

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**БАБІНЦЕВА АНАСТАСІЯ ГЕНАДІЇВНА**

УДК: 616.6-008.6-037-07-085:618.33

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ  
СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ПРИ ПАТОЛОГІЇ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ**

**14.01.10 – педіатрія**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Чернівці – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор  
**Годованець Юлія Дмитрівна,**  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
МОЗ України, професор кафедри педіатрії,  
неонатології та перинатальної медицини.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Знаменська Тетяна Костянтинівна,**  
Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і  
гінекології імені академіка О.М. Лук'янової  
Національної академії медичних наук України»,  
заступник директора з перинатальної медицини,  
завідувач відділення неонатології;

доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент Національної академії медичних  
наук України

**Шунько Єлизавета Євгеніївна,**  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри неонатології;

доктор медичних наук, професор  
**Токарчук Надія Іванівна,**  
Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова МОЗ України, професор  
кафедри педіатрії №1.

Захист дисертації відбудеться «\_\_»\_\_\_\_\_ 2019 р. о \_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (58002, м. Чернівці, вул. Театральна площа, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (58002, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2).

Автореферат розісланий «\_\_»\_\_\_\_\_ 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02,  
доктор медичних наук, професор

С.В. Сокольник

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Важливим завданням перинатальної медицини є забезпечення здоров'я майбутніх поколінь (Антипкін Ю.Г. та ін., 2015; Знаменська Т.К. та ін., 2017; Roos N. et al., 2016). Відповідно до Цілей сталого розвитку для світу та усіх країн, що прийняті державами - членами Організації Об'єднаних Націй у 2015 році, одним з основних завдань є попередження смертності, якій можна запобігти, новонароджених і дітей віком до 5 років (Шунько Є.Є. та ін., 2015; Anderson F.W.J. et al., 2017).

За даними Державного закладу «Центр медичної статистики МОЗ України» демографічна ситуація в країні в останні роки залишається несприятливою за рахунок від'ємного приросту населення на фоні негативних змін народжуваності, високих показників захворюваності та смертності; відмічається низький нетто-коефіцієнт. За період 2012-2017 років загальний коефіцієнт народжуваності в Україні зменшився з 11,4 до 9,4 ‰ при сталому загальному коефіцієнті смертності – відповідно 14,6 та 14,5 ‰. Офіційні статистичні дані свідчать про збільшення частоти народження в сім'ї лише однієї дитини та збільшення вікового цензу у вагітних жінок (Мельник П.С. та ін., 2016).

Рівень перинатальної смертності в Україні у 2012 році складав 9,47 ‰, у 2016 році – 8,59 ‰ та мав деяке підвищення у 2017 році – до 9,1 ‰, що перевищує середні показники у країнах Європи (7,38 ‰) та Євросоюзу (6,57 ‰). Рівень малюкової смертності у 2012 році складав 8,4 ‰ при вірогідному зниженні показника з незначними коливаннями – відповідно 7,4 ‰ у 2016 році та 7,6 ‰ у 2017 році, що залишається вищим, порівняно з показником 4,0 ‰, рекомендованим Програмою Організації Об'єднаних Націй «Цілі тисячоліття». Показник ранньої неонатальної смертності за період 2012-2016 років мав тенденцію до зниження з 3,51 до 3,05 ‰ при наступному підвищенні показника до 3,36 ‰ у 2017 році (Заболотько В.М., 2018).

Формування більшості захворювань у дитячому та дорослому віці пов'язано з пролонгацією патологічних процесів, які виникли у період антенатального розвитку та період новонародженості (Батман Ю.А. и др., 2015; Годованець Ю.Д. та ін., 2016; Аряев Н.Л. и др., 2017; Павлишин Г.А. та ін., 2017; Chaparro-Huerta V. et al., 2017). Негативний вплив на ембріо- та фетогенез мають екстрагенітальна патологія вагітних жінок, інфекційні захворювання сечостатевої системи, шкідливі звички, низький соціальний статус, ускладнення гестаційного періоду тощо (Гончарь М.А., 2016; Редько І.І., 2017; Curteanu A., 2016). Перинатальна патологія спостерігається у дітей, які народилися за несприятливого перебігу інтранатального періоду, а також, народжених у гіпоксичному стані (Клименко Т.М. и др., 2013; Похилько В.І. та ін., 2016; Коржинський Ю.С. та ін., 2017; Boskabadi H. et al., 2017). Новонароджені з різноманітною патологією раннього неонатального періоду потребують тривалого та коштовного виходжування, реабілітації та подальшого катамнестичного спостереження (Добрянський Д.О., 2015; Ковальова О.М. та ін., 2015; Мавропуло Т.К., 2018; Douglas-Escobar M. et al., 2015).

Актуальним з огляду на особливості адаптації новонароджених є вивчення аспектів патогенезу, діагностики та лікування ренальних пошкоджень, зокрема, раннього виявлення та менеджменту гострого пошкодження нирок (ГПН), як одного з компонентів синдрому поліорганної недостатності (СПОН) за умов перинатальної патології (Лобода А.М., 2011; Иванов Д.Д., 2012; Яблонь О.С. и др., 2013; Багдасарова І.В. та ін., 2015; Колесник М.О. та ін., 2017; Selewski D.T. et al., 2015). Частота встановлення ГПН у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) складає від 8 до 22 %, а летальність – від 33 до 78 % (Коробка О.В., 2016; Саврун Т.І. та ін., 2017; Kriplani D.S. et al., 2016; Youssef D. et al., 2016). За даними Державного закладу «Центр медичної статистики МОЗ України» за 2017 рік, захворюваність дітей віком 0-17 років на хвороби сечостатевої системи складала 24,57 ‰, поширеність – 45,78 ‰. Враховуючи вище зазначене, рання інвалідизація дітей з патологією сечової системи є суттєвою медико-соціальною проблемою (Токарчук Н.І. та ін., 2015; Сорокман Т.В. и др., 2017; Jetton J.G. et al., 2017).

Таким чином, розширення знань щодо механізмів адаптації дітей після народження, з урахуванням особливостей функціонального стану сечової системи за фізіологічних умов та при патології, удосконалення методів прогнозування, діагностики та лікування ренальної дисфункції, у тому числі ГПН, при реалізації перинатальних факторів ризику, надасть змогу покращити якість медичної допомоги новонародженим, знизити показники захворюваності та неонатальної смертності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах фрагменту науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 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 р. – 12.2019 р.). Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 25 грудня 2014 року (протокол № 5) та на засіданні Проблемної комісії «Педіатрія» МОЗ та НАМН України 01 липня 2015 року (протокол № 2).

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим з порушеннями функціонального стану сечової системи при патології раннього неонатального періоду шляхом удосконалення методів прогнозування й діагностики на основі вивчення специфічних біохімічних і функціональних маркерів та створення алгоритму диференційованого лікування з урахуванням ступеня тяжкості ренальної дисфункції.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити особливості адаптації доношених новонароджених дітей, які мають патологічний перебіг раннього неонатального періоду, у зіставленні з клініко-анамнестичними даними, особливостями перебігу вагітності та пологів у матерів.

2. Вивчити клініко-параклінічні ознаки порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених залежно від ступеня тяжкості патології раннього неонатального періоду за даними загальноклінічного обстеження, результатами загального та біохімічного аналізів крові й сечі.
3. Визначити прогностичну та діагностичну цінність маркерів ренальних порушень у новонароджених з клінічними ознаками перинатальної патології (рівня цистатіну С та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за цистатіном С у сироватці крові; рівня ліпокаліну-2, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі; показників білкових фракцій у сечі (рівнів білка, альбуміну, імуноглобуліну G (ІГG),  $\alpha_1$ -мікроглобуліну ( $\alpha_1$ -МГ) та  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $\beta_2$ -МГ)); показників ферментурії (активності холінестерази (ХЕ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ)); показників комплексного ультразвукового та доплерометричного дослідження сечової системи).
4. Визначити особливості показників вільнорадикального окиснення (ВРО) та антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) організму новонароджених за умов пологового оксидативного стресу (ОС) та гіпоксії (інтенсивність окисної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові, рівень малонового альдегіду (МА) в еритроцитах крові та сечі; рівень церулоплазміну (ЦП) та HS-груп у плазмі крові; активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) та глутатіонредуктази (ГР) в еритроцитах; активність ГГТ, каталази (КТ) та глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) у плазмі крові), враховуючи зміни функціонального стану сечової системи.
5. Визначити патогенетичні механізми ренальних порушень за умов перинатальної патології шляхом проведення багатофакторного кореляційного аналізу результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження новонароджених дітей.
6. Розробити алгоритм прогнозування та встановити диференційно-діагностичні критерії ступеня тяжкості ренальної дисфункції у новонароджених дітей на першому тижні життя з використанням дискримінантного кореляційного аналізу.
7. Удосконалити та впровадити в практику охорони здоров'я систему лікувальних заходів, спрямованих на попередження та корекцію порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених дітей при перинатальній патології та оцінити ефективність його впровадження.

*Об'єкт дослідження:* ранній неонатальний період у здорових доношених новонароджених дітей та у дітей з проявами перинатальної патології.

*Предмет дослідження:* функціональний стан сечової системи, стан показників біохімічного спектру сироватки крові та сечі, показники прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму, результати ультразвукового та доплерометричного дослідження.

*Методи дослідження:* клінічний, анкетно-опитувальний, епідеміологічний, біохімічний, імунохімічний, фотометричний, інструментальний, статистично-аналітичний.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше за результатами проведених досліджень встановлено особливості функціонального стану сечової системи у доношених новонароджених дітей за умов фізіологічної адаптації та порушеного перебігу раннього неонатального періоду на тлі патологічного пологового ОС з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

Уперше вивчено стан гломерулярної фільтрації за рівнем цистатину С у крові новонароджених при патології раннього неонатального періоду різного ступеня тяжкості. Показано високу діагностичну цінність даного маркера щодо встановлення ГПН (при пороговому значенні показника  $\geq 1,59$  мг/л площа під ROC-кривою (Area Under the curve of the Receiver Operating Characteristic, AUROC) склала 0,83; 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) 0,74; 0,91,  $p < 0,001$ ).

Уперше вивчено особливості стану канальцевої реабсорбції за рівнем ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, залежно від тяжкості перебігу перинатальної патології. Встановлено високу діагностичну цінність даного маркера щодо виявлення ренальної дисфункції при порушеннях постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості (при пороговому значенні показника  $\geq 156,0$  мкг/г креатиніну AUROC – 0,98; 95 % ДІ 0,65; 1,0,  $p < 0,001$ ) та формуванні ГПН (при пороговому значенні показника  $\geq 580,0$  мкг/г креатиніну AUROC – 0,97; 95 % ДІ 0,65; 1,0,  $p < 0,001$ ).

Уперше вивчено діагностичну цінність рівнів білка, альбуміну, ІГГ,  $\alpha_1$ -МГ та  $\beta_2$ -МГ у сечі новонароджених за умов патологічного перебігу раннього неонатального періоду. Встановлено, що ренальні порушення у дітей з перинатальною патологією помірного ступеня тяжкості характеризуються канальцевою дисфункцією, тяжкого ступеня – поєднанням гломерулярної та канальцевої дисфункції.

Уперше досліджено доплерометричні показники, які характеризують стан регіональної ниркової гемодинаміки, на рівні ренальних артерій з урахуванням ступеня тяжкості порушень загального стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Продемонстровано добру діагностичну цінність індексу резистентності (Restrictive Index, RI) у ренальних артеріях щодо встановлення ГПН (при пороговому значенні показника  $\geq 0,79$  AUROC склала 0,72; 95 % ДІ 0,57; 0,86,  $p = 0,027$ ).

Уперше визначено особливості стану показників пероксидного окиснення ліпідів і білків та АОСЗ організму у новонароджених дітей у кореляції зі ступенем тяжкості ренальної дисфункції при перинатальній патології. Показана добра якість діагностичної моделі з визначенням рівня МА у сечі як маркера ГПН (при пороговому значенні показника  $\geq 12,9$  мкмоль/л AUROC склала 0,80; 95 % ДІ 0,66; 0,89,  $p < 0,001$ ).

Розширено наукові положення щодо патогенетичних механізмів порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених дітей на першому тижні життя, у тому числі ролі патологічного пологового ОС, змін клітинного метаболізму та регіональних гемодинамічних розладів у розвитку гломерулярної та канальцевої дисфункції.

Уперше запропоновано комплексний алгоритм прогнозування, діагностики та диференційної діагностики легкого, помірного та важкого ступенів тяжкості порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених дітей з патологічним перебігом раннього неонатального періоду за допомогою дискримінантного аналізу найбільш важливих індексованих перинатальних чинників ризику та клініко-параклінічних маркерів ренальної дисфункції.

Розроблено систему диференційованих лікувальних заходів, спрямовану на корекцію порушень функціонального стану сечової системи та попередження формування ГПН у новонароджених дітей з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології та глибини ренальної дисфункції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для практичної роботи родопомічних та лікувальних закладів розроблена система діагностичних заходів, спрямована на раннє виявлення порушень функціонального стану нирок у новонароджених дітей при перинатальній патології, яка включає алгоритм прогнозування та диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції. Запропонована система заходів передбачає розширення діагностичного пошукового комплексу при менеджменті новонароджених, які мають прояви патології раннього неонатального періоду, зокрема, раннє визначення маркерів ренальної дисфункції та доплерометричних гемодинамічних показників, що спрямовано на прогнозування та своєчасне виявлення тяжких форм ниркових пошкоджень. Отримано та впроваджено в практичну неонатологію патенти на корисну модель: Спосіб діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді (Пат. UA № 94294); Спосіб диференційної діагностики рівнів ураження нирок у новонароджених дітей при перинатальній патології (Пат. UA № 93676). До Реєстру галузевих нововведень МОЗ України представлено нововведення: Спосіб диференційної діагностики рівнів ураження нирок у новонароджених дітей при перинатальній патології (№ 424/2/15); Спосіб діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді (№ 426/2/15).

Удосконалений терапевтичний комплекс передбачає диференційований підхід до лікування новонароджених з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології та ренальної дисфункції, у тому числі із застосуванням препарату комплексної антигіпоксичної й антиоксидантної дії та препарату - попередника ренальної вазоконстрикції, що підвищує якість загальної постнатальної адаптації дітей, попереджує розвиток ГПН та, тим самим, знижує ризик летального виходу. Отримано та впроваджено в практику охорони здоров'я патенти на корисну модель: Спосіб профілактики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією (Пат. UA № 111524); Спосіб лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології (Пат. UA № 112557), а також Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України: Спосіб лікування постгіпоксичного пошкодження нирок у доношених новонароджених за умов перинатальної патології» (№ 41-2016). До Реєстру галузевих нововведень МОЗ України представлено

нововведення: Спосіб лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології (№ 285/4/17).

Практичним значенням виконаної роботи є підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим дітям з проявами перинатальної патології, що надає змогу покращити показники діяльності родопомічного закладу за рахунок зниження показників перинатальної та ранньої неонатальної смертності.

**Впровадження результатів дослідження.** Вище зазначені матеріали впроваджено в практичну роботу неонатологічних відділень Міської комунальної медичної установи «Клінічний пологовий будинок № 2» (м. Чернівці), Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні (м. Івано-Франківськ), Комунального закладу «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. М.Ф. Руднева» (м. Дніпро), Комунальної установи «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя), Комунальної установи «Житомирська обласна клінічна лікарня» (м. Житомир), Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» (м. Запоріжжя), Дитячої лікарні № 1 (м. Запоріжжя), «Пологового будинку Суворовського району ім. З.С. Клименко» (м. Херсон), Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні (м. Тернопіль).

Матеріали наукової роботи використовуються в педагогічному процесі при викладанні профільних дисциплін студентам, лікарям-інтернам та лікарям-слухачам на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці), кафедрі педіатрії Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ), кафедрі неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти (м. Харків), кафедрі педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава). За період виконання наукової роботи отримано 33 акта впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автор самостійно обрав тему наукової роботи, визначив її мету та завдання, розробив дизайн дослідження, проаналізував дані сучасної наукової світової та вітчизняної літератури. Дисертант забезпечив організацію та безпосередньо приймав участь у наборі матеріалу, самостійно проводив клінічний огляд та інтерпретацію додаткових методів обстеження пацієнтів, спілкувався з батьками новонароджених дітей. Дисертантом особисто проведено аналіз, статистичну обробку, систематизацію та інтерпретацію отриманих результатів дослідження. Автором самостійно написано розділи дисертаційної роботи, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом проведена організація дослідження, статистична обробка даних та їх інтерпретація, підготовка до друку. При апробації результатів дисертації на конгресах, конференціях та симпозіумах автором самостійно підготовлені матеріали доповідей та їх презентації.



