



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СТРИЖАК ЛІЛЯ СЕРГІЇВНА

УДК: 616.61:616.831-001.8]-036.11-053.31-039.72-085

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ
НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОМІРНОЮ ТА
ВАЖКОЮ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Л. С. Стрижак

Науковий керівник – **Анікін Іван Олександрович**, кандидат медичних наук, доцент

Запоріжжя – 2023

АНОТАЦІЯ

Стрижак Л.С. Оптимізація інтенсивної терапії гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Дисертаційне дослідження проведено з 2019 до 2022 року на клінічній базі кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету – Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради.

Мета роботи – поліпшення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення діагностики та консервативної терапії гострого пошкодження нирок.

В дослідженні проаналізовано анамнестичні дані пацієнтів та визначено всі перинатальні події, що сприяють розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) як невід'ємного ризику розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН). На підставі клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження оцінено функцію нирок у немовлят та доведено ефективність профілактичного застосування метилксантинів.

До проспективного рандомізованого контрольованого дослідження залучили 50 (100 %) новонароджених із гестаційним віком 37-42 тижні. Всі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні з приводу помірної або важкої ГІЕ та потребували проведення програми системної лікувальної гіпотермії.

Враховуючи високий ризик розвитку ГПН у пацієнтів дослідження, з метою нефропротекції призначали метилксантини. Методом випадкового вибору пацієнтів

рандомізували на 2 групи. Перша група – 25 немовлят, у яких застосовувався теофілін у дозі 3 мг/кг в/в крапельно з інтервалом 6 годин протягом перших 3 днів життя (рекомендація KDIGO 2012, але без оголошення режиму дозування препарату). Друга група – 25 репрезентативних пацієнтів, яким призначали кофеїну цитрат у дозі 10 мг/кг в/в крапельно з інтервалом 12 годин в першу добу життя, 5 мг/кг з інтервалом 12 годин на 2 та 3 добу. Введення першої дози метилксантинів в обох групах здійснювали не пізніше 6 години від народження.

Комплексну оцінку неврологічного, соматичного статусів та визначення ступеню тяжкості ГПН відповідно до модифікованих неонатальних критеріїв шкали KDIGO (2012) проводили на 1, 3 та 5 добу від народження, використовували клінічні, біохімічні, ультразвукові методи дослідження, безперервний NIRS- та аЕЕГ-моніторинги.

Загальний стан новонароджених оцінювали за критеріями шкали Апгар. На 1 хвилину життя отримано 4,00 (3,00; 6,00) бали, 68,75 % потребували реанімаційної допомоги. Наприкінці 5 хвилини – 6,00 (5,00; 7,00) балів, ≤ 5 балів мали 36,00 % пацієнтів, на 10-тій хвилині у 10,00 % новонароджених оцінка за Апгар склала ≤ 5 балів.

Ступінь пошкодження ЦНС визначили за шкалою Thompson (1997), відповідно до якої помірну стадію ГІЕ діагностовано у 72,00 % пацієнтів, середня оцінка 13,00 (12,00; 13,50) балів, у 28,00 % – важку ГІЕ та 17,00 (16,00; 18,00) балів. Розподіл дітей за ступенем ГІЕ здійснено рівнозначно.

Не відмічено впливу метилксантинів на стан церебральної гемодинаміки та перфузії мозку. Послідовні вимірювання швидкісних кровотоків вказують на розвиток церебральної гіперперфузії внаслідок набряку мозку. Індекс резистентності не змінюється під час охолодження та після завершення зігрівання тіла і складає $> 0,55$, що свідчить про збереження судинної ауторегуляції.

Тип метилксантину не впливає на зміну показників регіонарної оксигенації тканини мозку, середні значення в перші 24 години ідентичні для обох груп – 61,30 % (57,00; 72,60) і 64,60 % (58,00; 72,10), $p = 0,6483$; $U = 288,50$. Стабілізація гемодинамічних порушень та зігрівання сприяє покращенню церебральної перфузії і

характеризується підвищенням рівню CrSO_2 до 74,60 % (70,50; 78,40) від вихідного при використанні кофеїну цитрату та до 75,30 % (70,80; 77,80) при застосуванні теофіліну, але не відрізняється в групах, $p = 0,8159$; $U = 300,00$.

Гемодинамічний статус пацієнтів включав призначення вазоактивних препаратів, ретельне титрування рідини та дотації електролітів, враховуючи індивідуальний перебіг захворювання. Істотну різницю між групами дослідження виявлено за рівнем ЧСС. Ведення кофеїну цитрату в першу добу асоціюється із нижчою ЧСС – 109,00 (100,00; 132,00) уд/хв, порівняно із пацієнтами, у яких застосовується теофілін – 123,00 (115,00; 131,00) уд/хв, $p = 0,0478$; $U = 210,00$. На 2, 3 та 5 добу не виявлено різниці за ЧСС.

Гостре пошкодження нирок за критеріями шкали KDIGO (2012) розвинулося у 10,00 % пацієнтів на тлі застосування метилксантинів. Стадія I виявлена у 8,00 % немовлят, II стадія – у 2,00 %, у решти – 90,00 % функція нирок інтактна. Стадію III не діагностовано, ЗНТ не проводилася.

У новонароджених зі збереженою функцією нирок ($n = 45$) протягом дослідження відбувається зниження рівню SCr від базового 80,22 (67,98; 93,25) мкмоль/л до 68,56 (56,98; 83,71) мкмоль/л на 5 добу, $p = 0,0003$; $T = 199,00$. Закономірно підвищується ШКФ від 23,70 (20,80; 28,16) мл/хв/1,73м² до 28,17 (23,07; 34,44) мл/хв/1,73м², $p = 0,0002$; $T = 187,00$. Серед немовлят з ГПН ($n = 5$) вихідний рівень SCr складає 116,61 (94,24; 165,80) мкмоль/л та залишається високим – 160,94 (123,90; 167,78) мкмоль/л, $p > 0,0500$. ШКФ не змінюється – 15,65 (12,50; 19,76) мл/хв/1,73м² та 12,38 (11,12; 12,40) мл/хв/1,73м² відповідно, $p = 0,5002$; $T = 5,00$.

Тип метилксантину не впливає на зміни погодинного діурезу. У пацієнтів без ГПН середній темп склав $\geq 1,3$ мл/кг/год, у дітей із ГПН зменшення об'єму сечовипускання $\leq 0,5$ мл/кг/год відмічено на 1 добу не > 6 годин.

Досліджуючи зміни Cys C в плазмі крові, на 1 добу дослідження отримані ідентичні показники в групах без ГПН та з цим ускладненням – 2,50 (2,20; 2,60) нг/мл і 2,53 (2,50; 2,70) нг/мл, $p = 0,5175$; $U = 79,50$. Серед новонароджених першої групи рівень Cys C прогресивно знижується до 2,22 (1,98; 2,48) нг/мл для 5-ї доби,

різниця достовірна, $p = 0,0002$; $T = 123,50$. Проте у немовлят із ГПН вміст $C_{ys} C$ не змінюється – $2,67$ ($2,45$; $2,70$) нг/мл на 5-ту добу, $p > 0,0500$. Відповідно до змін цього маркера ШКФ підвищується у першій групі з $30,12$ ($29,04$; $33,93$) мл/хв/ $1,73m^2$ до $33,64$ ($30,35$; $37,43$) мл/хв/ $1,73m^2$, $p = 0,0002$; $T = 121,00$; та не змінюється у іншій групі – $29,79$ ($28,04$; $30,12$) мл/хв/ $1,73m^2$ і $28,33$ ($28,04$; $30,69$) мл/хв/ $1,73m^2$ відповідно, $p = 0,8927$; $T = 7,0000$. Отже, суттєвих переваг методика не має.

NIRS-моніторинг оксигенації нирок не виявив різниці на першу добу, показники для групи кофеїну дорівнювали $74,60\%$ ($68,90$; $77,00$) правої нирки та $73,50\%$ ($68,10$; $79,30$) лівої нирки, ідентично до групи теофіліну – $73,40\%$ ($70,30$) та $75,47\%$ ($72,20$; $81,60$), $p > 0,0500$. Закономірно до змін $CrSO_2$, зігрівання тіла асоціюється із підвищенням рівнів регіонального насичення ниркової тканини – $77,50\%$ ($72,90$; $83,40$) для правої нирки і $80,20\%$ ($79,10$; $84,10$) для лівої нирки у групі кофеїну; $81,30\%$ ($77,10$; $85,20$) та $83,52\%$ ($79,50$; $89,10$) відповідно у групі теофіліну, $p > 0,0500$.

Зниження рівню $CrSO_2$ відображається раніше, ніж $RrSO_2$ та асоціюється із тяжкими розладами перфузії у пацієнтів. Зважаючи на те, що гіперперфузія – предиктор ГПН, управління гемодинамікою здійснювали орієнтуючись на показники $CrSO_2$, а не на вимірювання АТ, зміни якого відбуваються значно пізніше.

Досліджуючи нирковий кровотік на тлі гіпотермії не отримали суттєвих змін в показниках, введення метилксантинів забезпечує задовільне кровопостачання в цих судинах.

Всі пацієнти дослідження з ГПЕ схильні до позитивного балансу через гіперперфузію нирок та капілярний витік, що потребувало призначення фуросеміду у $26,00\%$ та альбуміну у $18,00\%$ пацієнтів рівнозначно для обох груп.

Профілактичне введення кофеїну цитрату новонародженим із перинатальною асфіксією запобігає прогресуванню ГПН, лабораторно підтверджено істотне зниження рівню SCr від вихідного рівню $91,21$ ($72,14$; $102,26$) мкмоль/л до $71,11$ ($56,98$; $92,12$) мкмоль/л, $p = 0,0119$; $T = 69,00$. Однак, введення теофіліну не впливає на зміни SCr , базовий вміст складає $76,60$ ($63,52$; $92,38$) мкмоль/л, не змінюючись

протягом дослідження – 68,88 (58,46; 79,84) мкмоль/л на 5 добу, $p = 0,0827$; $T = 98,00$.

Із несприятливих ефектів метилксантинів виявили вищий ризик виникнення блювання при застосуванні теофіліну – 80,00 % дітей (RR 0.35 (95 % CI 0.1782-0.6875; $p = 0.0010$)) проти 28,00 % немовлят групи кофеїну цитрату, $p = 0,0017$; $U = 150,00$.

Тип метилксантину не впливає на середню тривалість проведення ШВЛ, проте приєднання ренальної дисфункції збільшує потребу до 8,51 (8,24; 8,56) діб проти 5,83 (4,82; 6,55) діб у новонароджених з інтактною функцією нирок, $p = 0,0073$; $U = 29,00$; та сприяє подовженню лікування у ВАІГН до 16,00 (15,00; 16,00) ліжко-днів проти 11,00 (9,00; 14,00) днів у немовлят без ГПН, $p = 0,0199$; $U = 40,00$.

В обох групах дослідження не виявлено епізодів летальності, а отже, можливе використання даної стратегії інтенсивної терапії в практичній діяльності для запобігання розвитку ГПН та скорочення терміну перебування хворих на ліжках інтенсивної терапії.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше застосовано у доношених новонароджених, що отримують тотальну лікувальну гіпотермію, введення кофеїну цитрату для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок, яке розвивається на тлі гіпоксичних станів, супроводжуваних перинатальний період, що є новітнім в практиці неонатальної інтенсивної терапії.

На підставі отриманих даних обґрунтовано та вдосконалено підхід до вибору способу діагностики та лікування доношених новонароджених з нирковими розладами різного ступеню тяжкості на тлі помірної або важкої ГІЕ.

Обґрунтовано значущість застосування ранніх біохімічних та інструментальних маркерів діагностики гострого пошкодження нирок, що дозволяє запобігти незворотніх стадій ураження ниркової паренхіми.

В дослідженні доведено, що використання даної стратегії інтенсивної терапії запобігає розвитку III стадії ГПН KDIGO (2012) та скорочує термін перебування хворих на ліжках інтенсивної терапії.

Практичне значення отриманих результатів

Рекомендовано у доношених новонароджених із помірною та важкою стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які відповідають критеріям залучення до лікувальної гіпотермії, профілактичне введення метилксантинів в перші 6 постнатальних годин протягом всього періоду охолодження та до завершення фази зігрівання.

Розроблено та впроваджено в практичну медицину схему терапії метилксантинами та режим їх дозування, що сприяє зниженню ризику розвитку гострого пошкодження нирок.

Обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування кофеїну цитрату для нефропротекції порівняно із теофіліном, враховуючи несприятливі наслідки.

Запропоновано метод ранньої діагностики гіперперфузії та оптимізації гемодинамічних порушень для запобігання розвитку дисфункції нирок за допомогою NIRS-моніторингу. Доведено важливість впливу першочергово на зміни показників саме церебральної, а не ренальної оксигенації в управлінні гемодинамікою.

На підставі отриманих даних оптимізовано підходи щодо вибору методу підтримки та відновлення функції нирок у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні, Запорізького обласного перинатального центру, Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпра, Чернівецького обласного перинатального центру, Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, кафедри педіатрії

післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Публікації: за результатами дисертаційного дослідження опубліковано 11 наукових праць, з них 4 фахові статті, що включені до наукометричних баз Web of Science та Scopus; 7 тез опубліковані у матеріалах конференцій на конгресів.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гостре пошкодження нирок, діти, креатинін, інтенсивна терапія, лікувальна гіпотермія, метилксантини, новонароджений, перинатальна патологія, перфузія, системна гемодинаміка, спектроскопія ближнього інфрачервоного випромінювання, фактори ризику, цистатин С, швидкість клубочкової фільтрації.

ANNOTATION

Stryzhak L.S. Optimization of intensive care for acute kidney injury in full-term newborns with moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 Medicine (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The dissertation research was conducted from 2019 to 2022 at the clinical base of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University – the Municipal Non-Profit Enterprise «Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital» of the Zaporizhzhia Regional Council.

The aim of the work is to improve the results of intensive care of full-term newborns with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy by improving the diagnosis and conservative therapy of acute kidney injury.

The study analyzed patients' anamnestic data and identified all perinatal events contributing to the development of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) as an inherent risk of developing acute kidney injury (AKI). On the basis of clinical, laboratory and instrumental methods of examination, the function of kidneys in infants was evaluated and the effectiveness of the preventive use of methylxanthines was proven.

50 (100%) newborns with a gestational age of 37-42 weeks were included in the prospective randomized controlled trial. All patients were treated in the neonatal intensive care unit of the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital for moderate or severe HIE and required a program of systemic therapeutic hypothermia.

Taking into account the high risk of developing acute renal injury in the study patients, methylxanthines were prescribed for the purpose of nephroprotection. Patients were randomized into 2 groups using the method of random selection. The first group consisted of 25 infants who received theophylline at a dose of 3 mg/kg intravenously at 6-hour intervals during the first 3 days of life (recommendation of KDIGO 2012, but without announcing the dosage regimen of the drug). The second group consisted of 25 representative patients who were prescribed caffeine citrate at a dose of 10 mg/kg intravenous drip with an interval of 12 hours on the first day of life, 5 mg/kg with an interval of 12 hours on the 2nd and 3rd day. Administration of the first dose of methylxanthines in both groups was carried out no later than 6 hours after birth.

A comprehensive assessment of neurological and somatic statuses and determination of the degree of severity of AKI according to the modified neonatal criteria of the KDIGO scale (2012) was carried out on the 1st, 3rd and 5th day after birth, using clinical, biochemical, ultrasound research methods, continuous NIRS and aEEG monitoring.

The general condition of newborns was assessed according to the criteria of the Apgar scale. For 1 minute of life, 4.00 (3.00; 6.00) points were obtained, 68.75% needed resuscitation. At the end of 5 minutes - 6.00 (5.00, 7.00) points, 36.00% of patients had ≤ 5 points, at the 10th minute 10.00% of newborns had an Apgar score of ≤ 5 points.

The degree of damage to the central nervous system was determined according to the Thompson scale (1997), according to which a moderate stage of HIE was diagnosed in

72.00% of patients, the average score was 13.00 (12.00; 13.50) points, in 28.00% - severe HIE and 17.00 (16.00; 18.00) points. The distribution of children according to the degree of HIE was carried out equally.

No effect of methylxanthines on the state of cerebral hemodynamics and brain perfusion was noted. Successive measurements of high-speed blood flows indicate the development of cerebral hypoperfusion due to cerebral edema. The resistance index does not change during cooling and after warming up the body and is > 0.55 , which indicates the preservation of vascular autoregulation.

The type of methylxanthine does not affect the change in indicators of regional brain tissue oxygenation, the average values in the first 24 hours are identical for both groups - 61.30% (57.00; 72.60) and 64.60% (58.00; 72.10) , $p = 0.6483$; $U = 288.50$. Stabilization of hemodynamic disorders and warming contributes to the improvement of cerebral perfusion and is characterized by an increase in the level of CrSO_2 up to 74.60% (70.50; 78.40) from the baseline when using caffeine citrate and up to 75.30% (70.80; 77.80) when use of theophylline, but does not differ between groups, $p = 0.8159$; $U = 300.00$.

The hemodynamic status of the patients included the appointment of vasoactive drugs, careful fluid titration, and electrolyte supplementation, taking into account the individual course of the disease. A significant difference between the study groups was found in terms of heart rate. Administration of caffeine citrate on the first day is associated with a lower heart rate - 109.00 (100.00, 132.00) bpm, compared to patients in whom theophylline is used - 123.00 (115.00, 131.00) bpm, $p = 0.0478$; $U = 210.00$. On days 2, 3, and 5, no difference in heart rate was found.

Acute kidney injury according to the criteria of the KDIGO scale (2012) developed in 10.00% of patients on the background of the use of methylxanthines. Stage I was detected in 8.00% of infants, stage II in 2.00%, and in the rest, kidney function was intact in 90.00%. Stage III was not diagnosed, RRT was not performed.

In newborns with preserved renal function ($n = 45$), during the study, the level of SCr decreased from the baseline 80.22 (67.98, 93.25) $\mu\text{mol/L}$ to 68.56 (56.98, 83.71) $\mu\text{mol/L}$ on day 5, $p = 0.0003$; $T = 199.00$. GFR increases regularly from 23.70 (20.80; 28.16) ml/min/1.73m^2 to 28.17 (23.07; 34.44) ml/min/1.73m^2 , $p = 0.0002$; $T = 187.00$.

Among infants with AKI ($n = 5$), the initial level of SCr is 116.61 (94.24, 165.80) $\mu\text{mol/l}$ and remains high - 160.94 (123.90; 167.78) $\mu\text{mol/l}$, $p > 0.0500$. GFR does not change - 15.65 (12.50, 19.76) ml/min/1.73m^2 and 12.38 (11.12; 12.40) ml/min/1.73m^2 , respectively, $p = 0.5002$; $T = 5.00$.

The type of methylxanthine does not affect the changes in hourly urine output. In patients without AKI, the average rate was ≥ 1.3 ml/kg/h , in children with AKI, a decrease in the volume of urine ≤ 0.5 ml/kg/h was noted for 1 day not > 6 hours.

Examining the changes of Cys C in the blood plasma, on the 1st day of the study, identical indicators were obtained in the groups without AKI and with this complication - 2.50 (2.20; 2.60) ng/ml and 2.53 (2.50; 2, 70) ng/ml , $p = 0.5175$; $U = 79.50$. Among newborns of the first group, the level of Cys C progressively decreases to 2.22 (1.98; 2.48) ng/ml for the 5th day, the difference is significant, $p = 0.0002$; $T = 123.50$. However, the content of Cys C does not change in infants with AKI - 2.67 (2.45; 2.70) ng/ml on the 5th day, $p > 0.0500$. According to changes in this marker, GFR increases in the first group from 30.12 (29.04; 33.93) ml/min/1.73m^2 to 33.64 (30.35; 37.43) ml/min/1.73m^2 , $p = 0.0002$; $T = 121.00$; and does not change in the other group - 29.79 (28.04, 30.12) ml/min/1.73m^2 and 28.33 (28.04; 30.69) ml/min/1.73m^2 , respectively, $p = 0.8927$; $T = 7.0000$. Therefore, the method does not have significant advantages.

NIRS monitoring of renal oxygenation showed no difference on the first day, with values for the caffeine group equal to 74.60% (68.90, 77.00) of the right kidney and 73.50% (68.10, 79.30) of the left kidney, identical to the theophylline group - 73.40% (70.30) and 75.47% (72.20; 81.60), $p > 0.0500$. Consistent with changes in CrSO_2 , body warming is associated with increased levels of regional saturation of renal tissue - 77.50% (72.90; 83.40) for the right kidney and 80.20% (79.10; 84.10) for the left kidney in caffeine group; 81.30% (77.10; 85.20) and 83.52% (79.50; 89.10) respectively in the theophylline group, $p > 0.0500$.

A decrease in the level of CrSO_2 appears earlier than RrSO_2 and is associated with severe perfusion disturbances in patients. Considering the fact that hypoperfusion is a predictor of AKI, hemodynamic management was carried out based on CrSO_2 indicators, and not on BP measurements, the changes of which occur much later.

Examining the renal blood flow against the background of hypothermia, no significant changes in indicators were obtained, the introduction of methylxanthines ensures satisfactory blood supply in these vessels.

All study patients with HIE were prone to positive balance due to renal hypoperfusion and capillary leakage, which required furosemide in 26.00% and albumin in 18.00% of patients equally for both groups.

Prophylactic administration of caffeine citrate to newborns with perinatal asphyxia prevents the progression of AKI, a significant decrease in the level of SCr from the initial level of 91.21 (72.14, 102.26) $\mu\text{mol/L}$ to 71.11 (56.98, 92.12) μmol was laboratory confirmed /l, $p = 0.0119$; $T = 69.00$. However, the introduction of theophylline does not affect changes in SCr, the baseline content is 76.60 (63.52, 92.38) $\mu\text{mol/L}$, not changing during the study - 68.88 (58.46, 79.84) $\mu\text{mol/L}$ at 5 days, $p = 0.0827$; $T = 98.00$.

Of the adverse effects of methylxanthines, a higher risk of vomiting was found when using theophylline - 80.00% of children (RR 0.35 (95% CI 0.1782-0.6875; $p = 0.0010$)) versus 28.00% of infants in the caffeine citrate group, $p = 0.0017$; $U = 150.00$.

The type of methylxanthine does not affect the average duration of mechanical ventilation, however, the addition of renal dysfunction increases the need to 8.51 (8.24, 8.56) days against 5.83 (4.82, 6.55) days in newborns with intact renal function , $p = 0.0073$; $U = 29.00$; and contributes to the prolongation of treatment in the NICU to 16.00 (15.00, 16.00) bed-days against 11.00 (9.00, 14.00) days in infants without AKI, $p = 0.0199$; $U = 40.00$.

In both groups of the study, no episodes of mortality were detected, and therefore, it is possible to use this strategy of intensive therapy in practical activities to prevent the development of AKI and reduce the length of stay of patients in intensive care beds.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, administration of caffeine citrate was used in full-term newborns receiving total therapeutic hypothermia for the prevention and treatment of acute kidney damage, which develops against the background of hypoxic conditions accompanying the perinatal period, which is the latest in the practice of neonatal intensive care.

On the basis of the obtained data, the approach to the choice of the method of diagnosis and treatment of full-term newborns with renal disorders of various degrees of severity against the background of moderate or severe HIE was substantiated and improved.

The significance of the use of early biochemical and instrumental markers for the diagnosis of acute kidney injury which allows preventing irreversible stages of damage to the renal parenchyma is substantiated.

The study proved that the use of this strategy of intensive therapy prevents the development of the III stage of AKI KDIGO (2012) and shortens the length of stay of patients in intensive care beds.

Practical significance of the obtained results

Prophylactic administration of methylxanthines in the first 6 postnatal hours during the entire cooling period and until the end of the rewarming phase is recommended in full-term newborns with a moderate and severe stage of hypoxic-ischemic encephalopathy who meet the criteria for involvement in therapeutic hypothermia.

The scheme of methylxanthine therapy and their dosage regime, which helps to reduce the risk of developing acute kidney damage, has been developed and implemented in practical medicine.

The efficacy and better safety profile of caffeine citrate for nephroprotection compared to theophylline, taking into account the adverse effects, is substantiated.

A method of early diagnosis of hypoperfusion and optimization of hemodynamic disturbances to prevent the development of kidney dysfunction using spectroscopy of non-invasive permanent NIRS monitoring of tissue oxygen saturation is proposed.

The importance of influence primarily on changes in indicators of cerebral rather than renal oxygenation in the management of hemodynamics has been proven.

On the basis of the obtained results, the approaches to choosing a method of maintaining and restoring kidney function in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy were optimized to improve the results of neonatal intensive care.

The results of the study are implemented in the practical activities of the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital, the Zaporizhzhia Regional Perinatal

Center, the Dnipro Regional Medical Center for Family Health, the Chernivtsi Regional Perinatal Center, the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine.

The results of the dissertation work were implemented in the educational process and scientific work of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, the Department of Pediatrics of Postgraduate Education of the National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine.

Publications: based on the results of the dissertation research, 11 scientific works were published, of which 4 were specialized articles included in the Web of Science and Scopus scientometric databases; 7 report abstracts were published in materials of conferences and congresses.

Key words: *hypoxic-ischemic encephalopathy, acute kidney injury, children, creatinine, intensive care, therapeutic hypothermia, methylxanthines, newborn, perinatal pathology, perfusion, systemic hemodynamics, near-infrared spectroscopy, risk factors, cystatin C, glomerular filtration rate.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стрижак, Л., Анікін, І., Самара Ю. (2021). Сучасний погляд на діагностику та лікування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 11(1(39)), 48–57. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.7> (Аспірантом проведено аналіз та систематизацію літературних даних, збір матеріалу, підготовку статті до публікації).
2. Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спахі О.В. (2021). Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. *Патологія*, 18(2(52)), 152–158. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.230342> (Здобувачем здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів, написання статті, підготовку до друку).
3. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал*, 24(5(134)), 565–573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677> (Здобувачем виконано збір даних, їх аналіз, статистична обробка, узагальнення, написання та оформлення статті)
4. Stryzhak L., & Anikin I. (2022). Serum cystatin c as a predictor of the development of acute kidney injury in newborns with hypoxic- ischemic encephalopathy submitted to therapeutic cooling. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 12(4(46)), 49–58. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.8> (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання статті, підготовку до друку).
5. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2019). Проблема гострого пошкодження нирок у новонароджених. *Тези доповідей і лекцій. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Компас анестезіолога»* (6-7 вер. 2019 р., м.

- Бердянськ). 48-50. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
6. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2020) Інтенсивна терапія гострого пошкодження нирок у новонароджених. *Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (20 лис. 2020 р., м. Запоріжжя). 225-226. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку).
 7. Стрижак Л.С. (2021). Менеджмент гіпоальбумінемії в інтенсивній терапії новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та гострим пошкодженням нирок. *Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»* (18 лют. 2021 р., м. Харків). 31-32. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку).
 8. Стрижак Л.С. (2021). Ренопротекція метилксантинами у практиці неонатальної інтенсивної терапії. *VIMCO Journal. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, VIMCO 2021* (6-9 квіт. 2021 р., м. Чернівці). 148. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
 9. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2021). Метилксантини як препарати вибору у новонароджених при гострому пошкодженні нирок. *Pain, anaesthesia & intensive care. № 3 (96)* (21-23 вер. 2021 р., м. Київ). 104-105. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, стендова доповідь на конгресі).

