0,05	нс	8 (10,8 %)

Примітка. Використовували χ^2 - критерій і точний критерій Фішера («нс» – значущої відмінності не спостерігалось), розмір вибірки на 10-ту добу наведено у дужках.

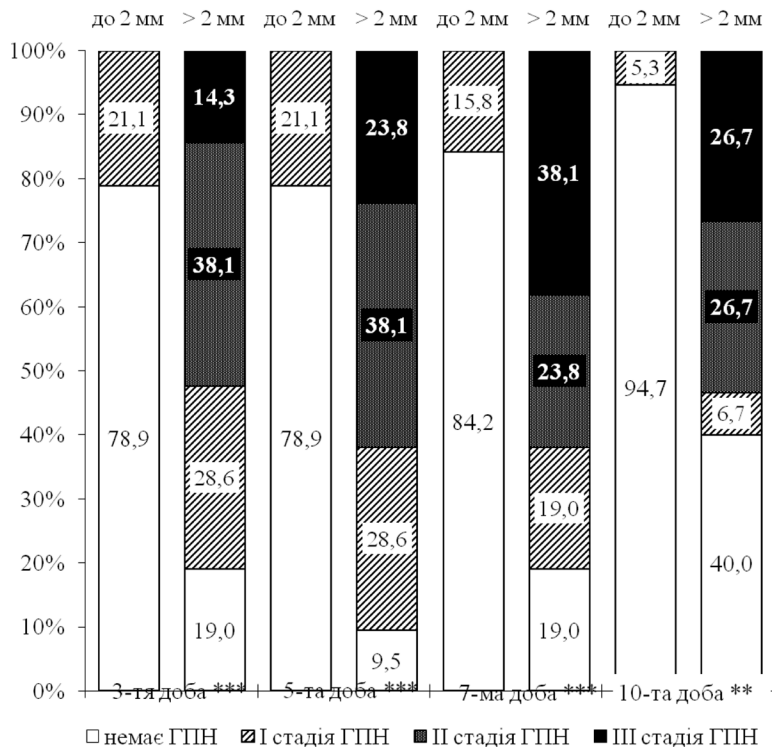


Рис. 1. Структура ГПН в залежності від розміру відкритої АП у дітей з ГЗВАП, %.

Примітка. **, *** — різниця відповідно $p < 0,01$ та $p < 0,001$

згідно χ^2 -критерію для таблиць спряженості 2x4.

Аналіз зв'язку швидкості закриття АП і наявності ГПН у вибірці ГЗВАП показав (рис. 2), що в разі пізнього закриття артеріальної протоки (на 3-5 добу) пошкодженням нирок страждали 16 (94,1 %) недоношених проти 1 (5,9 %) випадку серед дітей, у котрих протока закрилася в перші дві доби (OR = 36,57; CI: 4,02-332,34; $p < 0,001$).

Цікаві результати отримані при кореляційному аналізі. Рівень креатиніну крові на 3 та 10 добу прямо залежав від розміру ВАП на 1 добу ($\rho = 0,493$, $p < 0,001$ і $\rho = 0,432$, $p < 0,002$, відповідно). Однак, при ГЗВАП дана залежність була більш вираженою

($\rho = 0,732$, $p < 0,001$ і $\rho = 0,731$, $p < 0,001$, відповідно), ніж у вибірці з ВАП без гемодинамічної значущості ($\rho = 0,285$, $p > 0,05$ і $\rho = 0,324$, $p > 0,05$, відповідно).

Концентрація сироваткового креатиніну напряму корелювала з добою закриття ВАП: для креатиніну на 3 добу $\rho = 0,599$, $p < 0,001$ (при ГЗОАП $\rho = 0,634$, $p < 0,001$, без гемодинамічної значущості $\rho = 0,138$, $p > 0,05$), для креатиніну на 10 добу $\rho = 0,474$, $p < 0,001$ ($\rho = 0,547$, $p < 0,001$ і $\rho = 0,225$, $p > 0,05$ відповідно). Встановлений тісний кореляційний зв'язок швидкості закриття ВАП і максимальної стадії пошкодження нирок ($\rho = 0,700$, $p < 0,001$).