**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідалися на V, VI, VIII, XII, XIII joint Multi-profile Conference “International Standards of Clinical Practice” (Грузія, Чакві, Бакуріані, 2014, 2015, 2017); 76-му міжнародному медичному Конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Україна, Донецьк, 2014); VI міжнародному Конгресі неонатологів України «Актуальні питання неонатології» (Україна, Київ, 2014); 1<sup>st</sup> Congress of joint European Neonatal Societies (Угорщина, Будапешт, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Україна, Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Україна, Чернівці, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні. Здобутки, перспективи» (Україна, Київ, 2016); 96-й, 97-й та 98-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Україна, Чернівці, 2015, 2016, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині», присвячена пам'яті академіка Б.Я. Резника (Україна, Одеса, 2016, 2017); Spring Meeting of the Neonatal Society (Велика Британія, Лондон, 2017); науковому симпозіумі з міжнародною участю «Медико-психологічне, правове та біоетичне забезпечення медичної допомоги новонародженим» (Україна, Київ, 2017); VIII Recent Advances in Neonatal Medicine, An International Symposium Honoring Prof. Bo Sun, Shanghai (Німеччина, Вюрцбург, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Розвиток неонатології в Україні – історія, витоки, сучасність та перспективи» (Україна, Київ, 2018).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковано в 44 наукових працях, з них 23 статті (14 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у науковому виданні України, що включено до міжнародних наукометричних баз, 4 – у закордонних періодичних виданнях, 3 – в інших журналах), 17 тез у матеріалах конгресів, конференцій та симпозіумів. Отримано 4 Деклараційні патенти України на корисну модель, складено та запропоновано до впровадження 1 Інформаційний лист МОЗ України, внесено 3 нововведення до Реєстру галузевих нововведень МОЗ України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 440 сторінках (основний текст – 309 сторінок); складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 46 таблицями та 58 рисунками. Перелік використаних джерел включає 414 найменувань, з них 162 кирилицею, 252 – латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань наукового дослідження було обстежено 345 доношених новонароджених дітей: I групу дослідження склали 133 дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості; II групу дослідження – 122 новонароджених з проявами перинатальної патології тяжкого ступеня, з яких у 72 дітей були виявлені ознаки ренальної дисфункції (IIA підгрупа), у 50 дітей – діагностовано ГПН (IIB підгрупа); III групу дослідження склали 90 умовно здорових новонароджених.

Критеріями включення в групи дослідження були гестаційний вік дітей 37 повних тижнів і більше, маса тіла при народженні 2500 г і більше, наявність клініко-параклінічних проявів патології раннього неонатального періоду. Критеріями виключення були гестаційний вік менше 37 повних тижнів, маса тіла менше 2500 г, наявність ознак внутрішньоутробної інфекції, вроджених вад розвитку сечової системи.

Враховуючи загальну неоднорідність нозологічної структури патології раннього неонатального періоду та універсальність гіпоксичного пошкодження систем органів у новонароджених, при формуванні груп дослідження був використаний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей за ступенем тяжкості порушень загального стану при народженні та впродовж першого тижня життя з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, SNAP-PE) та неонатальної шкали терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) (Richardson D.K. et al., 1993).

Для вивчення особливостей динаміки ранньої постнатальної адаптації у дітей груп дослідження проводилися загальноприйняті методи клінічного обстеження, у тому числі оцінка стану новонародженого за бальною шкалою Апгар, клінічний огляд впродовж першого тижня життя згідно з міжнародними та національними протоколами. У ході роботи визначено характер соматичної та акушерської патології у матерів дітей груп дослідження, особливості перебігу гестаційного періоду та пологів, а також, проведено оцінку факторів оптимальності перебігу вагітності та пологів за шкалою F. Kainer та співав. (Kainer F. et al., 1997).

Вивчення клініко-параклінічних особливостей функціонування сечової системи у новонароджених дітей передбачало визначення клінічних проявів та змін традиційних і сучасних маркерів ренальної дисфункції з урахуванням даних міжнародних та національних клінічних й експериментальних робіт, які підтверджують доцільність їх використання для діагностики ниркової патології (Игнатова М.С., 2011; Alpern R.J. et al., 2013; Avner E.D. et al., 2016; Skorecki K. et al., 2016). Зокрема, для скринінгового обстеження новонароджених груп дослідження щодо наявності параклінічних ознак ренальної дисфункції було проведено комплексне обстеження: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові та сечі з визначенням рівнів креатиніну, сечовини, іонів натрію та калію. Для об'єктивної оцінки стану

ренальних функцій у новонароджених використовували додаткові математичні індекси: ШКФ (Багдасарова І.В. та ін., 2015), індекс ниркової недостатності та індекс фракційної екскреції натрію (Шейман А.Д., 2010).

Діагностика ГПН у критично хворих новонароджених проведена згідно рекомендацій міжнародної групи експертів *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* з модифікацією J.G. Jetton та D.J. Askenazi, з урахуванням двох критеріїв ренальної дисфункції: збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох вимірювань, проведених з інтервалом 48 годин, та/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/годину протягом 6 годин (Kellum J.A. et al., 2012; Selewski D.T. et al., 2015). Ідентифікацію ГПН у новонароджених було проведено після перших 24 годин життя.

Для вивчення діагностичної та прогностичної цінності додаткових сучасних маркерів ниркової патології проведено поглиблене біохімічне дослідження сироватки крові та сечі у дітей груп дослідження, а саме: визначення рівня цистатіну С у сироватці крові з наступним розрахунком ШКФ за цистатіном С (Grubb A. et al., 2005); рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі та показників білкового спектру сечі (загального білка, альбуміну, ІГГ,  $\alpha_1$ -МГ та  $\beta_2$ -МГ). Дослідження здійснено в умовах Німецько-Української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна) за участі лабораторії «Gemeinschaftslabor Cottbus» (м. Коттбус, Німеччина).

У ході наукової роботи проводилося визначення абсолютної активності ферментів у сечі (ХЕ, АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЛДГ, ГГТ) та, враховуючи нестабільність екскреції даних біологічно активних речовин протягом доби, співвідношення до рівня креатиніну сечі, який виділяється з організму з постійною швидкістю. Дослідження виконано на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Комплексне ультразвукове обстеження дітей здійснено на апараті MyLab™ 25 Gold фірми ESAOTE (Італія) з використанням конвексного датчика на частоті 3,5-5,0 МГц. Проводилася візуалізація нирок у В-режимі з визначенням лінійних розмірів та стану паренхіми нирок, кольорове доплерівське сканування та імпульсно-хвильова доплерографія з вивченням кривих швидкостей кровоплину (КШК) у правій та лівій ренальних артеріях.

Враховуючи важливу роль патологічного ОС у розвитку патології раннього неонатального періоду, у ході роботи вивчено характер змін показників прооксидантної системи (інтенсивності ОМБ у плазмі крові та рівня МА в еритроцитах та сечі) й показників АОСЗ (рівнів ЦП та HS-груп у плазмі крові; активності Г-6-ФДГ та ГР в еритроцитах; активності ГГТ, КТ та Г-S-T у плазмі крові), а також, їх роль у формуванні порушень функціонального стану сечової системи у дітей на першому тижні життя.

Обстеження новонароджених дітей проводилося з дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації

Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 pp.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 18 грудня 2014 року (протокол № 4), що підтверджено 17 травня 2018 року (протокол № 8).

Для статистичного аналізу отриманих результатів дослідження використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики (Флетчер Р. и др., 1998; Мاستицкий С.Э., 2009; Покровский В.И. и др., 2012). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка  $> 0,05$ ) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини ( $M$ ) та похибки репрезентативності середньої величини ( $m$ ). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера. Статистично значимі відмінності між показниками надано з урахуванням поправки Бонферроні (Гржибовский А.М., 2008).

Для встановлення зв'язку між перинатальними факторами ризику та формуванням ГПН у новонароджених дітей на тлі тяжкої перинатальної патології здійснено логістичний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ), стандартної помилки КСШ та його 95% ДІ (Бабич П.Н. и др., 2005; Покровский В.И. и др., 2012). Для вивчення діагностичної та прогностичної цінності лабораторних показників проведено аналіз операційної характеристичної кривої з розрахунком AUROC, 95% ДІ та порогового значення показника. Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів також включав розрахунок чутливості (ЧТ), специфічності (СП), прогностичної цінності позитивного та негативного результату, відношення правдоподібності позитивного та негативного результату (Kumar R. et al., 2011; Goncalves L. et al., 2014). Для створення математичних моделей прогнозування та диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції у дітей використано покроковий дискримінантний аналіз, для встановлення ймовірних ланок патогенезу – багатофакторний кореляційний аналіз.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Сформовані групи дослідження були репрезентативними за гестаційним віком, основними антропометричними показниками при народженні та статтю дітей.

Результати клінічного обстеження новонароджених свідчили про зв'язок ступеня тяжкості перинатальної патології у доношених дітей з низькою оцінкою адаптації за шкалою Апгар. Так, наприкінці першої хвилини життя середні значення даного показника у дітей І групи дослідження склали  $7,1 \pm 0,09$  бали, у дітей ІА підгрупи –  $5,7 \pm 0,18$  бали, у дітей ІБ підгрупи –

5,2±0,34 бали, у дітей III групи – 7,9±0,06 бали ( $p_{I-III}<0,0001$ ,  $p_{IIA-III}<0,0001$ ,  $p_{IIB-III}<0,0001$ ,  $p_{I-IIA}<0,0001$ ,  $p_{I-IIB}<0,0001$ ,  $p_{IIA-IIB}=0,0232$ ); наприкінці п'ятої хвилини життя – відповідно до груп дослідження даний показник становив 7,9±0,08, 6,6±0,16, 6,0±0,35 та 8,8±0,05 бали ( $p_{I-III}<0,0001$ ,  $p_{IIA-III}<0,0001$ ,  $p_{IIB-III}<0,0001$ ,  $p_{I-IIA}<0,0001$ ,  $p_{I-IIB}<0,0001$ ,  $p_{IIA-IIB}=0,0239$ ). У ході регресійного логістичного аналізу встановлено статистично значимі асоціації між формуванням ГПН у новонароджених та оцінкою за шкалою Апгар менше 3 балів наприкінці першої (КСШ 3,35; 95 % ДІ 1,07; 10,50,  $p=0,0381$ ) та п'ятої хвилин життя (КСШ 4,38; 95 % ДІ 1,10; 17,44,  $p=0,0361$ ).

Зміни загального стану новонароджених дітей I групи дослідження на першому тижні життя клінічно оцінено як порушення адаптації помірного ступеня тяжкості, що було обумовлено проявами перинатального пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) (48,1 %), гемолітичної хвороби новонароджених (25,6 %), неонатальної жовтяниці (9,8 %), дихальними розладами (9,0 %), діабетичною фетопатією (4,5 %) та асфіксією помірного ступеня тяжкості (3,0 %). Перебіг раннього неонатального періоду був ускладнений ознаками дихальної недостатності легкого (31,6 %) та помірного (13,5 %) ступеня тяжкості, неонатальною жовтяницею (24,1 %), гемодинамічними розладами (2,3 %), порушеннями харчової толерантності (9,8 %) та гіпоглікемічним синдромом (11,3 %).

Основними нозологічними формами, що обумовили патологічний перебіг раннього неонатального періоду тяжкого ступеня у дітей IIA підгрупи, були поєднання асфіксії помірного ступеня та синдрому аспірації меконія (САМ) (19,4 %); асфіксії тяжкого ступеня та САМ (1,4 %); а також, перинатальне пошкодження ЦНС (43,1 %), асфіксія помірного (23,6 %) та тяжкого (2,8 %) ступеня, САМ (5,6 %), дихальні розлади (4,1 %). У дітей даної групи, порівняно з I групою дослідження, була відмічена статистично значимо більша частота синдрому артеріальної гіпотензії (27,8 проти 2,3 %,  $p_{IIA-I}<0,0001$ ), патологічної тривалості симптому «білої плями» (36,1 проти 2,3 %,  $p_{IIA-I}<0,0001$ ), порушень харчової толерантності (38,9 проти 9,8 %,  $p_{IIA-I}<0,0001$ ). У 5,6% випадків у даній групі ранній неонатальний період був ускладнений розвитком некротичного ентероколіту, у 20,8 % випадків – геморагічним синдромом, у 2,8 % випадків – анемією. У всіх дітей даної підгрупи спостерігалися клінічні прояви дихальної недостатності тяжкого ступеня.

Основні захворювання, що зумовили тяжкі форми перинатальної патології у дітей IIB підгрупи дослідження, були представлени поєднанням асфіксії помірного ступеня та САМ (24,0 %), асфіксії тяжкого ступеня та САМ (8,0 %), а також, асфіксією помірного ступеня (16,0 %), асфіксією тяжкого ступеня (8,0 %), перинатальним пошкодженням ЦНС (36,0 %), САМ (4,0 %) та дихальними розладами (4,0 %). Перебіг основного захворювання у дітей даної підгрупи був ускладнений проявами дихальної недостатності (100,0 %), серцево-судинної недостатності у вигляді синдрому артеріальної гіпотензії (50,0 %) та патологічної тривалості симптому «білої плями» (56,0 %), а також, зниженням харчової толерантності (66,0 %) та

формуванням некротичного ентероколіту (10,0 %); геморагічним синдромом (22,0 %) та анемією (8,0 %).

Статистичний аналіз виявив найбільш значущі асоціації між розвитком ГПН у дітей та клінічними проявами тяжкої асфіксії при народженні (КСШ 4,38; 95 % ДІ 1,10; 17,44,  $p=0,0361$ ), ознаками поліорганного пошкодження: позитивним симптомом «білої плями» (КСШ 2,25; 95 % ДІ 1,08; 4,71,  $p=0,0309$ ), синдромом артеріальної гіпотензії (КСШ 2,60; 95 % ДІ 1,22; 5,54,  $p=0,0134$ ) та гастро-інтестинальними розладами (КСШ 3,96; 95 % ДІ 1,78; 8,79,  $p=0,0007$ ). Це підтверджує дані літератури щодо поліорганності гіпоксичного пошкодження організму новонароджених за умов тяжкої перинатальної патології, у тому числі щодо втрати механізмів авторегуляції ренальної та інтестинальної гемодинаміки (Ріга О.О., 2013).

Результати проведеного дослідження показали, що порушення адаптаційних процесів до позаутробного життя у новонароджених дітей пов'язані з несприятливим перебігом гестаційного періоду, наявністю факторів обтяженого акушерського анамнезу та патологічним характером пологів. Встановлено, що найбільш значимими пренатальними факторами ризику формування ГПН у новонароджених дітей є: вік матері старше 35 років (КСШ 3,26; 95 % ДІ 1,19; 8,90,  $p=0,0209$ ), хронічна патологія сечової системи у матері (КСШ 2,53; 95 % ДІ 1,14; 5,65,  $p=0,0232$ ) та гестаційний пієлонефрит як ускладнення перебігу вагітності (КСШ 9,68; 95 % ДІ 1,13; 83,13,  $p=0,0385$ ), а також, дистрес плода, що загрожує життю під час вагітності та/або пологів (КСШ 2,72; 95 % ДІ 1,07; 6,91,  $p=0,0352$ ).

Додатковими постнатальними факторами, які спричиняють поглиблення ренальної дисфункції у новонароджених при патології раннього неонатального періоду, є деякі заходи інтенсивної терапії (Fanos V. et al., 2012; Girardi A. et al., 2015). Нами встановлено найбільш значущі асоціації розвитку ГПН у доношених новонароджених дітей при призначенні петльових діуретиків (КСШ 2,76; 95 % ДІ 1,23; 6,23,  $p=0,0143$ ), засобів позитивної інотропної дії (КСШ 6,91; 95 % ДІ 3,07; 15,55,  $p<0,0001$ ) та препаратів седативної дії (КСШ 4,69; 95 % ДІ 2,11; 10,47,  $p=0,0002$ ) на тлі проведення інвазивної вентиляційної підтримки та комплексної антибіотикотерапії, яка може мати потенційно нефротоксичний ефект. Застосування вказаних заходів терапевтичного втручання, з одного боку, спрямовано на протекцію життєво важливих функцій організму, з іншого – значно збільшує функціональне навантаження на нирки як основний екскреторний орган (Ruos J.L. et al., 2012; Mahoney L. et al., 2017).