10. Стрижак Л.С. (2022). Вплив метилксантинів на ренальну дисфункцію у новонароджених в критичних станах. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (4 лют. 2022 р., м. Запоріжжя). 49-50. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
11. Стрижак Л.С. (2023). Цистатин С як ранній предиктор гострого пошкодження нирок у новонароджених після асфіксії. *VIMCO Journal. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, VIMCO 2022-2023* (4-7 квіт. 2023 р., м. Чернівці). 154. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ.....	32
1.1 Перинатальна асфіксія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – невід’ємний ризик розвитку гострого пошкодження нирок.....	32
1.2 Особливості фізіології нирок у новонароджених.....	36
1.3 Етіологічні фактори та патофізіологічні аспекти гострого пошкодження нирок у новонароджених	40
1.4 Сучасна термінологія та класифікація гострого пошкодження нирок у новонароджених.....	43
1.5 Невирішені питання ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених.....	46
1.6 Інструментальна діагностика гострого пошкодження нирок у новонароджених.....	49
1.7 Біомаркери гострого пошкодження нирок.....	53
1.8 Сучасна інтенсивна терапія гострого пошкодження нирок у новонароджених на тлі ГІЕ	56
1.9 Застосування діуретиків в інтенсивній терапії неонатального ГПН	58
1.10 Місце метилксантинів у попередженні прогресування ГПН	60
1.11 Новітні стратегії покращення допомоги новонародженим із ризиком розвитку ГПН.....	65
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	67
2.1 Загальна характеристика пацієнтів груп дослідження.....	67
2.1.1 Материнські фактори впливу на розвиток ГІЕ	71
2.1.2 Неонатальні фактори перинатальної гіпоксії.....	72

	19
2.2 Загальна характеристика методів дослідження	75
2.2.1 Алгоритм динамічного спостереження, обстеження та лікування пацієнтів.....	75
2.3 Методи обстеження новонароджених.....	78
2.3.1 Загальноклінічні методи дослідження.....	79
2.3.2 Лабораторні методи дослідження	79
2.3.3 Інструментальні методи дослідження.....	81
2.3.4 Метод оцінки біоелектричної активності головного мозку на тлі ГІЕ.	81
2.3.5 Метод оцінки центральної гемодинаміки.....	82
2.3.6 Метод оцінки регіонарної мозкової та ниркової гемодинаміки	83
2.3.7 Оцінка ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.....	83
2.3.8 Стратифікація ступеню тяжкості гострого пошкодження нирок.....	84
2.3.9 Статистичний аналіз	85
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНОГО ТА ДІАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ	87
3.1 Клінічна оцінка неонатальної енцефалопатії.....	87
3.2 Інструментальна діагностика помірної та важкої ГІЕ у доношених новонароджених.....	90
3.3 Лабораторна діагностика неонатальної енцефалопатії	92
РОЗДІЛ 4 МОНІТОРИНГ ТА ПІДТРИМКА ОПТИМАЛЬНОЇ ПОСТНАТАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ.....	94
4.1 Церебральна гемодинаміка та мозкова перфузія.....	94
4.2 Застосування NIRS-моніторингу в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у критично хворих новонароджених	96
4.3 Гемодинамічний статус пацієнтів, можливості впливу.....	101
4.4 Менеджмент інфузійної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, підданих лікувальній гіпотермії.....	107

РОЗДІЛ 5 ДІАГНОСТИЧНИЙ ПІДХІД КОНТРОЛЮ ФУНКЦІЇ НИРОК У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ.....	110
5.1 Біохімічні показники сечі в діагностиці дисфункції нирок.....	110
5.2 Діагностика гострого пошкодження нирок за KDIGO (2012).....	112
5.3 Цистатин С як маркер гострого пошкодження нирок у критично хворих новонароджених.....	116
5.4 Особливості ниркового кровотоку на тлі терапії метилксантинами.....	118
РОЗДІЛ 6 АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, СХИЛЬНИХ ДО РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК.....	121
6.1 Глікемічний контроль у новонароджених в критичних станах.....	121
6.2 Нутритивна підтримка пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ГПН, підданих терапевтичному охолодженню	122
6.3 Контроль маси тіла пацієнтів протягом дослідження.....	122
6.4 Призначення діуретиків	124
6.5 Застосування альбуміну у пацієнтів з ризиком ГПН.....	125
РОЗДІЛ 7 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛКСАНТИНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК.....	128
7.1 Ефективність профілактичного застосування метилксантинів у новонароджених після асфіксії.....	128
7.2 Несприятливі наслідки терапії метилксантинами	131
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	134
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	153
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	185
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	193

ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ
..... 196

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

aEEГ	– амплітудно-інтегрована електроенцефалографія
АТ	– артеріальний тиск
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГВ	– гестаційний вік
ГІЕ	– гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ГПН	– гостре пошкодження нирок
ГНН	– гостра ниркова недостатність
ВІТН	– відділення інтенсивної терапії новонароджених
ЛГ	– лікувальна гіпотермія
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦНС	– центральна нервова система
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
СКiD	– Chronic Kidney Disease in Children
CrSO ₂	– церебральна оксигенація
Cys C	– цистатин С
EDV	– діастолічна швидкість кровотоку
mKDIGO	– modified kidney disease improving global outcomes
NIRS	– спектроскопія ближнього інфрачервоного випромінювання
PI	– пульсаційний індекс
RI	– індекс резистентності
RrSO ₂	– ниркова оксигенація
PSV	– систолічна швидкість кровотоку
SCr	– сироватковий креатинін
SpO ₂	– насичення гемоглобіну киснем
FiO ₂	– концентрація кисню у вдихуваній газовій суміші
F _{TOE}	– фракційна екстракція кисню тканиною

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Важкі ураження нирок залишаються невирішеною, гострою та актуальною проблемою у практиці неонатальної інтенсивної терапії, як в Україні, так і в усьому світі.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) вражає від 18 до 70 % важкохворих новонароджених і асоціюється із несприятливими наслідками [1-5].

Перинатальна асфіксія донині є основною причиною виникнення неонатального гострого пошкодження нирок [6-7]. Частота розвитку ГПН внаслідок перинатальної асфіксії із подальшим формуванням гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) до появи лікувальної гіпотермії (ЛГ) сягає від 42 до 70 % [8-9].

У більшості немовлят з ГІЕ розвивається поліорганна недостатність через гіпоксично-ішемічний інсульт [10]. Близько 70 % новонароджених із ГПН мають ускладнення у вигляді мультиорганної дисфункції [11-12].

Наявність гострого пошкодження нирок у пацієнтів з неонатальною енцефалопатією супроводжується підвищеною смертністю, гіршими неврологічними наслідками, більшою тривалістю штучної вентиляції легень (ШВЛ) та перебуванням в лікарні [13].

Останніми десятиліттями з'явилась індукована гіпотермія – стандарт ведення новонароджених із помірною або важкою ГІЕ. Результат застосування терапевтичного охолодження приведений у багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких повідомляється про зниження показників неонатальної смертності, а також підвищення шансів на інтактне виживання немовлят із асфіксією, порівняно зі стандартним лікуванням без охолодження [14].

Однак, дослідження наслідків впливу терапевтичного охолодження на організм новонароджених зосередженні переважно на неврологічному розвитку [15-17].

Сучасні дослідження демонструють обмежені результати перебігу ГПН у немовлят, підданих терапевтичному охолодженню з приводу ГІЕ помірного або

важкого ступеню. Також до кінця не з'ясований можливий вплив ЛГ на функцію нирок у цій когорті пацієнтів.

В літературних джерелах відсутні повідомлення про віддаленні наслідки впливу ЛГ на ризик та частоту розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) після перенесеної асфіксії при народженні [18].

Незважаючи на терапевтичне охолодження, розвиток ГПН залишається поширеним ускладненням у новонароджених з ГІЕ, що корелює зі ступенем тяжкості енцефалопатії, сприяє підвищенню рівня неонатальної смертності та потреби в застосуванні препаратів крові [19]. Кореляція між тяжкістю ГІЕ та ГПН наступна: у 70 % новонароджених із важкою ГІЕ розвивається ГПН порівняно з 7,4 % пацієнтів із помірним ступенем енцефалопатії [20].

Серед основних факторів ризику ГПН у доношених новонароджених крім ГІЕ, виділяють наступні: патологію серця, хірургічні втручання та вплив нефротоксичних препаратів. ГПН вражає близько 30-50% новонароджених, які потребують кардіохірургічного втручання з приводу вроджених вад серця [21-22].

Загальні хірургічні втручання на органах грудної або черевної порожнини у немовлят ініціюють розвиток ГПН, що частіше вражає недоношених новонароджених. Близько 60 % цих пацієнтів, котрим проведено хірургічне лікування некротичного ентероколіту, мали ГПН у стадії II або III. Дане ускладнення поєднується із вищою частотою сепсису, більшою тривалістю ШВЛ, вищим ризиком смертності [23-24].

Застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) у педіатричних пацієнтів супроводжується високим ризиком ГПН, а розвиток дисфункції нирок до початку цієї маніпуляції асоціюється із більшою тривалістю ЕКМО та підвищенням смертності. У багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні 832 педіатричних пацієнтів на ЕКМО повідомляється про частоту даного ускладнення близько 74 % [25].

Нефротоксичні препарати, що застосовуються у ВІТН (в першу чергу антимікробні препарати: аміноглікозиди, ацикловір, ванкомицин, амфотерицин В та інші), можуть сприяти розвитку ГПН [26-27].

Раціональне застосування інфузійної терапії та щоденний моніторинг маси тіла критично важливі в інтенсивній терапії новонароджених через підвищений ризик розвитку дисфункції нирок. Адже перевантаження рідиною може ускладнювати діагностику ГПН та приводити до хибнонегативного визначення через розведення сироваткового креатиніну (SCr) [28].

Розвиток постнатального позитивного балансу рідини – незалежний предиктор несприятливих наслідків у неонатальній інтенсивній терапії (тривалість ШВЛ, розвиток бронхолегеневої дисплазії, смертність) [29-35].

Стосовно лабораторної діагностики ГПН – стандартом залишається визначення вмісту креатиніну в сироватці крові новонароджених. Однак, підвищення рівню даного біомаркера вказує на пізню втрату функції нирок, залежить від багатьох неренальних чинників та відображає пошкодження, що сталося близько 48-72 годин тому. Враховуючи етіологію ГПН один маркер не може надійно передбачити захворювання, тому важливим залишається пошук надійних предикторів для ранньої ідентифікації ниркової дисфункції порівняно із креатиніном [36].

В наявних наукових публікаціях існує істотне обмеження даних щодо інструментальної діагностики ГПН. Застосування неінвазивного постійного моніторингу насичення нирок киснем за допомогою спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання (NIRS) є новим діагностичним інструментом, який може призвести до ранньої діагностики ГПН [37].

Інтенсивна терапія ГПН нині пов'язана з 2 стратегіями: консервативним напрямом та застосуванням замісної ниркової терапії (ЗНТ) у разі декомпенсації функції нирок.

Доведено, що призначення теофіліну – антагоніста рецепторів аденозину, запобігає розвитку ГПН шляхом інгібування індукованої аденозином вазоконстрикції нирок у новонароджених з ГПЕ та сприяє підвищенню темпу діурезу. На підставі цих результатів, міжнародним керівництвом Глобальна ініціатива з покращення результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012) рекомендовано застосування однієї дози

теофіліну у перші 6 постнатальних годин новонародженим з ГІЕ для запобігання розвитку ГПН [38].

Кофеїну цитрат є ще одним антагоністом рецепторів аденозину, що має кращий профіль безпеки, однак ренопротекторний ефект цього препарату оцінений лише у когорті передчасно народжених немовлят [39].

Проведення ЗНТ донині залишається основним методом лікування критичних форм ниркової недостатності.

Таким чином, пошук ефективних біомаркерів або їх комбінацій, котрі передбачають функціональні зміни до остаточного пошкодження нирок у новонароджених в критичних станах, випробовування нових терапевтичних засобів із групи метилксантинів для запобігання або зниження загрози розвитку ГПН різного ступеню тяжкості, визначення їх оптимальної дози, ефективності та несприятливих результатів у клінічній практиці шляхом оптимізації консервативного способу лікування, стандартизація моніторингу за новонародженим з групи високого ризику, раціональне застосування нефротоксичних препаратів та інфузійної терапії задля мінімізації ГПН та його наслідків у критично хворих новонароджених є перспективним напрямком наукового пошуку в неонатальній інтенсивній терапії.

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

Дисертація планується в рамках науково–дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології ДЗ «Запорізький державний медичний університет МОЗ України» – «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетиологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142. Дисертація та її завдання пов'язані із загальноукраїнською програмою «Репродуктивне здоров'я нації на період 2017–2021 рр.».

Мета дослідження: поліпшення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення діагностики та консервативної терапії гострого пошкодження нирок.

Для досягнення поставленої мети слід вирішити наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-анамнестичні дані пацієнтів і визначити всі перинатальні події, що сприяють розвитку асфіксії та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії як невід'ємного ризику розвитку гострого пошкодження нирок.
2. Вивчити особливості мозкової, ниркової та системної гемодинаміки у доношених новонароджених з гострим пошкодженням нирок, яке виникає на тлі ГІЕ, за допомогою сонографічного дослідження, неінвазивної інфрачервоної спектрометрії, до та під впливом лікування.
3. Оцінити екскреторну функцію нирок на різних етапах лікувальної гіпотермії на підставі порівняльного аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних даних.
4. Визначити варіабельність темпу діурезу, рівню креатиніну, цистатину С у сироватці крові новонароджених на тлі призначення метилксантинів у малюків з ГІЕ.
5. Дослідити на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження ефективність та безпечність застосування кофеїну цитрату порівняно з теофіліном для профілактики та лікування ГПН.

Об'єкт дослідження: гостре пошкодження нирок у доношених новонароджених з ГІЕ.

Предмет дослідження: стан сечовидільної системи, центральної нервової системи та серцево-судинної системи, центральна та регіональна гемодинаміка, біохімічні порушення у доношених новонароджених з гострим пошкодженням нирок на тлі ГІЕ.

Методи дослідження: клініко–лабораторні та біохімічні дослідження – для вивчення особливостей перебігу гострого пошкодження нирок та пошуку ефективних маркерів ранньої діагностики ренальної дисфункції; ультразвукова діагностика з доплерометрією – для визначення показників системної, мозкової та ниркової гемодинаміки; неінвазивна інфрачервона спектрометрія для діагностики порушень ренального кровотоку; клінічна оцінка ниркового статусу; амплітудно-

інтегрована електроенцефалографія – для оцінки ступеню тяжкості ГІЕ, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше застосовано у доношених новонароджених, що отримують тотальну лікувальну гіпотермію, введення кофеїну цитрату для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок, яке розвивається на тлі гіпоксичних станів, супроводжуваних перинатальний період, що є новітнім в практиці неонатальної інтенсивної терапії.

На підставі отриманих даних обґрунтовано та вдосконалено підхід до вибору способу діагностики та лікування доношених новонароджених з нирковими розладами різного ступеню тяжкості на тлі помірної або важкої ГІЕ.

Обґрунтовано значущість застосування ранніх біохімічних та інструментальних маркерів діагностики гострого пошкодження нирок, що дозволяє запобігти незворотніх стадій ураження ниркової паренхіми.

В дослідженні доведено, що використання даної стратегії інтенсивної терапії запобігає розвитку III стадії ГПН KDIGO (2012) та скорочує термін перебування хворих на ліжках інтенсивної терапії.

Практичне значення отриманих результатів

Рекомендовано у доношених новонароджених із помірною та важкою стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які відповідають критеріям залучення до лікувальної гіпотермії, профілактичне введення метилксантинів в перші 6 постнатальних годин протягом всього періоду охолодження та до завершення фази зігрівання.

Розроблено та впроваджено в практичну медицину схему терапії метилксантинами та режим їх дозування, що сприяє зниженню ризику розвитку гострого пошкодження нирок.

Обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування кофеїну цитрату для нефропротекції порівняно із теофіліном, враховуючи несприятливі наслідки.

Запропоновано метод ранньої діагностики гіперперфузії та оптимізації гемодинамічних порушень для запобігання розвитку дисфункції нирок за допомогою NIRS-моніторингу. Доведено важливість впливу першочергово на зміни показників саме церебральної, а не ренальної оксигенації в управлінні гемодинамікою.

На підставі отриманих даних оптимізовано підходи щодо вибору методу підтримки та відновлення функції нирок у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні, Запорізького обласного перинатального центру, Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпра, Чернівецького обласного перинатального центру, Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням та має практичне значення. Автором самостійно здійснено пошук наукових інформаційних та патентних досліджень, проаналізовано та узагальнено літературні дані за темою роботи. Разом із науковим керівником сформульовано тему, мету та поставлено завдання дослідження, узгоджено дизайн. Здобувачем особисто здійснено відбір та розподіл пацієнтів, проведення клініко-інструментального обстеження, терапії та аналіз результатів. При безпосередній участі здобувача здійснено забір біологічного матеріалу для біохімічних та імуноферментних досліджень, проведених на базі Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні та Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного

університету. Формування бази даних і статистичну обробку матеріалу, узагальнення отриманих результатів дослідження та написання всіх розділів дисертації здійснено особисто автором. Висновки дослідження з практичними рекомендаціями сформульовано разом із науковим керівником.

Опубліковані статті та тези є авторськими, містять основні результати дисертаційної роботи. Ідеї співавторів публікацій не використовувались, в дослідженні наведено лише індивідуальні наукові здобутки.

Апробація матеріалів дисертації

Отримані результати дисертаційної роботи висвітлені та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 6-7 вересня 2019 р.); Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 25-26 вересня 2020 р.); конференції Асоціації неонатологів України «Окремі питання неонатології: нотатки для щоденної практики» (м. Київ, 16 грудня 2020 р.); X науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (с. Поляниця, Буковель, 18-19 березня 2021 р.); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2021 (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.); Congress Sharing Progress in Neonatology (SPIN-2021) (Milan, Italy, June 10-12, 2021); Міжнародній науково-практичній конференції з актуальних питань анестезіології, інтенсивної терапії, екстреної медичної допомоги, трансфузіології та хірургії «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 3-4 вересня 2021 р.); VIII Національному Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 21-23 вересня 2021 р.); Всеукраїнській науково – практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (м. Запоріжжя, 4 лютого 2022 р.).

Публікації

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 11 наукових праць, з них 4 фахові статті, що включені до наукометричних баз Web of Science та Scopus; 7 тез опубліковані у матеріалах конференцій на конгресів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту українською мовою. Складається із анотації, вступу, огляду літературних даних, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 13 таблиць та ілюстрована 17 рисунками. Бібліографічний список складається із 237 джерел, з них 13 наведено кирилицею та 224 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

1.1 Перинатальна асфіксія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – невід’ємний ризик розвитку гострого пошкодження нирок

За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), асфіксія при народженні щороку вражає від чотирьох до дев’яти мільйонів новонароджених, є причиною приблизно 900 000 смертей щороку та є однією з основних причин ранньої неонатальної смертності та третьою причиною смертності серед дітей віком до 5 років (11 %) після передчасних пологів (17 %) та пневмонії (15 %) [40-41].

Перинатальна асфіксія – це недостатність кровообігу або порушення газообміну до або від плоду в антенатальному, інтранатальному чи постнатальному періоді. В результаті зниження або повної зупинки плацентарного (пренатального) або легеневого (відразу після пологів) газообміну, розвивається частковий (гіпоксія) або повний (аноксія) дефіцит кисню, що призводить до прогресуючої гіпоксемії та гіперкапнії. Клінічно презентує симптомами кардіо-респіраторної, неврологічної депресії новонародженого з можливим наступним розвитком енцефалопатії та мультисистемної дисфункції [42-43].

Перинатальна асфіксія може виникнути через материнські фактори (крововилив, емболія амніотичної рідини, гемодинамічний колапс), плацентарні (гостре відшарування), маткові (розрив), пуповинні (вузли, випадіння, відрив, здавлення), інфекційні (гіпертермія у матері в пологах) [44-47].

Неврологічним наслідком перинатальної асфіксії є неонатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Неонатальною енцефалопатією називають складний поліетіологічний синдром, який розвивається у немовлят з терміном гестації ≥ 32 -34

тижнів. Характеризується клінічними симптомами дисфункції центральної нервової системи (ЦНС), як-от: значне порушення свідомості, рефлекторної діяльності, м'язового тону, а також поява судомної активності, апное, проблеми з вигодовуванням [48].

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія серед доношених новонароджених у розвинених країнах світу зустрічається із частотою від 1 до 2 випадків на 1000 немовлят та складає близько 23 % серед неонатальних смертей у світі. Крім того, у 30 % новонароджених із помірною ГПЕ та близько 90 % з важкою розвивається неврологічний дефіцит, включаючи судоми, розумову відсталість та церебральний параліч [49-52]. Розвиток даної патології у новонароджених може ускладнюватися поліорганною дисфункцією – перерозподіл серцевого викиду, спрямований на підтримку церебральної перфузії та оксигенації, і водночас погіршення ниркової, шлунково-кишкової та шкірної перфузії.

Комбінація гіпоксії та ішемії спричинює запуск каскаду біохімічних змін в організмі, розвитку анаеробного гліколізу і ацидозу, що приводить до загибелі нейронів головного мозку та пошкодження мозку в антенатальному або інтранатальному періоді [53].

Пошкодження головного мозку при ГПЕ відбувається в три етапи. В першу чергу, дефіцит кисню та глюкози для мозку приводить до зниження вироблення АТФ та порушення роботи АТФ-залежного NaK-євого насосу. Як наслідок – натрій та вода проникають в клітини, викликаючи набряк та загибель. Лізис клітин спонукає вивільнення глутамату, збільшення внутрішньоклітинного кальцію та подальшу загибель клітин. Розвивається негайне первинне пошкодження нейронів.

Наступним є латентний період, який триває близько шести годин та характеризується розвитком реперфузії і часткового відновлення пошкоджених клітин.

Останній етап – пізніє вторинне пошкодження нейронів. Оскільки реперфузія відбувається як до пошкоджених ділянок, так і від них, протягом наступних 24 – 48 годин відбувається поширення токсичних нейромедіаторів та розширення ураженої ділянки мозку [54].

Наразі терапевтична гіпотермія є основою лікування помірної або важкої неонатальної ГІЕ та стандартом ведення новонароджених із перинатальною асфіксією.

Метою цієї нейропротективної методики є втручання в латентний період (перші 6 годин життя немовлят) для запобігання прогресуванню та мінімізації вторинного пошкодження нейронів. Ранній початок програми терапевтичного охолодження знижує смертність і важку інвалідність з 62 % до 48 % та збільшує виживання без неврологічного дефіциту з 24 % до 40 %. Найкращий результат від цієї маніпуляції мають новонароджені із помірною стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Помірне переохолодження всього тіла забезпечує збереження запасів енергії, зменшення утворення киснево-реактивних речовин та пригнічує механізми, що призводять до посилення мозкових уражень при реанімації [55].

Слід враховувати небажані ефекти при проведенні ЛГ як-от: периферична вазоконстрикція, каогулопатія, тромбоцитопенія, дисфункція серця, аритмії, артеріальна гіпотензія, зниження темпу діурезу, легенева гіпертензія, некроз підшкірної жирової клітковини тощо [56-59].

Незважаючи на те, що наслідки лікування ГІЕ у новонароджених сконцентровані головним чином на неврологічному розвитку, проте слід враховувати поліорганну дисфункцію, яка розвивається через гіпоксично-ішемічний інсульт.

Окрім головного мозку, перинатальна асфіксія спричинює шкідливий вплив на інші органи та функції основних систем організму. Дефіцит доставки кисню, що викликає гіпоксично-ішемічне пошкодження, призводить до поліорганної недостатності, включаючи серцево-судинну та ниркову дисфункції [60-61].

Найпоширенішим ускладненням перинатальної асфіксії є саме дисфункція нирок, що становить від 50 до 72 % від інших поліорганних уражень [62].

Клінічні дослідження повідомляють про частоту розвитку ГПН внаслідок перинатальної асфіксії від 42 до 70 % до появи ЛГ. Поширеність ГПН у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених коливається від 8 до 22 %, а летальність при розвитку стійкої анурії складає від 33 до 78 % [63].

Дослідження доводять, що у дітей, які народилися у стані асфіксії з розвитком ГПЕ помірного та важкого ступеню, ГПН спостерігається у 30 – 56 % випадків [64].

Літературні джерела інформують про вищий показник летальності серед новонароджених з ГПН у порівнянні з немовлятами без даного ускладнення. Саме дослідження *Assessment of Worldwide Acute Kidney Epidemiology in Neonates (AWAKEN)*, в якому ретроспективно проаналізовано когорту із > 2000 немовлят з 24 центрів, повідомляє про вищий ризик смертності і триваліший час госпіталізації [65].

Серед недоношених новонароджених захворюваність на ГПН вища та складає близько 30 – 55 %, а рівень смертності сягає 60 – 66 % [66]. Поширеність проблеми у немовлят, які потребували первинної реанімації, зростає та складає від 6 до 24 % [67].

Частота розвитку ГПН в неонатальному періоді відрізняється в залежності від причини: серед малюків з дуже низькою масою тіла при народженні – у 6-8 % випадків; у кардіохірургічних хворих – у 9-38 %; серед дітей із асфіксією – у 47-58 %.

Пошук відомостей у фаховій літературі щодо впливу ЛГ на частоту ГПН виявив, що захворюваність знижується з діапазону 41,7–70 % новонароджених з асфіксією, не підданих терапевтичній гіпотермії [62], до діапазону 31–38 % серед асфіксованих новонароджених, підданих терапевтичному охолодженню [6].

Ймовірний механізм, за допомогою якого лікувальна гіпотермія захищає від ГПН у новонароджених з ГПЕ, - це запобігання ішемічної реперфузійної травми через зменшення вироблення вільних радикалів та обмеження апоптозу. Дослідження I. Nour (2019) показує, що доношені новонароджені з ГПЕ, яким проводилася селективна гіпотермія голови, мали рідше порушення функції нирок у порівнянні з немовлятами з ГПЕ, які не охолоджувались [68].

В мета – аналізі van Winsoor (2021). повідомляється про захисний вплив на функцію нирок та міокарда тотальної гіпотермії в порівнянні з селективним охолодженням голови, RR = 0.81; 95% CI 0.67–0.98; p = 0.03 [18]. Ймовірно, кращий результат пов'язаний з тим, що температура в нирках під час охолодження голови

не знизилася настільки, щоб справити сприятливий ефект. В даний час частіше використовується охолодження всього тіла, але перевага охолодження всього тіла або селективного охолодження голови для нейропротекції ще не встановлена [69-70].

Проблема перинатальної асфіксії досліджується клініцистами та науковцями всього світу та України зокрема, оскільки її наслідки мають важливе медико-біологічне значення та корелюють із рівнем соціально-економічного розвитку. На сьогоднішній день показники захворюваності на асфіксію в Україні є стабільно високими та залишаються на першому місці в структурі захворюваності новонароджених.

Таким чином, важкі ураження нирок, що розвиваються на тлі ГІЕ, часто зумовлені критичним станом новонародженого, при якому одна або декілька вітальних функцій організму істотно обмежені або повністю втрачені. Дотепер – це важливий фактор неонатальної смертності та інвалідизації в майбутньому залишається гострою, невирішеною та недостатньо вивченою проблемою в практиці неонатальної інтенсивної терапії як в Україні, так і в усьому світі.

1.2 Особливості фізіології нирок у новонароджених

Структура та основні механізми функціонування нирок під час розвитку є важливими для вивчення неонатального ГПН та його наслідків, оскільки більше 60 % медикаментів виводиться нирками [71].

Потенційними причинами виникнення ГПН є ембріональні фактори, рівень диференціації та постнатальна адаптація.

Ембріональний розвиток нирок та сечовивідних шляхів є досить складним та включає три стадії: пронефрос, мезонефрос, метанефрос [72-74].

За літературними даними, нефрогенез розпочинається на 5 тижні вагітності та завершується лише на 34-36 тижні гестації формуванням в кожній з нирок близько 200 тисяч – 2,7 мільйонів нефронів, кількість яких надалі не збільшується [75-76].

Утворення сечі розпочинається на 9 тижні внутрішньоутробного розвитку. Нирки плода секретують гіпотонічну сечу, необхідну для підтримання рідинного балансу та формують значну частину амніотичної ридини. Темп діурезу повільно зростає з 15 мл/год на 20 тижні вагітності до близько 50 мл/год до 40 тижня вагітності [77].

Саме тому нирки передчасно народжених немовлят з гестаційним віком ≤ 32 тижнів містять меншу кількість функціонуючих нефронів і відповідно схильні до вищого ризику розвитку ренальної патології.

Загалом, чинники розкитку ГПН в неонатальному періоді впливають на діагностику та менеджмент захворювання і залежать від постнатального віку дитини. До них належать наступні:

1. органом виділення продуктів азотистого обміну під час внутрішньоутробного розвитку є плацента, а олігурія є фізіологічною для перших днів життя, коли перше сечовипускання в пологовому залі може пройти непоміченим. Найчастіше ниркова недостатність виявляється на 1-3 день життя [78].
2. після народження відбувається зміна ниркового кровотоку та перфузійного тиску, які підвищуються протягом перших тижнів після народження. Серцевий викид збільшується з 5 % до 20 % до 2 років життя [79]. Однак, в перші 2 тижні після народження відбувається збільшення нирковго кровотоку майже вдвічі та перерозподіл від більш глибоких, більш зрілих клубочків до поверхневих, кортикальних клубочків. Втім, на зміну цього перерозподілу може вплинути перинатальна асфіксія, медикаменти (наприклад, індометацин), ранній сепсис.
3. для 5 – 10 доби постнатального розвитку пропорційно до збільшення кровотоку підвищується швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) [80]. Однак, у новонароджених із фізіологічно низькою ШКФ, особливо немовлят < 32 тижнів вагітності, такі чинники як сепсис, гіпоксія, системні порушення гемодинаміки, респіраторний дистрес-синдром підвищують ризик ГПН. Як наслідок перенесеної гіпоксії та артеріальної гіпотензії розвивається каналцевий або корковий некроз нирок, тромбоз ниркових артерій та

пошкодження каналців що клінічно проявляється реальною дисфункцією. Предикторами розвитку ГПН у недоношених також є сепсис, некротизуючий ентероколіт, гемодинамічно значима функціонуюча артеріальна протока [66].