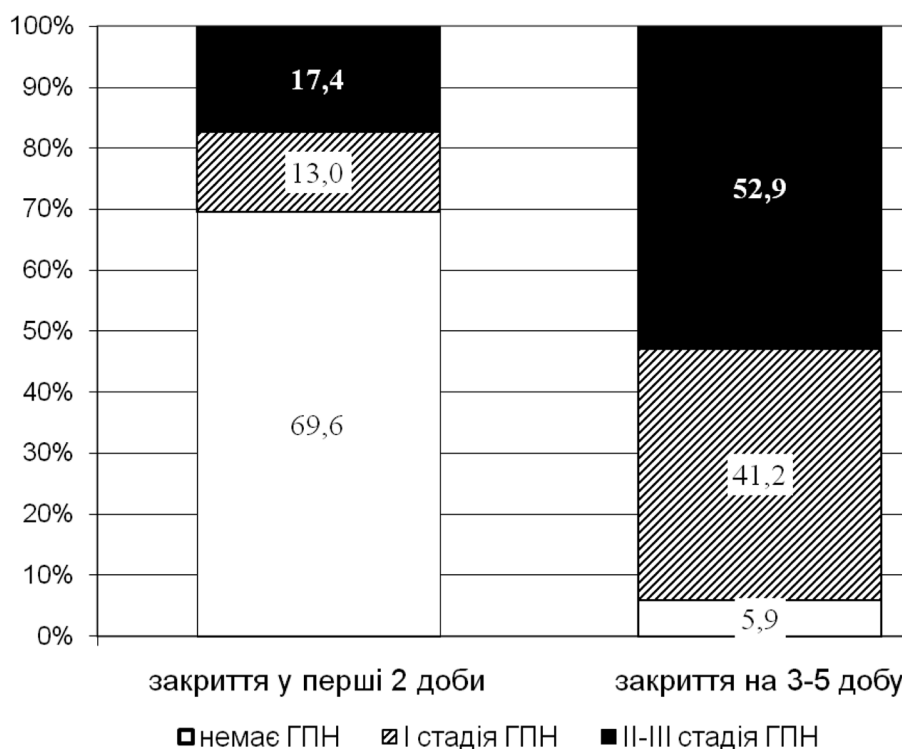


Рис. 2. Частота ГПН залежно від доби закриття ВАП у дітей з ГЗВАП.

Таким чином, нами продемонстровано, що рівень сироваткового креатиніну у недоношених дітей з ГЗВАП незалежно пов'язаний з розміром та швидкістю закриття артеріальної протоки.

Висновки

1. ГЗВАП сприяє розвитку ГПН у недоношених новонароджених: на третю добу життя частота ГПН становить 52,5%, на п'яту добу - у 57,5%.

2. Наявність ГЗВАП у недоношених новонароджених є фактором, який впливає на тяжкість ГПН. На п'яту-сьому добу життя розвиток II-III стадії ГПН відмічається в кожному третьому випадку.

3. Встановлений взаємозв'язок між розміром ВАП та рівнем сироваткового креатиніну. При діаметрі протоки понад 2 мм II-III стадія ГПН на п'яту-сьому добу життя спостерігалася у 61,9% хворих, на десяту добу - у 53,4%.

4. В разі пізнього закриття артеріальної протоки (на 3-5 добу) пошкодженням нирок діагностовано у 94,1 % недоношених проти 5,9 % серед дітей, у котрих протока закрилася в перші дві доби (OR=36,57; CI: 4,02-332,34; $p < 0,001$). Між швидкістю закриття ВАП і максимальною стадією ГПН встановлена виражена залежність.