Враховуючи важливість ниркових функцій у процесах підтримки сталості гомеостазу організму, саме сечова система у новонароджених дітей характеризується значним напруженням її функцій при дії несприятливих перинатальних факторів (Саврун Т.І. та ін., 2017; Askenazi D.J. et al., 2013). Клінічна діагностика ренальної дисфункції у дітей першого тижня життя утруднена у зв'язку з неспецифічністю симптомів, що зумовлено маскуванням загальною тяжкістю соматичної патології та морфо-функціональною незрілістю організму (Сафина А.И. и др., 2011; Askenazi D.J.

et al., 2016). Проведені дослідження показали, що формування ГПН у дітей ПБ підгрупи було асоційовано з клінічними ознаками, які виникли ще до суттєвого підвищення рівня сироваткового креатиніну та/або критичного зменшення погодинного діурезу, а саме, розвитком набрякового синдрому (КСШ 3,10; 95 % ДІ 1,06; 9,03,  $p=0,0382$ ), збільшенням маси тіла  $\geq 5\%$  від початкової (КСШ 2,81; 95 % ДІ 1,07; 7,41,  $p=0,0366$ ) та рівнем погодинного діурезу  $\leq 2$  мл/кг/годину (КСШ 4,37; 95 % ДІ 1,64; 11,65,  $p=0,0032$ ) впродовж перших 72 годин життя.

Однією з класичних систем організму, показники якої відображують сталість або ступінь порушення гомеостазу, є система крові. Порівняно зі здоровими новонародженими, патологічний перебіг постнатальної адаптації у дітей супроводжувався тенденцією до більш низького рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту поряд зі стимуляцією нейтрофільної ланки та пригніченням лімфоцитарного компоненту системи імунного захисту організму. Це може бути пов'язано з фізіологічними особливостями еритропоезу після народження, підвищенням руйнуванням фетальних еритроцитів, неадекватним синтезом еритропоетину, швидким виснаженням гемопоетичних чинників, а також, дисбалансом механізмів клітинного імунітету як відповідь на необхідність очищення організму від продуктів деструкції тканин (Пясецька Н.М., 2012; Pergami P. et al., 2015; Boskabadi H. et al., 2017). Зростання ступеня тяжкості гіпоксичного пошкодження організму у новонароджених дітей поєднано з тенденцією до більш низького рівня тромбоцитів зі збільшенням кількості їх «молодих» форм, що може бути пов'язано з порушеннями регуляції клітинної проліферації, процесів загального гемостазу, взаємовідносин між гемостазом, запаленням та імунітетом (Пясецька Н.М., 2014; Gunnink S.F. et al., 2014).

За даними загального аналізу сечі при формуванні перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група) у новонароджених спостерігалися виражена лейкоцитурія, значна сечова екскреція плоского епітелію та поява у сечі перехідного й ниркового епітелію. Формування тяжкої перинатальної патології у дітей ІІ групи дослідження супроводжувалося тенденцією до більшої частоти діагностики патологічної протеїнурії, еритроцитурії та лейкоцитурії, а також, циліндрурії. Результати логістичного регресійного аналізу надали змогу встановити, що формування ГПН у доношених новонароджених дітей статистично значимо асоційовано з патологічною лейкоцитурією (КСШ 3,06; 95 % ДІ 1,12; 8,36,  $p=0,0289$ ) та сечовою екскрецією ниркового епітелію (КСШ 5,09; 95 % ДІ 1,23; 21,14,  $p=0,0251$ ).

Оцінка традиційних біохімічних маркерів, які характеризують функціональний стан сечової системи, засвідчила специфічні зміни відповідно до ступеня тяжкості перинатальної патології у новонароджених дітей (табл. 1). Порівняно зі здоровими дітьми, новонароджені з проявами порушень постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості (І група) мали більш низький рівень ШКФ і сечової екскреції креатиніну, сечовини та іонів калію при відсутності статистично значимої різниці рівня сироваткового креатиніну.

Таблиця 1

Показники біохімічного спектру сироватки крові та сечі у дітей груп дослідження,  $M \pm m$ 

Показники	III група (n=55)	I група (n=55)	II група	
			IIA підгрупа (n=50)	IIБ підгрупа (n=45)
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	41,6±1,14	45,6±1,73	54,1±1,67* <sup>o</sup>	68,7±2,31* <sup>o#</sup>
Креатинін сечі, мкмоль/л	3459,7±157,39	1676,6±67,8*	2006,8±103,98* <sup>o</sup>	1311,6±66,5* <sup>o#</sup>
Креатинін сечі : креатинін сироватки крові	84,9±4,64	38,6±1,93*	36,3±2,1*	17,5±1,09* <sup>o#</sup>
ШКФ за креатиніном, мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	52,8±1,91	42,8±1,76*	39,8±1,56*	30,3±1,78* <sup>o#</sup>
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	2,78±0,08	2,82±0,08	3,76±0,17* <sup>o</sup>	6,76±0,32* <sup>o#</sup>
Сечовина сечі, ммоль/л	48,4±2,62	28,3±1,41*	34,9±0,79* <sup>o</sup>	42,9±1,38 <sup>o#</sup>
Сечовина сечі : сечовина сироватки крові	19,9±1,29	10,2±0,57*	8,64±0,34*	6,82±0,34* <sup>o#</sup>
Натрій сироватки крові, ммоль/л	138,9±0,18	142,4±0,64*	141,4±0,48*	144,9±0,38* <sup>o#</sup>
Натрій сечі, ммоль/л	22,2±1,26	23,5±1,21	27,6±1,24*	44,9±2,28* <sup>o#</sup>
Натрій сечі : натрій сироватки крові	0,15±0,01	0,17±0,01	0,19±0,01*	0,32±0,01* <sup>o#</sup>
Калій сироватки крові, ммоль/л	5,01±0,09	3,78±0,06*	4,32±0,08* <sup>o</sup>	4,14±0,04* <sup>o</sup>
Калій сечі, ммоль/л	28,4±1,67	18,1±0,77*	20,8±0,35* <sup>o</sup>	16,9±0,8* <sup>#</sup>
Калій сечі : калій сироватки крові	5,65±0,35	4,71±0,24	4,9±0,15	4,08±0,21*

Примітки: \* - статистично значимі відмінності порівняно з III групою,  $p < 0,017$ ; <sup>o</sup> - статистично значимі відмінності між I групою та IIA підгрупою,  $p < 0,0085$ ; <sup>o</sup> - статистично значимі відмінності між I групою та IIБ підгрупою,  $p < 0,0085$ ; # - статистично значимі відмінності між IIA та IIБ підгрупами,  $p < 0,05$ . Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.



У групі доношених дітей з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня без ознак ГПН (ІА підгрупа) діагностовано більш високий рівень сироваткового креатиніну та менший рівень ШКФ, а також, більш високий вміст сечовини у сироватці крові на тлі зменшення її сечової екскреції. У новонароджених даної групи встановлено менший рівень іонів натрію та калію у сироватці крові поряд зі збільшенням сечової екскреції іонів натрію та зменшенням – іонів калію.

Формування ГПН у критично хворих дітей (ІБ підгрупа) характеризувалося максимальними значеннями сироваткового креатиніну на тлі його мінімальної сечової екскреції, мінімальними значеннями ШКФ поряд зі значно більшим рівнем сечовини у сироватці крові та сечі. Порушення іонного гомеостазу у новонароджених даної підгрупи дослідження було представлено зростанням втрати іонів натрію з сечею, незважаючи на їх високий рівень у сироватці крові, а також, мінімальним рівнем іонів калію у сироватці крові та сечі. Саме формування ГПН у новонароджених дітей було асоційоване з найбільшою кількістю вірогідних кореляційних зв'язків між представленими маркерами, що вказує на комплексні порушення функціонування нирок у дітей даної групи.

Діагностична та прогностична цінність тесту, з використанням загальноприйнятого маркеру ренальної дисфункції – сироваткового креатиніну, показала недостатньо високий рівень значимості даного тесту для діагностики порушень функціонального стану сечової системи у дітей з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня без ознак ГПН (при пороговому значенні  $\geq 58,0$  мкмоль/л AUROC склала 0,73 (95 % ДІ 0,61; 0,84,  $p < 0,01$ ), СП – 85,0 % (95 % ДІ 70,2 %; 94,3 %), ЧТ – 55,6 % (95 % ДІ 38,1 %; 72,1 %)) та з ознаками ГПН (при пороговому значенні  $\geq 81,0$  мкмоль/л AUROC склала 0,74 (95 % ДІ 0,61; 0,86,  $p < 0,01$ ), СП – 97,2% (95 % ДІ 85,5 %; 99,9 %), ЧТ – 48,4 % (95 % ДІ 30,2 %; 66,9 %)). Визначення рівня креатиніну сироватки крові має значні недоліки щодо встановлення діагнозу ренальної дисфункції у новонароджених, що зумовлено його залежністю від м'язової маси, віку, статі та катаболічного статусу дитини, а також, рівня даної речовини у матері. Крім того, суттєві зміни рівня креатиніну у сироватці крові спостерігаються при загибелі значної частини нефронів (El-Salam M.A. et al., 2014; Askenazi D.J. et al., 2016).

У ході наукової роботи виявлено відсутність статистично значимої відмінності рівня цистатіну С, який вважається сучасним маркером гломерулярної фільтрації, у сироватці крові новонароджених дітей з клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група) та тяжкого ступеня без ознак ГПН (ІА підгрупа) у порівнянні зі здоровими новонародженими, при максимальному значенні даного показника у дітей з ознаками ГПН (ІБ підгрупа). Так, рівень цистатіну С у сироватці крові новонароджених І групи дослідження складав  $1,57 \pm 0,02$  мг/л, дітей ІА підгрупи –  $1,56 \pm 0,02$  мг/л, новонароджених ІБ підгрупи –  $1,75 \pm 0,02$  мг/л, здорових дітей (ІІІ група) –  $1,54 \pm 0,03$  мг/л,  $r_{I-IB} < 0,0001$ ,  $r_{IA-IB} < 0,0001$ ,  $r_{IB-III} < 0,0001$ . Представлена діагностична модель показала дуже добру дискримінуючу здатність при виявленні тяжкої ренальної

дисфункції у доношених новонароджених дітей, що підтверджено високим значенням AUROC (0,83; 95 % ДІ 0,74; 0,91,  $p < 0,001$  при пороговому значенні  $\geq 1,59$  мг/л) та ЧТ (88,9 %; 95 % ДІ 75,9 %; 96,3 %) при недостатньо високій СП (64,0 %; 95 % ДІ 49,2 %; 77,1 %).

Нами встановлено статистично значимо більший рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у новонароджених дітей з клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня (І група) та тяжкого ступеня без ознак ГПН (ІА підгрупа), у порівнянні зі здоровими дітьми, при максимальному значенні сечової екскреції даного білка у новонароджених з ГПН. Так, рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі дітей І групи дослідження складав  $326,3 \pm 22,33$  мкг/г креатиніну, новонароджених ІА підгрупи –  $374,6 \pm 23,39$  мкг/г креатиніну, дітей ІБ підгрупи –  $717,2 \pm 16,04$  мкг/г креатиніну, здорових новонароджених (ІІІ група дослідження) –  $69,2 \pm 4,96$  мкг/г креатиніну,  $p_{I-III} < 0,0001$ ,  $p_{IA-III} < 0,0001$ ,  $p_{IB-III} < 0,0001$ ,  $p_{I-IB} < 0,0001$ ,  $p_{IA-IB} < 0,0001$ . Виявлені зміни показника пояснюються як порушенням процесів його канальцевої реабсорбції пошкодженими проксимальними нирковими канальцями, так і підвищенням синтезом білка клітинами дистальних канальців (Вельков В.В., 2015; Rood K.M. et al., 2016).

Було зазначено високу якість діагностичної моделі з визначенням рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, щодо встановлення порушень функціонального стану нирок у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (при пороговому значенні  $\geq 156$  мкг/г креатиніну AUROC склала 0,98 (95 % ДІ 0,65; 1,0,  $p < 0,001$ ), ЧТ – 88,9 % (95 % ДІ 75,9 %; 96,3 %), СП – 100,0 % (95 % ДІ 92,1 %; 100,0 %)) та тяжкого ступеня з ознаками ГПН (при пороговому значенні  $\geq 580$  мкг/г креатиніну AUROC склала 0,97 (95 % ДІ 0,92; 1,0,  $p < 0,001$ ), ЧТ – 96,8 % (95 % ДІ 83,3 %; 99,9 %), СП – 83,3 % (95 % ДІ 70,3 %; 94,9 %)).

У таблиці 2 представлено результати визначення рівнів показників білкового спектру сечі у новонароджених дітей груп дослідження.

Таблиця 2

**Показники білкового спектру сечі у дітей груп дослідження,  $M \pm m$**

Показники	ІІІ група (n=55)	І група (n=55)	ІІ група (n=95)	
			ІА підгрупа (n=50)	ІБ підгрупа (n=45)
Загальний білок, мг/л	$165,4 \pm 8,73$	$127,3 \pm 6,39^*$	$142,5 \pm 5,05$	$185,5 \pm 9,26^{\diamond\#}$
Альбумін, мг/л	$10,5 \pm 0,44$	$16,6 \pm 0,81^*$	$17,6 \pm 0,76^*$	$21,3 \pm 1,28^{\diamond\#}$
ІГГ, мг/л	$4,29 \pm 0,16$	$4,75 \pm 0,20$	$4,38 \pm 0,11$	$5,73 \pm 0,23^{\diamond\#}$
$\alpha_1$ -МГ, мг/л	$24,2 \pm 1,33$	$30,5 \pm 1,47^*$	$32,8 \pm 1,19^*$	$42,8 \pm 2,89^{\diamond\#}$
$\beta_2$ -МГ, мг/л	$2,38 \pm 0,15$	$1,68 \pm 0,08^*$	$2,66 \pm 0,13^\circ$	$2,55 \pm 0,18^\diamond$

Примітки: \* - статистично значимі відмінності порівняно з ІІІ групою,  $p < 0,017$ ;  $^\circ$  - статистично значимі відмінності між І групою та ІА підгрупою,  $p < 0,0085$ ;  $^\diamond$  - статистично значимі відмінності між І групою та ІБ підгрупою,  $p < 0,0085$ ;  $^\#$  - статистично значимі відмінності між ІА та ІБ підгрупами,  $p < 0,05$ . Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Порівняльний аналіз показників свідчить, що на відміну від здорових новонароджених, за умов перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група) у дітей відмічалися порушення бар'єрної функції гломерулярної мембрани, про що свідчить селективна протеїнурія у вигляді надмірної екскреції альбуміну з сечею, та реабсорбційної функції проксимальних каналців, на що вказує збільшена сечова екскреція  $\alpha_1$ -МГ. Поглиблення ступеня тяжкості перинатальної патології та, відповідно, ренальної дисфункції у дітей ІА підгрупи супроводжувалося також наявністю ознак селективної протеїнурії поряд з більш суттєвими порушеннями тубулярних функцій у вигляді надмірної сечової екскреції  $\alpha_1$ -МГ та  $\beta_2$ -МГ. При формуванні ГПН у критично хворих дітей (ІБ підгрупа) відмічалися комплексні порушення функцій усіх елементів нефрону, що підтверджувалося високим рівнем загального білка, маркерів гломерулярної (альбуміну та ІГГ) й тубулярної ( $\alpha_1$ -МГ та  $\beta_2$ -МГ) дисфункції у сечі.

Для діагностики порушень функціонального стану нирок у доношених дітей з перинатальною патологією помірного ступеня тяжкості, відповідно до отриманих результатів дослідження, рекомендовано використання діагностичної моделі з визначенням комплексу показників у сечі: рівня альбуміну (порогове значення  $\geq 15,1$  мг/л; AUROC 0,82 (95 % ДІ 0,71; 0,91,  $p < 0,001$ ), СП 94,6 % (95 % ДІ 79,7 %; 97,4 %), ЧТ 65,5 % (95 % ДІ 51,4 %; 77,8 %)); рівня  $\alpha_1$ -МГ (порогове значення  $\geq 29,0$  мг/л; AUROC 0,67 (95 % ДІ 0,57; 0,77,  $p = 0,01$ ), СП 72,7 % (95 % ДІ 59,0 %; 83,9 %), ЧТ 63,6 % (95 % ДІ 59,0 %; 83,9 %)); рівня ІГГ (порогове значення  $\geq 4,9$  мг/л; AUROC 0,60 (95 % ДІ 0,50; 0,71,  $p < 0,05$ ); СП 70,9 % (95 % ДІ 57,1 %; 82,4 %), ЧТ 50,9 % (95 % ДІ 37,1 %; 64,7 %)).

Найбільш значущу діагностичну цінність щодо виявлення ренальної дисфункції у новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією без ознак ГПН встановлено для рівня  $\beta_2$ -МГ у сечі (порогове значення  $\geq 1,9$  мг/л; AUROC 0,81 (95 % ДІ 0,73; 0,90,  $p < 0,001$ ), ЧТ 88,0 % (95 % ДІ 75,7 %; 95,5 %), СП 67,3 % (95 % ДІ 53,3 %; 79,3 %)).