4. досить низька концентраційна функція нирок, особливо у немовлят в критичних станах спонукає до дефіциту об'єму та подальшої преренальної азотемії [81].
5. вроджені вади розвитку нирок відіграють роль з кінця 2 тижня життя (полікістоз, гідронефроз, мегауретер), а також наслідки пізнього сепсису з ураженням ниркової паренхіми (апостематозний нефрит, вторинний пієлонефрит).

Спільним призначенням функціонування нирок є підтримання гомеостазу. Нирки – один з центральних органів практично всіх функціональних систем, що забезпечують рівновагу внутрішнього середовища організму, в якому відбувається біологічні процеси. Вони беруть участь у підтримці гомеостазу за допомогою 4 процесів: клубочкової фільтрації, каналцевої реабсорбції, каналцевої секреції та синтезу біологічно активних речовин.

Основні механізми функціонування нирок наступні:

1. Клубочкова фільтрація відбувається за рахунок градієнта тиску, що виникає в судинному клубочку між аферентною та еферентною артеріолами, і особливостей будови гломерулярного фільтру, що пропускає воду, низькомолекулярні речовини, а також затримує великі молекули. Основним проявом зниження швидкості клубочкової фільтрації є сповільнення темпу діурезу та підвищення в плазмі крові речовин, що виділяються шляхом фільтрації (зокрема, продуктів азотистого обміну).
2. Канальцева реабсорбція – активний, АТФ-залежний процес всмоктування необхідних для організму речовин із первинної сечі. У проксимальному звивистому каналці реабсорбуються після фільтрації на 99 % натрій, кальцій, амінокислоти, хлориди та бікарбонати, глюкоза в нормі реабсорбується на 100 %, а

фосфати, калій і магній - на 90 %. Реабсорбція води завершується в збірних трубочках.

3. Канальцева секреція – також активний процес виділення з клітини в кров або просвіт каналця синтезованих у нирці речовин, як-от: простагландини, брадікінін, аміак, іонів калію та водню (підтримання рН). Пошкодження каналців веде до розвитку диселектролітних порушень та зміни кислотно-лужного стану. Шляхом секреції із крові виділяються продукти білкового обміну, які не фільтруються – креатинін, сечовина, сечова кислота.
4. Нирковий синтез (ендокринна функція нирок) – в клітинах каналців коркових та юкстамедулярних нефронів виробляє ряд біологічно активних речовин: реніну, еритропоєтину, активної форми вітаміну D, простагландинів, брадікініну, урокінази. У патогенезі розвитку ГПН важливе значення мають ренін та простагландин E2.

Активність реніну плазми, що виробляється нирками плода, підвищена і є важливою для підтримки артеріального тиску у плода. Після народження він повільно зменшується.

Підвищення синтезу реніну відбувається в юкстагломерулярном апараті при зниженні тиску крові в аферентній артерії або зменшенні припливу рідини до області *macula densa*. Ренін сприяє перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II, який має вазоконстрикторну дію та стимулює підвищення вироблення альдостерону корою наднирників.

Результатом дії альдостерону є підвищення реабсорбції натрію та води, збільшення об'єму крові та підвищення артеріального тиску. При збільшенні припливу рідини та натрію до області *macula densa* включаються механізми тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку: пригнічення вироблення реніну, зниження швидкості клубочкової фільтрації.

1.3 Етіологічні фактори та патофізіологічні аспекти гострого пошкодження нирок у новонароджених

Першими епідеміологічними дослідженнями ГПН повідомлялося про основну причину – безпосередньо первинне пошкодження нирок [82].

Існують різні етіологічні фактори ниркової дисфункції, але найчастіше - це перинатальна асфіксія. Ренальна система є однією із найбільш уразливих щодо впливу гіпоксії. Частота ураження нирок при асфіксії із подальшим розвитком ГПН становить близько 65–70% [83-84].

ГПН у ранньому неонатальному періоді серед пацієнтів ВІН часто є багатофакторним, і може бути наслідком пренатальної, перинатальної або постнатальної патології, а також будь-якої їх комбінації, перебіг варіюється від дискретних змін в біохімічних маркерах до термінальної стадії захворювання, що потребує проведення замісної ниркової терапії [85].

Немовлята характеризуються певними фізіологічними особливостями, що сприяють підвищенню ризику ураження нирок. Серед них - більша сприйнятливність до гіпоперфузії, вища судинна стійкість, підвищена активність реніну у плазмі та зменшена реабсорбція натрію в проксимальних канальцях [86].

У патогенезі розвитку ГПН, перш за все, основну роль відіграє гіпоксія, яка викликає нейроендокринні зміни, які, в кінцевому підсумку, призводять до вазоконстрикції та порушення перфузії нирок. Процес посилюють метаболічний ацидоз та порушення реології крові, які є обов'язковими супутниками глибокої гіпоксії. Внаслідок цих порушень розвивається олігоанурія з супутніми порушеннями метаболізму.

Загалом, порушення функції нирок у новонароджених можна розділити на 3 групи: преренальні, ренальні та постренальні.

Преренальне ГПН розвивається при зниженні системного кровотоку внаслідок гіповолемії. Абсолютна гіповолемія у немовлят найчастіше розвивається з приводу крововтрати (фето-фетальна або фето-плацентарна трансфузія, кровотеча при відшаруванні плаценти, масивні крововиливи). Інші причини гіпотензії в ранньому

неонатальному періоді - важка асфіксія, сепсис, вроджені вади серця зі збідненням великого кола кровообігу тощо [87].

Вивченням патогенезу гіпотензії при сепсисі та асфіксії займався Lameire N. (2001). Цей процес виявився досить складним, так як відбувається безпосереднє ураження міокарду, зміни регуляції судинного тонуусу та порушення проникності судин. Крім того, ураженню нирок при даній патології сприяють порушення в системі гемостазу. Зниження системного кровотоку призводить до зниження ниркового кровотоку. Далі включаються механізми регуляції: міогенний, нервовий (активація симпатичної нервової системи), ендокринний (ангіотензин-альдостерон; простагландини). Препаратами, які можуть порушити даний механізм, є нестероїдні протизапальні засоби та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту [88].

Тривале збереження зниженого ниркового кровотоку (в середньому, більше 24 годин) сприяє переходу преренального пошкодження нирок в ренальне, з безпосереднім ураженням паренхіми нирок.

Ренальне ГПН - гострий тубулярний некроз з порушенням функції нирок. Основними причинами розвитку гострого тубулярного некрозу у немовлят є наступні чинники: перинатальна асфіксія, сепсис, нефротоксичні препарати, утворення ендогенних субстратів.

Постренальне ураження нирок в неонатальній практиці, як правило, розвивається на тлі вроджених аномалій розвитку нирок (аплазія, агенезія, гіпоплазія, дисплазія, полікістоз, ектопія тощо) та сечовивідних шляхів (атрезія, гідронефроз, мегауретер, вроджені уретральні клапани, звуження та стенози уретри, сечоводів, виражений міхурово-сечовідний рефлюкс, кіста уретри, урахуса тощо) [89].

Наразі все частіше повідомляється про вплив генетичних факторів на розвиток ГПН у новонароджених. Серед спадкових захворювань – аутосомно-рецесивний полікістоз нирок пов'язаний із мутацією PKHD1, також значну роль поліморфізму відіграють гени ACE, AGT2R1, eNOS [90-91].

Наступним за величиною після перинатальної асфіксії предиктором розвитку неонатального ГПН є вплив нефротоксичних препаратів, що складає близько 16 % для немовлят в критичних станах [92-95].

Ризик розвитку ниркової дисфункції підвищує застосування вагітними імунодепресантів, антигіпертензивних засобів (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину), проти епілептичних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів тощо [96].

Іншими дослідженнями доведено, що застосування нефротоксичних препаратів у ВІГН – фуросеміду (67,8 % пацієнтів), ванкоміцину (28,7 %), гентаміцину (21,4 %), підвищують ризик розвитку неонатального ГПН [97-98].

На розвиток реальної патології у новонароджених вплинути може і стан здоров'я матері. Цукровий діабет у матері підвищує ризик розвитку вроджених аномалій нирок та сечовивідної системи [99].

Нефротичний синдром у вагітних сприяє розвитку наступних ускладнень: преєклампсія, гостре пошкодження нирок, низька вага при народженні, затримка внутрішньоутробного розвитку [100].

Хронічна хвороба нирок у матерів підвищує ризик передчасних пологів або затримки внутрішньоутробного розвитку [101].

Зловживання алкоголем, тютюнопаління, застосування наркотичних препаратів вагітними є ще одним фактором ризику патології сечовивідної системи у новонароджених [102-104].

Таким чином, існуючі дані досить різноманітні та не дозволяють точно прогнозувати ГПН при будь-якій патології, однак цілком імовірно, що вони є частішими, ніж повідомляється, оскільки критерії діагнозу у новонароджених остаточно ще не стандартизовані.

1.4 Сучасна термінологія та класифікація гострого пошкодження нирок у новонароджених

Вперше термін «гостра ниркова недостатність» запропонував у 1951 році J. Merrill замість минулих визначень «анурія» та «гостра уремія», окреслив патофізіологічні та клінічні особливості цього синдрому. Дослідник зазначав, що гостра ниркова недостатність являє собою різке зниження функції нирок, що призводить до затримки продуктів азотистого обміну, розладів водно-електролітного та кислотно-лужного балансів [105].

Історично ниркову недостатність діагностували при поєднанні підвищеного рівня креатиніну у сироватці крові ($> 132,6$ мкмоль/л), олігурії (1 мл/кг/год) та азоту сечовини крові ($> 14,28$ ммоль/л).

Втім, сучасні підходи до визначення самого терміну «гостре пошкодження нирок» радикально змінилися. Цьому сприяли численні дослідження, які були ініційовані в 2000 році на погоджувальній конференції під егідою Американського товариства нефрології та Товариства Фахівців Інтенсивної Терапії. Метою досліджень була уніфікація термінології та розробка рекомендацій щодо ранньої, своєчасної діагностики та лікування гострої ниркової недостатності. У 2004 році робоча група Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI - Ініціатива щодо поліпшення якості гострого діалізу) запропонувала концепцію та термін «гострого пошкодження нирок». Перше консенсусне визначення, розроблено у 2004 році на погоджувальній конференції, в якій брали участь представники нефрологічних товариств усього світу, а також ключові експерти в проблемах ГПН у дорослих та дітей, запропонувало використання терміна «гостре пошкодження нирок» (ГПН, acute kidney injury - AKI), замість терміна «гостра ниркова недостатність» (ГНН), використання терміну ГНН тільки для термінальних випадків гострого пошкодження нирок з анурією.

Зважаючи на існуючі розбіжності в інтерпретації поняття «гостра ниркова недостатність», у 2004 році ADQI було проведено перше стандартизоване

визначення гострого пошкодження нирок, опубліковане в 2004 році під назвою класифікації RIFLE.

Дана аббревіатура включала ініціали 5 фаз класифікації ГПН - Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage. В основу класифікації покладено 2 основні маркери дисфункції нирок – зміни рівню сироваткового креатиніну або швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном та зменшення об'єму сечовиділення [106].

Однак, дані індикатори ГПН були створеними для дорослих пацієнтів, що унеможливило застосування для педіатричної когорти. Лише через 3 роки, у 2007 році групою експертів різних спеціальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), ці критерії були адаптовані для педіатричної популяції. Шкала pRIFLE базувалась на визначенні змін рівню кліренсу креатиніну [107-108].

Подальші дослідження наслідків ГПН у критично хворих пацієнтів показали, що навіть незначне підвищення сироваткового креатиніну сприяло збільшенню показника смертності. Саме тому наступною модифікацією була шкала AKIN (Acute Kidney Injury Network), яка мала 3 стадії. Вона багато в чому близька до системи RIFLE, але все ж відрізняється за низкою ознак. Класи "L" та "E" за системою RIFLE виведені з цієї класифікації і розглядаються як наслідки ГПН. Водночас, категорія "R" в системі RIFLE, по суті, збігається з критеріями діагнозу 1-ої стадії ГПН в системі AKIN, а класи "I" і "F" по RIFLE - відповідають стадіям 2 та 3 по AKIN [109].

У 2013 році опубліковані критерії оцінки тяжкості ГПН, модифіковані для неонатального періоду – nRIFLE, які базувались лише на зниженні темпу діурезу без урахування швидкості клубочкової фільтрації. Така модифікація була запропонована з огляду на специфічність патофізіології новонароджених пацієнтів, і пропонується діурез вважати нормальним тоді, коли він вище, ніж 1,5 мл/кг/год [110].

Останньою була опублікована шкала KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) в 2012 році, яка узагальнила попередні три класифікації. Дана шкала стала універсальною та використовувалася як для дорослих, так і для дітей. Основні критерії шкали KDIGO доступні для рутинного визначення – рівень

сироваткового креатиніну або ШКФ за креатиніном у пацієнтів до 18 років та темп діурезу [111].

Гостре пошкодження нирок (KDIGO, 2012) є складним поліетіологічним синдромом, що характеризується лабораторно підвищенням рівню креатиніну у сироватці крові на $\geq 0,3$ мг/дл за (26,5 ммоль/л) протягом 48 годин, або $\geq 1,5$ -кратним підвищенням протягом останніх 7 днів, або клінічно презентує зниженням темпу діурезу $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6 годин.

Опубліковані результати досліджень ГПН за критеріями шкали KDIGO повідомляють, що у ретроспективній когорті із 8260 пацієнтів ВІТ дане ускладнення розвивалося у 947. Показник смертності склав 25,3 % за 28 днів та був вищим серед пацієнтів, які не одужали протягом періоду дослідження (40,5 % x 11,2 %) [112].

Інший проспективний аналіз з участю 4984 хворих, госпіталізованих до ВІТ, віком від 3 місяців до 25 років, демонструє частоту розвитку ГПН у 26,9 % випадків, незважаючи на стадію пошкодження нирок, та смертність 11,0 % серед пацієнтів із II та III стадією за KDIGO, проти 3,4 % хворих без даного ускладнення [113].

Велике епідеміологічне дослідження, опубліковане в 2014 році, повідомляє про частоту розвитку ГПН серед неонатальної когорти передчасно народжених пацієнтів із екстремально низькою масою тіла відповідно до модифікованої таким чином класифікації KDIGO для періоду новонародженості, щоб включати лише креатинін сироватки. ГПН ускладнювався стан у 39,8 % із 455 немовлят, рівень смертності (співвідношення шансів 4,0; 95% довірчий інтервал від 1,4 до 11,5) та тривалість госпіталізації (11,7 днів; 95% довірчий інтервал від 5,1 до 18,4) зважаючи на тяжкість стану були вищими [114].

Попри те, що шкала KDIGO – це найсучасніша уніфікована класифікація ГПН для педіатричної когорти, все ще існувала потреба в адаптації для неонатального періоду, оскільки у новонароджених фізіологія нирок має особливості. Таким чином, у 2015 році було опубліковано модифіковану для новонароджених класифікацію ГПН. Критерії шкали mKDIGO відрізнялися коротшим періодом для розрахунку зменшення сечовиділення (2 стадія) та рівнем сироваткового креатиніну - абсолютне значення еквівалентне або дорівнює 2,5 мг/дл (3 стадія, ШКФ при

даному рівні креатиніну нижче 10 мл/хв/1,73м²). Визначення стадії ГПН розпочиналося від базового рівню креатиніну, який визначався як найнижче попереднє значення, оскільки його рівень при народженні відображає стан материнської реальної системи та має тенденцію до зниження протягом перших днів життя [115].

1.5 Невирішені питання ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених

Незважаючи на удосконалення на стратифікацію ступеню тяжкості гострого пошкодження нирок, донині всі стандартизовані шкали для оцінки ниркової дисфункції (AKIN, pRIFLE, nRIFLE, KDIGO) засновані на абсолютному або відносному підвищенні рівню сироваткового креатиніну від встановленого базового рівню, зниженню швидкості клубочкової фільтрації, визначеної за креатиніном, або зменшенню темпу діурезу.

Таким чином, дотепер «золотий стандарт» діагностики ГПН – вимірювання креатиніну в сироватці крові.

Незважаючи на те, що сироватковий креатинін є найпоширенішим ендогенним маркером функції нирок, однак його діагностичне значення у новонароджених має істотні обмеження.

Недоліками визначення ГПН на підставі вимірювання креатиніну в сироватці крові є наступні: креатинін матері, який рівномірно розподіляється через плаценту до плоду, визначений відразу після народження, частіше відображає функцію нирок у матері; має низьку чутливість до гострих, незначних змін функції нирок; зазнає впливу детермінант не гломерулярної фільтрації (м'язової маси, дієти, водного балансу організму); рівень креатиніну залежить від морфо-функціональної незрілості, підвищення сироваткового креатиніну у передчасно народжених немовлят свідчить про незрілість тубулярного апарату, а не про пошкодження нирок; є досить пізнім маркером дисфункції нирок, оскільки підвищується через 48–

72 години від початку пошкодження, тоді як $> 50\%$ нефронів до цього часу втрачають свою функцію [116-119].

Визначення ШКФ широко визнана найкращим загальним індексом функції нирок. Однак, зважаючи на складність вимірювання, зазвичай, оцінку проводять за рівнем ендогенних маркерів клубочкової фільтрації, зокрема за вимірюванням креатиніну в сироватці крові. Розрахунок ШКФ проводять за допомогою перевірених формул, які враховують вік, стать, расу та сироватковий креатинін як маркер фільтрації. У доношених новонароджених період підвищення ШКФ складає близько тижня, коли рівень креатиніну поступово знижується, що демонструє власну функцію нирок. У недоношених новонароджених, зважаючи на морфофункціональну незрілість, часто спостерігається початкове підвищення креатиніну в сироватці протягом перших кількох днів життя, з подальшим поступовим зниженням, а нормалізація рівню сироваткового креатиніну займає декілька тижнів [120-121].

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації проводять за формулою Шварца шляхом добутку зросту пацієнта в сантиметрах/метрах на константу k , поділеного на креатинін сироватки в мг/дл, виміряний колориметричним методом за реакцією Jaffe (основний недолік - залежність від концентрації присутніх в біологічних рідинах інтерферентів, що завищує результати аналізу), де k змінюється відповідно до віку пацієнта [122].

Сучасна модифікація формули Шварца використовує єдине значення для константи $k = 0,413/41,3$, незалежно від вікової групи та рівень креатиніну сироватки, виміряний ферментативним методом [123].

Вимірювання темпу діурезу у новонароджених може надати більш своєчасну інформацію про дисфункцію нирок, оскільки навіть незначні зміни функції нирок можуть проявитися олігурією задовго до підвищення рівню креатиніну, а пацієнти з анурією мають нульову ШКФ.

Визначення темпу діурезу у новонароджених для першої доби життя є ускладненим через низьку концентраційну здатність нирок та, оскільки, перше сечовипускання в пологовому залі може пройти непоміченим, а олігоурія є

фізіологічною для першої доби життя. Найчастіше ГПН на тлі зниження темпу діурезу виявляється на 1-3 день життя [78].

Дослідження AWAKEN було першим багатоцентровим дослідженням, яке систематично досліджувало зміни діурезу та пов'язаний із ним розвиток ГПН у новонароджених. Цим аналізом чітко продемонстровано, що визначення ГПН на основі виділення сечі вказує на клінічно значуще ураження нирок, яке пов'язане з поганими результатами [65].

Модифікованими неонатальними шкалами також запропоновано різні оптимальні порогові значення темпу діурезу та тривалість олігурії для діагностики дисфункції нирок. Наприклад, шкалою mKDIGO (modified kidney disease improving global outcomes) [5] запропоновано $< 0,5$ мл/кг/год, в той час як nRIFLE [110] $< 1,5$ мл/кг/год і оновлений nRIFLE [124] < 1 мл/кг, без єдиного консенсусу щодо найбільш ідеальної порогової межі.

Проте, у немовлят можливий розвиток неолігуричного ГПН. Ретроспективне дослідження Daga A. (2017), проведене для 115 недоношених новонароджених із дуже низькою масою тіла (≤ 1500 г) повідомляє, що жоден із пацієнтів, у яких розвинулося гостре пошкодження нирок ($n = 26$), не мав зниження темпу діурезу за критеріями nRIFLE ($\leq 1,5$ мл/кг/год), а отже, олігурична форма пошкодження нирок не розвивалася [125].

Раннє пошкодження нирок – потенційно оборотний синдром, котрий у багатьох випадках пізно розпізнається клініцистами через відсутність специфічних клінічних симптомів у новонароджених, якщо немає відповідного обстеження [126].

Симптоми ГПН у новонароджених не мають яскравих клінічних проявів, часто маскуються загальною тяжкістю соматичної патології, морфофункціональною незрілістю організму, що призводить до несвоєчасної діагностики та корекції ренальної дисфункції.

Загальноприйняте клініко-лабораторне визначення концентрації креатиніну, сечовини, калію, натрію, кальцію, фосфору, хлоридів, загального білка та білкових фракцій крові, кислотно-лужного стану крові (метаболічний ацидоз), загального

аналізу сечі (сечовий синдром будь-якого ступеня), темпу діурезу, мають низьку чутливість та специфічність в ранній діагностиці неонатального ГПН.

1.6 Інструментальна діагностика гострого пошкодження нирок у новонароджених

Інструментальна діагностика ГПН з огляду наявних літературних джерел, все ще залишається обмеженою.

Стандартним гемодинамічним моніторингом, який використовується в умовах ВАІТ, є неінвазивне вимірювання АТ та пульсоксиметрія. Проте дані методи діагностики можуть дати лише приблизну оцінку перфузії органів. Тому перспективним є пошук нових інструментів для неінвазивного мультимодального моніторингу функції нирок після народження.

Сучасні діагностичні критерії, а саме гіпоперфузія нирок, яка передуює нирковій дисфункції та підвищення рівню креатиніну на тлі зниження діурезу, мають субклінічний характер та не свідчать про ранній початок ГПН, оскільки близько 50,0 % нефронів втрачають свою функцію на момент появи даних відхилень. Після встановлення діагнозу лікування є неефективним. Тому провідне значення має профілактика, дослідження специфічних ранніх маркерів пошкодження нирок та гіпоперфузії.

Розвиток дисфункціональної цереброваскулярної ауторегуляції сприяє неврологічним пошкодженням при ГІЕ у немовлят. Моніторинг ауторегуляції має вирішальне значення для регулювання гемодинамічних змін внаслідок пошкодження головного мозку. Тому важливим є визначення оптимального середнього артеріального тиску (САТ) для підтримання ауторегуляції.

Результати опублікованих досліджень свідчать, що АТ нижчий за оптимальний САТ, при якому ауторегуляція є найбільш надійною, пов'язаний з більшим ураженням мозку на магнітно-резонансній томографії та гіршими нейрокогнітивними результатами у новонароджених з ГІЕ [127-130].

Оцінка АТ у немовлят є досить складною і суперечливою, оскільки відсутні чітко встановлені нормативні значення цього показника у даної когорти пацієнтів. В літературних джерелах існує кілька варіацій нормативних діапазонів АТ, які базуються на основі ГВ, маси тіла при народженні, постменструального віку тощо. Всі вони, нажаль, визначені шляхом неінвазивного вимірювання АТ, що не є «золотим стандартом» для точного визначення цього показника. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску у новонароджених є найпоширенішим, однак має обмеження, оскільки – це складний та неточний метод, часто завищує або недооцінює показники у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, які потребують негайного введення вазопресорних препаратів чи підвищення їх дози [131-132].

Таким чином, раннє виявлення гемодинамічних розладів та нових маркерів ренальної гіперперфузії, розпізнавання специфічного пошкодження нирок у доношених новонароджених спрямоване на ранній та невідкладний терапевтичний вплив задля відновлення та збереження функції нирок, запобігання прогресуванню ГПН та ХХН у майбутньому.

Наразі не обрана найкраща стратегія підтримання перфузії для забезпечення оптимальної нейропротекції та ренопротекції під час терапевтичного охолодження, адже як початкова гіперперфузія, так і подальша швидка реперфузія можуть спричинити шкідливий вплив на тканини мозку та нирок. Трактувати це можна складністю клінічної оцінки та обмеженою можливістю використання неінвазивного моніторингу мозкового та ниркового кровообігів.

Найважливішим чинником у патогенезі ГПН у новонароджених є недостатня ниркова перфузія. Саме тому, адекватна оксигенація нирок має вирішальне значення для новонародженого, а неінвазивний моніторинг забезпечує вимірювання балансу між доставкою та споживанням кисню, а також відображає перфузію ниркової тканини.

Неінвазивний безперервний моніторинг насичення нирок киснем за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS – near-infrared spectroscopy) – це новий діагностичний інструмент, який може застосовуватися для ранньої діагностики ГПН.

Спектроскопія ближнього інфрачервоного випромінювання є багатообіцяючою приліжковою стратегією для раннього виявлення розладів кровообігу, а також для раннього розпізнавання пошкодження нирок. Існує припущення, що саме у немовлят периферичний моніторинг NIRS може бути чутливішим до гострих змін оксигенаційного гомеостазу, ніж церебральний моніторинг через захисні фізіологічні механізми, які підтримують церебральну перфузію [133-134].

Оскільки оцінка вітальних функцій організму немовлят, таких як частота серцевих скорочень (ЧСС), середній артеріальний тиск (САТ) та системне насичення киснем (SpO_2), не завжди відображає ступінь ураження головного мозку, таким чином для повної клінічної картини вкрай важливою стає визначення оксигенації та перфузії головного мозку новонароджених за допомогою NIRS [135].

Сучасні дослідження інформують про використання NIRS-моніторингу для визначення зв'язку між ранніми маркерами серцево-судинної дисфункції та нирковою гіперперфузією з розвитком ГПН у когорті недоношених дітей < 32 тижнів гестації. 128 немовлят залучених до проспективного дослідження, в якому оцінювалась серцево-судинна функція, системний і органний кровообіг за допомогою ультразвукового доплера, а також церебральна та ниркова регіональна сатурація кисню (rSO_2) за допомогою NIRS. Це багатообіцяючий неінвазивний черезшкірний метод для моніторингу перфузії головного мозку та тканин, аналізу мікроциркуляції та оксигенації тканин. NIRS використовується для оцінки регіональної тканинної оксиметрії різних органів, забезпечує вимірювання балансу між доставкою та споживанням кисню і відображає перфузію тканин. Паралельно проводився стандартний моніторинг предуктальної артеріальної насиченості киснем та серцебиття. Загалом, ГПН розвинулося у 12 (9,4 %) із 128 пацієнтів, які з 2 по 7 день життя, мали значно вищий резистивний показник за 6 годин життя та значно нижчий середній рівень ниркової rSO_2 протягом першого дня життя та низький резистивний індекс при доплерографії ниркових артерій, що корелювали з піком сироваткового креатиніну. Відповідно, оксигенація тканин нирок, виміряна NIRS, була значно погіршена та низька протягом перших 24 годин після народження у

немовлят, які зазнали розвитку ГПН протягом наступних днів життя. Також у цьому дослідженні показано, що раннє введення кофеїну та пов'язана з ним дилатація ренальних судин, корелює з нижчим піком сироваткового креатиніну протягом першого тижня життя [136].

Нирковий NIRS-моніторинг використовується у немовлят, прооперованих з приводу вроджених вад серця для прогнозування розвитку ГПН. Низьке насичення киснем тканини нирок < 50% протягом перших 24 годин після операції демонструє гірші результати у ранньому післяопераційному періоді (потреба в замісній нирковій терапії, довший час до першої екстубації або триваліше перебування у відділенні інтенсивної терапії) [137].

Зниження ниркової регіональної сатурації кисню має прогностичне значення для розвитку ГПН у перші 24 години життя. У дослідженні Dogum (2020) було обстежено 100 недоношених дітей із гестаційним віком ≤ 32 тижнів. Ниркову ($RrSO_2$) і церебральну ($CrSO_2$) периферичну оксигенацію контролювали протягом 24 годин за допомогою NIRS. Було виявлено, що рівень $RrSO_2$ був нижчим в перші 24 години життя пацієнтів, у яких згодом розвинувся ГПН, і це зниження було статистично значущим у перші 6 годин життя [138].

Дослідження Pinti P. (2017) та Chiarelli A. M. (2017) демонструють, що комбіноване використання ЕЕГ та NIRS у режимі реального часу дає змогу отримати більш цілісне розуміння біохімічних процесів в мозку шляхом аналізу інформації про оксигенацію, гемодинаміку, метаболізм та функцію нейронів, а, отже, є інструментом для мультимодальної оцінки як електричної, так і гемодинамічної активності мозку [139-140].

Зважаючи на те, що рівень креатиніну в сироватці крові підвищується лише через 48 годин, коли настають незворотні пошкодження нефронів. Зміни оксигенації відбуваються задовго до цього часу та можуть представляти собою «терапевтичне вікно», коли конкретна терапія може змінити або запобігти травмі.