Перспективи подальших досліджень - продовження вивчення питань ранньої діагностики ГПН у передчасно народжених дітей з ГЗВАП на основі вивчення біомаркерів пошкодження нирок, ренальної оксигенації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Література:

1. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
2. Бабінцева АГ, Годованець ЮД, Нікорич СІ. Гостре пошкодження нирок новонароджених: невирішені питання діагностики та стратифікації ступеня тяжкості патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;4(3):95-100. doi: 10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16.
3. Бабінцева АГ. Роль терапевтичних втручань у формуванні гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією. *Перинатологія и педиатрия*. 2016;2:122-6. doi: 10.15574/PP.2016.66.122.
4. Kirkley MJ, Boohaker L, Griffin R, Soranno DE, Gien J, Askenazi D, et al. Acute kidney injury in neonatal encephalopathy: an evaluation of the AWAKEN database. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(1):169-76. doi: 10.1007/s00467-018-4068-2.
5. Alaro D, Bashir A, Musoke R, Wanaiana L. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *Afr Health Sci*. 2014;14(3):682-8. doi:10.4314/ahs.v14i3.26.
6. Nickavar A, Choobdar FF, Mazouri A, Talebi A. Predictive Factors of Acute Renal Failure in the Neonates with Respiratory Distress Syndrome. *Iranian Journal of Neonatology IJN*. 2018;9(1):1-6. doi: 10.22038/ijn.2018.24264.1306.
7. 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 2020 Sep 18];32(7):e22441. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817040/> doi: 10.1002/jcla.22441.
8. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(6):1129-39. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
9. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(19):3209-14. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.
10. Seo ES, Sung SI, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Changes in Serum Creatinine Levels and Natural Evolution of Acute Kidney Injury with Conservative Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants at 23-26 Weeks of Gestation. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2020 Oct 7];9(3):699. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/699> doi: 10.3390/jcm9030699.
11. Stojanovic V, Barisic N, Milanovic B, Doronjski A. Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(11):2213-20. doi: 10.1007/s00467-014-2837-0.
12. Coffman Z, Steflik D, Chowdhury SM, Twombly K, Buckley J. Echocardiographic predictors of acute kidney injury in neonates with a patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2020;40(3):510-4. doi: 10.1038/s41372-019-0560-1.
13. Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні Наказ МОЗ України від 29.08.2006р. № 584 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006 [цитовано 2020 Вер 15]. Доступно: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>.
14. Асоціація неонатологів України. Оновлений уніфікований клінічний протокол «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [Інтернет]. 2018[цитовано 2020 Вер 30]. Доступно: <https://neonatology.org.ua/news/docs/2018/04/75-onovleniy-unifikovaniy-klinichniy-protokol-respiratorniy-distres-sindrom-u-peredchasno-narodzhenikh-ditey>.
15. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F244-47. doi: 10.1136/adc.2006.104596.
16. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):21-6. doi: 10.1111/chd.12727.
17. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*[Internet]. 2015[cited 2020 Aug 15];136(2):e463-473. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463.long> doi: 10.1542/peds.2014-3819.
18. Iacobelli S, Bonsante F, Ferdinus C, Labenne M, Gouyon JB. Factors affecting postnatal changes in serum creatinine in preterm infants with gestational age <32 weeks. *J. Perinatol*. 2009;29(3):232-6. doi: 10.1038/jp.2008.203.
19. Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(3):227-39. doi: 10.1007/s004670050048.
20. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1-2):119-24. doi: 10.1007/s004670000356.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ ОТКРЫТЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ

Т.П. Борисова¹, О.Ю. Оболонская¹, Д.Н. Сурков²

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины»¹,
КП «Днепропетровская Областная детская клини-
ческая больница» ДООС»²
(г. Днепр, Украина)

Резюме

Введение. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) приводит к феномену «обкрадывания» большого круга кровообращения и гипоперфузии почек, что может способствовать развитию острого повреждения почек (ОПП).

Цель исследования. Оценить частоту и тяжесть ОПП по критериям неонатальной модификации KDIGO у недоношенных новорожденных с ГЗОАП.

Материал и методы исследования. Обследовано 74 недоношенных ребенка (гестационный возраст 29-36 недель), которые находились на лечение в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных. Длительность наблюдения - десять дней с первых суток жизни. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия открытого артериального протока (ОАП) и его гемодинамической значимости: I группа - 40 детей с ГЗОАП, II группа - 17 детей с ОАП без гемодинамических расстройств, III группа - 17 детей с закрытым артериальным протоком. Клиническое обследование и лечение недоношенных новорожденных осуществлялось по общепринятой методике. При ГЗОАП для закрытия артериального протока использовали для 32 недоношенных ибупрофен, для 8 - рестриктивную инфузионную терапию.