Рання діагностика ГПН у дітей, які мають клінічні прояви тяжкої перинатальної патології, потребує застосування діагностичної моделі з визначенням комплексу показників у сечі: рівня загального білка (порогове значення  $\geq 186,0$  мг/л; AUROC 0,73 (95 % ДІ 0,62; 0,83,  $p = 0,002$ ), ЧТ 48,9 % (95 % ДІ 33,7 %; 64,2 %), СП 90,0 % (95 % ДІ 78,2 %; 96,7 %)); рівня альбуміну (порогове значення  $\geq 23,0$  мг/л; AUROC 0,64 (95 % ДІ 0,53; 0,76,  $p = 0,041$ ); СП 82,0 % (95 % ДІ 68,6 %; 91,4 %); ЧТ 46,7 % (95 % ДІ 31,7; 62,1)); рівня ІГГ (порогове значення  $\geq 5,1$  мг/л; AUROC 0,79 (95 % ДІ 0,69; 0,88,  $p < 0,001$ ); СП 82,0 % (95 % ДІ 68,6 %; 91,4 %); ЧТ 71,0 % (95 % ДІ 55,7 %; 83,6 %)); рівня  $\alpha_1$ -МГ (пороговому значенні  $\geq 42$  мг/л; AUROC 0,73 (95 % ДІ 0,64; 0,84,  $p = 0,001$ ); СП 86,0 % (95 % ДІ 73,3 %; 94,2 %); ЧТ (62,2 %; 95 % ДІ 46,5 %; 76,2 %)).

У ході роботи визначено співвідношення активності ферментів сечі, які поступають із зруйнованих клітин епітелію каналців, гломерул та позаниркових джерел, до рівня креатиніну сечі, який виділяється з організму з постійною швидкістю (табл. 3).

**Коефіцієнти співвідношення активності ферментів сечі до рівня креатиніну сечі у дітей груп дослідження,  $M \pm m$**

Показники	III група (n=45)	I група (n=46)	II група	
			IIA підгрупа (n=30)	IIБ підгрупа (n=22)
ХЕ/креатинін сечі	19,9±1,96	16,8±1,65	9,3±0,93* <sup>o</sup>	29,6±2,91 <sup>o#</sup>
АсАт/креатинін сечі	2,5±0,17	3,1±0,14*	2,7±0,23	4,8±0,4 <sup>#o*</sup>
АлАт/креатинін сечі	1,3±0,11	1,6±0,11	1,3±0,09	2,6±0,03* <sup>o#</sup>
ЛФ/креатинін сечі	0,9±0,08	1,24±0,09*	0,89±0,07 <sup>o</sup>	1,66±0,09* <sup>o#</sup>
ГГТ/креатинін сечі	0,8±0,05	1,0±0,05*	0,9±0,04	1,06±0,05* <sup>#</sup>
ЛДГ/креатинін сечі	5,9±0,36	6,0±0,39	4,0±0,21* <sup>o</sup>	6,1±0,39 <sup>#</sup>

Примітки: \* - статистично значимі відмінності порівняно з III групою,  $p < 0,017$ ; <sup>o</sup> - статистично значимі відмінності між I групою та IIA підгрупою,  $p < 0,0085$ ; <sup>o</sup> - статистично значимі відмінності між I групою та IIБ підгрупою,  $p < 0,0085$ ; <sup>#</sup> - статистично значимі відмінності між IIA та IIБ підгрупами,  $p < 0,05$ . Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Порівняно зі здоровими новонародженими, стан дітей з клінічними проявами порушень постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості (I група) характеризувався збереженням фільтраційної функції нирок, що підтверджено статистично значимо меншою активністю ХЕ, на фоні лабораторних ознак порушень функціонування каналців, на що вказувала статистично значимо більша активність тубулярних ферментів сечі. Мінімальна активність ХЕ, поряд з різноспрямованими змінами активності більшості тубулярних ферментів, виявлена у сечі критично хворих пацієнтів ВІТН без проявів ГПН (IIA підгрупа). Формування ГПН у дітей з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня (IIБ підгрупа) було асоційовано зі статистично значимо вищою активністю у сечі маркеру гломерулярної фільтрації – ХЕ, а також, поверхневих ферментів «щіткової облямівки» (ЛФ, ГГТ), цитозолу (АсАТ) та мітохондрій (АлАТ), що свідчить про глибокі пошкодження структур клубочкової мембрани та клітин нефротелію. Необхідно зазначити, що зростання ступеня тяжкості перинатальної патології супроводжувалося збереженням усіх кореляційних залежностей між даними маркерами при зменшенні їх сили, у той час як при формуванні ГПН було відмічено зникнення більшості кореляцій, що свідчить про глибокі функціональні порушення нирок у критично хворих новонароджених дітей.

У якості діагностичної та прогностичної моделі для встановлення ГПН у доношених дітей, які мають клінічні ознаки перинатальної патології тяжкого ступеня, рекомендовано використання тесту з визначенням коефіцієнту співвідношення активності ХЕ до креатиніну сечі, який показав дуже добру дискримінуючу здатність (при пороговому значенні  $\geq 17,2$  AUROC склала 0,84 (95 % ДІ 0,73; 0,96,  $p < 0,001$ ) при СП 96,3 % (95 % ДІ 81,0 %; 99,9 %) та ЧТ 76,2 % (95 % ДІ 52,8 %; 91,8 %)).

Результати оцінки якості ехографічного зображення нирок показали, що формування ГПН у критично хворих дітей ІБ підгрупи, порівняно з дітьми ІА підгрупи, супроводжувалося статистично значимо більшою частотою виявлення випадків відсутності чіткої диференціації між корковим та мозковим шаром (52,7 проти 20,0 %,  $p_{ІБ-ІА}=0,0017$ ) та тенденціями до більшої частоти випадків візуалізації симптому «білих пірамідок» (19,4 проти 16,0 %,  $p_{ІБ-ІА}>0,05$ ), білатерального послаблення (66,7 проти 40,0 %,  $p_{ІБ-ІА}>0,05$ ) та посилення ехогенності нирок (13,9 проти 12,0 %,  $p_{ІБ-ІА}>0,05$ ).

Для об'єктивної оцінки стану ренальної гемодинаміки у роботі було проведено кольорове доплерівське сканування та імпульсно-хвильова доплерографія з визначенням показників КШК на рівні правої та лівої ниркових артерій (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники ренального кровоплину на рівні ниркових артерій  
у дітей груп дослідження,  $M \pm m$**

Показники	ІІІ група (n=25)	І група (n=22)	ІІ група	
			ІА підгрупа (n=24)	ІБ підгрупа (n=25)
<b>Права ниркова артерія</b>				
VP, см/с	15,1±0,72	11,9±0,83*	16,2±1,35	16,5±0,6 <sup>◊</sup>
EDV, см/с	3,11±0,22	2,82±0,25	3,27±0,3	2,47±0,24 <sup>#</sup>
Vmn, см/с	7,34±0,24	5,66±0,34*	6,36±0,47	7,92±0,41 <sup>◊#</sup>
SV/SD	5,28±0,39	4,16±0,31*	4,81±0,46	6,44±0,6 <sup>◊#</sup>
PI	1,63±0,16	1,63±0,11	1,89±0,16	2,01±0,18
RI	0,79±0,01	0,75±0,02	0,77±0,02	0,84±0,02 <sup>*◊#</sup>
FVI	3,29±0,13	2,81±0,18*	2,99±0,29	2,64±0,21*
<b>Ліва ниркова артерія</b>				
VP, см/с	15,4±0,69	13,2±1,0	15,0±1,05	15,4±0,57
EDV, см/с	3,28±0,22	2,27±0,19	2,76±0,17*	2,34±0,22*
Vmn, см/с	7,55±0,29	5,65±0,38*	6,12±0,39	7,78±0,49 <sup>◊#</sup>
SV/SD	5,23±0,39	5,7±0,57	5,0±0,29	6,09±0,53
PI	1,66±0,09	1,94±0,14	1,93±0,11	1,77±0,13
RI	0,79±0,02	0,79±0,02	0,79±0,02	0,85±0,02 <sup>*◊#</sup>
FVI	3,35±0,14	2,53±0,16*	2,67±0,15*	2,51±0,16*

Примітки: \* - статистично значимі відмінності порівняно з ІІІ групою,  $p<0,017$ ; <sup>◊</sup> - статистично значимі відмінності між І групою та ІА підгрупою,  $p<0,0085$ ; <sup>◊</sup> - статистично значимі відмінності між І групою та ІБ підгрупою,  $p<0,0085$ ; <sup>#</sup> - статистично значимі відмінності між ІА та ІБ підгрупами,  $p<0,05$ . Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Результати дослідження засвідчили у новонароджених дітей за умов перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група), порівняно зі здоровими новонародженими, менший рівень основних швидкісних параметрів, а саме, максимальної систолічної швидкості кровоплину (Peak Velocity, VP), мінімальної швидкості кровоплину у діастолу (End Diastolic Velocity, EDV) та

середньої швидкості кровоплину (Mean Velocity, V<sub>mn</sub>). Дані зміни супроводжувалися також меншим рівнем співвідношення максимальної та мінімальної швидкостей кровоплину (Systolic Velocity/Diastolic Velocity, SV/SD), пульсаційного індексу (Pulsatility Index, PI) та RI. Це можна пояснити станом відносної гіповолемії при відсутності активації процесів ренальної вазоконстрикції з відповідним збереженням механізмів авторегуляції ниркового кровоплину, що спрямовано на збереження ниркової перфузії. У новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду тяжкого ступеня без проявів ГПН (IIA підгрупа) встановлено тенденцію до більшого рівня даних швидкісних характеристик на фоні тенденцій до меншого рівня RI та більшого рівня PI, що свідчить про достатній рівень активації компенсаторних гемодинамічних процесів на фоні порушення механізмів авторегуляції ниркового кровоплину. Розвиток ГПН у критично хворих новонароджених дітей (IIB підгрупа) супроводжувався характерними доплерометричними змінами, які вказували на переважання патологічних механізмів активації вазоконстрикції ренальних судин (мінімальний рівень EDV, максимальні рівні SV/SD та RI) та погіршення загальної ниркової васкуляризації, про що свідчив низький рівень потоково-васкуляризаційного індексу (Flow-vascularization index, FVI).

Враховуючи добру дискримінуючу здатність (при пороговому значенні  $\geq 0,79$  AUROC склала 0,72 (95 % ДІ 0,57; 0,86,  $p=0,027$ ), ЧТ – 84,0 % (95 % ДІ 63,9 %; 95,5 %), СП – 58,3 % (95 % ДІ 36,6 %; 77,9 %)), доцільно рекомендувати використання тесту з визначенням RI над нирковими артеріями як складову комплексу діагностичних методів дослідження при встановленні тяжкої ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей.

Одним з найважливіших стрес-реалізуючих механізмів при пологовому ОС є ВРО білків та ліпідів, яким протидіє багатокomпонентна стрес-лімітуюча АОСЗ організму (Marseglia L. et al., 2014; Malek M. et al., 2015; Boskabadi H. et al., 2017). Результати дослідження показали статистично значимо більш високу інтенсивність ОМБ у плазмі крові дітей з клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (I група) та тяжкого ступеня без проявів ГПН (IIA підгрупа), порівняно зі здоровими новонародженими (III група), при максимальному значенні показника у критично хворих дітей з тяжкою ренальною дисфункцією (IIB підгрупа). Так, інтенсивність ОМБ у плазмі крові дітей I групи дослідження склала  $1,03 \pm 0,02$  о.о.г./мл, новонароджених IIA підгрупи –  $1,04 \pm 0,02$  о.о.г./мл, дітей IIB підгрупи –  $1,16 \pm 0,01$  о.о.г./мл, здорових новонароджених –  $0,94 \pm 0,03$  о.о.г./мл,  $p_{I-III}=0,0131$ ,  $p_{I-IIB}<0,0001$ ,  $p_{IIA-IIB}<0,0001$ ,  $p_{IIB-III}<0,0001$ . Це свідчить про суттєве пошкодження білкових компонентів клітинних мембран та білків-ферментів за умов патологічного ОС, що може призводити до конформаційних змін останніх, порушень біологічних та фізико-хімічних властивостей білкових молекул, зменшення їх розчинності, збільшення в'язкості розчину білка, зміни ізоелектричної точки та електрофоретичної активності тощо (Соловьева Э.Ю. и др., 2015; Шунько Є.Є. та ін., 2015; Schieber M. et al., 2014).

Зростання ступеня тяжкості перинатальної патології та, відповідно, ниркової дисфункції у новонароджених дітей супроводжувалося збільшенням

рівня МА в еритроцитах – одного з кінцевих продуктів ВРО ліпідів. Так, якщо рівень даного метаболіту в еритроцитах здорових новонароджених дітей (ІІІ група) складав  $20,3 \pm 0,38$  мкмоль/л, у дітей з порушеннями процесів постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості (І група) він дорівнював  $19,3 \pm 0,24$  мкмоль/л, у дітей ІА підгрупи –  $24,2 \pm 0,39$  мкмоль/л, у дітей ІБ підгрупи –  $24,9 \pm 0,48$  мкмоль/л,  $p_{I-II} = 0,0276$ ,  $p_{IA-II} < 0,0001$ ,  $p_{IB-II} < 0,0001$ . Суттєве прискорення процесів окисдації ліпідів є однією з причин дестабілізації клітинних мембран за рахунок конформаційних змін у фосфоліпідному комплексі, що призводить до порушення основних функцій органолів клітин, систем органів та цілого організму з формуванням поліорганного пошкодження (Rahal A. et al., 2014; Zhao M. et al., 2016; El Bana S.M. et al., 2016).

У якості одного з можливих маркерів ренальної дисфункції, який відображує процеси пероксидації ліпідів у ниркових структурах та ступінь їх пошкодження, запропоновано визначення рівня МА у сечі. Представлена діагностична модель продемонструвала дуже добру дискримінуючу здатність для встановлення ренальної дисфункції у дітей за умов перинатальної патології тяжкого ступеня без ознак ГПН (при пороговому значенні  $\geq 9,58$  мкмоль/л AUROC склала 0,81 (95 % ДІ 0,71; 0,91,  $p < 0,001$ ), СП – 97,6 % (95 % ДІ 87,1 %; 99,9 %), ЧТ – 61,1 % (95 % ДІ 43,5 %; 6,9 %)) та добру діагностичну якість – при встановленні ГПН у критично хворих новонароджених (при пороговому значенні  $\geq 12,9$  мкмоль/л AUROC склала 0,80 (95 % ДІ 0,66; 0,89,  $p < 0,001$ ), СП – 91,4 % (95 % ДІ 76,9 %; 98,2 %), ЧТ – 60,0 % (95 % ДІ 40,6 %; 77,3 %)).

Посилення інтенсивності процесів пероксидації ліпідів та білків у новонароджених дітей з проявами перинатальної патології за умов патологічного ОС супроводжувалося дисбалансом певних ланок АОСЗ (табл. 5).

Таблиця 5

**Показники АОСЗ у дітей груп дослідження на першому тижні життя,  $M \pm m$** 

Показники	ІІІ група (n=40)	І група (n=41)	ІІ група	
			ІА підгрупа (n=36)	ІБ підгрупа (n=30)
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	$3,14 \pm 0,11$	$2,85 \pm 0,09$	$2,27 \pm 0,06^{* \circ}$	$2,09 \pm 0,06^{* \diamond}$
Г-6-ФДГ еристр., мкмоль/хв·Нв	$1,72 \pm 0,07$	$2,34 \pm 0,1^*$	$1,56 \pm 0,04^{* \circ}$	$1,88 \pm 0,06^{\diamond \#}$
Г-S-T плазми, мкмоль/хв·мг білка	$7,84 \pm 0,55$	$13,9 \pm 0,47^*$	$11,4 \pm 0,56^{* \circ}$	$9,69 \pm 0,17^{* \diamond}$
ГГТ плазми, Од/л	$97,7 \pm 2,53$	$130,4 \pm 4,61^*$	$107,5 \pm 1,19^{* \circ}$	$66,6 \pm 3,17^{* \diamond \#}$
НС-групи плазми, мкмоль/л	$0,42 \pm 0,004$	$0,49 \pm 0,006^*$	$0,41 \pm 0,002^{\circ}$	$0,41 \pm 0,003^{* \diamond}$
ЦЩ плазми, мг/л	$172,8 \pm 8,67$	$277,3 \pm 9,53^*$	$222,2 \pm 6,04^{* \circ}$	$197,3 \pm 3,15^{\diamond \#}$
КТ плазми, мкмоль/хв·г білка	$14,2 \pm 0,38$	$12,0 \pm 0,17^*$	$7,03 \pm 0,32^{* \circ}$	$9,8 \pm 0,29^{* \diamond \#}$

Примітки: \* - статистично значимі відмінності порівняно з ІІІ групою,  $p < 0,017$ ;  $\circ$  - статистично значимі відмінності між І групою та ІА підгрупою,  $p < 0,0085$ ;  $\diamond$  - статистично значимі відмінності між І групою та ІБ підгрупою,  $p < 0,0085$ ; # - статистично значимі відмінності між ІА та ІБ підгрупами,  $p < 0,05$ . Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Отримані дані засвідчили, що фізіологічна адаптація у доношених новонароджених дітей до умов позаутробного життя супроводжується збереженням фізіологічної рівноваги між процесами пероксидації білків й ліпідів та ланками антиоксидантного захисту при розвитку пологового ОС. При порушеннях постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості у дітей даної гестаційної когорти було виявлено компенсаторну активацію більшості ферментативних та неферментативних компонентів АОСЗ (Г-6-ФДГ, Г-S-T, ГГТ, ЦП), а також, стимуляцію їх міжкомпонентних взаємозв'язків, що надавало змогу протидіяти надмірній стимуляції процесів ВРО білків та ліпідів, забезпечувати відносну сталість життєво важливих функцій організму.