Результати опублікованих на сьогодні досліджень свідчать про те, що NIRS – моніторинг має значні перспективи функціонувати як ранній індикатор гіперперфузії нирок у режимі реального часу та є стандартом діагностики у багатьох відділеннях

неонатальної інтенсивної терапії задля виявлення ризику, зниження захворюваності та негативних наслідків для розвитку новонароджених.

1.7 Біомаркери гострого пошкодження нирок

В основі діагностики ГПН за шкалою KDIGO (2012) у новонароджених покладено зміни рівню сироваткового креатиніну та затримка виділення сечі. Однак, ці зміни відбуваються на пізніх стадіях гострого пошкодження нирок і свідчать про встановлене ураження, а не оборотні зміни [141-142].

Креатинін є продуктом метаболізму м'язової тканини, тому на його рівень в сироватці крові безпосередньо впливає м'язова маса пацієнта, що може ускладнювати інтерпретацію отриманих результатів. Також на значення SCr у новонародженого впливає його концентрація в організмі матері, оскільки молекула креатиніну легко проникає через плацентарний бар'єр [143-144].

Рівень SCr корелює з багатьма нирковими факторами (стать, вік, м'язова маса, рівень дегідратації), високий рівень креатиніну в сироватці крові не завжди специфічний для патології нирок. Креатинін має «сліпу зону». Прикметно, що в діапазоні від 40 до 90 мл/хв/1,73м² немає пропорційності між підвищенням концентрації креатиніну та зниженням ШКФ. Підвищення рівню креатиніну починається тільки після зниження ШКФ на 50 % і нижче [145].

У доношених новонароджених концентрація SCr швидко знижується від материнського рівню після народження від 0,6–0,9 мг/дл на 1-й день до 0,3–0,4 мг/дл для 2 тижня постнатального віку. Паралельно зростає ШКФ за креатиніном від 30 до 110 мл/хв/1,73м² від народження до 2 років [146].

Від моменту пошкодження нирок до підвищення рівню креатиніну в сироватці крові проходить 48-72 години, що призводить до розвитку «субклінічної» фази ГПН. Підвищення рівня SCr вказує на втрату функції нирок. Це перешкоджає ранній діагностиці захворювання та початку проведення терапевтичних заходів.

Таким чином, визначення концентрації сироваткового креатиніну і нині є широкодоступним «золотим стандартом» діагностики ГПН та розрахунку ШКФ у

новонароджених, втім нечутливим до мінімальних змін, які є критично важливим для оцінки змін функції нирок у немовлят.

Відсутність прогресу в зниженні смертності від ГПН пояснюється затримкою діагностики та відсутністю надійних біомаркерів [147].

Тому пошук вагомих чутливих маркерів розвитку дисфункції нирок, які ідентифікують пошкодження на ранній стадії, коли можна розпочати ефективне лікування, є першочерговим завданням.

Сучасними дослідженнями показано, що визначення нового біомаркеру, такого як цистатин С (Cys C) може бути альтернативою креатиніну для діагностики ГПН та розрахунку ШКФ.

Цистатин С є інгібітором цистеїнової протеази, який вільно фільтрується гломерулами через клубочкову мембрану та реабсорбується в проксимальному каналці.

Підвищення рівня CysC у сироватці крові відображає зміну функції нирок. Можливе також неінвазивне визначення цього маркеру в сечі, що демонструє ушкодження каналців [148-149].

Недавній систематичний огляд, проведений Renganathan A. (2021) для новонароджених різного гестаційного віку показав, що сироватковий Cys C може бути кращим за SCr для оцінки ШКФ. Узагальнено дані щодо діагностичних рівнів Cys C, отриманих у передчасно народжених немовлят, стратифікованих за гестаційним віком. Для новонароджених із ГВ 24–28 тижні, концентрації Cys C для 1 доби життя коливалися від 1,44 до 1,90 мг/л, від 1,20 до 1,77 – для 3 дня і від 1,36 до 2,02 між 4 і 30 днем життя. Серед передчасно народжених немовлят із ГВ 29-33 тижні, показник склав від 1,41 до 1,96 мг/л в першу добу, від 1,28 до 1,70 – на третю добу і від 1,51 до 1,87 між 4 та 30 днем життя. Для недоношених дітей, народжених після 34 тижнів гестації, значення Cys C коливалися від 1,22 до 1,96 мг/л на 1 день життя, від 1,24 до 1,85 на 3 та від 1,22 до 1,82 між 4 і 30 днем [150].

Цистатин С має більше діагностичне значення порівняно з креатиніном, оскільки не залежить від м'язової маси, харчування, статі чи концентрації в сироватці крові матері [151-153]. Він майже повністю виводиться з організму через

клубочкову фільтрацію і може застосовуватися як високочутливий і точний маркер для розрахунку ШКФ у новонароджених [154-155].

Останніми роками з'явилися дані щодо використання такого біомаркеру ГПН як NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin – ліпокалін, пов'язаний асоційований з желатиназою нейтрофілів). Це гострофазовий білок з молекулярною масою 25 кДа, що синтезується нейтрофілами та епітеліальними клітинами різних органів, рівень якого підвищується на початковій фазі ГПН, але в педіатричних дослідженнях повідомляють про широкі діапазони діагностичної точності [156-159].

Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів при розвитку ГПН фільтрується, однак не реабсорбується в проксимальних канальцях та збіральних трубках і є високочутливим до ішемії та нефротоксинів. NGAL –це багатообіцяючий ранній маркер для ідентифікації ГПН, оскільки його рівень підвищується значно раніше (1-3 доба), ніж відбувається збільшення рівня креатиніну сироватки крові [160].

NGAL є високочутливим (87 % – 93 %) та специфічним (87 % – 93 %) маркером для діагностики ГПН у новонароджених із перинатальною асфіксією [161].

Перевагою є можливість неінвазивного вимірювання цього маркеру в сечі. Особливо висока концентрація NGAL в сечі спостерігається при прямій секреції з пошкоджених канальців – гостра ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз або тубуло-інтерстиціальна нефропатія.

Серед перспективних маркерів – молекула пошкодження нирок 1 (KIM-1 – kidney injury molecule 1). KIM-1 є трансмембранним білком, що відповідає за пошкодження проксимальних канальців, регулює апоптоз та сприяє регенерації епітелію. Активація цього маркеру підвищується при ГПН [162].

Розглядається також комбіноване використання наступних біомаркерів: TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase 2) та IGFBP-7 (insulinlike growth factor binding protein 7), що відповідають за ураження тубулярних клітин, демонструють чутливість 89 % і специфічність 51 % для раннього прогнозування ГПН у важкохворих новонароджених [163].

Загалом, розуміння патофізіології ГПН та виявлення нових чутливих біомаркерів, які допоможуть вчасно виявити ГПН, є передумовою для розробки успішних терапевтичних стратегій лікування ГПН.

1.8 Сучасна інтенсивна терапія гострого пошкодження нирок у новонароджених на тлі ГПЕ

Замісна ниркова терапія залишається основним методом лікування ускладнень ГПН. Показаннями до початку проведення ЗНТ у новонароджених є неефективність консервативного лікування та нездатність підтримувати рівень електролітів, балансу рідини, токсинів або продуктів життєдіяльності в безпечних межах, ацидоз, анурія [164-165].

Внутрішньолікарняна смертність пацієнтів із ГПН, які потребують проведення діалізу, складає близько 33 % загалом і > 50% серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії [166-167].

В педіатричних відділеннях інтенсивної терапії ГПН вражає від 10 % до 35 % дітей [168]. Захворюваність у неонатальному періоді значно вище і складає від 8 % до 60 % новонароджених в критичних станах та є предиктором смертності у відділенні інтенсивної терапії [169].

Критичні форми дисфункції нирок, що потребують замісної терапії, сягають близько 1:5000 живонароджених. Немовлята з надзвичайно низькою та дуже низькою вагою при народженні становлять групи особливо високого ризику [170-171].

За етіологією, ці випадки у 85 % обумовлені преренальними чинниками, 12 % – ураженням ниркової паренхіми та лише в 3 % - хірургічною патологією [172].

ЗНТ можна впровадити за допомогою різних методів: перитонеальний діаліз, переривчастий гемодіаліз, безперервна ЗНТ. Найпоширенішими методами серед немовлят є перитонеальний діаліз та безперервна замісна ниркова терапія. Вибір залежить від ресурсів, досвіду центру та стану пацієнта [173].

Перший звіт про випадки гемодіалізу у дітей був описаний у 1957 році. Позитивний ефект після його застосування відмічено у 5 дітей віком від 2 до 14 років.

Перитонеальний діаліз залишається методом вибору для ЗНТ у більшості відділень інтенсивної терапії новонароджених, оскільки не потребує інвазивного судинного доступу та антикоагуляції, забезпечує гемодинамічну стабільність, є технічно простішою методикою для немовлят та відносно недорогим методом [174-175].

Проте, є три основні проблеми, які необхідно подолати при використанні ПД у новонароджених: отримання відповідних перитонеальних катетерів, розміщення перитонеального доступу нетравматичним способом, точне адміністрування та вимірювання обсягів рідини.

Застосування безперервного діалізу серед новонароджених може бути перевагою у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, після операцій на черевній порожнині (що технічно ускладнює проведення перитонеального діалізу), необхідність суворого контролю волемічного статусу.

Останніми досягненнями є дедалі більша доступність і успішність застосування безперервної ЗНТ у новонароджених. Впровадження фільтрів меншого розміру, таких як HF-20 (загальний екстракорпоральний об'єм 60 мл) та можливість під'єднати до екстракорпорального контуру у немовлят, яким проводиться екстракорпоральна мембранна оксигенація [176].

Оптимальний час початку ЗНТ та тривалість залишаються дискусійним дотепер, проте дослідження у дітей свідчать, що ранній початок замісної терапії покращує результати [177].

Таким чином, зважаючи на відсутність ефективної терапевтичної стратегії, а також обмежені можливості замісної ниркової терапії у новонароджених, акцент робиться на ранньому виявленні пацієнтів з високим ризиком та профілактиці ГПН.

1.9 Застосування діуретиків в інтенсивній терапії неонатального ГПН

Нирки є основним органом, відповідальним за підтримку об'єму позаклітинної рідини і осмоляльності. У немовлят на функціональну здатність нирок впливає гестаційний та постнатальний вік. NaCl є основною осмотично активною розчиненою речовиною в позаклітинній рідині та визначає її об'єм. Загальний баланс між надходженням та нирковою екскрецією Na^+ регулює об'єм позаклітинної рідини і, як наслідок, серцевий викид та артеріальний тиск. Вміст води та її розподіл в організмі залежить від антенатальних факторів, гестаційного віку, ваги при народженні та постнатального віку. Об'єм позаклітинної рідини зменшується у новонароджених до 30 % та стабілізується на рівні дорослої людини і складає 20 %. Таким чином, знання фізіології водного балансу та патофізіології нирок немовлят має провідне значення для раціонального призначення сечогінних препаратів новонароджених.

Діуретиками називають фармакологічні препарати, що сприяють виведенню води та електролітів з організму. Препарати цієї групи часто застосовуються для профілактики та лікування ГПН. Однак, діуретики можуть бути небезпечними, оскільки надмірно зменшують об'єм циркулюючої крові та сприяють преренальному ураженню, що погіршує перебіг ГПН [178-179].

Механізм дії петльових діуретиків заснований на пригніченні котранспорту $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ та впливу на просвітну поверхню висхідної частини петлі Генле, що призводить до втрати високої осмолярності медулярної тканини та зниження здатності до реабсорбції води [180].

Відповідно до результатів нещодавніх досліджень, фуросемід є одним із сечогінних препаратів, що найчастіше застосовується у неонатальному періоді серед 6,9 % немовлят, які перебувають у відділеннях для новонароджених та близько 44,2 % недоношених дітей з гестаційним віком ≤ 27 тижнів [181].

Фуросемід – петльовий діуретик, який застосовується найчастіше при невідкладній допомозі. Втім, даний препарат має нефротоксичний ефект та є

потенційно небезпечним при комбінованому застосуванні з нефротоксичними препаратами [182].

Літературні джерела припускають, що високі дози фуросеміду можуть спричинити ототоксичність [183-184].

Іншими дослідженнями показано, що профілактичне використання діуретиків фактично підвищує захворюваність на ГПН. Зокрема, встановлено, що фуросемід є неефективним або шкідливим, якщо він використовується для запобігання ГПН після кардіохірургічного втручання та підвищує ризик ураження нирок, якщо його застосовують профілактично. Отримані дані викликають серйозне занепокоєння щодо застосування петльових діуретиків для запобігання або лікування ГПН у будь-яких умовах [185-186].

Повідомляється, що інтраопераційне введення фуросеміду новонародженим, які перенесли серцево-легеневе шунтування, передбачає розвиток ГПН, спричинений хірургічним втручанням на серці [187].

Багатоцентрове ретроспективне дослідження Mohamed, T. H., (2021) включало 2121 недоношених немовлят з ГВ ≤ 37 тижнів, госпіталізованих до неонатальних ВІТ, проводилась оцінка ефективності лікування діуретиками. Результатами повідомляється: 76 % новонароджених отримали принаймні 1 дозу препарату, призначення діуретиків коливалося від 42 до 96 % та було частішим серед немовлят із меншим гестаційним віком і вагою при народженні. Порівняно з пацієнтами, які не піддавалися терапевтичному впливу діуретиків, немовлята, які отримували або короткі, або тривалі курси препаратів цієї групи до 28 діб від народження, мали гіршу виживаність (HR: 2,76, 95% ДІ: 1,98, 3,86 та HR: 2,38, 95% ДІ: 1,77, 3,22) [188].

Абсолютне протипоказання для застосування фуросеміду є анурія протягом ≥ 12 годин. Жодних рекомендацій щодо кратності та тривалості використання цього препарату не існує.

З-поміж осмотичних діуретиків, манітол часто застосовувався в минулому задля профілактики ГПН. Проте, його введення асоціювалося зі значно вищою

частотою ниркової дисфункції у хворих на діабет порівняно з пацієнтами, які отримували лише фізіологічний розчин [189-190].

У новонароджених використання осмотичних діуретиків підвищує ризик виникнення побічних ефектів, серед яких – виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів, тому їх застосування є обмеженим та не обґрунтованим науково для профілактики ГПН у цієї когорти пацієнтів.

Загалом, організація KDIGO (2012) не рекомендує використовувати діуретики для запобігання розвитку та терапії ГПН, за винятком лікування гемодинамічно стабільних пацієнтів з гіпергідратацією, оскільки основним симптомом захворювання є перенавантаження рідиною.

Отже, фармакокінетика та фармакодинаміка діуретиків мало вивчена у новонароджених, конкретних рекомендацій щодо застосування цих препаратів у немовлят з гострим пошкодженням нирок немає, а також відсутні докази того, що дана терапія може покращити функцію нирок або результат лікування пацієнтів з цією патологією.

1.10 Місце метилксантинів у попередженні прогресування ГПН

Для профілактики гострого пошкодження нирок у новонароджених було досліджено декілька терапевтичних стратегій, що включали застосування еритропоетину, дистанційне ішемічне прекодиціонування та кортикостероїди, однак позитивних результатів не отримано [191-192].

Натомість, метилксантини були досліджені у багатьох неонатальних популяціях високого ризику як перспективні препарати для профілактики ГПН.

Патофізіологічне обґрунтування застосування препаратів групи метилксантинів полягає у попередженні або корегуванні аденозин-індукованої ренальної вазоконстрикції. Кофеїну цитрат та теофілін широко застосовуються у неонатальній практиці для запобігання приступів апное у недоношених новонароджених, що регламентовано національним клінічним Протоколом надання

допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами (Наказ МОЗ України від 21.08.2008 р. № 484).

Похідні метилксантинів – теофілін та кофеїну цитрат демонструють діуретичний та ренопротекторний ефекти, тому є перспективними препаратами у своїй здатності запобігати або полегшувати перебіг неонатального ГПН [193].

Міжнародним керівництвом KDIGO (2012) рекомендовано застосовувати одноразово дозу теофіліну новонародженим із важкою перинатальною асфіксією, які мають високий ризик ГПН, рівень доказовості 2B [194].

Однак, експертами не вказується конкретна доза та оптимальний час, необхідний для введення препарату немовлятам.

Теофілін – неселективний антагоніст аденозинових рецепторів, що пригнічує індуковану аденозином вазоконстрикцію аферентної артеріоли, таким чином запобігає зниженню клубочкової фільтрації, розвитку олігурії та зберігає функцію нирок у новонароджених після перинатальної асфіксії [195].

В літературних джерелах наведено рандомізовані контрольовані дослідження, в яких доведено ефективність профілактичного застосування однократної дози теофіліну у асфіксованих новонароджених [196-200].

У роботі систематичному огляді та мета-аналізі рандомізованих контрольованих досліджень за участю 197 доношених новонароджених із перинатальною асфіксією Al-Wassia, у яких порівнювали профілактичне застосування теофіліну та плацебо, продемонстровано, що прийом теофіліну асоціюється зі зниженням частоти тяжкої ниркової дисфункції (RR 0,38 (95% довірчий інтервал, 0,25–0,57; $p < 0,001$) [201].

Недавній мета-аналіз Bellos I (2020) включив 7 рандомізованих контрольованих досліджень загальною кількістю – 458 немовлят із асфіксією при народженні. У цій когорті пацієнтів, 231 новонароджений профілактично отримував дозу теофіліну, а решта 227 немовлят – група контролю. Лише 1 дослідження включало передчасно народжених немовлят. Групи відрізнялися за адмініструванням теофіліну: 5 мг/кг застосовували у 5 дослідженнях, 8 мг/кг – у 2 дослідженнях. Отримані результати пов'язані із значно нижчою частотою розвитку

ГПН (співвідношення шансів [OR]: 0,24; 95% ДІ: 0,16 до 0,36). Відсутня різниця в значеннях сироваткового креатиніну між групами дослідження для 1 доби, тоді як для 3 характерний значно нижчий рівень креатиніну при використанні теофіліну (MD: -0,57 мг/дл, 95% ДІ: [-0,68, -0,46]). Відповідна закономірність спостерігалася і при вимірюваннях ШКФ – вищі показники визначались у новонароджених, які профілактично отримували теофілін на 3 добу (MD: 13,79 мл/хв/1,73 м², 95% ДІ): [11.91, 15.68]). Також дослідженнями продемонстровано, що вища доза теофіліну (8 мг/кг) має вплив на зміни рівню креатиніну і пов'язана з більшою різницею між двома групами на 5 добу (p=0,013). Оцінка вторинних результатів показала, що введення теофіліну новонародженим пов'язано зі збільшенням об'єму сечовиділення на 1 та 3 добу, однак цей ефект втрачає своє значення на 5 день життя. Теофілін також призводить до зниження рівня β2-мікроглобуліну та негативного балансу рідини. Загалом, даний мета-аналіз свідчить про ефективність теофіліну в покращенні функції нирок серед новонароджених, які перенесли асфіксію [202].

Іншим мета-аналізом Girish Chandra Bhatt (2019) порівняно ефективність і безпеку теофіліну або амінофіліну для профілактики ГПН у новонароджених та дітей. Загалом проаналізовано 9 досліджень, 6 з яких включали 436 доношених новонароджених із асфіксією. Із цієї вибірки 219 немовлят профілактично отримували одну дозу теофіліну або амінофіліну, а 217 пацієнтів – плацебо. Отримані результати дослідження продемонстрували зниження частоти розвитку ГПН у немовлят із важкою асфіксією при народженні на 60 %, негативному балансі рідини, підвищенні ШКФ та зниженні β2 мікроглобуліну в сечі при профілактичному введенні метилксантинів. Проте, довгострокові результати та несприятливі наслідки застосування метилксантинів в цьому мета-аналізі не досліджені [203].

Вітчизняними дослідниками також вивчалися ефекти метилксантинів, діючою речовиною яких є теофілін. Годованець Ю.Д. та Бабінцева А.Г. (2018) проаналізували вплив теофіліну на розвиток ренальної вазоконстрикції та регіональної ниркової гемодинаміки серед новонароджених із супутньою

перинатальною патологією. Застосування теофіліну у немовлят із групи ризику суттєво покращує становлення функцій сечовидільної системи як-от: діурезу, балансу маси тіла, рівня креатиніну, ШКФ, ренальних доплерометричних характеристик [204].

Обмеженням всіх приведених досліджень є те, що вони не включали жодної когорти пацієнтів, в яких застосовувалась терапевтична гіпотермія як стандарт лікування неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Невирішеними залишаються визначення оптимальної дози препарату, небажані ефекти, що спостерігаються у новонароджених після застосування теофіліну та профіль безпеки препарату. Широке застосування теофіліну обмежують розвиток аритмій, судом, шлунково-кишкових ускладнень.

Також відсутні масштабні рандомізовані дослідження довгострокових результатів впливу теофіліну в поєднанні з лікувальною гіпотермією на нервову систему та нирки.

Амінофілін – метилксантин з подібним до теофіліну механізмом дії, з огляду на літературні джерела, не запобігає розвитку післяопераційної дисфункції нирок у педіатричній популяції дітей із серцевою патологією [205].

Проте, даний препарат може стати потенційним нефропротектором серед новонароджених із ГІЕ, підданих терапевтичному охолодженню. Одноцентровий ретроспективний огляд 16 новонароджених, охолоджених з приводу помірної або тяжкої ГІЕ, які отримували амінофілін для лікування ГПН, проведено Chock VY (2021). Застосування амінофіліну у новонароджених із ГІЕ, які перенесли гіпотермію, протягом 12 годин після початку прийому було пов'язане зі збільшенням об'єму сечовиділення на $2,6 \pm 1,9$ мл/кг/год і зниженням рівню креатиніну сироватки крові на $0,4 \pm 0,2$ мг/дл у тих, хто вижив протягом перших 4 днів [206].

Кофеїну цитрат профілактично використовується у недоношених новонароджених із дихальними розладами з метою запобігання розвитку апное. Препарат є антагоністом аденозинового рецептора та пригнічує прегломерулярну вазоконстрикторну дію аденозину.

Дослідження ефективності та безпеки застосування кофеїну цитрату для запобігання розвитку ГПН у доношених новонароджених з ГЕ, що потребують проведення терапевтичного охолодження тіла, відсутні.

Про значну перевагу призначення кофеїну цитрату 2006 передчасно народженим немовлятам із вагою від 500 до 1500 грам при народженні для запобігання виникненню епізодів апное та інших хронічних захворювань легень повідомляють результати багатоцентрового дослідження В. Schmidt (2006). Частота токсичності, спричинена застосуванням цього лікарського засобу, є досить низькою та має істотну перевагу над іншими препаратами із групи метилксантинів [207].

Нещодавніми дослідженнями продемонстровано, що застосування кофеїну цитрату у передчасно народжених немовлят із низькою масою тіла (≤ 1500 г) у перший тиждень життя асоціюється зі зниженням розвитку ГПН. У ретроспективному дослідженні взяли участь 140 пацієнтів ВІТН, яким профілактично вводили кофеїну цитрат. Окремо проаналізована підгрупа немовлят, яким проводилася пролонгована ШВЛ (протягом перших 7 днів від народження). Результати показали, що ГПН рідше розвивається у пацієнтів, які отримують кофеїн: усі пацієнти - 17,8 % проти 43,6 %, $p = 0,002$; серед пацієнтів, які потребували тривалої інвазивної респіраторної підтримки – 29,2 % проти 75 %, $p = 0,002$ [39].

В дослідженні Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) дещо пізніше був проведений вторинний аналіз і оцінка зв'язку між введенням кофеїну цитрату протягом першого тижня та розвитком ГПН у 675 недоношених новонароджених із ГВ ≤ 33 тижнів, госпіталізованих до 24 ВІТН госпіталів III та IV рівнів. Отримані ретроспективно висновки були повторені: гостре пошкодження нирок траплялося рідше серед немовлят, які отримували терапію кофеїном – 50 із 447 [11,2 %] проти 72 із 228 [31,6 %], $p < 0,01$. Серед недоношених новонароджених, із раннім розвитком ГПН, застосування кофеїну пов'язане із зниженням частоти розвитку 2 або 3 стадії ГПН за KDIGO (скориговане співвідношення шансів 0,20; 95% ДІ 0,12-0,34) [208].

Втім, жодним із наявних досліджень не повідомляється про дозування, часові проміжки та тривалість введення метилксантинів.

1.11 Новітні стратегії покращення допомоги новонародженим із ризиком розвитку ГПН

Незважаючи на значний прогрес у вивченні епідеміології та аналізі короткострокових наслідків розвитку неонатального ГПН, все ще відсутній алгоритм медичного втручання при встановленні діагнозу, а також не вивчений довгостроковий результат впливу гострого пошкодження у неонатальному періоді на функцію нирок в майбутньому.

Дотепер єдиною стратегією для покращення допомоги новонародженим є аналіз ризику, профілактика, раннє розпізнавання, управління нефротоксичними препаратами та точна ідентифікація немовлят із групи найвищого ризику для подальшого довгострокового спостереження.

Регулярний моніторинг сироваткового креатиніну серед госпіталізованих до ВІТН немовлят залишається ключовим та має першочергове значення для діагностики ГПН.

Підтримка еуволемії та оцінка балансу рідини є надзвичайно важливими, оскільки дефіцит об'єму рідини є поширеною причиною розвитку ГПН, а позитивний баланс – головним ускладненням. Перенавантаження об'ємом свідчить про гіперфузію нирок та капілярний витік. Для оптимізації еуволемії важливе значення має розрахунок балансу введення та виведення рідини, а також щоденний моніторинг ваги новонародженого.

Резюме

За останнє десятиліття відбувся значний прогрес у вивченні епідеміології, патогенезу, діагностиці, проведенні ЗНТ при критичних формах захворювання нирок та наданні допомоги новонародженим із ГПН.

Великими багаточентровими дослідженнями продемонстровано, що ГПН у новонароджених є поширеним явищем і незалежно пов'язаним із підвищеною захворюваністю та смертністю.

Особливого прогресу досягнуто у визначенні потенційних стратегій профілактики ГПН, таких як застосування кофеїну цитрату у передчасно народжених немовлят, теофіліну у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та моніторингу нефротоксичних препаратів.

Однак, необхідні подальші масштабні проспективні довгострокові дослідження для виявлення ранніх біомаркерів, можливо, неінвазивних, їх інтеграція у рутинне клінічне використання, випробовування терапевтичних засобів для лікування ГПН (метилксантини у поєднанні з ЛГ), широка доступність спеціальних екстракорпоральних пристроїв для підтримки замісної ниркової терапії у новонароджених, стандартизація моніторингу та подальшого спостереження за новонародженим із ГПН, вивчення механізмів прогресування ГПН у неонатальному періоді до ХХН в майбутньому задля покращення надання неонатальної допомоги.

Матеріали даного розділу викладено в наступних публікаціях [209-211].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів груп дослідження

Результати дослідження базуються на аналізі даних комплексного обстеження та інтенсивної терапії 50 доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, здійсненого на клінічній базі кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету (ректор - доктор мед. наук, професор – Ю. М. Колесник) – відділенні анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (директор – Ю. В. Борзенко). Медичний центр надає високоспеціалізовану допомогу новонародженим, доставленим із закладів охорони здоров'я першого та другого рівнів надання допомоги міста Запоріжжя, Запорізької та Донецької областей.

Формування обсягу вибірки, необхідного для репрезентативності та статистично значущих результатів здійснили шляхом застосування стандартизованих номограм. Для досягнення статистичної потужності 70 % та достовірності 0,05, розмір вибірки склав 50 спостережень.

Демографічні та клінічні дані новонароджених, включаючи соматичний, акушерський та перинатальний анамнез матерів, гестаційний вік, стать, вагу при народженні, первинні реанімаційні заходи, оцінку за шкалою Апгар, неврологічний, соматичний та гемодинамічний статуси, дані лабораторних та інструментальних досліджень зібрані та проаналізовані із медичної документації пацієнтів.

Одноцентрове, проспективне, рандомізоване, контрольоване дослідження здійснили у періоді з листопада 2019 року до березня 2022 року.

Критерії залучення до дослідження - новонароджені з діагностичним критеріями асфіксії ($pH \leq 7,0$ і $BE > (-16$ ммоль/л) у венозній або артеріальній крові протягом першої години життя (при неможливості визначити газовий склад крові –

наявність безсумнівного важкого акушерського ускладнення) обов'язково, та один із наступних критеріїв: оцінка за шкалою Апгар ≤ 5 балів на 10 хвилині або реанімація із потребою мінімум 10 хвилин ШВЛ від народження), а також клінічними ознаками помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії ≥ 37 тижнів гестації, з масою тіла ≥ 1800 г, відсутність аномалій розвитку, несумісних із життям та вірогідних чинників ризику неонатальної інфекції в анамнезі матері, які потребують проведення програми системної лікувальної гіпотермії відповідно до показань Наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 (Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні»), наявність письмової інформованої згоди батьків.