Эхокардиография с доплерометрией выполнялась в 5-11 часов жизни и далее ежедневно для определения ОАП, его размера и гемодинамической значимости. Диагностика и стратификация степени тяжести ОПП проводились по критериям неонатальной модификации KDIGO, для чего изучались концентрация сывороточного креатинина в первые, третьи, пятые, седьмые, десятые сутки и уровень диуреза каждые 6-12 часов.

Результаты исследования. ОПП на третьи сутки жизни было диагностировано у 52,5% детей с ГЗОАП, что в 2,2 раза чаще, чем у детей с ОАП без гемодинамической значимости ($p < 0,05$) и в 4,4 раза чаще, чем с закрытым артериальным протоком ($p < 0,007$). На пятые сутки жизни ОПП выявлено еще у двух детей и общее количество увеличилось до 57,5%. На седьмые и десятые сутки жизни ОПП у детей с ГЗОАП встречалось чаще, чем у детей с закрытым протоком (50,0% против 11,8%, $p < 0,008$, и 29,4% против 0%, $p < 0,02$, соответственно).

Анализ тяжести ОПП показал влияние ГЗВОАП на данный показатель. Наличие ГЗОАП было фактором, который привел к развитию II стадии ОПП на третьи и пятые сутки жизни. Кроме того, на фоне ГЗОАП частота III стадии ОПП увеличилась в течение четырех суток в 2,7 раза, при том, что процент I-II стадии ОПП снизился в полтора раза.

Частота и тяжесть ОПП у детей с ГЗОАП зависели от размера артериального протока. При ОАП диаметром до 2 мм на третьи и пятые сутки жизни было отмечено I стадия ОПП у каждого пятого пациента, а на десятые сутки жизни - только у одного пациента. Между тем, у подавляющего числа детей с диаметром ОАП более 2 мм было диагностировано ОПП на третьи, пятые и седьмые сутки, лишь на десятые сутки жизни количество таких пациентов уменьшилось в 1,3 раза. Однако удельный

ACUTE KIDNEY INJURY IN PREMATURE CHILDREN WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT OPEN ARTERIAL DUCT

T.P. Borysova¹, O.U. Obolonska¹, D.N. Surkov²

SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry
of Health of Ukraine"¹,
MI "Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical
Hospital" DRC"²
(Dnipro, Ukraine)

Summary

Introduction. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) leads to the "steal" phenomenon of the systemic circulation and renal hypoperfusion, which can contribute to the development of acute kidney injury (AKI).

Aim of the study. To assess the frequency and severity of AKI according to the criteria of neonatal modification of KDIGO in premature infants with HSPDA.

Material and research methods. We examined 74 premature infants (gestational age 29-36 weeks) who were treated in the department of anesthesiology and intensive care of newborns. The duration of observation was ten days from the first day of life. The patients were divided into three groups depending on the presence of patent ductus arteriosus (PDA) and its hemodynamic significance: group I - 40 children with HSPDA, group II - 17 children with PDA without hemodynamic disorders, group III - 17 children with closed arterial duct. Clinical examination and treatment of premature infants was carried out according to the generally accepted methods. In HSPDA, ibuprofen was used to close the ductus arteriosus for 32 premature babies, and restrictive infusion therapy for 8 ones.

Doppler echocardiography was performed at 5-11 hours of life and then daily to determine the PDA, its size and hemodynamic significance. Diagnosis and stratification of the severity of acute kidney injury were carried out according to the criteria of neonatal modification KDIGO, for which the concentration of serum creatinine was studied on the first, third, fifth, seventh, tenth days and the level of urine output every 6-12 hours.

Research results. AKI on the third day of life was diagnosed in 52.5% of children with HSPDA, which is 2.2 times more often than in children with PDA without hemodynamic significance ($p < 0.05$) and 4.4 times more often than with closed arterial duct ($p < 0.007$). On the fifth day of life, AKI was detected in two more children and their total number increased to 57.5%. On the seventh and tenth days of life, AKI in children with HSPDA was more common than in children with a closed duct (50.0% versus 11.8%, $p < 0.008$, and 29.4% versus 0%, $p < 0.02$, respectively).