У ході наукової роботи нами було встановлено певні особливості взаємовідносин процесів пероксидації ліпідів і білків та ферментативних і неферментативних компонентів АОСЗ у критично хворих доношених дітей з проявами тяжкої ренальної дисфункції. У дітей даної групи відмічена надмірна активація процесів пероксидації білків і ліпідів, про що свідчила статистично значимо більш висока інтенсивність ОМБ та рівень МА в сечі, на фоні різноспрямованих змін активності компонентів АОСЗ, зокрема, статистично значимо менша активність ферментів ГР, Г-S-T, ГГТ та рівня ЦП при більшій ферментативній активності Г-6-ФДГ та КТ. Вказані відхилення абсолютних значень показників також супроводжувалися зникненням фізіологічних регулюючих взаємних залежностей між окремими компонентами АОСЗ.

Для розширення знань щодо патогенетичних механізмів порушень функціонального стану сечової системи у доношених новонароджених дітей проведено багатофакторний аналіз кореляційних залежностей між основними маркерами ренальної дисфункції, завдяки якому було встановлено шість основних факторів, що охопили 63,3 % загальної дисперсії.

До фактору 1, який мав найбільше значення та включав 22,4 % загальної дисперсії, увійшли показники, що віддзеркалюють порушення функціонального стану гломерулярної мембрани (підвищення сечової екскреції альбуміну ( $r=0,65$ ), пониження виділення креатиніну ( $r=-0,49$ )) та ниркових каналців (підвищення у сечі рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів ( $r=0,65$ ); у сироватці крові – рівня сечовини ( $r=0,54$ ) та іонів натрію ( $r=0,52$ )). Даний фактор також включав показники, зміна рівня яких свідчить про суттєві порушення про- та антиоксидантних взаємовідносин: збільшення у сечі рівня МА ( $r=0,50$ ), у плазмі крові – рівня ОМБ ( $r=0,62$ ), у еритроцитах – рівня МА ( $r=0,78$ ) при одночасному зменшенні активності у плазмі крові ГР ( $r=-0,81$ ) та каталази ( $r=-0,79$ ).

Фактор 2, що включав 13,6 % загальної дисперсії, характеризував порушення процесів каналцевої реабсорбції, зокрема, підвищення сечової екскреції  $\beta_2$ -МГ ( $r=0,53$ ) та сечовини ( $r=0,63$ ), а також, виснаження АОСЗ організму, про що свідчить зниження у плазмі крові активності Г-S-T ( $r=-0,59$ ) та ГГТ ( $r=-0,55$ ), у еритроцитах крові – активності Г-6-ФДГ, у плазмі крові – рівня ЦП ( $r=-0,77$ ) та HS-груп ( $r=-0,64$ ).

Фактор 3, який становив 10,7 % від загальної дисперсії, відображав порушення основних ниркових функцій на клітинному рівні, що підтверджено



збільшенням коефіцієнтів співвідношення активності сечових ферментів до рівня креатиніну сечі, а саме, ХЕ/креатинін ( $r=0,77$ ), АсАТ/креатинін ( $r=0,81$ ), АлАТ/креатинін ( $r=0,74$ ), ЛФ/креатинін ( $r=0,79$ ), ЛДГ/креатинін ( $r=0,71$ ).

Фактор 4, який включав 7,5 % від загальної дисперсії, характеризував порушення процесів гломерулярної фільтрації, про що свідчить збільшений рівень альбуміну ( $r=0,47$ ) та  $\alpha_1$ -МГ ( $r=0,43$ ) у сечі, а також підвищений рівень цистатіну С у сироватці крові ( $r=0,88$ ) та зменшення ШКФ за цистатином С ( $r=-0,89$ ).

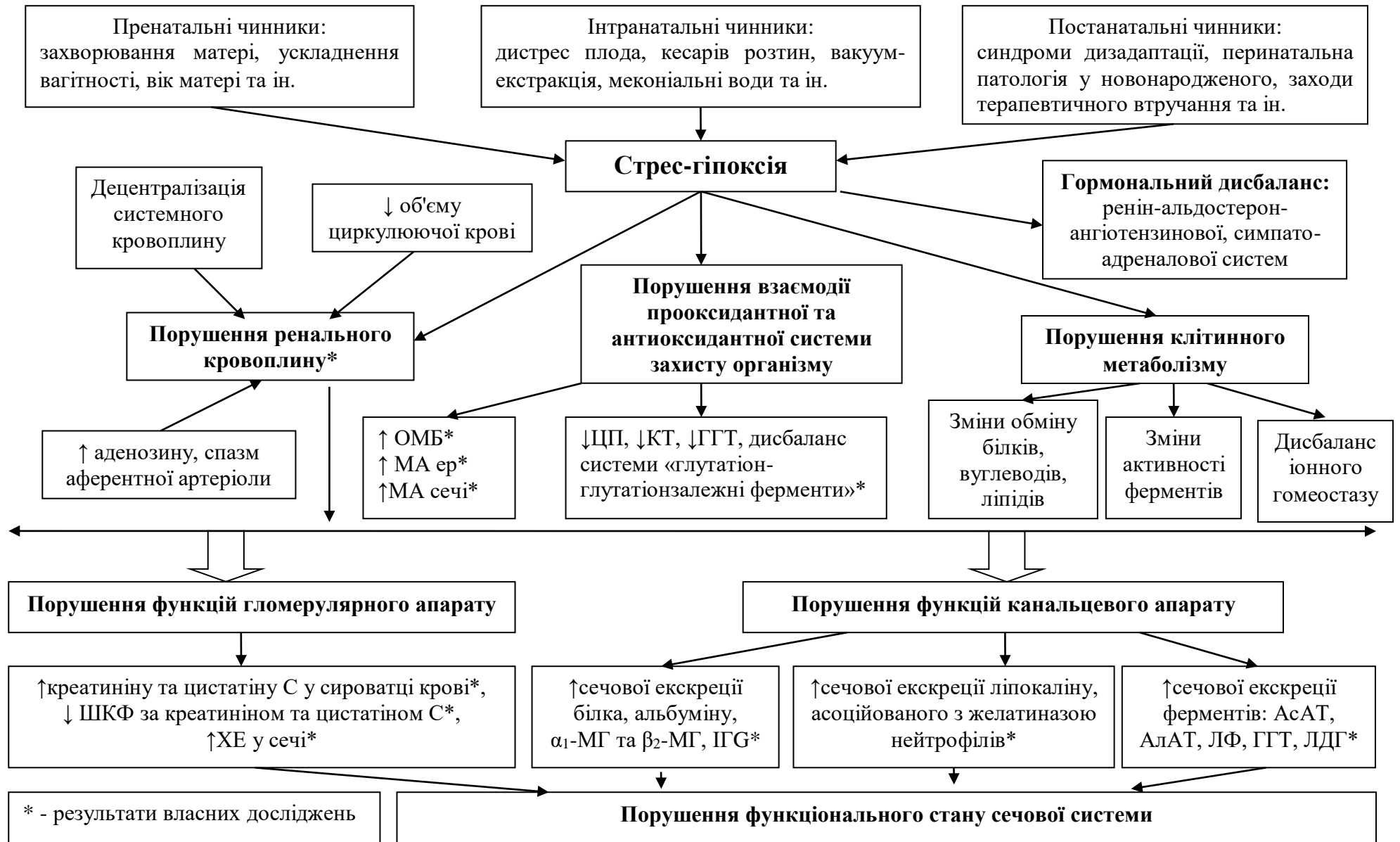
Фактор 5, що становив 4,5 % від загальної дисперсії, відображав зміни загальноприйнятих маркерів ренальної дисфункції: збільшення рівня сироваткового креатиніну ( $r=0,74$ ) та зменшення ШКФ за креатиніном ( $r=0,73$ ), а також, зменшення виділення з сечею іонів калію ( $r=-0,59$ ).

До фактору 6, що включав 4,5 % від загальної дисперсії, увійшли показники, зміна сечової екскреції яких свідчить про порушення як гломерулярного фільтру (підвищення рівнів білка ( $r=0,72$ ),  $\alpha_1$ -МГ ( $r=0,57$ ) та ІГГ ( $r=0,74$ ) у сечі), так і каналцевого епітелію (підвищення рівня іонів натрію ( $r=0,53$ ) у сечі).

Таким чином, результати проведених досліджень підтвердили дані сучасної наукової літератури, що в основі формування ренальної дисфункції у дітей при патології раннього неонатального періоду полягають комплексні взаємозалежні механізми порушень рівноваги між стрес-індукуючими та стрес-лімітуючими системами за умов ОС (Mutinati M. et al., 2014; Gopal G., 2014; Askenazi D.J. et al., 2016; Kriplani DS et al., 2016; Boskabadi H. et al., 2017; Chaturvedi S et al., 2017). Порушення процесів адаптації помірного ступеня тяжкості супроводжуються активацією захисних сил, що спрямовано на стабілізацію гомеостазу для збереження основних вітальних функцій при формуванні короткочасної та довготривалої адаптації організму після народження, тяжкі форми перинатальної патології – суттєвими дисметаболічними змінами на фоні патологічного пологового ОС. Враховуючи концепцію «цілісності» організму розвиток ренальної дисфункції в комплексі СПОН за умов перинатальної патології асоційований з наслідками негативного впливу гіпоксії на організм новонародженого.

Встановлено, що зростання ступеня тяжкості перинатальної патології у новонароджених дітей супроводжується змінами специфічних ренальних маркерів, що свідчать за наявність порушень гломерулярного бар'єру (збільшення вмісту цистатіну С у сироватці крові; рівня загального білка, альбуміну та ІГГ у сечі) та дисфункцію каналцевого апарату (підвищення рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів,  $\alpha_1$ -МГ та  $\beta_2$ -МГ у сечі), поряд з надмірною активацією тубулярних поверхневих ферментів «щіткової облямівки» (ЛФ, ГГТ), цитозолу (АлАТ) та мітохондрій (АсАТ) клітин нефротелію, а також порушеннями регіональної ниркової гемодинаміки.

На рисунку 1 представлено основні патогенетичні механізми формування порушень функціонального стану сечової системи у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації, але розвивалися за умов несприятливих перинатальних факторів.



**Рис. 1. Деякі ланки патогенезу порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених дітей з перинатальною патологією**

Отримані дані наукової роботи надали змогу розробити алгоритм прогнозування ренальної дисфункції у дітей з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології за допомогою покрокового дискримінантного аналізу найбільш важливих індексованих факторів ризику, а саме: вік матері  $\geq 35$  років, наявність хронічної патології сечової системи та гестаційного пієлонефриту у матері, оцінка адаптації новонародженого за шкалою Апгар наприкінці першої та п'ятої хвилин життя, наявність синдрому артеріальної гіпотензії, оцінка за шкалою NTISS, рівень погодинного діурезу та сироваткового креатиніну у дитини.

Відповідно до проведеного дискримінантного аналізу складено математичні формули двох основних функцій  $F_1$  та  $F_2$ , які забезпечують 98,1 % внеску у загальну дискримінуючу потужність математичної моделі. Загальні формули отриманих функцій мають вигляд:

$$F_1 = 6,79 - 0,37x_1 + 0,57x_2 - 0,16x_3 + 0,58x_4 - 0,48x_5 + 1,75x_6 - 3,33x_7 - 0,09x_8 - 0,46x_9;$$

$$F_2 = 3,33 - 0,38x_1 + 0,27x_2 - 0,97x_3 + 0,15x_4 - 1,56x_5 - 2,11x_6 + 0,73x_7 + 0,09x_8 + 0,20x_9.$$

Координати центроїдів за основними функціями, отримані за даними дискримінантного аналізу, для дітей III групи дослідження, які не мали порушень функціонального стану сечової системи, склали  $F_1 = 4,84$ ;  $F_2 = -0,36$ ; для дітей I групи з проявами порушень функціонального стану сечової системи легкого ступеню –  $F_1 = 0,42$ ;  $F_2 = 0,60$ ; для дітей IIA підгрупи з проявами ренальних порушень помірного ступеня –  $F_1 = -1,94$ ;  $F_2 = 0,51$ ; для дітей IIB підгрупи з проявами ренальної дисфункції тяжкого ступеню (ГПН) –  $F_1 = -3,31$ ;  $F_2 = -0,75$ . Представлена модель прогнозування ренальної дисфункції надає змогу констатувати відсутність ризику виникнення порушень з точністю до 100,0 % випадків; передбачити розвиток порушень функціонального стану сечової системи легкого ступеня у 85,0 % випадків, ренальної дисфункції помірного ступеня – у 80,0 % випадків, тяжкої форми патології (ГПН) – у 75,0 % випадків.

Для створення диференційно-діагностичного алгоритму ступеня тяжкості ренальної дисфункції у новонароджених дітей за умов перинатальної патології було проведено покроковий дискримінантний аналіз найбільш важливих індексованих параклінічних показників (рівнів креатиніну та цистатіну С у сироватці крові, рівнів загального білка, альбуміну, ІГГ,  $\alpha_1$ -МГ,  $\beta_2$ -МГ, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та МА у сечі; коефіцієнту ХЕ/креатинін сечі, RI у ренальних артеріях). За результатами дискримінантного аналізу складено математичні формули двох основних функцій  $F_1$  та  $F_2$ , які забезпечили 92,3 % внеску у загальну дискримінуючу потужність даної математичної моделі.

$$F_1 = 7,0 - 0,22x_1 + 0,08x_2 + 0,23x_3 - 0,62x_4 - 0,19x_5 - 0,82x_6 - 0,12x_7 - 1,48x_8 - 0,44x_9 - 0,31x_{10} - 0,12x_{11};$$

$$F_2 = -3,93 - 0,09x_1 + 0,63x_2 + 0,58x_3 - 0,22x_4 + 0,07x_5 + 0,27x_6 + 0,09x_7 - 0,60x_8 + 0,64x_9 + 0,64x_{10} + 0,02x_{11}.$$

Координати центроїдів за основними функціями дискримінантного аналізу для дітей III групи дослідження, у яких не було порушень функціонального стану сечової системи, склали:  $F_1 = 3,71$ ;  $F_2 = 1,15$ ; для дітей

I групи з проявами порушень функціонального стану сечової системи легкого ступеня:  $F_1 = 0,26$ ;  $F_2 = - 0,93$ ; для дітей ІА підгрупи, які мали помірні ренальні порушення:  $F_1 = - 0,15$ ;  $F_2 = - 1,43$ ; для дітей ІБ підгрупи з тяжким ступенем ренальної дисфункції (ГПН) за умов перинатальній патології:  $F_1 = - 3,98$ ;  $F_2 = 1,12$ . Використання зазначеного діагностичного комплексу дозволяє підтвердити відсутність ренальних порушень у новонароджених з точністю до 100,0 % випадків; діагностувати зміни функціонального стану сечової системи легкого ступеня – у 80,0 % випадків, помірного ступеня тяжкості – у 73,7 % випадків, тяжкого ступеня (ГПН) – у 100,0 % випадків.

На рисунку 2 представлено алгоритм прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції у новонароджених дітей з перинатальною патологією із застосуванням розроблених математичних моделей.