Критерії виключення із дослідження:

- Діти, які не потребують проведення програми лікувальної гіпотермії або вона не розпочата своєчасно, згідно Наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225.
- Діти з проявами затримки внутрішньоутробного розвитку.
- Діти з проявами септичного процесу та інфекційними ураженнями ЦНС.
- Вроджені вади ЦНС, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту та інших органів.
- Діти з терміном гестації ≤ 37 тижнів.
- Діти з пологовими травматичними, геморагічними ураженнями ЦНС.
- Діти з I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.
- Відсутність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) для проведення дослідження.

Загалом, до дослідження залучили 61 доношеного новонародженого в гострому періоді помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яка потребувала проведення програми системної лікувальної гіпотермії. Після додаткового обстеження, із дослідження виключили новонароджених ($n = 11$), які не відповідали показанням до проведення лікувальної гіпотермії: пацієнтів із проявами затримки внутрішньоутробного розвитку та інфекційного процесу ($n = 2$), вродженими вадами розвитку ($n = 6$), прогресуванням легеневої гіпертензії та некоригованого метаболічного ацидозу ($n = 2$), із пологовими травматичними чи

геморагічними пошкодженнями ЦНС ($n = 1$), немовлят у терміні гестації ≤ 37 тижнів, малюків із I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та пацієнтів, у яких несвоєчасно ініційовано початок даної маніпуляції. Враховуючи критерії включення/виключення, до остаточного аналізу допущено 50 новонароджених у терміні гестації ≥ 37 тижнів (рис. 2.1). Оцінку гестаційний віку пацієнтів проводили за шкалою Ballard (1991) [212].

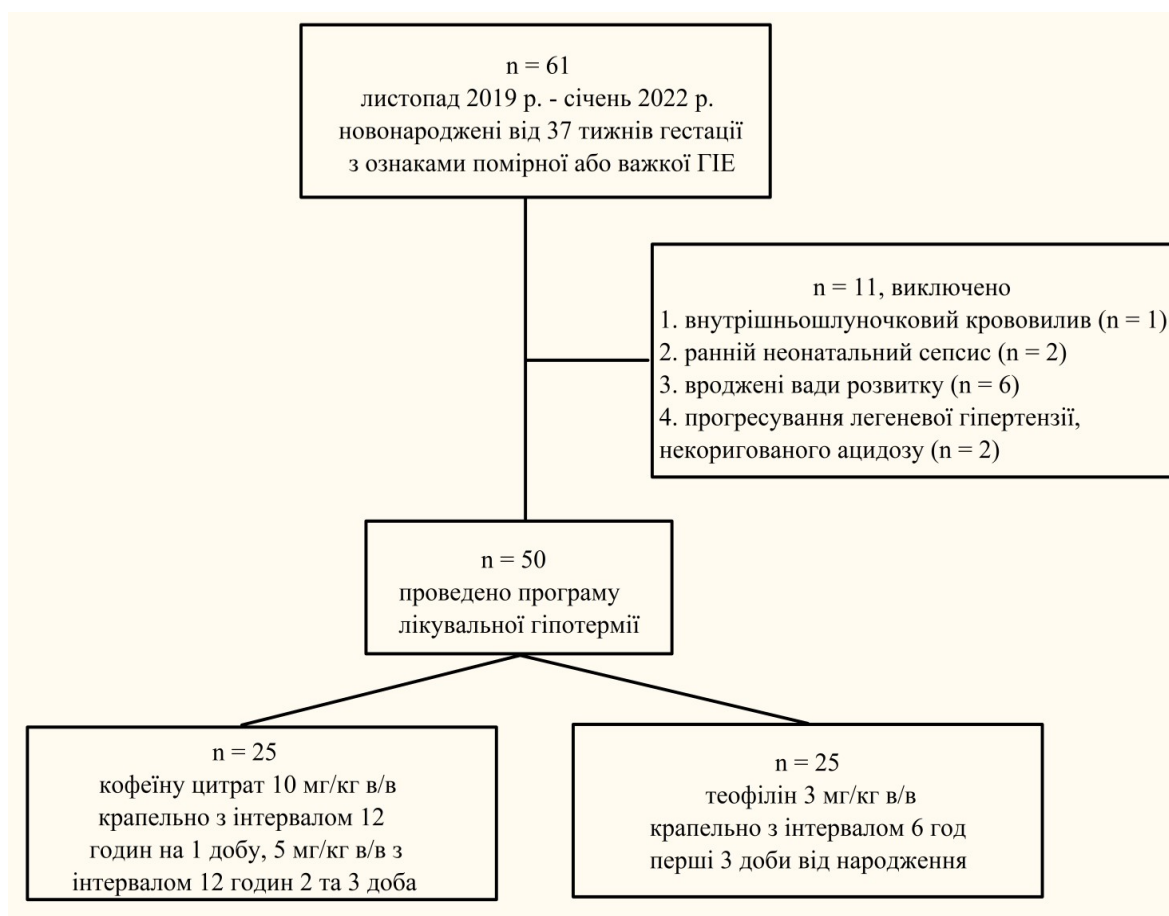


Рисунок 2.1 – Схема залучення та виключення пацієнтів із дослідження.

Усіх пацієнтів розділили на 2 групи для вивчення особливостей впливу препаратів групи метилксантинів на стан ренальної системи. Рандомізацію здійснили за допомогою таблиці випадкових чисел, згенерованих у програмі Statistica 13.

Загальна характеристика груп дослідження представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика груп дослідження

Показник	Кофеїну цитрат (n=25)	Теофілін (n=25)	p	U
Гестаційний вік, тиж	40,00 (38,00; 40,00)	40,00 (39,00; 41,00)	0,8234	300,50
Вага при народженні, кг	3,30 (2,98; 3,54)	3,50 (3,29; 3,71)	0,0991	227,00
Зріст, см	52,00 (51,00; 54,00)	54,00 (52,00; 56,00)	0,1483	237,50
Чоловіча стать, n (%)	16,00 (64,00 %)	13,00 (52,00%)	0,4728	275,00
Жіноча стать, n (%)	9,00 (36,00 %)	12,00 (48,00)		
Вік при госпіталізації, год	7,00 (4,00; 9,00)	7,00 (6,00; 8,00)	0,4492	273,00
Середній вік матерів, роки	27,00 (23,00; 30,00)	28,00 (24,00; 32,00)	0,6554	289,00
Облік вагітності, n (%)	84,00 %	100,00 %	0,3368	262,50
Пренатальне спостереження, тиж	13,00 (11,00; 18,00)n = 21	12,00 (9,00; 18,00)	0,3486	219,50
Народжені поза закладами охорони здоров'я, n (%)	2,00 (8,00 %)	0	0,6345	287,50
Кесарів розтин, n (%)	12,00 (48,00 %)	13,00 (52,00 %)	0,8159	300,00
Непрямий масаж серця, n (%)	4,00 (16,00 %)	3,00 (12,00 %)	0,8159	300,00
Первинна реанімація, n(%)	21,00 (84,00 %)	20,00 (80,00 %)	0,8159	300,00
Оцінка за шкалою Апгар 1-а хв, бали	4,00 (3,00; 6,00) n = 23	4,00 (3,00; 6,00)	0,8365	277,00
Оцінка за шкалою Апгар 5-а хв, бали	6,00 (5,00; 7,00) n = 23	7,00 (5,00; 7,00)	0,5634	259,00
Оцінка за шкалою Thompson, бали	14,00 (13,00; 17,00)	13,00 (12,00; 14,00)	0,0860	223,50

Нами висунуто гіпотезу, що раннє введення метилксантинів новонародженим із клінічними симптомами помірного або важкого ураження центральної нервової системи дозволить досягти зниження частоти розвитку гострого пошкодження нирок у стадії 2 та 3 за KDIGO, а також, застосування кофеїну буде безпечнішим та ефективнішим відносно теофіліну.

До першої групи залучено 25 пацієнтів, які відповідно до протоколу, що використовується у нашому відділенні, профілактично отримували кофеїну цитрат (Peuona[®]) у дозі навантаження 10 мг/кг внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин з інтервалом 12 годин в першу добу життя, та в дозі підтримання 5 мг/кг з інтервалом 12 годин на 2 та 3 добу. Другу групу склали 25 репрезентативних пацієнтів, у яких застосовувався теофілін (Еуфілін-Дарниця[®]) у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин з інтервалом 6 годин перші 3 доби життя. Перша доза метилксантину вводилася відразу після визначення показань до проведення лікувальної гіпотермії.

2.1.1 Материнські фактори впливу на розвиток ГПЕ

Пологи були першими для 30,00 жінок (60,00 %) у віці $24,90 \pm 4,77$ років, другими для 12,00 (24,00 %) у $32,25 \pm 5,85$ років, третіми для 7,00 (14,00 %) у $30,43 \pm 5,16$ років та шостими за рахунком для 1,00 (2,00 %) жінки, середній вік при народженні склав 32,00 роки. Серед вагітних на обліку до 12 тижнів у жіночих консультаціях перебувало 25,00 (50,00 %) жінок, пізнє взяття на облік – $21,62 \pm 2,02$ тижнів характерно для 21,00 (42,00 %) вагітної, а 4,00 (8,00 %) не спостерігалися та на обліку по вагітності не перебували. Всі вагітності було одноплідними.

Предикторами гострої асфіксії були всі перинатальні події, здатні порушити постачання кисню або кровотоку до плода: порушення сили пологової діяльності у вигляді вторинної слабкості ($n = 9,00, 18,00 \%$), індукція пологової діяльності ($n = 8,00, 16,00 \%$), утруднені пологи внаслідок неправильного положення або передлежання плода ($n = 3,00, 6,00 \%$), допологова кровотеча та відшарування плаценти ($n = 3,00, 6,00 \%$), пологова діяльність та розродження, ускладнені

патологічним станом пуповини ($n = 17,00$, 34,00 %), утруднені пологи внаслідок невідповідності розмірів таза і плода ($n = 6,00$, 12,00 %), утруднені пологи внаслідок незвичайно великого плода ($n = 2,00$, 4,00 %), пологи поза закладами охорони здоров'я ($n = 2$, 4,00 %), невдала спроба викликати пологи з подальшим кесаревим розтином ($n = 25,00$, 50,00 %). Шляхом спонтанних вагінальних пологів народилося 25,00 (50,00 %) немовлят, у 3,00 (6,00 %), з яких застосовано вакуум-екстрактор та у 1,00 (2,00 %) щипці.

Кардіотокографія – це моніторинг серцевого ритму плода. Він є найбільш інформативним методом оцінки стану плода. Фетальна брадикардія була включена як можливий показник асфіксії. Загалом, гострий дистрес плода із порушенням частоти серцевих скорочень діагностовано у 31,00 (62,00 %) новонародженого. Тим не менш, роль моніторингу серцевого ритму плода в прогнозуванні асфіксії залишається суперечливою, адже відсутні дані про тривалість та тяжкість цього ускладнення, незважаючи на удосконалення протоколів дослідження [213-214].

Серед нещодавно описаних факторів ризику виявлені нові, як-от ожиріння та повторний кесарів розтин [215]. Ці ускладнення виявлені у 16,00 % матерів нашого дослідження.

Проте, результати великого реєстру неонатальної енцефалопатії демонструють, що велика кількість випадків все ще залишається нез'ясованою [216].

Узагальнюючи, можна сказати, що існує ряд факторів ризику та станів, що пов'язані із розвитком перинатальної асфіксії та її головного наслідку – гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, однак, досить складно встановити їх послідовність під час допологового та інтранатального спостереження.

2.1.2 Неонатальні фактори перинатальної гіпоксії

Залучені до дослідження пацієнти із ГПЕ, народжені у середньому терміні гестації 40,00 (38,00; 41,00) тижнів та вагою при народженні 3,38 (3,09; 3,65) кг. Мінімальна вага при народженні склала 2,50 кг, максимальна – 4,57 кг.

Відсутня суттєва різниця за статтю пацієнтів між групами дослідження. У групі кофеїну кількість хлопців – 16,00 (64,00 %), дівчат – 9,00 (36,00 %), серед новонароджених групи теофіліну – 13,00 (52,00 %) та 12,00 (48,00 %) відповідно, $p = 0,4728$; $U = 275,00$.

Всі немовлята мали ознаки помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які відповідали будь-якому з наступних критеріїв: наявність безсумнівного важкого акушерського ускладнення та органної дисфункції, оцінка за шкалою Апгар ≤ 5 балів на 10-й хвилині, механічна вентиляція від народження мінімум 10 хвилин, патологічний паттерн аЕЕГ (щонайменше 30 хвилин запису) або електроклінічні судоми.

Аналізуючи стан немовлят за критеріями шкали Апгар, для першої хвилини характерна досить низька оцінка – 4,00 (3,00; 6,00) бали. Враховуючи критичний стан пацієнтів, 7,00 (14,00 %) із них проведений непрямий масаж серця, що призвів до відновлення серцевої діяльності. ШВЛ мішком та маскою з подальшою інтубацією трахеї в пологовій залі здійснена у 27,00 (54,00 %) новонароджених.

На 5-ту хвилину загальний стан немовлят залишався тяжким, ≤ 5 балів мали 18,00 (36,00 %) пацієнтів, середній показник склав 4,00 (3,00; 5,00) балів.

Оцінка за шкалою Апгар на 10-тій хвилині життя наявна лише у 13,00 (26,00 %) новонароджених, 5,00 (10,00 %) з яких мали ≤ 5 балів. Це можна пояснити тим, що функція зовнішнього дихання у більшості пацієнтів була вже протезована ШВЛ.

Відсутня оцінка загального стану за Апгар у 2,00 (4,00 %) немовлят, оскільки пологи відбулися поза закладами охорони здоров'я. Цим пацієнтам в термінальних станах надано невідкладну допомогу, переведено на ШВЛ та доставлено до найближчих лікарень швидкою медичною допомогою.

Слід зазначити, що оцінювання загального стану за шкалою Апгар та присвоювання балів новонародженим є досить суб'єктивним, оскільки не дає змоги достовірно судити про стан здоров'я немовлят, а лише вказує на потребу в проведенні реанімаційних заходів та подальшого інтенсивного нагляду.

Перинатальне пошкодження ЦНС визначали на основі загальних критеріїв, які включали особливості перебігу вагітності, взяття на облік, середній вік матерів, тип

розродження, оцінку за шкалою Апгар на 1 та на 5 хвилині, первинну реанімацію, потребу у штучній вентиляції. Для діагностики помірної або важкої ГІЕ використовували критерії шкали Thompson (1997 р.). Відповідно до якої, неврологічними ознаками неонатальної енцефалопатії слугували аномалії тонусу, рівню свідомості, поза, судомна активність, рефлексорна діяльність та вегетативна дисфункція. Загальна оцінка в 11-14 балів відповідала помірній стадії, новонародженого переводили для подальшого спостереження та вирішення питання щодо початку ЛГ, ≥ 15 балів – важка ГІЕ, системне охолодження розпочинали відразу.

Відповідно до критеріїв оцінки неонатальної енцефалопатії за шкалою Thompson, помірну стадію виявили у 35,00 (70,00 %) новонароджених, важку стадію діагностовано у 15,00 (30,00 %) немовлят.

Середній вік пацієнтів від народження при госпіталізації до ВІТ склав 7,00 (5,00; 9,00) годин.

Діагностику судомної активності здійснювали клінічно та за допомогою амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ).

Системну (охолодження всього тіла) лікувальну гіпотермію проводили за допомогою автоматичного охолоджувального приладу із сервоконтролем Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, United Kingdom).

Однак, серед немовлят, народжених в акушерських закладах I-II рівня надання допомоги, які не мали можливості використати апаратний метод, враховуючи наявність специфічних показань для проведення ЛГ, ініціювали початок контрольованого пасивного охолодження тіла дитини відразу після закінчення реанімаційних заходів із постійним моніторингом ректальної температури. Адже саме рання об'єктивна діагностика ГІЕ і визначення показань до ЛГ та початок охолодження до 6 годин життя є критичним та найважливішим для ефективного лікування.

Транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику здійснювалось виїзною неонатальною бригадою ВІТ.

Після госпіталізації дитини до регіонального центру, розпочиналося активне охолодження за допомогою системи терморегуляції Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, United Kingdom). Згідно з протоколом, охолодження всього тіла проводилося протягом 1 години до досягнення цільової ректальної температури $33,50 \pm 0,50$ °C та підтримувалося протягом 72 годин від початку охолодження із поступовим зігріванням зі швидкістю $0,50$ °C/год до підвищення температури тіла $37,00$ °C протягом 8 годин. Загалом, всім пацієнтам дослідження $50,00$ ($100,00$ %) проведена програма тотальної лікувальної гіпотермії.

Підсумовуючи все вищесказане, можна стверджувати, що обидві групи пацієнтів були репрезентативними за основними показниками. Комбіноване використання клінічної (анамнез, шкали Thompson та Апгар, потреба в реанімації ≥ 10 хвилин) та інструментальної (моніторинг аЕЕГ) оцінки тяжкості пошкодження ЦНС відразу після народження дозволяє якнайшвидше розпочати правильне лікування – проведення терапевтичної гіпотермії.

2.2 Загальна характеристика методів дослідження

2.2.1 Алгоритм динамічного спостереження, обстеження та лікування пацієнтів

Початкових реанімаційних заходів у пологовій залі потребували $82,00$ % ($n = 41,00$) пацієнтів дослідження, у $14,00$ % ($n = 7,00$) з яких проведено непрямий масаж серця, а $54,00$ % ($n = 27,00$) здійснено інтубацію трахеї та переведено на механічну вентиляцію легень. Загалом, всі учасники дослідження характеризувалися важким перебігом постнатальної адаптації, тому догляд та інтенсивна терапія надавалась згідно з Наказом МОЗ України № 225 від 28.03.2014р. "Уніфікований клінічний протокол. Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні" та Наказом МОЗ України № 484 від 21.08.2008р. "Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами".

Загальний стан новонароджених під час госпіталізації до відділення інтенсивної терапії розцінювали як дуже важкий за рахунок неврологічної симптоматики та кардіо-респіраторних порушень. Всі пацієнти потребували проведення програми лікувальної гіпотермії, штучної вентиляції легень та інотропної підтримки гемодинаміки.

Для седації та знеболення усі немовлята отримували безперервну інфузію морфіну у дозі 20-40 мкг/кг/год до завершення фази охолодження.

У разі виявлення епілептиформної активності, контролювали та корегували глікемічний профіль, застосовували розчини тіопенталу натрію, лідокаїну, сибазону, фенобарбіталу, піридоксину або леветірацетаму. Стандартні дози препаратів титрували до отримання клінічного ефекту – відновлення паттерну із постійною амплітудою та подавлення судомної активності.

Враховуючи високий ризик розвитку гострого ураження нирок, пов'язаний із асфіксією, з метою профілактики цього ускладнення у пацієнтів застосовували метилксантини як потенційні нефропротектори: одна група отримала теофілін дозі 3мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 6 годин протягом перших 3 днів життя (рекомендація міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes у 2012). Пацієнтам іншої групи за альтернативою проводили терапію кофеїну цитратом (Peuona[®]) у дозі навантаження 10мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 12 годин в першу добу життя, та в дозі підтримання 5мг/кг з інтервалом 12 годин на 2 та 3 добу.

Оскільки всі пацієнти нашого дослідження потребували вазопресорної підтримки, тому особливої уваги вимагав їх гемодинамічний статус. Здійснювали безперервний моніторинг за допомогою приліжкових поліфункціональних моніторів спостереження рівню насичення капілярної крові киснем, частоти серцевих скорочень, систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску неінвазивним осцилографічним методом. В якості орієнтиру для оптимізації гемодинамічного статусу ми використовували зміни церебрального кровотоку, отримані за допомогою параінфрачервоної спектроскопії (NIRS-моніторингу). Задля

збереження адекватної перфузії мозку, використовували вазоактивні препарати: дофамін, фенілефрин, норепінефрин, епінефрин та гідрокортизон.

За типом респіраторної підтримки пацієнти обох груп спостереження були ідентичними – пролонгована примусова штучна вентиляція легень із поступовим зниженням параметрів, збільшенням інтервалу спонтанного дихання та повним відлученням від допоміжної вентиляції.

Темп діурезу вимірювали по годинно з інтерпритацією результатів кожні 6 годин протягом перших 3 діб.

Лабораторна діагностика гострого пошкодження нирок включала визначення рівню сироваткового креатиніну, електролітів, альбуміну та цистатину С. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували окремо за формулами для креатиніну та цистатину С.

Комплексну оцінку соматичного, неврологічного статусу малюків та стратифікацію ступеню тяжкості гострого пошкодження нирок за шкалою KDIGO (2012р.) здійснювали на 1 добу (госпіталізація до відділення), 3 добу (завершення терапевтичної гіпотермії) та на 5 добу після народження.

Зважаючи на те, що білково-калорійна недостатність харчування є важливим незалежним предиктором внутрішньолікарняної смертності у пацієнтів з ГПН, у нашому дослідженні немовлята з помірною ГПЕ отримували ентеральне навантаження у об'ємі загального енергоспоживання 20–30 ккал/кг/добу, натомість дітям з важкою стадією ГПЕ не проводилося ентеральне харчування. Екзогенні ліпіди та білок не використовували. Ми дотримувалися суворого глікемічного контролю та, у разі необхідності, використовували замісну інсулінотерапію, орієнтовану на рівень глюкози в плазмі 2,6–8,3 ммоль/л.

Враховуючи вищий ризик розвитку гострого пошкодження нирок у пацієнтів із перинатальною асфіксією, нефротоксичні препарати, як-от аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, амфотерицин В виключені із терапії.

Стартовою емпіричною антибактеріальною терапією було призначення пеніцилінів до отримання результатів бактеріологічних досліджень з визначенням чутливості збудників до антибіотиків. Якщо гемокультура та С-реактивний білок

через 72 години були негативним, введення антибіотика припиняли. У випадку підвищення рівню С-реактивного протеїну із негативною гемокультурою, у частини новонароджених із аспірацією меконію чи пневмонією, продовжували введення. Корегування дози антибактеріальних препаратів проводили враховуючи функції нирок.

Для запобігання розвитку гострого пошкодження нирок та набряку мозку не використовували стероїдні препарати, осмотичні та петльові діуретики. Виключенням були пацієнти із перевантаженням об'ємом, у яких застосовувався фуросемід для зменшення гіпергідратації, за умови гемодинамічної стабільності та збереженим темпом діурезу.

В комплексі обстеження новонароджених проведені суміжні огляди невролога, офтальмолога, нейросонографію, доплерографію, огляд черевної порожнини та кольорове доплерівське дослідження внутрішньониркових артерій кожної нирки, рентгенографію органів грудної та черевної порожнини, аналізи крові та сечі, моніторинг маси тіла.

Оцінку клінічних результатів проводили перед випискою із ВАІТ, враховуючи тривалість штучної вентиляції легень та інотропної підтримки, перебування у відділенні інтенсивної терапії, смертність, повне або часткове/відсутнє відновлення функції нирок. Після переведення пацієнтів із відділення інтенсивної терапії за функцією нирок спостерігали до моменту виписки із стаціонару.

2.3 Методи обстеження новонароджених

Алгоритм обстеження пацієнтів дослідження складався із вивчення та аналізу пренатального анамнезу, перебігу пологів та післяпологового періоду, об'єктивного обстеження, щодобовий контроль динаміки маси тіла, погодинний темп діурезу; біохімічні дослідження крові – визначення рівню креатиніну, цистатину С, біохімічні аналізи сечі – для вивчення особливостей перебігу гострого пошкодження нирок та пошуку ефективних маркерів ранньої діагностики ренальної дисфункції; неінвазивна інфрачервона спектрометрія для діагностики порушень, ультразвукова

діагностика з доплерометрією – для визначення показників системної, мозкової та ниркової гемодинаміки; клінічна оцінка ниркового статусу; амплітудно-інтегрована електроенцефалографія – для оцінки біоелектричної активності мозку; статистичні методи.

2.3.1 Загальноклінічні методи дослідження

Комплексну оцінку соматичного, неврологічного статусу немовлят та динаміку маси тіла проводили щодобово. Моніторинг ректальної та шкірної температури здійснювали безперервно до завершення фази зігрівання.

Зосереджувались на оцінці гемодинамічного статусу, функції та стратифікації ступеню гострого пошкодження нирок за критеріями шкали KDIGO (2012 р.): підвищення рівню сироваткового креатиніну на тлі зменшення темпу діурезу.

Протягом періоду терапевтичного охолодження встановлювали сечовий катетер Фолея для контролю об'єму та швидкості сечовиділення. Темп діурезу (мл/кг/год) вимірювали погодинно з інтерпритацією результатів кожні 6 годин протягом перших 3 діб.

2.3.2 Лабораторні методи дослідження

Рутинна лабораторна діагностика включала визначення загального аналізу крові та сечі, глюкози крові, кислотно-лужного стану, рівню сироваткового креатиніну, азоту сечовини, електролітів, альбуміну; креатиніну, електролітів та альбуміну сечі цистатину С визначали на 1 та 5 день від народження.

Для визначення концентрації креатиніну (мкмоль/л) в сироватці крові, електролітів (ммоль/л), загального білку (г/л) та альбуміну (г/л) використовували автоматичний біохімічний аналізатор Mindray BS-200 (Китай). Референтні значення сироваткового креатиніну в лабораторії коливаються від 27,00 до 115,00 мкмоль/л.

Рівень цистатину С в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із подвійними антитілами (ELISA) та калібруванням за еталонним показником (Human Cystatin C ELISA Kit, виробник – Elabscience®, USA).

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували окремо за рівняннями для креатиніну та цистатину С. Для визначення ШКФ за креатиніном використовували «приліжкову» формулу Шварца, надану міжнародним керівництвом KDIGO (2012): $\text{ШКФ (мл/хв/1,73м}^2) = 41,3 \times (\text{ріст (м)/креатинін сироватки (мг/дл)}).$

Розрахунок ШКФ за концентрацією цистатину С в плазмі проводили за формулою, отриманою у когорті дітей з Хронічною хворобою нирок (Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) 2012): $\text{ШКФ (мл/хв/1,73м}^2) = 70,69 \times (\text{SCysC})^{-0,931}.$

Кислотно-лужний баланс організму та газовий склад капілярної крові новонароджених для підтримки стабільного респіраторного статусу визначали газовим аналізатором ABL 835 FLEX (Radiometer Medical ApS, Данія) 3 рази на добу до переведення на самостійне дихання.

Для виконання лабораторних досліджень проводили септичний забір венозної, капілярної крові та сечі наступним чином:

1. 0,25 мл капілярної крові поміщали в вакуумний контейнер з EDTA K3 для визначення розгорнутого аналізу крові;
2. на дослідження газів та електролітів крові, кислотно-лужного балансу проводили забір капілярної крові в капіляр об'ємом 125µl, оброблений Ca^{2+} та гепарином;
3. 1 мл венозної крові поміщали в звичайні пробірки без антикоагулянту, щоб забезпечити коагуляцію, потім центрифугували при 1500 об/хв протягом 15 хвилин і сироватку використовували для вимірювання креатиніну, сечовини крові, електролітів, альбуміну;
4. 1 мл поміщали в цитратні пробірки та центрифугували при 1500 об/хв протягом 15 хвилин, а плазму використовували для вимірювання цистатину С;
5. забір сечі для бактеріологічного дослідження, загального та біохімічного аналізу проводили в стерильний контейнер від 5 до 10 мл.

2.3.3 Інструментальні методи дослідження

Ультразвукове дослідження (УЗД) включало нейросонографію, доплерографію, повний огляд черевної порожнини та кольорове доплерівське дослідження внутрішньониркових артерій кожної нирки, яке проводилося на 1-й та 5-й дні госпіталізації для вимірювання ниркового резистивного індексу (RRI).

Нейросонографію виконували на апараті «MEDISON SonoAce Pico» (Корея) з мікроконвексним (неонатальним) датчиком (власна частота 4-9 МГц) для виключення пологової травми, внутрішньочерепних крововиливів та вад розвитку, дослідження проводили через велике тім'ячко.

Доплерографію серця з кольоровим картуванням проводили ультразвуковим сканером «MEDISON SonoAce Pico» (Корея) з мікроконвексним датчиком (власна частота 4-9 МГц) для визначення скоротливої здатності.

Доплерографічне картування ниркового кровотоку здійснювали для визначення ниркового резистивного індексу (RRI). Для розрахунку застосовували формулу пікової систолічної швидкості (PSV) і кінцевої діастолічної швидкості EDV/PSV до хвилі швидкості кровотоку ниркових міжчасткових артерій, вимірної за допомогою доплера УЗД [217].

Всі обстеження виконані безпосередньо у відділенні інтенсивної терапії враховуючи важкість стану пацієнтів.

2.3.4 Метод оцінки біоелектричної активності головного мозку на тлі ГІЕ

Безперервний нейромоніторинг проводили за допомогою амплітудно-інтегрованої енцефалографії (аЕЕГ) із моменту госпіталізації пацієнта у відділення інтенсивної терапії до закінчення фази зігрівання у частини новонароджених або пролонгували за потреби.