Analysis of the severity of acute kidney injury showed the effect of HSPDA on this parameter. The presence of HSPDA was a factor that led to the development of stage II AKI on the third and fifth days of life. In addition, with HSPDA, the frequency of stage III AKI increased 2.7 times within four days, while the percentage of stages I-II AKI decreased by 1.5 times.

The frequency and severity of AKI in children with HSPDA depended on the size of the ductus arteriosus. With PDA up to 2 mm in diameter, on the third and fifth days of life, AKI was diagnosed in every fifth patient of stage I only, and on the tenth day of life - only in one patient. Meanwhile, in the majority of children with a PDA diameter of more than 2 mm, AKI was diagnosed on the third, fifth and seventh days; only on the tenth day of life, the number of such patients decreased 1.3 times. But the proportion of severe acute kidney injury practically did not change - acute kidney injury of stages II-III was observed on the first day in every second child with a large PDA diameter.

вес тяжелой степени ОПП практически не изменился - II-III стадии ОПП на десятые сутки наблюдались у каждого второго ребенка с большим диаметром ОАП.

Уровень сывороточного креатинина на третьи и десятые сутки прямо зависел от размера ОАП в первые сутки ($\rho = 0,493$, $p < 0,001$ и $\rho = 0,432$, $p < 0,002$, соответственно). При ГЗОАП данная связь была более выраженной ($\rho = 0,732$, $p < 0,001$ и $\rho = 0,731$, $p < 0,001$, соответственно), чем в группе с ОАП без гемодинамической значимости ($\rho = 0,285$, $p < 0,05$ и $\rho = 0,324$, $p > 0,05$, соответственно). Концентрация сывороточного креатинина напрямую коррелировала со временем закрытия ОАП. Анализ связи скорости закрытия ОАП и наличия ОПП в группе ГЗОАП показал, что в случае позднего закрытия артериального протока (на 3-5 сутки жизни) повреждением почек страдали 16 (94,1%) недоношенных против 1 (5,9%) случая среди детей, у которых проток закрылся в первые двое суток (OR = 36,57; CI: 4,02-332,34 $p < 0,001$). Установлена также тесная корреляционная связь между скоростью закрытия ОАП и максимальной стадией ОПП ($\rho = 0,700$, $p < 0,001$).

Выводы. ГЗОАП способствует развитию ОПП у недоношенных новорожденных. Диаметр и скорость закрытия артериального протока определяют частоту, степень тяжести ОПП у недоношенных с ГЗОАП. Необходимы дополнительные исследования с целью ранней диагностики ОПП у преждевременно рожденных детей с ГЗОАП.

Ключевые слова: недоношенные дети; гемодинамически значимый открытый артериальный проток; острое повреждение почек.

Контактна інформація:

Борисова Тамара Петрівна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна)

Контактна адреса: вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, 49044, Україна

Контактний телефон: +380504225709

E-mail: toma.inform@gmail.com

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

Researcher ID: ABD-5484-2020

Контактная информация:

Борисова Тамара Петровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 2, ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины" (г. Днепр, Украина)

Контактный адрес: ул. В. Вернадского, д. 9, г. Днепр, 49044, Украина

Контактный телефон: +380504225709

E-mail: toma.inform@gmail.com

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

Researcher ID: ABD-5484-2020

Contact Information:

Tamara Borysova - MD, Professor, Head of the department of Pediatrics 2, SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine» (Dnipro, Ukraine)

Contact address: st.Vernadskogo 9, Dnipro, 49044, Ukraine

Contact Phone: +380504225709

E-mail: toma.inform@gmail.com

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

Researcher ID: ABD-5484-2020

© Т.П. Борисова, О.Ю. Оболонська, Д.М. Сурков, 2020

© Т.П. Borysova, O.U. Obolonska, D.N. Surkov, 2020

Надійшло до редакції 09.09.2020 р.
Підписано до друку 15.11.2020 р.