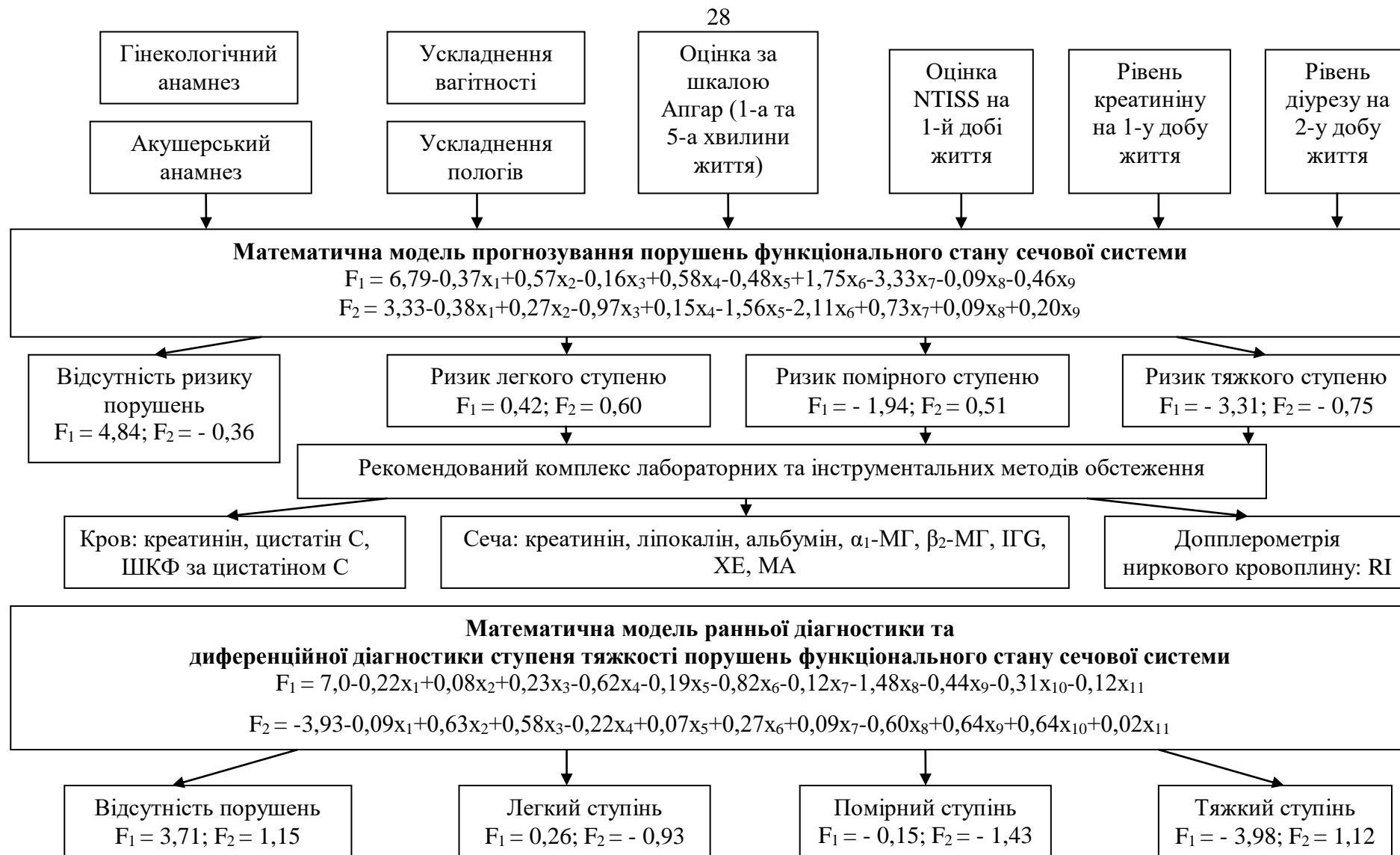
Базуючись на даних сучасної наукової літератури та результатах власних досліджень, нами було запропоновано диференційовану систему діагностично-лікувальних заходів, спрямовану на профілактику розвитку, прогресування і терапевтичну корекцію ренальних порушень у новонароджених дітей з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології, метою якої є своєчасне попередження ГПН.

Новонародженим дітям з різними формами перинатальної патології, які знаходяться на лікуванні у ВІТН, слід проводити ретельне спостереження та моніторинг вітальних функцій організму, зокрема, загального стану, рівня свідомості, кольору шкіри, симптому «білої плями», м'язового тонусу, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, адаптованості до режиму вентиляційної підтримки, рівня сатурації кисню, погодинного діурезу, динаміки маси тіла, частоти та характеру випорожнень.

Одним з напрямків клінічної оцінки стану новонародженого є своєчасне виявлення ранніх ознак ренальної дисфункції, які з'являються до підвищення рівня сироваткового креатиніну та/або критичного зменшення погодинного діурезу, до яких відносяться набряковий синдром, збільшення маси тіла  $\geq 5\%$  від початкової та рівень погодинного діурезу  $\leq 2,0$  мл/кг/годину на другу добу життя.

Загальноприйняті лабораторні та функціональні методи дослідження для підтвердження ренальної дисфункції при перинатальній патології включають: визначення погодинного діурезу кожні 6 годин та динаміки маси тіла двічі на добу; моніторинг показників загального аналізу крові та сечі, біохімічного аналізу крові та сечі з визначенням рівнів креатиніну, сечовини, концентрації іонів натрію та калію з розрахунком співвідношення вмісту даних речовин у сечі та крові, ШКФ за креатиніном, індексу фракційної екскреції натрію та індексу ниркової недостатності; показників кислотно-лужного і газового складу крові; комплексне рентгенологічне та ультразвукове обстеження.

Запропоноване удосконалення напрямку діагностики патології базується на впровадженні сучасних маркерів порушень функціонального



**Рис. 2. Алгоритм прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня тяжкості порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених дітей з перинатальною патологією**

стану сечової системи, які показали вірогідно високий рівень чутливості, специфічності й прогностичної цінності за результатами дисертаційної роботи. Поряд із загальноприйнятими лабораторними показниками, для діагностики та диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції у новонароджених рекомендовано визначення рівня цистатіну С у сироватці крові з розрахунком ШКФ за цистатіном С; рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів у сечі; рівня загального білка, альбуміну, ІГГ,  $\alpha_1$ -МГ та  $\beta_2$ -МГ у сечі, а також, рівня ХЕ у сечі. Інструментальна діагностика повинна включати поглиблене ультразвукове обстеження з вивченням стану паренхіми нирок та доплерометричне дослідження з визначенням КШК у ниркових судинах різного калібру для встановлення ймовірності та характеру регіональних гемодинамічних порушень.

Диференційоване лікування новонароджених, з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології та, відповідно, глибини ренальної дисфункції, передбачає забезпечення комфортних умов зовнішнього середовища для дитини з мінімалізацією подразнюючих зовнішніх чинників; ефективне знеболення (медикаментозне та немедикаментозне); забезпечення ентерального живлення зцідженим грудним молоком, зокрема, мінімальне трофічне харчування; дихальну підтримку (інвазивна тригерна штучна вентиляція легень, неінвазивна вентиляція легень, самостійне дихання під постійним позитивним тиском, високочастотна вентиляція) з мінімальним рівнем середнього тиску та тиску на видохи; проведення інфузійної терапії та парентерального живлення в об'ємі покриття фізіологічних потреб та патологічних втрат з дотацією іонів натрію, кальцію, калію та магнію; корекцію іонного дисбалансу; корекцію артеріальної гіпотензії шляхом дотації препаратів інотропної підтримки (добутаміну або адреналіну/норадреналіну), за необхідності – глюкокортикоїдів; за наявності відповідних показів – призначення емпіричної антибактеріальної терапії.

У комплексі лікування новонароджених, які мають клінічні ознаки перинатальної патології середнього та тяжкого ступеня з відповідними порушеннями ренальних функцій, враховуючи надмірну активацію процесів пероксидації білків і ліпідів поряд з різноспрямованими змінами активності компонентів АОСЗ та значними метаболічними розладами, патогенетично обґрунтованим є додаткове призначення препаратів, що сприяють активації клітинного дихання й енергоутворення, покращанню процесів утилізації кисню тканинами, відновленню активності ферментів-антиоксидантів, стабілізації цілісності клітинної мембрани. Рекомендованими складовими лікувального засобу, враховуючі результати власних спостережень, що підтверджують дані сучасної наукової літератури, є янтарна кислота, нікотинамід, рибоксин та рибофлавін (Мартинюк В.Ю. та ін., 2015; Виноградова І.В. и др., 2016). Рекомендована добова доза препарату складає 2 мл/кг, яка вводиться внутрішньовенно за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/годину після попереднього розведення з 10 % розчином глюкози у співвідношенні 1:5; термін першого введення – перші 12 годин

життя, курс лікування – 5 діб. Ефективність призначення препарату підтверджується, за нашими даними, відновленням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі новонароджених, про що свідчить менший рівень показників МА в еритроцитах та інтенсивності ОМБ у плазмі крові, а також, збільшення активності ферментів Г-6-ФДГ та ГР в еритроцитах, Г-S-T у плазмі крові на п'яту добу життя.

Для своєчасної профілактики аденозин-індукованої вазоконстрикції та попередження тяжкої ренальної дисфункції у дітей, народжених у стані тяжкої асфіксії або загальний стан яких прогресивно погіршується впродовж першої години життя, відповідно до сучасних рекомендацій (Kellum J.A. et al., 2012; Merrikhi A.R. et al., 2012; Axelrod D.V. et al., 2014; Sathe K.P. et al., 2015), що також підтверджено результатами наукової роботи, доцільним є призначення препарату групи метилксантинів, діючою речовиною якого є теофілін. Рекомендована доза препарату складає 3 мг/кг одноразово у перші 60 хвилин життя, шляхом внутрішньовенного введення після попереднього розведення 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10. Застосування даного препарату в новонароджених, за нашими дослідженнями, сприяло покращанню доплерометричних показників ренального кровотоку, про що свідчили більш високі значення VP та PI наприкінці першої доби життя та менший рівень RI на п'яту добу життя дітей.

Особливості терапевтичного менеджменту новонароджених за умов діагностованого ГПН преренального типу включають корекцію об'ємів інфузійної терапії у бік її збільшення з урахуванням фізіологічної потреби, патологічних втрат рідини, у тому числі невідчутних втрат та метаболічних порушень, зокрема, збільшення дотації іонів натрію під контролем іонограми; доз препаратів позитивної інотропної дії з метою підвищення системного артеріального тиску. Лікування ренального типу ГПН передбачає корекцію об'ємів інфузійної терапії у бік її зменшення з урахуванням патологічних втрат рідини та діурезу за попередню добу; корекцію складу парентерального харчування, зокрема, дози препаратів - донаторів амінокислот під контролем біохімічного аналізу крові; відміну введення препаратів - донаторів іонів натрію (при відсутності відповіді на пробу з волемічним навантаженням) та препаратів з потенційно нефротоксичним ефектом. При відсутності ефективності комплексу додіалізної терапії у новонароджених з перинатальною патологією тяжкого ступеня, які мають прояви ГПН, слід приймати рішення щодо доцільності замісної ниркової терапії із залученням мультидисциплінарної команди профільних спеціалістів в умовах лікувального закладу III-IV рівня.

Застосування запропонованої системи прогнозування, діагностики та корекції ренальної дисфункції у новонароджених з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології сприяло підвищенню якості медичної допомоги у ВІТН за рахунок покращення функціонального стану сечової системи. Порівняння ефективності загальноприйнятих підходів до обстеження й лікування та удосконаленого діагностично-лікувального

комплексу щодо динаміки перебігу захворювань в ранньому неонатальному періоді показало зменшення у 1,9 рази частоти формування ГПН у пацієнтів ВІТН по роках спостереження. Використання сучасних інформативних методів діагностики та своєчасної терапевтичної корекції у новонароджених, з урахуванням ступеня тяжкості ренальної дисфункції за умов перинатальної патології, дозволило знизити загальне фармакологічне навантаження на організм. Це підтверджувалося зменшенням сумарної оцінки показників за неонатальною шкалою терапевтичних втручань NTISS у 1,6 разів, зокрема, за рахунок більш короткого часу застосування препаратів інотропної дії – на 2,6 доби та тривалості використання штучної вентиляції легень – на 1,7 доби з урахуванням створених груп порівняння. Впровадження вище зазначених заходів при лікуванні новонароджених, порівняно із загальноприйнятою схемою неонатального медичного менеджменту, надало змогу зменшити на 1,5 доби тривалість перебування дітей у ВІТН, збільшити у 1,8 разів кількість новонароджених, переведених у відділення неонатального догляду пологового будинку, а також, зменшити у 2,2 рази кількість випадків переведення дітей у ВІТН інших лікувально-профілактичних закладів.

Впровадження запропонованого діагностично-лікувального комплексу у новонароджених дітей за наявності ренальної дисфункції при перинатальній патології, поряд з іншими напрямками удосконалення неонатального менеджменту у роботі ВІТН за останні роки, сприяло зменшенню показників перинатальної смертності – на 2,5 ‰ та ранньої неонатальної смертності – на 1,4 ‰ у базовому родопомічному закладі.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації представлено вирішення актуальної наукової проблеми сучасної педіатрії та неонатології – удосконалення напрямку інтенсивної терапії новонароджених, які мають порушення функціонального стану сечової системи за умов перинатальної патології, на основі визначення етіопатогенетичних механізмів розвитку та клініко-параклінічних особливостей ренальної дисфункції, що дозволило удосконалити систему діагностично-лікувальних заходів для попередження розвитку гострого пошкодження нирок як складової синдрому поліорганної недостатності. Встановлено, що при порушеннях постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості, незважаючи на відносну стабільність життєво важливих функцій організму, у новонароджених дітей відмічаються прояви каналцевої дисфункції. Поглиблення тяжкості стану на тлі перинатальної патології за умов патологічного пологового оксидативного стресу супроводжується ренальною дисфункцією, патофізіологічними механізмами якої є поєднані зміни гломерулярної та каналцевої функцій нирок та розлади регіональної гемодинаміки. Використання запропонованої удосконаленої системи прогнозування, діагностики, диференційної діагностики та лікування новонароджених з проявами ренальної дисфункції та тлі перинатальної патології помірного та тяжкого ступеня сприяє покращенню ефективності



медичної допомоги, зменшенню показників перинатальної та ранньої неонатальної смертності.

1. Високий ризик розвитку гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей при тяжких формах перинатальної патології спостерігається за наявності в анамнезі комплексу чинників ризику, найбільш значимими з яких є: вік матері старше 35 років ( $\geq 26,0$  %), хронічна патологія сечової системи ( $\geq 40,0$  %) та гестаційний пієлонефрит ( $\geq 12,0$  %), а також, дистрес плода, що загрожує життю, під час вагітності та/або пологів ( $\geq 28,0$  %) у матері.

Встановленими статистично значимими асоціаціями формування гострого пошкодження нирок за умов тяжкої перинатальної патології у новонароджених є: оцінка адаптації за шкалою Апгар  $\leq 3$  балів наприкінці першої (КСШ 3,35; 95 % ДІ 1,07; 10,50) та п'ятої хвилин життя (КСШ 4,38; 95 % ДІ 1,10; 17,44); асфіксія тяжкого ступеня (КСШ 4,38; 95 % ДІ 1,10; 17,44); синдром артеріальної гіпотензії (КСШ 2,60; 95 % ДІ 1,22; 5,54); позитивний симптом «білої плями» (КСШ 2,25; 95 % ДІ 1,08; 4,71) та гастроінтестинальні розлади (КСШ 3,96; 95 % ДІ 1,78; 8,79).

Постнатальними факторами, що сприяють високій ймовірності розвитку та поглибленню ренальної дисфункції при критичних станах новонароджених, є: призначення петльових діуретиків (КСШ 2,76; 95 % ДІ 1,23; 6,23), засобів позитивної інотропної дії (КСШ 6,91; 95 % ДІ 3,07; 15,55) та препаратів седативної дії (КСШ 4,69; 95 % ДІ 2,11; 10,47).

2. Тяжкий ступінь порушень функціонального стану сечової системи у новонароджених при перинатальній патології спостерігається при поєднанні клінічних ознак: набрякового синдрому, патологічного позитивного балансу маси тіла  $\geq 5$  % від початкової та патологічного погодинного діурезу  $\leq 2$  мл/кг/годину впродовж перших 72 годин життя. Виявлена недостатньо інформативна діагностична цінність рівня креатиніну сироватки крові у новонароджених у якості загальноприйнятого критерія гострого пошкодження нирок (при пороговому значенні показника  $\geq 81,0$  мкмоль/л AUROC – 0,74; 95 % ДІ 0,61; 0,86,  $p < 0,01$ ) свідчить за необхідність впровадження додаткових параклінічних методів обстеження для уточнення даного діагнозу.

3. Клінічні прояви ренальної дисфункції у новонароджених при перинатальній патології зумовлені порушенням гломерулярного бар'єру, про що свідчить підвищення рівня цистатіну С у сироватці крові та збільшення сечової екскреції загального білка, альбуміну, імуноглобуліну G та холінестерази, а також, каналцевою дисфункцією, що підтверджується надмірною сечовою екскрецією ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів,  $\alpha_1$ -мікроглобуліну,  $\beta_2$ -мікроглобуліну та активацією поверхневих ферментів «щіткової облямівки» (лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтрансферази), цитозолу (аланінамінотрансферази) та мітохондрій (аспартатамінотрансферази) клітин нефротелію. Зростання ступеня тяжкості перинатальної патології призводить до переважання патологічних механізмів

вазоконстрикції ренальних судин з уповільненням швидкісних характеристик ниркового кровоплину та погіршенням загальної ниркової васкуляризації.