Застосовували 8-канальний комп'ютерний діагностичний комплекс "Нейрон-Спектр+» (ООО «Укрмедспектр»). Реєстрація аЕЕГ проводилася за допомогою системи із 8 багаторазових чашкових електродів, розташованих у симетричних

відведеннях: фронтальних (Fp1-Fp2), центральних (C3-C4), скроневих (T3-T4), тім'яних (P3-P4) та референтним іпсилатеральним вушним електродом. Розміщували електроди відповідно до міжнародної схеми «10–20», після досягнення достатнього імпедансу, починали запис.

Інтерпритацію записів проводили щодобово із урахуванням артефактів, використовували класифікацію фонових паттернів aEEG L.Hellström- Westas (2006), відповідно до якої виділяють наступні паттерни: постійний (мінімальна амплітуда (5)-7-10 мкВт і максимальна 10-25-(50) мкВт), уривчастий (непостійна активність з варіабельністю мінімальної амплітуди, вольтаж якої зазвичай нижче 5 мкВт, а максимальна амплітуда вище 10 мкВт), постійний низьковольтажний паттерн (постійна активність з дуже низькою амплітудою (близько або нижче 5 мкВт), спалах-пригнічення (непостійна активність із відсутністю варіабельності мінімальної амплітуди, вольтаж, якої складає 0-1 (2) мкВт, і спалахи з амплітудою більш 25 мкВт), неактивний паттерн (ізолінія) (відсутність активності, амплітуда менше 5 мкВт). L.Hellström - Westas (2006) [218].

2.3.5 Метод оцінки центральної гемодинаміки

Для оцінки показників центральної гемодинаміки визначали рівень насичення капілярної крові гемоглобіном (SpO_2 , %) за допомогою неонатальних датчиків типу "Nellcor" та "Masimo" для монітора пацієнта; частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) застосовуючи неонатальні ЕКГ електроди; виміряли артеріальний тиск на плечовій/стегновій артерії неінвазивним осцилометричним методом (сistolічний ($AT_{\text{сист}}$) та діастолічний ($AT_{\text{діаст}}$) з набором неонатальних манжет для відповідної ваги пацієнта. Поліфункціональний монітор "Colin BP-88" (Японія) використовували для отримання показників.

Пульсовий тиск (ПТ) визначали як різницю між $AT_{\text{сист}}$ та $AT_{\text{діаст}}$. Розрахунок середнього артеріального тиску (САТ, мм.рт.ст.) здійснили за формулою Хікема: $САТ = ПТ/3 + AT_{\text{діаст}}$.

2.3.6 Метод оцінки регіонарної мозкової та ниркової гемодинаміки

Всім пацієнтам дослідження, підданих терапевтичному охолодженню тіла, протягом перших 80 годин життя (72 години охолодження та 8 годин – період зігрівання) проводився безперервний неінвазивний NIRS-моніторинг рівнів церебральної та ниркової сатурації за допомогою моніторингової системи оксиметрії (X-100M «Nonin Medical, Inc.»).

Церебральні насичення киснем визначали за допомогою неонатального датчику, який встановлювали в проекції латеральної частини фронтальної кістки. Для моніторингу ниркової сатурації, датчики розміщували на правому та лівому боці латеральніше від хребта в проекції T₁₂-L₂. Для уникнення тривалого тиску на шкіру та можливих пошкоджень шкіри, проводили зміни позиціонування датчику кожні 3 години.

Референтні значення церебральної та ниркової сатурації у новонароджених не визначені, проте значне зниження показників від вихідного рівню сповіщує про стани, які можуть вплинути на CrSO₂ та RrSO₂. Проте, дослідженням NIRS у нормальних доношених новонароджених повідомляється про межі RrSO₂ 87 ± 8 %, що на 10 % - 15 % вище, ніж відповідні рівні CrSO₂ [219].

В нашому дослідженні встановлено діапазон – 60,00-80,00 % для церебральної та ниркової периферичної оксигенації, будь-яке відхилення від нього сигналізувало про гіпоксію/гіпероксію та вимагало невідкладних втручань.

Показники NIRS записувалися та зберігалися щосекунди, тому для спрощення сприйняття застосували середньодобове значення із виключенням артефактів. Дані про системне насичення гемоглобіну киснем (SpO₂) та рівень середнього артеріального тиску (САТ), були синхронізовані за часом з показниками NIRS.

2.3.7 Оцінка ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Перинатальне пошкодження ЦНС визначали на основі загальних критеріїв, які включали особливості перебігу вагітності, взяття на облік, середній вік матерів, тип

розродження, оцінку за шкалою Апгар на 1 та на 5 хвилині, первинну реанімацію, потребу у штучній вентиляції. Для діагностики помірної або важкої ГІЕ використовували критерії шкали Thompson (1997 р.). Відповідно до якої, неврологічними ознаками неонатальної енцефалопатії слугували аномалії тонусу, рівню свідомості, поза, судомна активність, рефлексорна діяльність та вегетативна дисфункція. Кожен із критеріїв оцінюється від 1 до 3 балів. Загальна оцінка від 1 до 10 балів відповідає легкій ГІЕ, 11-14 балів – помірній стадії, новонародженого переводили для подальшого спостереження та вирішення питання щодо початку ЛГ, ≥ 15 балів – важка ГІЕ, системне охолодження розпочинали відразу.

2.3.8 Стратифікація ступеню тяжкості гострого пошкодження нирок

Стратифікацію ступеню тяжкості ГПН за рівнем сироваткового креатиніну та темпом діурезу у дітей віком < 120 діб проводили відповідно до визначення ГПН робочої групи Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO 2012), модифікованого для використання у новонароджених пацієнтів.

Для 0 ступеню у новонароджених характерним є відсутність змін рівню сироваткового креатиніну або збільшення на $\leq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л), темп діурезу – $\geq 0,5$ мл/кг/год.

Ми визначали ГПН для I ступеню як підвищення рівню сироваткового креатиніну $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) за 48 годин або збільшення в $\geq 1,5 - 1,9$ разів від попереднього найнижчого значення, або зниження темпу діурезу $< 0,5$ мл/кг/год за 6 – 12 годин. Збільшення сироваткового Cr в $\geq 2,0-2,9$ рази від референтного значення класифікували як стадія II ГПН, а підвищення Cr $\geq 3,0$ рази від референтного значення або Cr $\geq 2,5$ мг % (220,8 мкмоль/л) або необхідність діалізу класифікували як III стадію. За зниженням темпу діурезу $< 0,5$ мл/кг/год за ≥ 12 годин визначали як II стадію, $< 0,3$ мл/кг/год за 24 години або анурія за ≥ 12 годин відповідали III стадії ГПН.

Первинні результати визначали як розвиток ГПН у новонароджених. Вторинними наслідками були наступні: тривалість ШВЛ, перебування у ВАІТ та в

лікарні, тривалість інотропної підтримки, небажані ефекти метилксантинів, повне або часткове/відсутнє відновлення функції нирок, потреба в препаратах крові (альбумін, відмиті еритроцити, свіжозаморожена плазма) та замісній нирковій терапії. Після переведення пацієнтів із відділення інтенсивної терапії за функцією нирок спостерігали до моменту виписки із стаціонару.

2.3.9 Статистичний аналіз

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакету програмного забезпечення Statistica 13 En (ліцензія № JRR709H998119TE-A).

Статистичну обробку матеріалу розпочинали із перевірки гіпотези про нормальність розподілу досліджуваних показників за допомогою тесту на Шапіро – Уїлка. У тексті й таблицях дані представлені як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки. При розподілі, що відрізнявся від нормального - Me (Q1; Q3) (медіана вибірки із зазначенням інтерквартильного розмаху у вигляді верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квантилів. Частина показників представлена у вигляді точкових графіків з окремими значеннями в різні моменти часу, які з'єднані лініями. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків (n) у групі та частота у відсотках (%).

У випадку нормального розподілу даних достовірність відмінностей між незалежними групами перевіряли за допомогою двовибіркового t – критерію Стьюдента. Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використовували непараметричні методи статистичного аналізу - критерій Манна–Уїтні (U) для безперервних змінних, які не мали нормального розподілу. Критерій знаків Вілкоксона (T) застосовували для пов'язаних груп.

Відношення ризиків (RR) і різницю ризиків (RD) розраховували для дихотомічних даних і середню різницю (MD) для безперервних даних з 95 % довірчими інтервалами (CI) для всіх аналізів.

Статистична значущість визначалася як $p < 0,0500$ у всіх тестах.

Дослідження здійснили відповідно до нормативно-етичних норм та правил ICH/GCP (1996 р.), Гельсінської декларації (Генеральна асамблея ВМА, 1964 р. з доповненням 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (ETS-164 зі змінами від 1998 р., 2000р., 2005р.), Міжнародного кодексу медичної етики (Генеральна асамблея ВМА, 1949 р. зі змінами від 1968 та 1983рр.), Женевської декларації лікарів (Генеральна асамблея ВМА, 1948 р. зі змінами від 1968, 1983, та 1994 рр. Протокол дослідження схвалено регіональною Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету № 4 від 08.06.2023. Письмову інформовану згоду батьків усіх новонароджених отримано перед залученням до дослідження.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНОГО ТА ДІАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

3.1 Клінічна оцінка неонатальної енцефалопатії

Клінічну оцінку енцефалопатії проводили визначаючи рівень свідомості, м'язовий тонус, рефлекторну діяльність, наявність судом, а також порушень з боку інших систем організму новонароджених: дихальної, серцево-судинної та гемостазу, травної, сечовидільної тощо.

Першочергово аналіз загального стану пацієнтів та потребу в проведенні реанімаційних заходів в пологових залах або операційних визначали за шкалою Апгар на 1, 5 та 10 хвилині після народження з медичних карт.

Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя ≤ 5 балів виявлена у 33 немовлят (68,75 %), на 5 хвилину обстеження 18 (37,50 %) пацієнтів мали оцінку ≤ 5 балів, а на 10 хвилину оцінено лише 13 (27,00 %) новонароджених, з яких стан 5 (10,42 %) відповідав оцінці ≤ 5 балів (таб. 3.1)

Таблиця 3.1 – Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар

Показник	Кількість спостережень (n)	Відсоток спостережень (%)
Оцінка за шкалою Апгар (1 хвилину) (n = 48)		
≤ 5 балів	33,00	68,75
≥ 6 балів	15,00	31,25
Оцінка за шкалою Апгар (5 хвилину) (n = 48)		
≤ 5 балів	18,00	37,50
≥ 6 балів	30,00	62,50
Оцінка за шкалою Апгар (10 хвилину) (n = 13)		
≤ 5 балів	5,00	38,46
≥ 6 балів	8,00	61,54

Сукупність всіх перинатальних подій, котрі сприяли розвитку асфіксії у пацієнтів нашого дослідження з подальшим формуванням гіпоксично-ішемічної енцефалопатії різних ступенів важкості наведено на рис. 3.1.

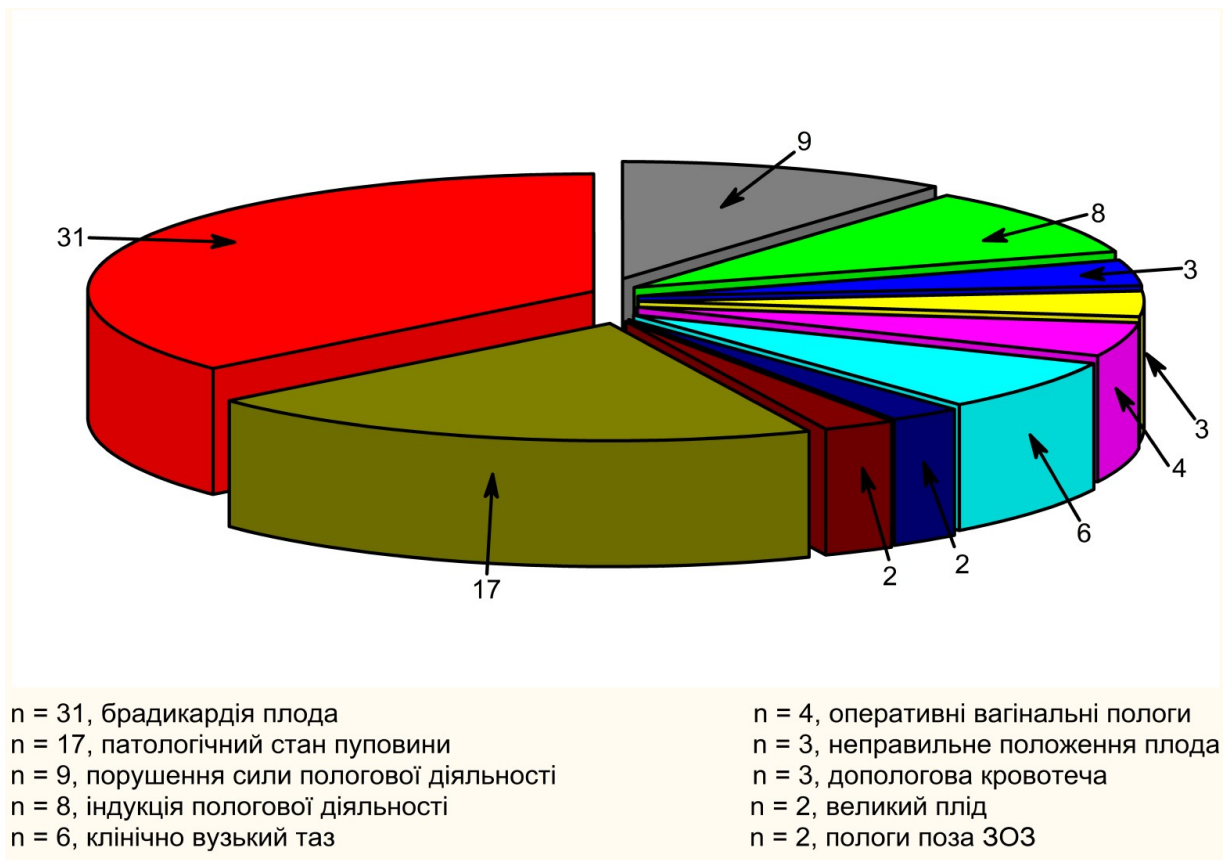


Рисунок 3.1 – Чинники перинатальної асфіксії.

Визначення ступеня ГІЕ проводили за шкалою Thompson (1997) після народження, де оцінювали сукупність клінічних ознак, пов'язаних із дисфункцією ЦНС. Шкала включає наступні показники: рівень свідомості (збережена, збудження, летаргія, кома), м'язовий тонус (нормальний, гіпертонус, гіпотонус, атонія), судоми (відсутні, < 3 разів на день, > 3 разів на день), позу новонародженого (нормальна, жестові автоматизми (кулак, педальювання), дистальне згинання, децеребрація), рефлекторну діяльність (рефлекс Моро, смоктальний, хватальний – збережений, швидко виснажується, відсутній), дихання (норма, тахіпноє, короткочасне апноє, потреба в ШВЛ) та стан великого джерельця (нормальне, вибухає та ненапружене, вибухає та напружене). Мінімальна оцінка складає 0 балів і є нормою, максимальна – 22 бали, що свідчить про найгірший імовірний прогноз ГІЕ. Одна частина показників оцінюється від 0 до 2 балів, інша – від 0 до 3 балів. Сумарна кількість

балів від 1 до 10 відповідає легкій ГІЕ, 11-14 балів – помірному ступеню, а > 15 балів вказує на важке пошкодження ЦНС. Як правило, немовлята з енцефалопатією легкого ступеня не потребують госпіталізації до відділень інтенсивної терапії (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Діагностичні критерії гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Показник	Кількість спостережень (n)	Відсоток спостережень (%)
Оцінка за шкалою Thompson (n = 50)		
легка (0 – 9 балів)	0	0
помірна (10 – 14 балів)	36,00	72,00
важка (≥ 15 балів)	14,00	28,00
Потреба в ШВЛ в пологовій залі/операційній		
так	27,00	54,00
ні	23,00	46,00
Судоми до 6 годин від народження		
так	20,00	40,00
ні	30,00	60,00
Потреба в інотропній підтримці в пологовому будинку		
так	30,00	60,00
ні	20,00	40,00

Загалом, у 72,00 % (n = 36) пацієнтів дослідження середня оцінка за шкалою Thompson склала 13,00 (12,00; 13,50) балів та відповідала критеріям помірної ГІЕ. Показник решти – 28,00 % (n = 14) учасників склав 17,00 (16,00; 18,00) балів і свідчив про важку ГІЕ.

Гемодинамічні порушення та потребу в призначенні вазоактивних препаратів на етапі пологового будинку виявлено у 60,00 % учасників дослідження.

Неефективність самостійного дихання або його відсутність діагностовано у 54,00 % новонароджених в пологовій залі, котрим проведено інтубацію трахеї та розпочато ШВЛ.

Клінічні прояви судомної активності визначено у 40,00 % пацієнтів до 6 годин життя, 16,00 % ($n = 8$) з яких – до початку моніторингу аЕЕГ, у цих новонароджених розпочато програму ЛГ відразу.

Протиепілептичне медикаментозне лікування призначали всім пацієнтам із судомами відповідно до Наказу МОЗ України № 225 від 28.03.2014р. "Уніфікований клінічний протокол. Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні".

Розподіл пацієнтів із різним ступенем неонатальної енцефалопатії здійснено рівнозначно для обох груп дослідження. Середня оцінка в групі кофеїну складає 14,00 (13,00; 17,00) балів та 13,00 (12,00; 14,00) балів в групі теофіліну, дані еквівалентні, $p = 0,0860$; $U = 223,50$.

3.2 Інструментальна діагностика помірної та важкої ГІЕ у доношених новонароджених

Безперервний моніторинг аЕЕГ розпочинали із моменту госпіталізації до ВІТН. Це основний інструмент для швидкого прийняття рішень щодо ініціації початку ЛГ у новонароджених, коли фактор часу є вирішальним, а також для діагностики тяжкості ГІЕ, неврологічного прогнозу та корекції терапії.

Електрографічні напади, зареєстровані на аЕЕГ виявили у 62,00 % ($n = 31$) новонароджених, серед яких субклінічні судоми діагностували у 9,68 % ($n = 3$) пацієнтів, решта немовлят мала поєднані електоклінічні прояви.

За частотою випадків неонатальних судом групи дослідження не відрізнялися – 76,00 % ($n = 19$) нападів у групі кофеїну цитрату та 80,00 % ($n = 20$) у групі теофіліну, $p = 1,0000$; $U = 312,50$.

3-поміж новонароджених із ГІЕ помірною ступеня ($n = 36$, 72,00 %) судомна активність виражена у 75,00 % ($n = 27$). У разі пошкодження ЦНС важкого ступеня ($n = 14$, 28,00 %) неонатальні судоми виявили у 85,70 % ($n = 12$).

При аналізі змін аЕЕГ судомний статус маніфестував у 12,00 % ($n = 6$) новонароджених, реєстрація поодиноких судом на тлі нормального фонового

патерну виявлена серед 32,00 % ($n = 16$), а на тлі патологічного патерну – у 34,00 % ($n = 17$) немовлят.

У цілому, фоновий патерн із постійною амплітудою, що відповідає фізіологічній нормі, на момент госпіталізації реєструвався у 54,00 % ($n = 27$) немовлят, патологічні патерни зареєстровані у решти 46,00 % ($n = 23$) учасників дослідження.

З-поміж патологічних записів електроенцефалограм виділені наступні порушення біоелектричної церебральної активності як-от: патерн із непостійною амплітудою виявлено у 26,00 % ($n = 13$), патерн із постійною низькою амплітудою мали 8,00 % ($n = 4$), «спалах-пригнічення» - 8,00 % ($n = 4$), ізолінію зареєстровано у 4,00 % ($n = 2$). Загалом стан функціональної активності мозку 20,00 % ($n = 10$) пацієнтів попередньо відповідав найгіршому довгостроковому неврологічному прогнозу (рис. 3.2)

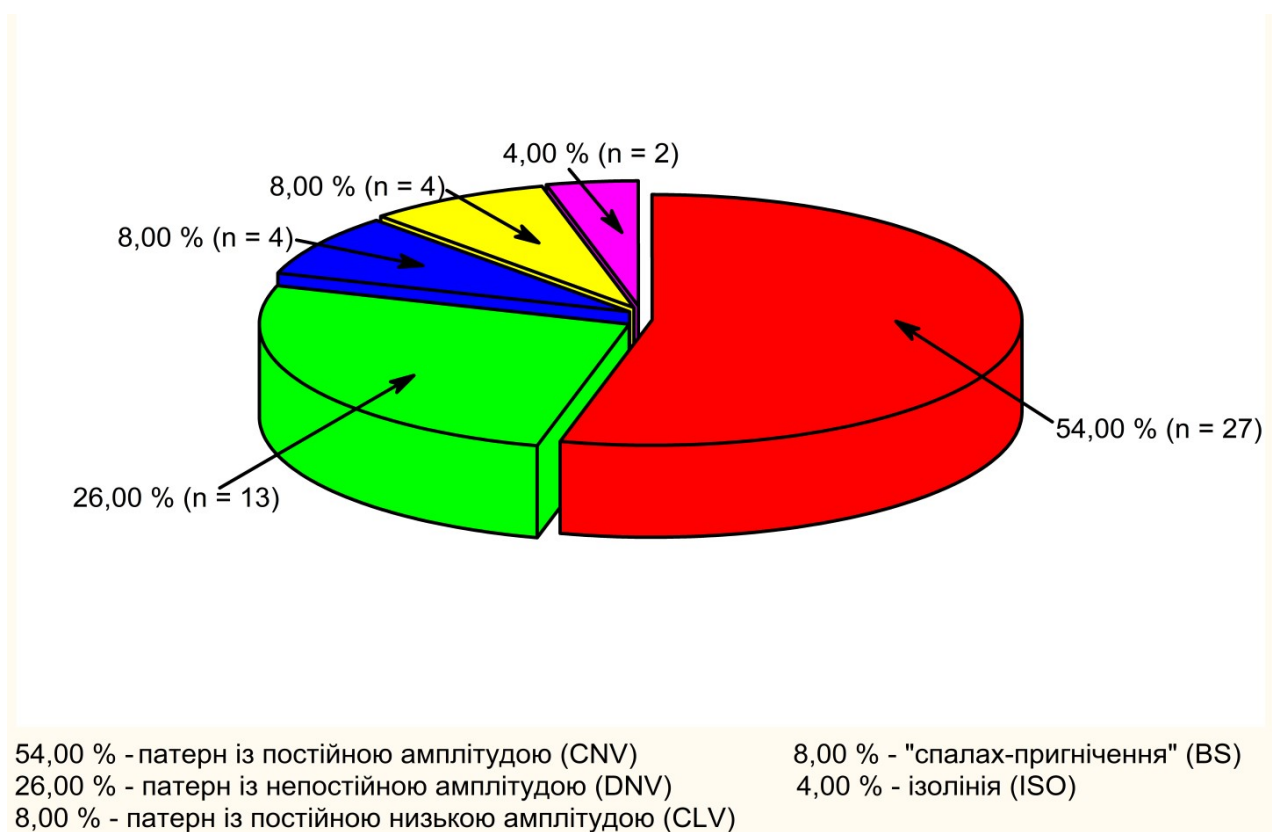


Рисунок 3.2 – Варіабельність фонових патернів аЕЕГ новонароджених на момент госпіталізації.

Після завершення періоду зігрівання проведено повторний аналіз записів аЕЕГ. Фізіологічній нормі відповідали 78,00 % (n = 39) енцефалограм, у 20,00 % (n = 10) новонароджених зареєстровано відхилення у вигляді патерну із непостійною амплітудою, а у 2,00 % (n = 1) залишився тренд у вигляді ізолінії.

3.3 Лабораторна діагностика неонатальної енцефалопатії

В межах клінічного обстеження новонароджених проводили біохімічний аналіз крові, що включав визначення рівню лактатдегідрогенази в плазмі крові доношених новонароджених із помірною або важкою стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які отримували лікування гіпотермією. Даний біомаркер підвищується внаслідок асфіксії та вказує на пошкодження клітин. Референтні значення норми за даними нашої лабораторії встановлені ні рівні 225,00-450,00 Од/л.

Не виявлено суттєвої різниці за рівнем ЛДГ у групах новонароджених із застосуванням різних типів метилксантинів. Отримані показники склали 1194,10 Од/л (916,90; 1369,35) під час використання кофеїну цитрату та 917,40 Од/л (773,50; 1718,00) із застосуванням теофіліну, що значно вище встановленої норми, дані еквівалентні, $p > 0,0050$.

Рівень ЛДГ у першу добу дослідження серед новонароджених із помірною стадією ГІЕ (n = 36) склав 1027,25 (837,10; 1382,70) Од/л. Однак, наприкінці 3-денного лікування гіпотермією виявлено істотну тенденцію до зниження показника, медіана значення склала 832,65 (749,10; 1382,70) Од/л, $p = 0,0022$; $T = 32,00$. Період завершення дослідження ознаменувався піковим зниженням рівню ЛДГ до 757,90 (659,00; 947,30) Од/л від початкового рівню, різниця статистично значуща, $p = 0,0002$; $T = 12,00$.

Подібна динаміка змін рівню ЛДГ простежується у пацієнтів із важкою стадією (n = 14) неонатальної енцефалопатії. Вихідний показник склав 1286,40 (913,10; 1486,00) Од/л та суттєво не відрізнявся від новонароджених із помірною ГІЕ, $p > 0,0500$. Через 72 години рівень ЛДГ склав 884,70 (165,90; 1386,00) Од/л, однак різниця не суттєва, $p > 0,0050$. На 5 добу дослідження відмічено позитивний

вплив ЛГ, що сприяло істотному зниженню початкового рівню даного маркеру до 713,40 Од/л (323,50; 891,60), $p < 0,0050$ (рис. 3.3).

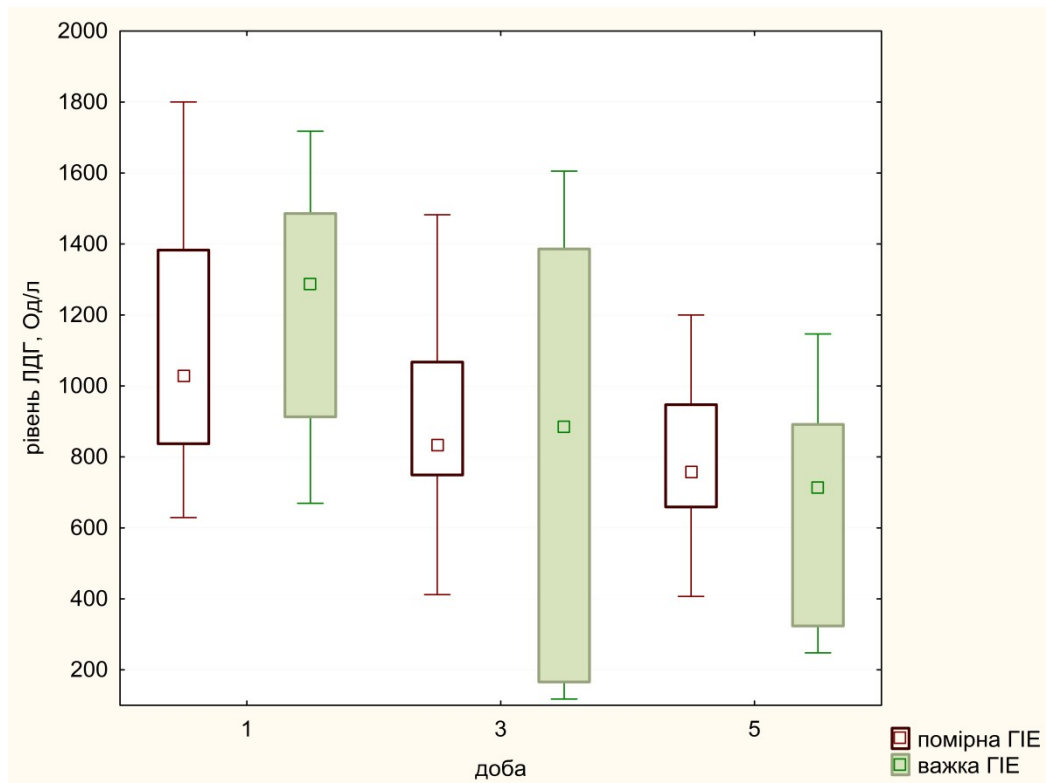


Рисунок 3.3 – Активність ЛДГ у плазмі крові доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією під час лікування гіпотермією.

Резюме

Таким чином, як клінічна (визначення предикторів перинатальної асфіксії, оцінка за шкалою Апгар, Thompson), так і інструментальна (моніторинг біоелектричної активності мозку – аЕЕГ) та лабораторна діагностика (рівень ЛДГ в плазмі крові), мають провідне значення для визначення ступеню церебрального пошкодження відразу після народження та дозволяють якнайшвидше розпочати терапевтичне охолодження тіла, що є стандартом надання допомоги новонародженим.

РОЗДІЛ 4

МОНІТОРИНГ ТА ПІДТРИМКА ОПТИМАЛЬНОЇ ПОСТНАТАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО- ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

4.1 Церебральна гемодинаміка та мозкова перфузія

Неінвазивну діагностику біля ліжка хворого проводили за допомогою транскраніального доплерівського ультразвукового дослідження після досягнення цільової ректальної температури 33,5 °С на першу добу, до початку фази зігрівання на 3 добу та після завершення ЛГ на 5 добу. Показники церебральної гемодинаміки включали визначення швидкості внутрішньочерепного кровотоку – пікової систолічної (PSV) та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (EDV) у передній мозковій артерії та розрахунку на основі їх вимірювання індексів дистального судинного опору кровотоку (індекс пульсації, PI) та індексу резистентності Пурсело (RI). Передні мозкові артерії були визначені в середньосагітальній площині через велике джерельце. Індекс резистентності розраховували за формулою Пурсело (1976) для прогнозування неврологічного результату: $RI = (PSV - EDV)/PSV$.

За даними УЗД-сканування, на момент госпіталізації пацієнтів до ВАІТН у 56,00 % (n = 14) групи кофеїну і 76,00 % (n = 19) групи теофіліну діагностовано ознаки ішемії та набряку головного мозку.

Параметри доплерографії протягом дослідження показали прогресування пікової систолічної швидкості церебрального кровотоку на 5 добу дослідження після завершення програми ЛГ у групі кофеїну з початкового значення 26,25 (18,66; 30,43) см/с, що свідчить про гіперперфузію, до 45,86 (34,31; 62,17) см/с, $p = 0,0166$; $T = 4,00$. Істотне підвищення даного показника виявлено і в групі теофіліну – 23,84 (16,49; 29,71) см/с у перший день та 39,57 (32,61; 45,65) см/с, $p < 0,0500$.

Не отримано суттєвої різниці в значеннях діастолічної швидкості кровотоку між групами дослідження, середні показники ідентичні як на початку дослідження – 7,49 (4,24; 10,76) см/с для першої групи та 5,58 (2,90; 8,95) для другої, так і в момент закінчення – 10,87 (8,41; 19,93) см/с і 9,64 (6,09; 15,14) см/с відповідно, $p > 0,0500$.

Розрахунок індексу судинного опору RI не виявив вірогідної різниці між пацієнтами протягом дослідження і відповідав 0,72 (0,59; 0,84) у групі кофеїну та 0,76 (0,66; 0,83) у групі теофіліну в 1 добу, істотно не змінювався до 5 доби – 0,72 (0,68; 0,74) та 0,74 (0,67; 0,80) відповідно, $p > 0,0500$.

Відповідні закономірності спостерігаються і в визначенні PI у новонароджених з помірною або важкою ГПЕ. Вихідний показник склав 1,44 (1,26; 1,81) у групі кофеїну та 1,66 (1,27; 1,82) для групи теофіліну, індекс не змінився до завершення експерименту і відповідав 1,43 (1,16; 1,67) та 1,49 (1,17; 1,75), різниця не суттєва, $p > 0,0500$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники швидкісного кровотоку в басейні передньої мозкової артерії

Показник, одиниці вимірювання	Група кофеїну (n = 25)	Група теофіліну (n = 25)	p
1	2	3	4
1-а доба дослідження			
PSV, см/с	26,25 (18,66; 30,43)	23,84 (16,49; 29,71)	0,7962
EDV, см/с	7,49 (4,24; 10,76)	5,58 (2,90; 8,95)	0,2945
S/D	3,69 (3,00; 6,11)	4,10 (2,95; 5,33)	0,7566
PI	1,44 (1,26; 1,81)	1,66 (1,27; 1,82)	0,5329
IR	0,72 (0,59; 0,84)	0,76 (0,66; 0,83)	0,3385
3-я доба дослідження			
PSV, см/с	33,48 (28,26; 41,74)	25,11 (19,57; 38,59)	0,2446
EDV, см/с	8,75 (6,12; 16,23)	9,24 (5,20; 10,65)	0,5815

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
S/D	3,88 (2,57; 5,91)	3,83 (2,92; 15,59)	0,7768
PI	1,35 (0,99; 1,54)	1,62 (1,19; 1,86)	0,5224
IR	0,68 (0,61; 0,75)	0,71 (0,65; 0,76)	0,6682
5-а доба дослідження			
PSV, см/с	45,86 (34,31; 62,17)	39,57 (32,61; 45,65)	0,2050
EDV, см/с	10,87 (8,41; 19,93)	9,64 (6,09; 15,14)	0,2616
S/D	3,63 (3,14; 3,90)	3,85 (3,05; 4,94)	0,6497
PI	1,43 (1,16; 1,67)	1,49 (1,17; 1,75)	0,5869
IR	0,72 (0,68; 0,74)	0,74 (0,67; 0,80)	0,6904

Аналізуючи отримані результати ми виявили, що послідовні вимірювання швидкісних кровотоків свідчать про розвиток церебральної гіперперфузії внаслідок набряку мозку. Розрахунок на їх основі RI Пурсело під час охолодження та після завершення фази зігрівання новонароджених не змінюється протягом дослідження і складає $> 0,55$, що вказує на збереження цереброваскулярної ауторегуляції. Проте, даний показник не є клінічно корисним предиктором несприятливих наслідків під час проведення лікувальної гіпотермії. Тому вкрай важливими залишаються управління церебральною гемодинамікою за допомогою безперервного NIRS та aEEG-моніторингу у трендових режимах.

4.2 Застосування NIRS-моніторингу в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у критично хворих новонароджених

Аналізуючи отримані показники периферичної церебральної оксигенації (CrSO_2), виявлено, що рівень CrSO_2 є рівнозначним для групи кофеїну цитрату та теофіліну, а також не змінюється залежно від введення типу метилксантину. Для першої доби життя середній показник CrSO_2 склав 61,30 % (57,00; 72,60) для групи

кофеїну та 64,60 % (58,00; 72,10) для групи теофіліну, $p = 0,6483$; $U = 288,50$. Наступні 48 годин характеризувалися підвищенням середнього показнику регіонарної церебральної сатурації, котрий дорівнював 73,10 % (66,30; 76,10) у першій групі проти 71,00 % (67,50; 76,00) другої групи, дані ідентичні, $p = 0,8386$; $U = 301,50$. На час завершення періоду зігрівання середнє значення еквівалентне для обох груп – 74,60 % (70,50; 78,40) та 75,30 % (70,80; 77,80) відповідно, $p = 0,8159$; $U = 300,00$.

Протягом першої доби дослідження середні показники регіонарної оксигенації нирок ($RrSO_2$) для групи кофеїну дорівнювали 74,60 % (68,90; 77,00) правої нирки та 73,50 % (68,10; 79,30) лівої нирки, що співставно із показниками групи теофіліну – 73,40 % (70,30) та 75,47 % (72,20; 81,60) відповідно, $p \geq 0,0500$. Наступна доба характеризувалась збільшенням рівнів $RrSO_2$ у першій групі до 77,80 % (72,80; 80,10) правої нирки та до 77,50 % (73,40; 79,40) лівої нирки проти 77,60 % (74,83; 82,30) та 79,00 % (74,00; 85,00) другої групи, дані рівнозначні, $p \geq 0,0500$. Завершення програми тотальної лікувальної гіпотермії ознаменувалося піковими показниками регіонального насичення ниркової тканини для нашого дослідження. Визначили такі результати: 77,50 % (72,90; 83,40) для правої нирки і 80,20 % (79,10; 84,10) для лівої нирки у групі кофеїну; 81,30 % (77,10; 85,20) та 83,52 % (79,50; 89,10) відповідно у групі теофіліну, різниця невірогідна, $p \geq 0,0500$ (рис. 4.1).

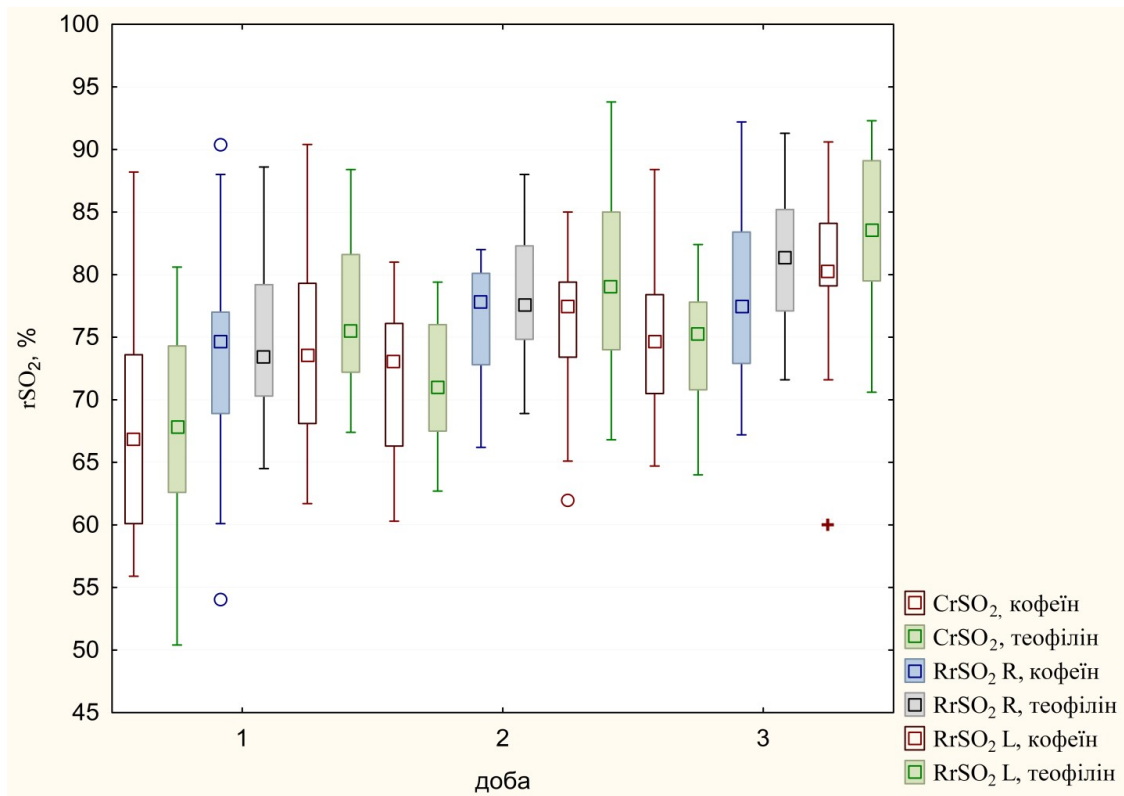


Рисунок 4.1 – Динаміка rSO_2 головного мозку та обох нирок протягом перших 72 годин життя.

Середні показники периферичної ренальної сатурації дещо вищі від церебральної та характеризуються тенденцією до зростання протягом всього періоду спостереження. Пояснити це можна розвитком реперфузії нирок внаслідок гіпоксії. Прикметно, що комбінація кисневого дефіциту та терапевтичного охолодження сприяє зменшенню серцевого викиду, тенденції до зниження ЧСС та розвитку периферичної вазоконстрикції. Період зігрівання організму супроводжується збільшенням серцевого викиду, підвищенням частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, вазодилатації, і, відповідно, доставки кисню, а отже покращенням ренальної перфузії.

Вищевказані результати, ймовірно, свідчать, що період охолодження супроводжується підвищеною екстракцією кисню нирками (FTOE) задля підтримання достатнього рівню насичення киснем тканин в умовах ниркової гіперфузії.

Усереднені показники $RrSO_2$ та SpO_2 використали для розрахунку фракційної тканинної екстракції кисню нирками за формулою: $F_{TOE} = (SpO_2 - (CrSO_2 \text{ або } RrSO_2)) / (SpO_2)$.

Аналізуючи отримані результати виявили, що групи не відрізнялися за рівнями F_{TOE} протягом дослідження. Натомість, в групі кофеїну показник CrF_{TOE} для тканини мозку склав 0,3252 % (0,2640; 0,3867) на першу добу та знизився до 0,2204 % (0,1885; 0,2763) після завершення зігрівання, різниця вірогідна, $p = 0,0008$; $T = 16,00$. Ідентична закономірність спостерігається і в групі теофіліну: 0,3082 % (0,2469; 0,3677) та 0,2306 % (0,2143; 0,2604) відповідно, $p = 0,0001$; $T = 18,00$. Ймовірно, енергетична недостатність призводить до зниження споживання кисню пошкодженою ниркою та вищих рівнів регіонарної оксигенації. Внаслідок підвищення $RrSO_2$ пропорційно знижується фракційна тканинна екстракція кисню. Так, для правої нирки індекс $R_{F_{TOE}}$, розрахований на першу добу дослідження склав 0,2398 % (0,2260; 0,3040) та 0,1783 % (0,1354; 0,2423) на кінець дослідження для першої групи, різниця статистично значуща, $p = 0,0230$; $T = 78,00$; ліва нирка характеризується зіставними результатами: 0,2570 % (0,1970; 0,2940) та 0,1560 % (0,1200; 0,1950) відповідно, $p = 0,0005$; $T = 34,00$. В групі теофіліну отримані збіжні дані: права нирка – показник $R_{F_{TOE}}$ 0,2354 % (0,1900; 0,2869) знижується до 0,1856 % (0,1200; 0,2082); ліва нирка – 0,2229 % (0,1740; 0,2707) до 0,1570 % (0,0908; 0,1869), різниця статистично достовірна, $p < 0,0500$.

Отримані результати свідчать про те, що період зігрівання характеризується покращенням перфузії, підвищенням периферичної ренальної сатурації та зниженням екстракції кисню нирками (рис.4.2).

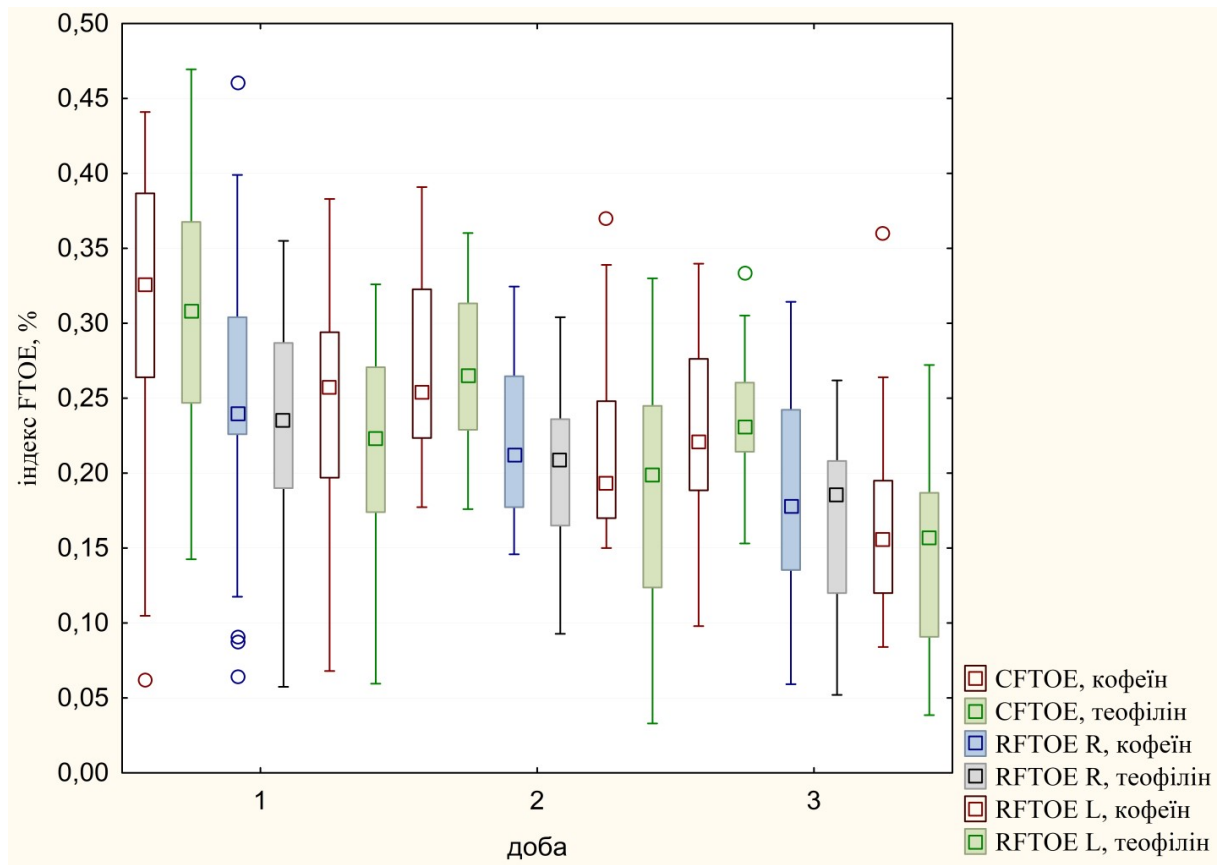


Рисунок 4.2 – Фракційна екстракція кисню (FTOE) мозковою та нирковою тканинами у групах дослідження.

Під час проведення безперервного NIRS-моніторингу немовлятам з ГПЕ, підданих терапевтичному охолодженню, виявили різні за часом коливання показників регіонарної оксигенації. Саме зниження показників $CrSO_2$ відображалось дещо раніше, ніж ренальної. У випадку, якщо цей епізод супроводжувався змінами рівню SpO_2 , найчастішим втручанням було корегування рівню FiO_2 . У разі прогресуючого погіршення стану новонародженого: стійкого зниження капілярної та периферичної сатурації, брадиаритмії, артеріальної гіпотензії, порушення кислотно-основного стану, судомної активності та зміни фонового паттерну аЕЕГ, подальші втручання спрямовували на стабілізацію гемодинамічних порушень, подавлення судом, корегування метаболічного ацидозу та параметрів ШВЛ.

У нашому дослідженні зниження рівню регіонарної церебральної оксигенації $\leq 60,00\%$ асоціювалось із тяжкими розладами перфузії у критично хворих пацієнтів.

Зазначимо, що порівняно з головним мозком, нирки гірше піддаються ауторегуляції та схильні до перфузійних розладів за умови розвитку системної гіпотензії. Артеріальна гіпотензія негативно впливає на функцію нирок та може бути предиктором розвитку ГПН. Тому орієнтиром нашого дослідження було порушення саме регіонарного церебрального кровотоку, виявлене при безперервному NIRS-моніторингу, на що вказувало зниження показників $CrSO_2 \leq 60,00\%$.

4.3 Гемодинамічний статус пацієнтів, можливості впливу

Новонароджені з асфіксією, які мають підвищений ризик розвитку ГПН, вимагають особливої уваги до їх гемодинамічного статусу. Системна гіпотензія призводить до зниження ниркової перфузії, втрати ауторегуляції кровотоку, як наслідок – розвивається гостре пошкодження нирок.

Всім пацієнтам нашого дослідження, підданих терапевтичному охолодженню з приводу помірної або тяжкої ГІЕ для стабілізації показників центральної гемодинаміки, проводилась вазопресорна терапія. Підтримували адекватний артеріальний тиск, орієнтуючись на порушення церебрального кровотоку під час безперервного NIRS-моніторингу.

За рівнем насичення капілярної крові киснем групи не відрізнялися протягом періоду дослідження, середній рівень SpO_2 склав $\geq 95,00\%$, $p > 0,0500$.

Перша доба дослідження характеризувалась статично значущою різницею за рівнем ЧСС у новонароджених. Терапія кофеїном вирізнялася нижчим показником ЧСС серед пацієнтів, котрий склав 109,00 (100,00; 132,00) уд/хв, однак відповідав нормі, проти 123,00 (115,00; 131,00) уд/хв при введенні теофіліну, $p = 0,0478$; $U = 210,00$. Аналіз вимірювань рівню САТ не виявив достовірної різниці між групами дослідження. Показник для групи кофеїну склав 54,00 (46,00; 59,00) мм.рт.ст. та 56,67 (51,33; 64,67) мм.рт.ст. у групі теофіліну, результати зіставні, $p = 0,3517$; $U = 264,00$. За рівнем пульсового тиску (ПТ) групи не відрізнялися, середнє значення –

25,00 (21,00; 30,00) мм.рт.ст. для групи кофеїну та 27,00 (24,00; 32,00) мм.рт.ст. для групи теофіліну, $p = 0,2143$; $U = 248,00$ (рис. 4.3).

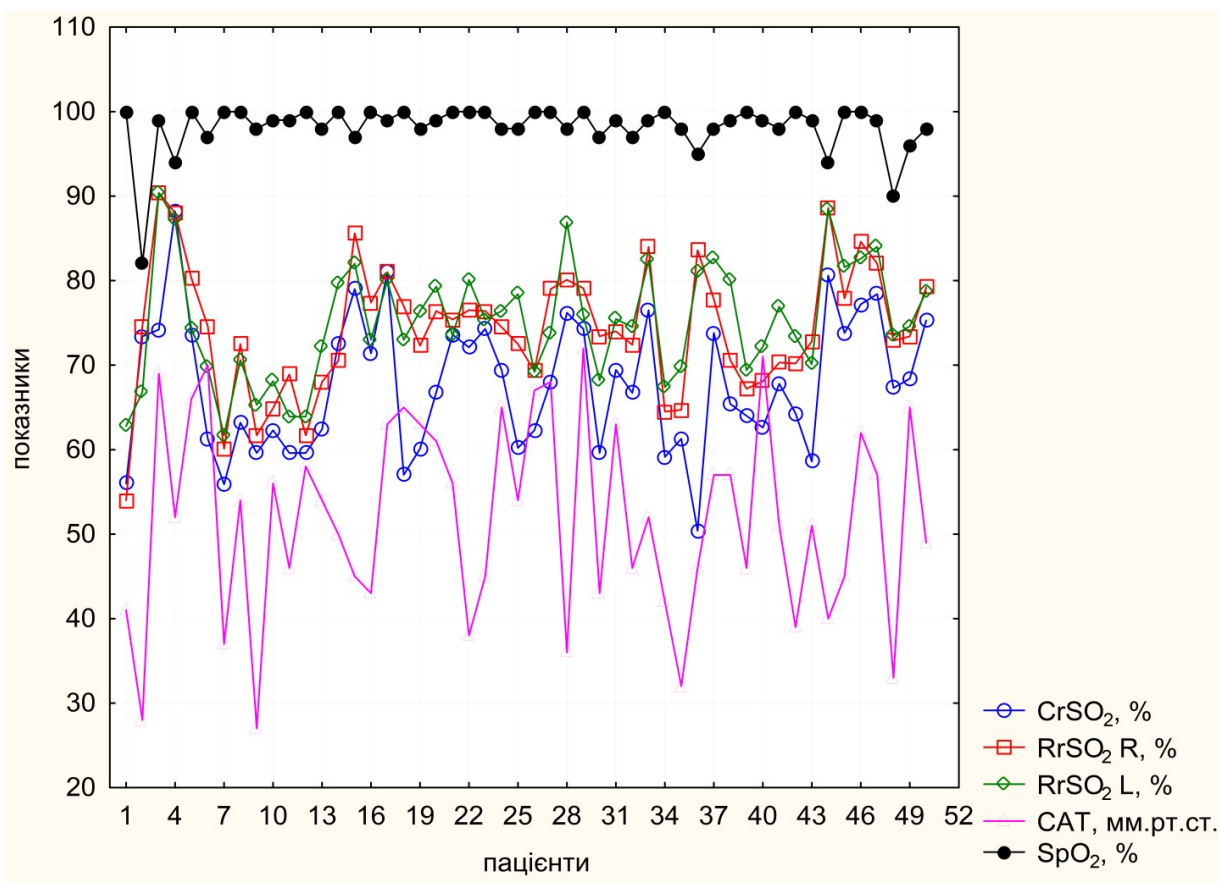


Рисунок 4.3 – Показники гемодинаміки для 1-ї доби життя.

Оптимізацію гемодинамічного статусу розпочинали із введення розчину кристалоїдів. Загалом, рівнозначно у обох групах дослідження для 42,00 % ($n = 21,00$) новонароджених проведено волемічне навантаження розчином NaCl 0,9 % у об'ємі 10-20 мл/кг внутрішньовенно струйно при порушенні церебрального кровотоку, $p = 0,7414$; $U = 283,00$. Задля уникнення перенавантаження рідиною та з урахуванням балансу добового споживання рідини відповідно до функції нирок, кристалоїди застосовувалися не більше 2-х разів, враховуючи терапію в пологових будинках. Для забезпечення адекватної церебральної перфузії вводили дофамін (початкова доза 5 мкг/кг/хв, підвищували до 20 мкг/кг/хв) у середній дозі 7,50 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв рівнозначно для обох груп, $p = 0,6980$; $U = 292,00$. Однак, досягти стабілізації гемодинамічних порушень завдяки проведеній терапії вдалося лише у 4,00 (8,00 %) немовлят, 9,00 (18,00 %) додатково потребували підвищення дози

дофаміну, а у решти - 8,00 (16,00 %) новонароджених до терапії додано інші вазопресорні препарати (рис. 4.4).

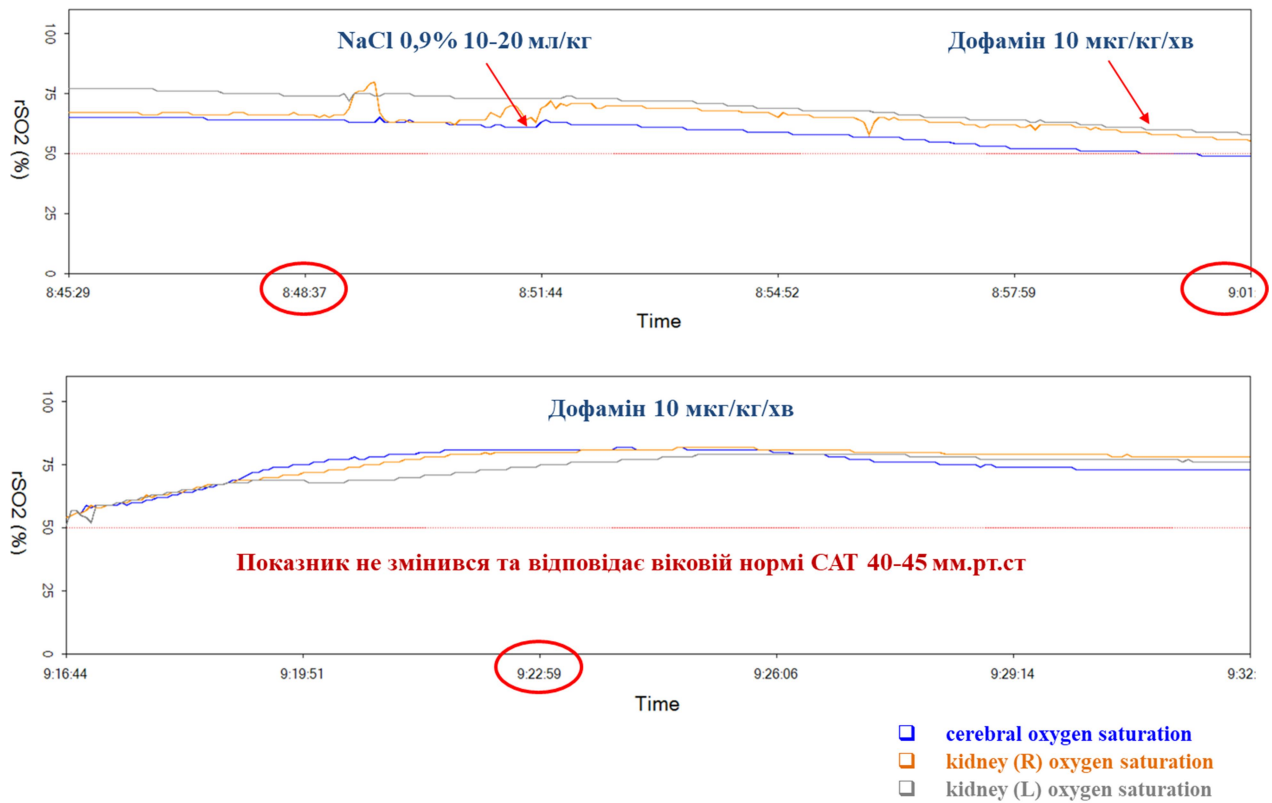


Рисунок 4.4 – Відновлення регіональної сатурації досягнуто на тлі волемічного навантаження.

Зважаючи на тяжкість стану, у 58,00 % ($n = 29,00$) немовлят церебральна гіпоксія залишалася рефрактерною до всіх втручань, тому задля збереження адекватної перфузії мозку, використовували керовану гіпертензію, що досягали комбінованим застосуванням фенілефрину (0,1-1,5 мкг/кг/хв), норепінефрину (0,1-0,3 мкг/кг/хв) або епінефрину (0,5-1,5 мкг/кг/хв) та гідрокортизону (1-2 мг/кг з інтервалом 6 годин) у 2,00 (4,00 %) новонароджених з цієї когорти (рис. 4.5).