Для своєчасного прогнозування та діагностики ренальної дисфункції тяжкого ступеня, враховуючи підтверджену високу діагностичну цінність, доцільно використовувати визначення показників: рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі (ЧТ 96,8 %, СП 86,7 %); рівня цистатіну С у сироватці крові (ЧТ 88,9 %, СП 64,0 %); коефіцієнту активності холінестерази сечі: рівень креатиніну сечі (СП 96,3 %, ЧТ 76,2 %); рівня  $\alpha_1$ -мікроглобуліну у сечі (СП 86,0 %, ЧТ 69,2 %), а також, індексу резистентності у ниркових артеріях (ЧТ 84,0 %, СП 58,3 %).

4. Зростання ступеня тяжкості перинатальної патології та поглиблення порушень функціонального стану сечової системи у дітей в неонатальному періоді супроводжується дисбалансом механізмів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму, що підтверджується вірогідним збільшенням інтенсивності окисної модифікації білків у плазмі крові та рівня малонового альдегіду в еритроцитах на фоні недостатньої ферментативної активності глутатіонредуктази в еритроцитах, глутатіон-S-трансферази та  $\gamma$ -глутамілтрансферази у плазмі крові, зниженого рівня церулоплазміну в плазмі крові. Встановлена добра якість тесту з визначенням рівня малонового альдегіду в сечі надає підставу для включення даного показника у діагностичний комплекс як маркера гострого пошкодження нирок (при пороговому значенні  $\geq 12,9$  мкмоль/л AUROC – 0,80; 95 % ДІ 0,66; 0,89,  $p < 0,001$ ).

5. Патогенетичними ланками формування неспецифічної ренальної дисфункції у новонароджених при перинатальній патології є ініціація реакцій патологічного пологового оксидативного стресу та тлі зниження активності антиоксидантної системи захисту за умов гіпоксії, дисбаланс іонного гомеостазу, зміни метаболічної рівноваги та розлади регіональної ниркової гемодинаміки, які призводять до порушень гломерулярної фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції, що підтверджується збільшенням рівня сироваткового креатиніну і цистатіну С, патологічною селективною та/або неселективною протеїнурією з надмірним виділенням ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та внутрішньоклітинних тубулярних ферментів.

6. Алгоритм прогнозування ренальних порушень у новонароджених шляхом проведення дискримінантного аналізу найбільш значимих перинатальних чинників ризику (вік матері, хронічна патологія сечової системи та гестаційний пієлонефрит у матері, оцінка адаптації новонародженого за шкалою Апгар на 1-у та 5-ту хвилину життя, синдром артеріальної гіпотензії, оцінка за неонатальною шкалою терапевтичних втручань NTISS, рівень погодинного діурезу та креатиніну у сироватці крові дитини) надає змогу констатувати відсутність ризику виникнення порушень з точністю до 100,0 % випадків; передбачити розвиток порушень функціонального стану сечової системи легкого ступеня у 85,0 % випадків,

ренальної дисфункції помірною ступеня – у 80,0 % випадків, тяжкої форми патології (гострого пошкодження нирок) – у 75,0 % випадків.

7. Диференційна діагностика ступеня тяжкості ниркової дисфункції за умов перинатальної патології передбачає покроковий дискримінантний аналіз найбільш значущих додаткових маркерів, які включають: рівень креатиніну та цистатіну С у сироватці крові; рівень загального білка, альбуміну, імуноглобуліну G,  $\alpha_1$ -мікроглобуліну,  $\beta_2$ -мікроглобуліну у сечі; рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі; рівень малонового альдегіду в сечі; коефіцієнт співвідношення активності холінесерази сечі до креатиніну сечі; індекс резистентності у ниркових артеріях. Використання зазначеного діагностичного комплексу дозволяє підтвердити відсутність ренальних порушень у новонароджених з точністю до 100,0 % випадків; діагностувати зміни функціонального стану сечової системи легкого ступеня – у 80,0 % випадків, помірною ступеня тяжкості – у 73,7 % випадків, тяжкого ступеня (гострого пошкодження нирок) – у 100,0 % випадків.

8. Удосконалена система прогнозування, діагностики та лікування у пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених передбачає диференційований індивідуалізований підхід до проведення комплексного обстеження, виходжування та інтенсивної терапії дітей з проявами перинатальної патології, враховуючи уточнені дані щодо етіопатофізіологічних механізмів розвитку ренальної дисфункції.

У комплексі лікування новонароджених з перинатальною патологією помірною та тяжкою ступеня доцільно застосування препарату антигіпоксичної та антиоксидантної дії, до складу якого входять янтарна кислота, нікотинамід, рибоксин, рибофлавін, з метою стабілізації прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму за умов патологічного пологового оксидативного стресу, покращення процесів тканинного дихання, стимуляції аеробного гліколізу, активації транспорту електронів у мітохондріях, попередження цитолітичного синдрому.

Для попередження розвитку ренальної вазоконстрикції, покращення регіональної ниркової гемодинаміки та профілактики формування гострого пошкодження нирок у новонароджених, які мають тяжкі форми перинатальної патології при народженні або стан яких прогресивно погіршується впродовж першої години життя, патогенетично обґрунтованим є раннє використання препарату групи метилксантинів, діючою речовиною якого є теофілін.

9. Система комплексних діагностично-лікувальних заходів у новонароджених з клінічними проявами перинатальної патології, з урахуванням запропонованих та впроваджених методів прогнозування, діагностики та корекції ренальної дисфункції, дозволила підвищити ефективність медичної допомоги на етапі відділення інтенсивної терапії новонароджених, що підтверджується зменшенням частоти випадків розвитку гострого пошкодження нирок у 1,9 разів, зменшенням сумарної оцінки показників за неонатальною шкалою терапевтичних втручань NTISS –

у 1,6 разів, зокрема, за рахунок більш короткого терміну застосування препаратів інотропної дії – на 2,6 доби та тривалості використання штучної вентиляції легень – на 1,7 доби з урахуванням груп порівняння по роках спостереження.

Впровадження запропонованого діагностично-лікувального комплексу для пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених за наявності ренальної дисфункції при перинатальній патології, поряд з іншими напрямками удосконалення неонатального менеджменту за останні роки, сприяв зменшенню показників перинатальної смертності – на 2,5 ‰ та ранньої неонатальної смертності – на 1,4 ‰ у базовому родопомічному закладі.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування розвитку ренальної дисфункції у новонароджених дітей при перинатальній патології рекомендовано проводити дискримінантний аналіз найбільш значимих індексованих чинників ризику (з боку матері: вік старше 35 років, хронічна патологія сечової системи та гестаційний пієлонефрит; у дитини: оцінка адаптації за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя; синдром артеріальної гіпотензії; оцінка за неонатальною шкалою терапевтичних втручань NTISS; рівень погодинного діурезу; рівень сироваткового креатиніну) з розрахунком двох основних функцій:

$$F_1 = 6,79 - 0,37x_1 + 0,57x_2 - 0,16x_3 + 0,58x_4 - 0,48x_5 + 1,75x_6 - 3,33x_7 - 0,09x_8 - 0,46x_9;$$

$$F_2 = 3,33 - 0,38x_1 + 0,27x_2 - 0,97x_3 + 0,15x_4 - 1,56x_5 - 2,11x_6 + 0,73x_7 + 0,09x_8 + 0,20x_9.$$

Діагностичне значення показників дискримінантного аналізу:

- a)  $F_1 = 4,84$ ;  $F_2 = - 0,36$  – задовільний функціональний стан сечової системи;
- b)  $F_1 = 0,42$ ;  $F_2 = 0,60$  – ризик розвитку порушень функціонального стану сечової системи легкого ступеню;
- c)  $F_1 = - 1,94$ ;  $F_2 = 0,51$  – ризик розвитку ренальної дисфункції помірного ступеню;
- d)  $F_1 = - 3,31$ ;  $F_2 = - 0,75$  – ризик розвитку ренальної дисфункції тяжкого ступеню (гострого пошкодження нирок).

2. Для своєчасної діагностики та уточнення ступеня тяжкості ренальної дисфункції при перинатальній патології у новонароджених дітей, поряд із клінічними ознаками (набряки, прибавка маси тіла  $\geq 5$  % від маси при народженні, погодинний діурез  $\leq 2,0$  мл/кг/годину після 72 годин життя), рекомендовано проводити додаткове визначення показників: рівня креатиніну та рівня цистатіну С у сироватці крові; рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі; рівня альбуміну,  $\alpha_1$ -мікроглобуліну,  $\beta_2$ -мікроглобуліну та рівня малонового альдегіду в сечі; розрахунок коефіцієнту співвідношення активності холінестерази сечі до рівня креатиніну сечі; дослідження індексу резистентності у ниркових артеріях.

- a) Діагностичними критеріями ренальних порушень легкого ступеня є: рівень креатиніну сироватки крові – 53,0-57,9 мкмоль/л; рівень цистатіну С сироватки крові – 1,51-1,56 мг/л; рівень ліпокаліну сечі, асоційованого з

желатиназою нейтрофілів, – 156,0-213,0 мкг/г креатиніну; рівень альбуміну сечі – 15,1-18,8 мг/л; рівень малонового альдегіду сечі  $\leq 9,57$  мкмоль/л; коефіцієнт співвідношення активності холінестерази сечі до рівня креатиніну сечі – 13,2-16,2; індекс резистентності у ниркових артеріях  $\leq 0,73$ .

- b) Діагностичними критеріями ренальних порушень помірного ступеня є: рівень креатиніну сироватки крові – 58,0-80,9 мкмоль/л; рівень цистатіну С сироватки крові – 1,57-1,58 мг/л; рівень ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, – 214,0-579,0 мкг/г креатиніну; рівень альбуміну сечі – 18,9-22,9 мг/л; рівень малонового альдегіду сечі – 9,58-12,8 мкмоль/л; коефіцієнт співвідношення активності холінестерази сечі до рівня креатиніну сечі – 16,3-17,1; індекс резистентності у ниркових артеріях – 0,74-0,78;
- c) Діагностичними критеріями ренальної дисфункції тяжкого ступеня (гострого пошкодження нирок) є: рівень креатиніну сироватки крові  $\geq 81$  мкмоль/л; рівень цистатіну С сироватки крові  $\geq 1,59$  мг/л; рівень ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів,  $\geq 580,0$  мкг/г креатиніну; рівень альбуміну сечі  $\geq 23,0$  мг/л; рівень  $\alpha_1$ -мікроглобуліну сечі  $\geq 42,0$  мг/л; рівень  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі  $\geq 2,95$  мг/л; рівень малонового альдегіду сечі  $\geq 12,9$  мкмоль/л; коефіцієнт співвідношення активності ХЕ сечі до рівня креатиніну сечі  $\geq 17,2$ ; індекс резистентності у ниркових артеріях  $\geq 0,79$ .

3. До комплексного лікування новонароджених, з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології та, відповідно, ренальної дисфункції, окрім загальноприйнятих терапевтичних заходів (мінімалізація подразнюючих факторів, ефективно знеболення, ентеральне харчування, зокрема, мінімальне трофічне харчування; адекватна дихальна підтримка; інфузійна терапія та парентеральне живлення з дотацією іонів натрію, кальцію, калію та магнію, за потребою – корекція іонного дисбалансу; корекція артеріальної гіпотензії шляхом дотації препаратів інотропної підтримки, глюкокортикоїдів; призначення антибактеріальної терапії тощо), рекомендовано включати:

- за наявності клінічних ознак перинатальної патології помірного й тяжкого ступеня – препарат комплексної антигіпоксичної та антиоксидантної дії, до складу якого входять янтарна кислота, нікотинамід, рибоксин, рибофлавін, у дозі 2 мл/кг/добу після попереднього розведення з 10 % розчином глюкози у співвідношенні 1:5 внутрішньовенно за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/годину, час першого введення – перші 12 годин життя, тривалість лікування – 5 діб;

- при тяжких формах перинатальної патології при народженні або прогресивному погіршенні стану впродовж першої години життя, для покращання регіональної ниркової гемодинаміки та профілактики розвитку гострого пошкодження нирок – одноразове введення препарату групи метилксантинів, діючою речовиною якого є теофілін, у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно повільно після попереднього розведення з 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10 у перші 60 хвилин життя.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Hodovanets Y, Babintseva A. The status of the pro-oxidant system and antioxidant defense system in critically ill newborns: a preliminary study. *Buletin de Perinatologie*. 2015;2:52-9 (організація дослідження, підготовка матеріалів до друку).
2. Babintseva AG, Hodovanets YuD, Zapotichna AF. Glomerular Function in Term Neonates. *Запорожский медицинский журнал*. 2015;3:34-8. doi: [10.14739/2310-1210.3.44457](https://doi.org/10.14739/2310-1210.3.44457) (проведення дослідження, статистична обробка даних, аналіз одержаних результатів).
3. Бабінцева АГ. Ензиматичні маркери пошкодження нирок у доношених новонароджених з перинатальною патологією. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2015;3(3):475-85.
4. Babintseva AG, Penteskul OI. Sonographic features of renal blood flow in full-term neonates with perinatal pathology. *Львівський медичний часопис*. 2015;21(4):43-7 (статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).
5. Бабінцева АГ. Біохімічні маркери ниркових дисфункцій у критично хворих доношених новонароджених. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015;4:15-20.
6. Бабінцева АГ, Годованець ЮД. Досвід профілактики ренальних дисфункцій у доношених новонароджених з тяжкою перинатальною патологією. *Перинатология и педиатрия*. 2015;4:54-60. doi: [10.15574/PP.2015.64.54](https://doi.org/10.15574/PP.2015.64.54) (організація дослідження, підготовка матеріалів до друку).
7. Babintseva A, Hodovanets Y, Zapotichna A. Urinary beta-2-microglobulin and alpha-1-microglobulin as markers of tubular injury in term newborn. *Euro-American Scientific Cooperation [Internet]*. 2015[cited 2017 Jan 27];8:53-7. Available from: [http://www.escj.eu/wp-content/uploads/2015/12/ESCJ-8\\_April-2015.pdf](http://www.escj.eu/wp-content/uploads/2015/12/ESCJ-8_April-2015.pdf) (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку).
8. Бабінцева АГ. Аналіз факторів ризику гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;1:6-10. doi: [10.11603/24116-4944.2016.1.5974](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.1.5974)
9. Бабінцева АГ. Роль терапевтичних втручань у формуванні гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією. *Перинатология и педиатрия*. 2016;2:122-7. doi: [10.15574/PP.2016.66.122](https://doi.org/10.15574/PP.2016.66.122)
10. Бабінцева АГ. Діагностична та прогностична цінність ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, при гострому пошкодженні нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією. *Почки*. 2016;2:26-32.
11. Бабінцева АГ. Ферментурія як маркер ренальної дисфункції в доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією. *Почки*. 2016;4:17-23. doi: [10.22141/2307-1257.4.18.2016.84321](https://doi.org/10.22141/2307-1257.4.18.2016.84321)

12. Бабінцева АГ. Стан ренальної гемодинаміки у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією. Перинатология и педиатрия. 2017;2:113-20. doi: [10.15574/PP.2017.70.113](https://doi.org/10.15574/PP.2017.70.113)
13. Бабінцева АГ. Патогенетичні аспекти порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(3):34-42. doi: [10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.6](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.6)
14. Бабінцева АГ. Диференційно-діагностичні критерії ступеня тяжкості порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(4):7-12. doi: [10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.45](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.45)
15. Hodovanets YD, Babintseva AG, Agafonova LV, Koshurba IV, Makarova OV, Frunza AV. Neonatal acute kidney injury: diagnostic and predictive value of serum cystatin C. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. НА. Джавахишвили. 2017;5:24-9 (пошук та аналіз літературних даних, підготовка до друку).
16. 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(76):45-50 (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку).
17. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Дроник ТА, Лопашук НІ, Фрунза АВ. 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: collective monograph. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publishing"; 2017. p.48-65 (пошук та аналіз літературних даних, статистична обробка даних, підготовка до друку).
18. Hodovanets J, Babintseva A, Longford NT, Agafonova L. Urinary protein markers of renal dysfunction in full-term newborns with perinatal pathology. J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2018[cited 2018 Feb 19];7(1):e070109. Available from: <http://www.jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/070109/503> doi: [10.7363/070109](https://doi.org/10.7363/070109) (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку).
19. Бабінцева АГ. Прогнозування ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з патологічним перебігом раннього неонатального періоду. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(1):18-22. doi: [10.24061/2413-4260.VIII.1.27.2018.3](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VIII.1.27.2018.3)
20. 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 (пошук та аналіз літературних даних, підготовка до друку).
21. Бабінцева АГ. Маркери оксидативного стресу у доношених новонароджених дітей з ренальною дисфункцією. Буковинський медичний вісник. 2018;22(2):3-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.25](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.25)

- 22.Бабінцева АГ. Активність глутатіонзалежних ферментів у доношених новонароджених дітей з патологічним перебігом ранньої постнатальної адаптації. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;2(64):3-8. doi: [10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913](https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913)
- 23.Годованець ЮД, Бабінцева АГ. Інтенсивна терапія новонароджених: удосконалення підходів корекції ренальних порушень за умов перинатальної патології. Здоров'є реб'енка. 2018;13(3):302-10. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913> (статистична обробка даних, підготовка до друку).
- 24.Годованець ЮД, Бабінцева АГ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб диференційної діагностики рівнів ураження нирок у новонароджених дітей при перинатальній патології. Патент України № 93676. 2014 Жов 10 (літературний пошук, підготовка матеріалів до друку).
- 25.Годованець ЮД, Бабінцева АГ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді. Патент України № 94294. 2014 Лис 10 (літературний пошук, підготовка матеріалів до друку).
- 26.Годованець ЮД, Бабінцева АГ, винахідники; Буковинський державний медичний університет МОЗ України, патентовласник. Спосіб профілактики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією. Патент України №111524. 2016 Жовт 10 (літературний пошук, підготовка матеріалів до друку).
- 27.Бабінцева АГ, Годованець ОС, Перижняк АІ, Курик ОВ, Дроник ТА. винахідники; Вищий державний медичний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології. Патент України № 112557. 2016 Гру 26 (літературний пошук, підготовка матеріалів до друку).
- 28.Бабінцева АГ. Фактори ризику ішемічної нефропатії у доношених новонароджених дітей. В: Думанський ЮВ, редактор. Матеріали 76-го міжнар. медичного конгресу молодих учених Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації; 2014 Кві 23-25; Донецьк. Донецьк; 2014, с. 82.
- 29.Бабінцева АГ, Годованець ЮД. Состояние гломерулярной фильтрации у новорождённых детей при перинатальной патологии. В: Корсантия Б, редактор. Материалы V Междунар. конф. Международные стандарты клинической практики: семейная медицина, практика семейного врача; 2014 Июнь 4-12; Чакви, Грузия. Чакви; 2014, с. 128-9 (проведення дослідження, статистична обробка даних).
30. Бабінцева АГ.  $\beta_2$ -мікроглобулін – маркер тубулярних пошкоджень нирок у новонароджених. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології; 2014 Жов 16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2014, с.21-23.



31. Бабінцева АГ. Цистатин С - сучасний маркер гломерулярної фільтрації у новонароджених дітей. В: Матеріали XV конгресу СФУЛТ; 2014 Жов 16-18; Чернівці. Чернівці-Київ-Чикаго; 2014, с. 8.
32. Babintseva AG, Godovanets YuD. Condition of "Glutathione-Glutathione Dependant Enzymes" system in term infants with hypoxic renal injury. In: IV<sup>st</sup> International Conference Sharing the Results of Research Towards Closer Global Convergence of Scientists; 2014 Dec 10; Montreal, Canada. Montreal; 2014, p. 43-6 (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка до друку).
33. Бабінцева АГ. Стан процесів вільнорадикального окиснення у новонароджених з гіпоксичним пошкодженням нирок. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього; 2014 Гру 12-13; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ; 2014, с. 28-31.
34. Бабінцева АГ. Биохимические маркеры гипоксического повреждения почек у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. В: Корсантия Б, редактор. Материалы VII Междунар. конф. Международные стандарты клинической практики: семейная медицина, практика семейного врача; 2015 Фев 14-22; Бакуриани, Грузия. Бакуриани; 2015, с. 98-100.
35. Godovanets Y, Babintseva A. Glomerular function in critically ill term neonates. In: 1<sup>st</sup> Congress of joint European Neonatal Societies; 2015 Sep 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup>; Budapest, Hungary. Budapest; 2015, p. 68 (підготовка матеріалу до друку).
36. Годованець ЮД, Бабінцева АГ. Ферменти як маркери тубулярних пошкоджень у доношених новонароджених з перинатальною патологією. В: Антипкін ЮГ, Майданник ВГ, редактор. Матеріали XI Конгресу педіатрів України Актуальні питання педіатрії; 2015 Жов 7-9; Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;8(1):25 (літературний пошук, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).
37. Бабінцева АГ. Особливості ренального кровоплину критично хворих доношених новонароджених за даними сонографічних методів обстеження. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 97-ї підсумк. наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет»; 2016 Лют 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці; 2016, с. 215-6.
38. Бабінцева АГ. Перинатальні фактори ризику гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених новонароджених дітей. В: Антипкін ЮГ, Майданник ВГ, редактор. Матеріали XIII з'їзду педіатрів України Актуальні питання педіатрії; 2016 Жов 11-13; Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):22-3.
39. Godovanets Y, Babintseva A. Diagnostic and predictive value of serum cystatin C in case of neonatal acute kidney injury in critically ill full-term infants. In: Selected Abstracts of the 12<sup>th</sup> International Workshop on Neonatology; 2016 Oct 19<sup>th</sup>-22<sup>th</sup>; Cagliari (Italy). J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2016[cited 2018 Feb 10];5(2):e050247. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/313107585\\_METABOLOMICS\\_STUD](https://www.researchgate.net/publication/313107585_METABOLOMICS_STUD)

Y ON NEC OCCURRENCE BY GC-MS doi: [10.7363/050247](https://doi.org/10.7363/050247) (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка до друку).

40.Бабінцева АГ. Ліпокалін сечі, асоційований з желатиназою нейтрофілів, як маркер гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактор. Матеріали 98-ї підсумк. наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет»; 2017 Лют 13,15,20; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 234-35.

41.Бабінцева АГ, Фрунза АВ. Клинико-параклинические критерии прогнозирования почечной недостаточности у доношенных новорождённых детей при перинатальной патологии. В: Корсантия Б, редактор. Материалы XIII Междунар. конф. Международные стандарты клинической практики: семейная медицина, практика семейного врача; 2017 Июнь 16-23; Грузия. Чакви; 2017, с. 107-8 (організація дослідження, статистична обробка даних).

42.Babintseva A, Hodovanets Y, Agafonova L. Stabilization of critically ill newborns: prevention of acute kidney injury. In: Selected Abstracts of the 3<sup>rd</sup> Edition of Transport of High Risk Infants; 2017 Aug 31<sup>st</sup>-Sep 2<sup>nd</sup>; Oxford (UK). J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2017[cited 2017 Jan 21];6(2):e060214. Available from:

<http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/viewFile/060214/462> doi: [10.7363/060214](https://doi.org/10.7363/060214) (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка до друку).

43.Babintseva A, Hodovanets Y, Agafonova L, Phrunza A. Neonatal acute kidney injury and oxidative stress. In: Selected Abstracts of the 13<sup>th</sup> International Workshop on Neonatology; 2017 Oct 25<sup>st</sup>-28<sup>nd</sup>; Cagliari (Italy). J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2017[cited 2017 Jan 21];6(2):e060234. Available from:

<http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/060234/468> doi: [10.7363/060234](https://doi.org/10.7363/060234) (організація дослідження, статистична обробка даних, підготовка до друку).

44.Isa MA, Babintseva A. Occurrence of acute kidney injury in term neonates with severe perinatal pathology: role of therapeutic procedures. In: 4<sup>th</sup> Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors; 2017 Dec 8-9; Lublin. Lublin: Students' Scientific Society of the Medical University of Lublin; 2017, p. 179 (організація дослідження, статистична обробка даних).

## АНОТАЦІЯ

**Бабінцева А.Г. Оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування порушень функціонального стану сечовидільної системи у новонароджених при патології раннього неонатального періоду. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, Чернівці, 2019.

У дисертації наведено вирішення актуальної наукової проблеми сучасної педіатрії та неонатології – удосконалення діагностично-лікувального комплексу у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених на основі визначення етіопатогенетичних механізмів розвитку та клініко-параклінічних особливостей порушень функціонального стану сечової системи, у тому числі гострого пошкодження нирок.

Встановлено, що за умов перинатальної патології помірного ступеня тяжкості у новонароджених відмічаються прояви каналцевої дисфункції, поглиблення тяжкості стану при патологічному пологовому оксидативному стресі супроводжується поєднаними змінами гломерулярної та каналцевої функцій нирок поряд з розладами регіональної гемодинаміки.

Впровадження розробленої системи прогнозування, діагностики, диференційної діагностики та лікування новонароджених з проявами ренальної дисфункції та тлі патології раннього неонатального періоду сприяє підвищенню ефективності медичної допомоги, зменшенню показників перинатальної та ранньої неонатальної смертності.

**Ключові слова:** новонароджений, гостре пошкодження нирок, маркери ренальної дисфункції, стрес, антиоксиданти, метилксантини.

## ANNOTATION

**Babintseva A.G. Optimization of the Methods of Prognostication, Diagnostics and Treatment of the Urinary System Functional State Disorders in Neonates with Pathology of Early Neonatal Period. – As a Manuscript.**

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Medicine (M.D.) on specialty 14.01.10 «Pediatrics» (222 – Medicine). – Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2019.

The thesis presents solution of a current scientific issue of pediatrics and neonatology – to increase efficacy of giving medical aid to children in case of pathology of early neonatal period by means of improving the system of the therapeutic-diagnostic measures on the basis of comprehensive investigations of etiopathogenic mechanisms of development and clinical-paraclinical peculiarities of disorders of the urinary system functional state. The scientific knowledge concerning risk factors, links of pathogenesis, prognosis, diagnostics, and management of severe renal dysfunction – acute kidney injury in neonates has been extended.

Maternal age over 35, chronic urinary pathology, gestational maternal pyelonephritis, life threatening fetal distress during pregnancy and/or labor, have been found to be the most valuable risk factors promoting development of acute kidney injury in critically sick neonates. Statistically valuable associations have been determined between the formation of acute kidney injury in neonates with assessment by Apgar score less than 3 points at the end of the first and fifth minute after birth, diagnosis of severe asphyxia, arterial hypotension syndrome, “white spot” positive symptom and gastro-intestinal disorders. Additional postnatal risk

factors deteriorating renal dysfunction in neonates are administration of loop diuretics, drugs of inotropic and sedative action.

The main clinical-paraclinical symptoms indicative of severe disorders of the urinary system functional state in neonates with perinatal pathology have been determined those including swelling syndrome, pathologic positive balance of the body weight  $\geq 5\%$  from the initial one, and pathologic hourly urine output  $\leq 2$  ml/kg/hour during first 72 hours of life.

Increased severity of renal dysfunction in early neonatal period is associated with pathologic changes of glomerular barrier which is evidenced by an increased level of cystatin C in the blood serum, increased urinary excretion of the whole protein, albumin and immunoglobulin G, and tubular dysfunction evidenced by excessive urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin,  $\alpha_1$ -microglobulin and  $\beta_2$ -microglobulin.

Formation of renal dysfunction in neonates is associated with statistically valuable activity of glomerular filtration marker – cholinesterase – in urine, as well as superficial enzymes of «brush border» (alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyltransferase), cytosol (alanine aminotransferase) and mitochondria (aspartate aminotransferase) of the nephrothelial cells.

The data of instrumental examination have evidenced prevailing pathologic mechanisms activating vasoconstriction of the renal vessels with inhibition of rate characteristics of the renal blood circulation and deterioration of general renal vascularization in neonates during their first week of life under conditions of severe perinatal pathology.

Increasing severity of perinatal pathology and thereafter renal dysfunction in neonates is associated with reliable intensity increase of protein oxidative modification in the blood plasma and Malone aldehyde in the erythrocytes and urine, as well as decreased enzymatic activity of glutathione reductase in erythrocytes, glutathione-S-transferase and  $\gamma$ -glutamyl transferase in the blood plasma, and the level of ceruloplasmin in the blood plasma.

The scientific knowledge concerning pathogenic mechanisms of renal dysfunction formation in neonates has been extended, namely, the role of pathologic delivery oxidative stress reactions against the ground of reduced activity of the antioxidant protective system, ionic homeostasis imbalance, disorders of metabolism and regional renal hemodynamics resulting in disorders of glomerular filtration, tubular reabsorption and secretion.

The algorithm of prognosis, diagnostics and differentiation diagnostics has been suggested to determine severity of renal dysfunction in neonates with pathology of early neonatal period by means of discriminating analysis of the most valuable indexed perinatal risk factors and a complex of additional paraclinical indices.

The system of diagnostic-therapeutic measures directed to prevention and correction of renal dysfunction in patients of intensive neonatal resuscitation units has been elaborated. In addition to the common methods used in the complex of treatment the agent with anti-hypoxic and antioxidant action has been introduced containing succinic acid, nicotinamide, riboxin and riboflavin in a comprehensive

treatment of children with the signs of moderate and severe perinatal pathology; as well as a drug from methyl xanthine group with theophylline as an active agent to prevent adenosine-induced renal vasoconstriction and development of acute kidney injury in critically sick neonates.

Implementation of an improved complex of diagnostics and treatment of neonates with clinical signs of perinatal pathology considering the suggested methods of prevention and correction of renal dysfunction promotes to increase the efficacy of giving medical aid to neonates and decrease the indices of perinatal and early neonatal mortality.

**Key words:** neonate, kidney, renal dysfunction, acute kidney injury, renal marker, oxidative stress, antioxidants, methylxanthine.

### АННОТАЦИЯ

**Бабинцева А.Г. Оптимизация методов прогнозирования, диагностики и лечения нарушений функционального состояния мочевыделительной системы у новорождённых при патологии раннего неонатального периода. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 «Педиатрия» – Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Украины, Черновцы, 2019.

В диссертации представлено решение актуальной научной проблемы современной педиатрии и неонатологии – усовершенствование диагностического и лечебного комплекса у пациентов отделений интенсивной терапии новорождённых на основании определения этиопатогенетических механизмов развития и клинико-параклинических особенностей нарушений функционального состояния мочевой системы, в том числе острого повреждения почек.

Установлено, что при перинатальной патологии умеренной степени тяжести у новорождённых отмечаются проявления канальцевой дисфункции, углубление тяжести состояния при патологическом родовом оксидативном стрессе сопровождается сочетанными изменениями гломерулярной и канальцевой функций почек, расстройствами региональной гемодинамики.

Внедрение разработанной системы прогнозирования, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения новорождённых с проявлениями ренальной дисфункции на фоне патологии раннего неонатального периода способствует повышению эффективности медицинской помощи, уменьшению показателей перинатальной и ранней неонатальной смертности.

**Ключевые слова:** новорождённый, острое повреждение почек, маркёры ренальной дисфункции, стресс, антиоксиданты, метилксантины.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛАТ – аланінамінотрансфераза

АОСЗ – антиоксидантна система захисту

АсАТ – аспартатамінотрансфераза  
ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених  
ВРО – вільнорадикальне окиснення  
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа  
Г-S-T – глутатіон- S-трансфераза  
ГГТ –  $\gamma$ -глутамілтрансфераза  
ГПН – гостре пошкодження нирок  
ГР – глутатіонредуктаза  
ІГГ – імуноглобулін G  
КСШ – коефіцієнт співвідношення шансів  
КШК – крива швидкостей кровоплину  
КТ – каталаза  
ЛДГ – лактатдегідрогеназа  
ЛФ – лужна фосфатаза  
МА – малоновий альдегід  
ОМБ – окисна модифікація білків  
ОС – оксидативний стрес  
САМ – синдром аспірації меконію  
СП – специфічність  
СПОН – синдром поліорганної недостатності  
ХЕ – холінестераза  
ЦНС – центральна нервова система  
ЦП – церулоплазмін  
ЧТ – чутливість  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
AUROC (Area Under the curve of the Receiver Operating Characteristic) – площа під ROC-кривою  
95% ДІ – 95% довірчий інтервал  
 $\alpha_1$ -МГ –  $\alpha_1$ -мікроглобулін  
 $\beta_2$ -МГ –  $\beta_2$ -мікроглобулін  
EDV (End Diastolic Velocity) – мінімальна швидкість кровоплину у діастолу  
FVI (Flow-vascularization Index) – потоково-васкуляризаційний індекс  
NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) – неонатальна шкала терапевтичних втручань  
PI (Pulsatility Index) – пульсаційний індекс  
RI (Restrictive Index) – індекс резистентності  
SV/SD (Systolic Velocity/Diastolic Velocity) – співвідношення максимальної та мінімальної швидкостей кровоплину  
Vmn (Mean Velocity) – середня швидкість кровоплину  
VP (Peak Velocity) – максимальна систолічна швидкість кровоплину