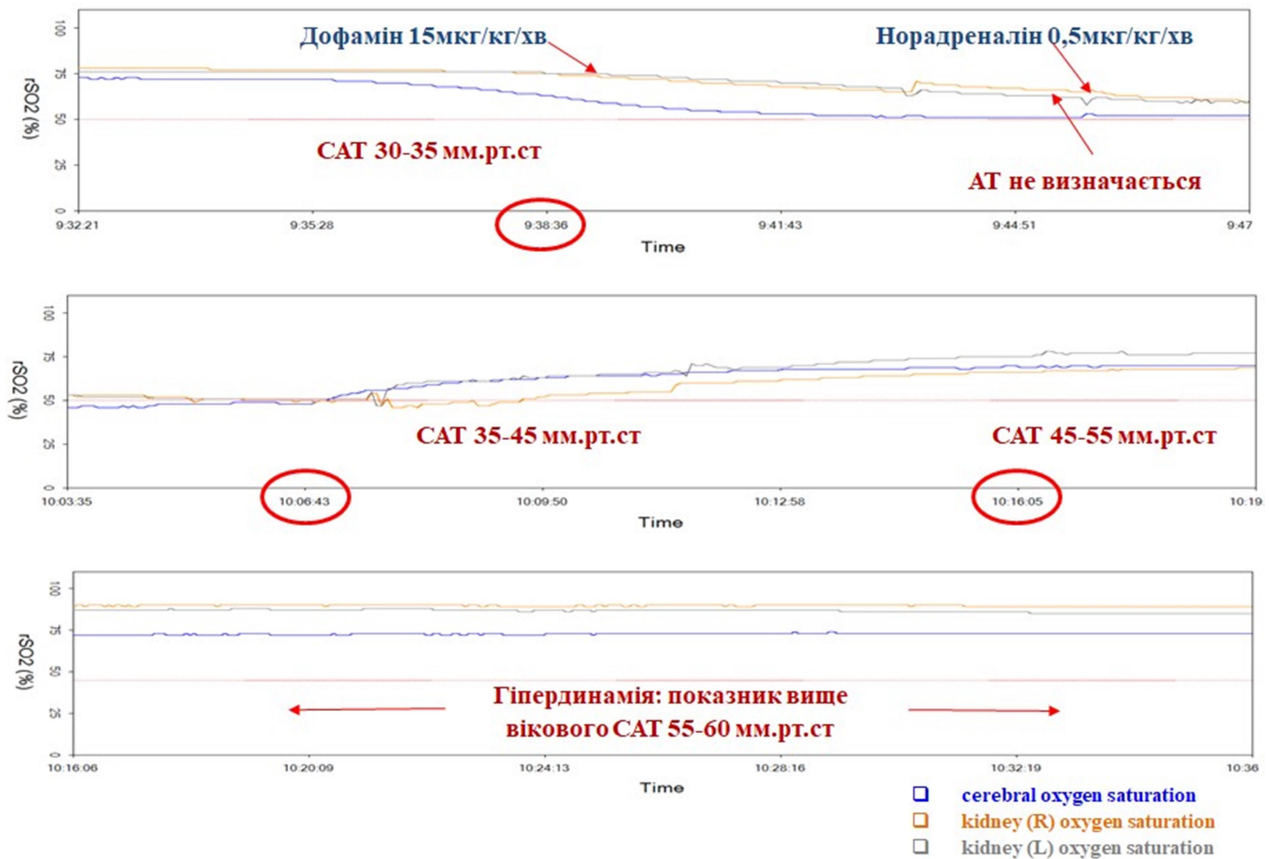


Рисунок 4.5 – Відновлення регіональної сатурації досягнуто на тлі гіпердинамії.

На другу добу дослідження середня частота серцевих скорочень відповідала віковій нормі – 115,00 (112,00; 122,00) уд/хв у групі кофеїну та 128,00 (112,00; 147,00) уд/хв у групі теофіліну, $p = 0,0952$; $U = 226,00$. Показник САТ та ПТ не відрізнявся між групами дослідження, $p \geq 0,0500$. Цільових значень досягнуто підвищенням дози дофаміну до 10 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв у групі кофеїну і 10,00 (7,50; 10,00) мкг/кг/хв серед пацієнтів групи теофіліну та поєднаним застосуванням інших вазопресорів у 17,00 (34,00 %) пацієнтів, дані збіжні, $p = 0,8310$; $U = 301,00$ (рис. 4.5).

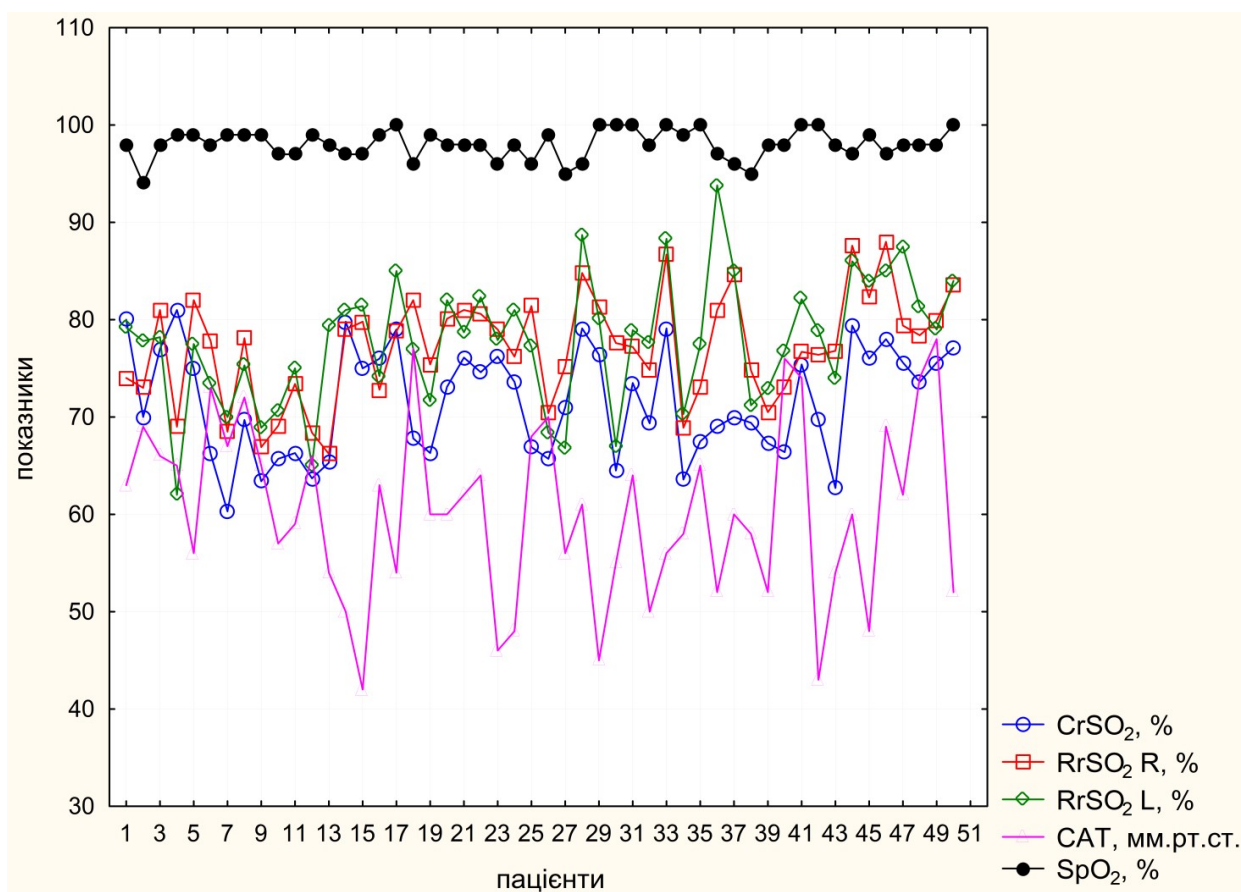


Рисунок 4.6 – Показники гемодинаміки для 2-ї доби життя.

Завершення фази охолодження через 72 години супроводжувалося застосуванням вазопресорних препаратів для підтримання гемодинаміки в дозі 10,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв серед новонароджених, яким вводили кофеїну цитрат проти 7,5 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв для немовлят групи теофіліну, $p = 0,7196$; $U = 293,50$. Крім дофаміну, вазоактивні препарати додатково застосовували у 10,00 (20,00 %) пацієнтів. Показник ЧСС істотно не відрізнявся: 113,00 (105,00; 118,00) уд/хв у групі кофеїну; 126,00 (107,00; 132,00) уд/хв у групі теофіліну, $p = 0,0560$; $U = 213,50$. Моніторинг САТ виявив рівнозначні для обох груп результати: 60,00 (54,67; 67,00) мм.рт.ст. та 63,33 (56,00; 70,67) мм.рт.ст. у групі кофеїну та теофіліну відповідно, $p = 0,2143$; $U = 248,00$. Аналіз ПТ у новонароджених не виявив змін між групами дослідження, показник склав 33,00 (24,00; 39,00) мм.рт.ст. для першої групи та 33,00 (29,00; 41,00) мм.рт.ст. у другій групі, $p \geq 0,0500$ (рис 4.7).

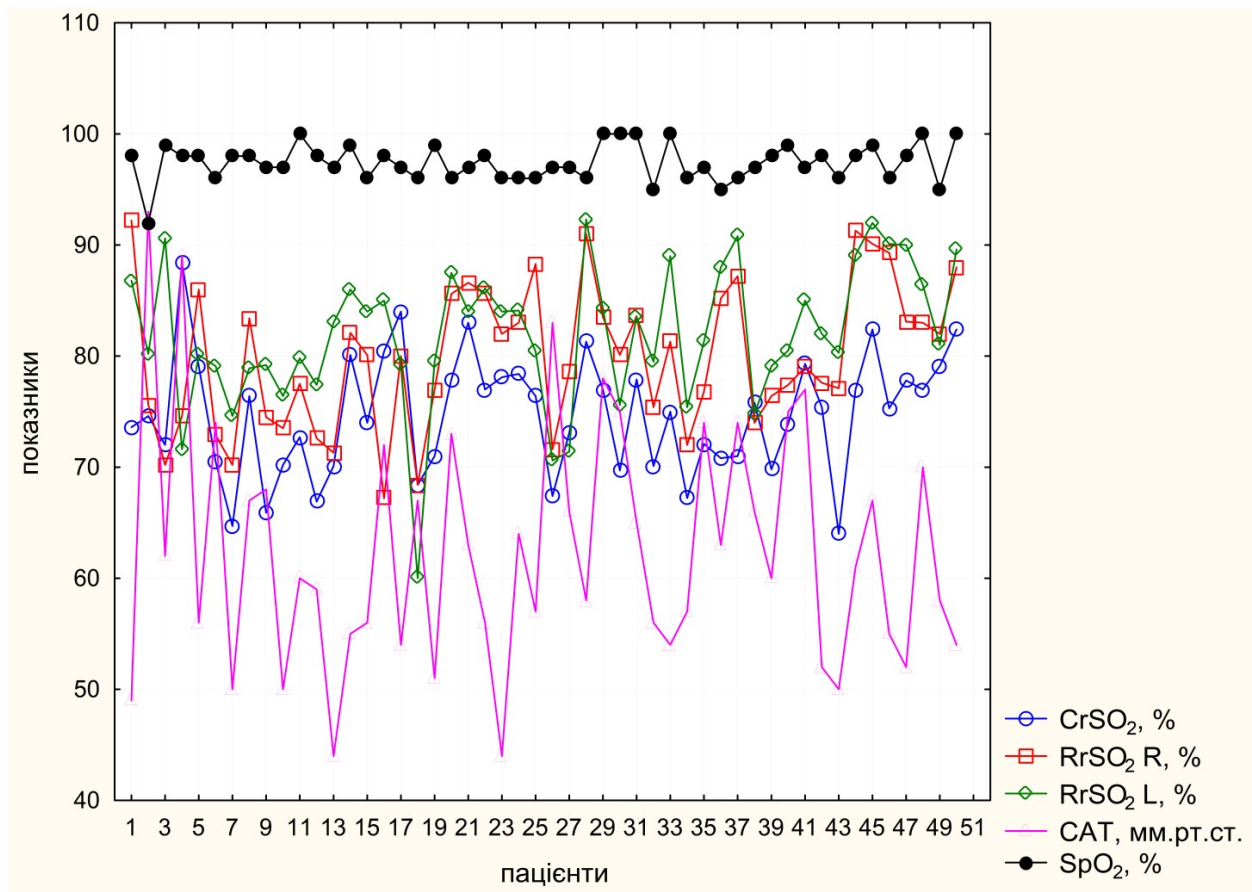


Рисунок 4.7 – Показники гемодинаміки для 3-ї доби життя.

Представлені на графіках показники гемодинаміки для кожного пацієнта нашого дослідження демонструють відмінності, отриманні нами на практиці. Найбільша варіабельність притаманна показникам середнього артеріального тиску, що пов'язуємо з індивідуальним відновленням кровотоку та індивідуальним перебігом поліорганної недостатності.

Період завершення дослідження характеризувався стабільністю гемодинамічного статусу та повною відміною вазоактивних препаратів у всіх пацієнтів дослідження. Середня тривалість введення вазопресорів не відрізнялася та склала 4,00 (3,00; 5,00) дні для групи кофеїну і 4,00 (4,00; 4,00) дні для групи теофіліну, дані тотожні, $p = 0,7784$; $U = 297,50$. Показники САТ та ПТ на 5 добу дослідження ідентичні для обох груп: 58,00 (53,67; 67,67) мм.рт.ст. та 60,67 (57,00; 69,67) мм.рт.ст.; 32,00 (27,00; 35,00) мм.рт.ст. та 33,00 (30,00; 34,00) мм.рт.ст. відповідно, $p \geq 0,0500$. За рівнем ЧСС істотної відмінності не виявлено, показник не виходив за межі фізіологічної норми та склав 142,00 (129,00; 149,00) уд/хв після

відміни кофеїну цитрату та 134,00 (130,00; 148,00) уд/хв на завершення введення теофіліну, $p = 0,7052$; $U = 292,50$.

4.4 Менеджмент інфузійної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, підданих лікувальній гіпотермії

Регулювання АТ у новонароджених вимагає ретельного титрування рідини та вазоактивних препаратів. Зважаючи на те, що вазопресори при недостатньому об'ємі циркулюючої крові можуть додатково зменшувати приплив крові до тканин, так і навпаки, немовлята з ГПН мають підвищений ризик перевантаження рідиною, тому продовження інфузійної терапії, незважаючи на збільшення внутрішньосудинного об'єму, може завдати шкоди.

В нашому дослідженні як початкову терапію в пологових будинках для збільшення внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів використовували ізотонічні кристалоїди – розчин 0,9 % NaCl з переходом на стартовий інфузійний розчин 10 % глюкози 40-60 мл/кг/добу і 10 % кальцію глюконату 80-100 мг/кг/добу.

Середньодобовий об'єм споживання рідини з урахуванням харчування, гемодинамічного статусу та антибактеріальної терапії не відрізнявся у групах дослідження в першу добу та склав 60,00 (50,00; 60,00) мл/кг/добу у всіх новонароджених, $p = 0,8084$; $U = 299,50$. Інфузійна терапія на 3 добу проводилася із розрахунку 60,00 (60,00; 70,00) мл/кг/добу в групі кофеїну та 70,00 (55,00; 70,00) у групі теофіліну відповідно із урахуванням індивідуального перебігу захворювання, дані збіжні, $p = 0,8310$; $U = 301,00$. На завершення дослідження розрахунок добового об'єму рідини здійснили 100,00 (80,00; 100,00) мл/кг/добу при введенні кофеїну цитрату та 90,00 (80,00; 100,00) мл/кг/добу при застосуванні теофіліну, різниця невірогідна, $p = 0,7415$; $U = 295,00$.

Менеджмент інфузійної терапії включав корекцію електролітного дисбалансу у пацієнтів. Дотацію електролітів призначали лише після визначення їх рівню в венозній крові із розрахунку калію 2,0 ммоль/кг/добу, натрію 4,0 ммоль/кг/добу, магнію 0,4 ммоль/кг/добу або підвищували враховуючи дефіцит. Епізодів

неконтрольованої гіперкаліємії або гіпернатріємії не було. Незважаючи на статистично достовірну різницю рівнів електролітів між групами дослідження, всі показники підтримували в межах фізіологічної норми (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Добові дотації рідини та електролітів у новонароджених з ГПЕ

Показник, одиниці вимірювання	Група кофеїну (n = 25)	Група теофіліну (n = 25)	p-value	U
Об'єм рідини, мл/кг/добу, 1-а доба	60,00 (50,00; 60,00)	60,00 (50,00; 60,00)	0,8084	299,50
Об'єм рідини, мл/кг/добу, 3-я доба	60,00 (60,00; 70,00)	70,00 (55,00; 70,00)	0,8310	301,00
Об'єм рідини, мл/кг/добу, 5-а доба	100,00 (80,00; 100,00)	90,00 (80,00; 100,00)	0,7415	295,00
K ⁺ , ммоль/л, 1-а доба	3,81 (3,60; 4,30)	3,70 (3,40; 4,20)	0,6208	286,50
K ⁺ , ммоль/л, 3-я доба	4,30 (3,80; 4,80)	4,10 (4,00; 4,60)	0,6624	289,50
K ⁺ , ммоль/л, 5-а доба	4,60 (4,00; 4,90)	4,40 (4,20; 4,60)	0,5727	283,00
Na ⁺ , ммоль/л, 1-а доба	134,00 (132,00; 137,00)	138,00 (137,00; 140,00)	0,0021	153,50
Na ⁺ , ммоль/л, 3-я доба	137,00 (133,00; 140,00)	139,00 (137,00; 144,00)	0,0157	187,50
Na ⁺ , ммоль/л, 5-а доба	141,00 (136,00; 141,00)	137,00 (134,00; 141,00)	0,1116	231,00

Резюме

Отримані результати вказують на те, що комбіноване використання метилксантинів та підтримання оптимальної постнатальної гемодинаміки за

допомогою ранньої NIRS-діагностики є життєво важливим для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок у новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, а неінвазивний моніторинг за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії – об'єктивний спосіб контролю та керування гемодинамікою, ранній індикатор поганої перфузії нирок у реальному часі.

NIRS-моніторинг є частиною мультимодального моніторингу регіонарної оксигенації мозкової та ниркової тканин у новонароджених з помірною або важкою ГІН, спрямована на раннє виявлення порушень кровообігу, розпізнавання специфічного ураження нирок та невідкладного терапевтичного впливу, спрямованого на відновлення функції нирок, запобігання розвитку або прогресуванню гострого пошкодження та хронічної хвороби нирок у майбутньому.

Результати даного розділу опубліковано в статті [220].

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНИЙ ПІДХІД КОНТРОЛЮ ФУНКЦІЇ НИРОК У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

5.1 Біохімічні показники сечі в діагностиці дисфункції нирок

Визначення біохімічних показників функціонального стану сечовивідної системи критично хворих новонароджених виявило зміни гломерулярної фільтрації, порушення процесів канальцевої секреції та реабсорбції.

Порушення гломерулярної фільтрації виявлено у обох групах пацієнтів, що лабораторно проявляється зниженим рівнем екстракції креатиніну сечі, показник склав на першу добу 889,48 (635,35; 1494,33) мкмоль/л для немовлят зі збереженою функцією нирок та не відрізнявся від групи пацієнтів із ГПН – 1475,19 (1001,92; 1645,34) мкмоль/л, $p = 0,3483$; $U = 83,00$. Проте до 5 доби цей маркер істотно підвищується у першій групі до 1309,78 (821,45; 2711,05) мкмоль/л, $p = 0,0073$; $T = 280,00$. В групі новонароджених із дисфункцією нирок подібна тенденція не простежується, рівень креатиніну сечі не змінюється протягом дослідження і складає 1006,85 (846,61; 1099,36) мкмоль/л, різниця невірогідна, $p > 0,0500$.

Рівень екстракції загального білку з сечею у всіх пацієнтів в критичних станах був підвищеним, середній показник для 1 доби визначено на рівні 0,196 (0,09; 0,52) г/л у немовлят без ГПН та 0,481 (0,39; 0,72) г/л у групі ГПН, різниця незначуща, $p = 0,0927$; $U = 60,00$. На 5 добу дослідження відмічено тенденцію до зменшення протеїнурії серед новонароджених із дисфункцією нирок, показник знизився від вихідного до 0,203 (0,11; 0,23) г/л, $p < 0,0500$. У пацієнтів зі збереженою функцією нирок вміст загального білку в сечі суттєво не змінюється і складає 0,120 (0,06; 0,33) г/л, $p = 0,1774$; $T = 389,00$.

Підвищений натрійурез та порушення реабсорбції іонів натрію у проксимальних канальцях виявлено у всіх новонароджених з ГПЕ, показник на 1 добу склав 48,30 (27,40; 61,60) ммоль/л для дітей без ГПН та практично не відрізнявся від пацієнтів з ГПН – 63,20 (37,10; 64,80), $p = 0,4188$; $U = 87,00$.

Динамічне визначення інтенсивності екскреції Na в сечі протягом дослідження не змінилося – 39,60 (29,19; 60,50) ммоль/л у першій групі та 62,60 (52,20; 87,00) ммоль/л в другій, різниця відсутня, $p = 0,2315$; $U = 75,00$.

У немовлят із ГПН спостерігається підвищена концентрація іонів калію у сечі до 31,20 (26,90; 33,70) ммоль/л порівняно з пацієнтами без ГПН – 12,70 (8,11; 18,10) ммоль/л, різниця статистично значуща, $p = 0,0017$; $U = 15,00$. Це порушення може вказувати на дисфункцію дистальних каналців нирок новонароджених (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Біохімічні показники сечі в групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Група без ГПН (n = 45)	Група ГПН (n = 5)	p	U
1-а доба дослідження				
Креатинін, мкмоль/л	889,48 (635,35; 1494,33)	1475,19 (1001,92; 1645,34)	0,3483	83,00
Білок, г/л	0,196 (0,09; 0,52)	0,481 (0,39; 0,72)	0,0927	60,00
Натрій, ммоль/л	48,30 (27,40; 61,60)	63,20 (37,10; 64,80)	0,4188	87,00
Калій, ммоль/л	12,70 (8,11; 18,10)	31,20 (26,90; 33,70)	0,0017	15,00
3-я доба дослідження				
Креатинін, мкмоль/л	974,93 (718,95; 1766,64)	754,01 (717,72; 795,09)	0,3320	82,00
Білок, г/л	0,132 (0,09; 0,25)	0,192 (0,16; 0,30)	0,5497	93,50
Натрій, ммоль/л	43,20 (30,00; 65,90)	35,60 (18,26; 36,40)	0,3008	80,00
Калій, ммоль/л	25,60 (12,02; 42,50)	25,40 (9,47; 27,30)	0,4768	90,00
5-а доба дослідження				
Креатинін, мкмоль/л	1309,78 (821,45; 2711,05)	1006,85 (846,61; 1099,36)	0,4377	88,00
Білок, г/л	0,120 (0,06; 0,33)	0,203 (0,11; 0,23)	0,8335	105,50
Натрій, ммоль/л	39,60 (29,19; 60,50)	62,60 (52,20; 87,00)	0,2315	75,00
Калій, ммоль/л	37,51 (22,10; 61,10)	21,64 (15,57; 25,58)	0,0808	58,00

Таким чином, аналізуючи виявлені зміни біохімічних показників сечі таких як рівень креатиніну, загального білку, іонів калію та натрію можна стверджувати про порушення функціонального стану сечовивідної системи критично хворих новонароджених. Виявлені зміни процесів гломерулярної фільтрації, канальцевої секреції та реабсорбції мають клінічні прояви у вигляді зниження ШКФ за креатиніном, гіпокаліємії та гіпонатріємії, генералізованих набряків. Тому вкрай важливим залишається рання діагностика та своєчасна інтенсивна терапія спрямована на запобігання розвитку тяжкої патології нирок.

5.2 Діагностика гострого пошкодження нирок за KDIGO (2012)

Гостре пошкодження нирок за модифікованими неонатальними критеріями шкали KDIGO (2012) розвинулося у 5 (10,00 %) немовлят із 50, підданих терапевтичному охолодженню з приводу помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії при профілактичному використанні метилксантинів.

Серед пацієнтів, у яких діагностовано ГПН відповідно до класифікації, стадію 0 виявили у 90,00 % (n = 45) випадків. Стадію I виявили у 8,00 % (n = 4) немовлят, а у 2,00 % (n = 1) новонароджених розвинулася II стадія; отримані дані збіжні для обох груп, $p = 0,8159$; $U = 300,00$. У жодного з пацієнтів не прогресувало ураження в стадію III за KDIGO (2012), замісна ниркова терапія не проводилася. Прикметно, що серед групи дітей з гострим пошкодженням нирок дане ускладнення частіше маніфестувало у пацієнтів із важкою стадією неонатальної енцефалопатії – 80,00 % (n = 4), ніж з помірною – 20,00 % (n = 1).

За базовим рівнем SCr відсутня статистично вірогідна різниця між досліджуваними групами на першу добу. Показники цього маркера склали 91,21 (72,14; 102,26) мкмоль/л для групи кофеїну та 76,60 (63,52; 92,38) мкмоль/л для групи теофіліну, $p = 0,0682$; $U = 218,00$. Розрахована за креатиніном ШКФ була вищою у групі теофіліну – 25,49 (22,53; 31,04) мл/хв/1,73м² проти 22,42 (17,85; 25,27) мл/хв/1,73м² у групі кофеїну, різниця значуща, $p = 0,0189$; $U = 191,00$.

Динамічне спостереження за функцією нирок у новонароджених виявило наступні зміни, характерні для 3 доби дослідження: рівень SCr статистично різнився вищим значенням у пацієнтів при застосуванні кофеїну цитрату – 81,66 (66,71; 94,18) мкмоль/л, в той час як у групі теофіліну зафіксовано на рівні 64,05 (48,24; 75,47) мкмоль/л, $p = 0,0104$; $U = 180,00$. Відповідно до змін креатиніну, ШКФ для першої групи склала 24,15 (20,34; 28,46) мл/хв/1,73м² та 30,78 (24,63; 41,63) мл/хв/1,73м² для другої групи, $p = 0,0066$; $U = 172,00$. Незважаючи на статистично значущу різницю в показниках, слід зазначити, що для обох груп отримані середні значення відповідали референтним межах фізіологічної норми.

На 5 добу дослідження не виявлено різниці між групами дослідження за рівнем SCr –71,11 (56,98; 92,12) мкмоль/л у групі кофеїну та 68,88 (58,46; 79,84) мкмоль/л у групі теофіліну, $p = 0,4971$; $U = 277,00$. Розрахована за цим маркером ШКФ також не відрізнялася між групами і відповідала 25,67 (20,12; 32,01) мл/хв/1,73м² та 28,17 (23,78; 34,44) мл/хв/1,73м² відповідно, $p = 0,2772$; $U = 256,00$.

Порівнюючи між собою групи пацієнтів без ГПН ($n = 45$) та з приєднанням цього ускладнення ($n = 5$), вже з першої доби відмічено істотну різницю за рівнем креатиніну – показник склав 80,22 (67,98; 93,25) мкмоль/л у немовлят зі збереженою функцією нирок, натомість у новонароджених із ренальною дисфункцією середній рівень цього маркеру склав 116,61 (94,24; 165,80) мкмоль/л, $p = 0,0450$; $U = 50,00$. Однак, вищий базовий рівень сироваткового креатиніну, визначений в першу добу дослідження може вказувати на рівень материнського креатиніну, тому важливо вивчати динаміку змін від початкового значення.

У групі пацієнтів без ГПН протягом дослідження відбувається поступове статистично значуще зниження креатиніну від вихідного рівню 80,22 (67,98; 93,25) мкмоль/л до 68,56 (56,98; 83,71) мкмоль/л на 5 добу, $p = 0,0003$; $T = 199,00$. Закономірно відбувалося і підвищення швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном протягом дослідження від 23,70 (20,80; 28,16) мл/хв/1,73м² до 28,17 (23,07; 34,44) мл/хв/1,73м², різниця суттєва, $p = 0,0002$; $T = 187,00$.

У новонароджених з гострим пошкодженням нирок рівень SCr залишається на стабільно високому рівні 160,94 (123,90; 167,78) мкмоль/л на 5 добу дослідження, p

> 0,0500. Серед цієї когорти немовлят ШКФ за креатиніном також не змінюється і складає 15,65 (12,50; 19,76) мл/хв/1,73м² на початок дослідження та 12,38 (11,12; 12,40) мл/хв/1,73м² на момент завершення, $p = 0,5002$; $T = 5,00$ (рис. 5.1-5.2).

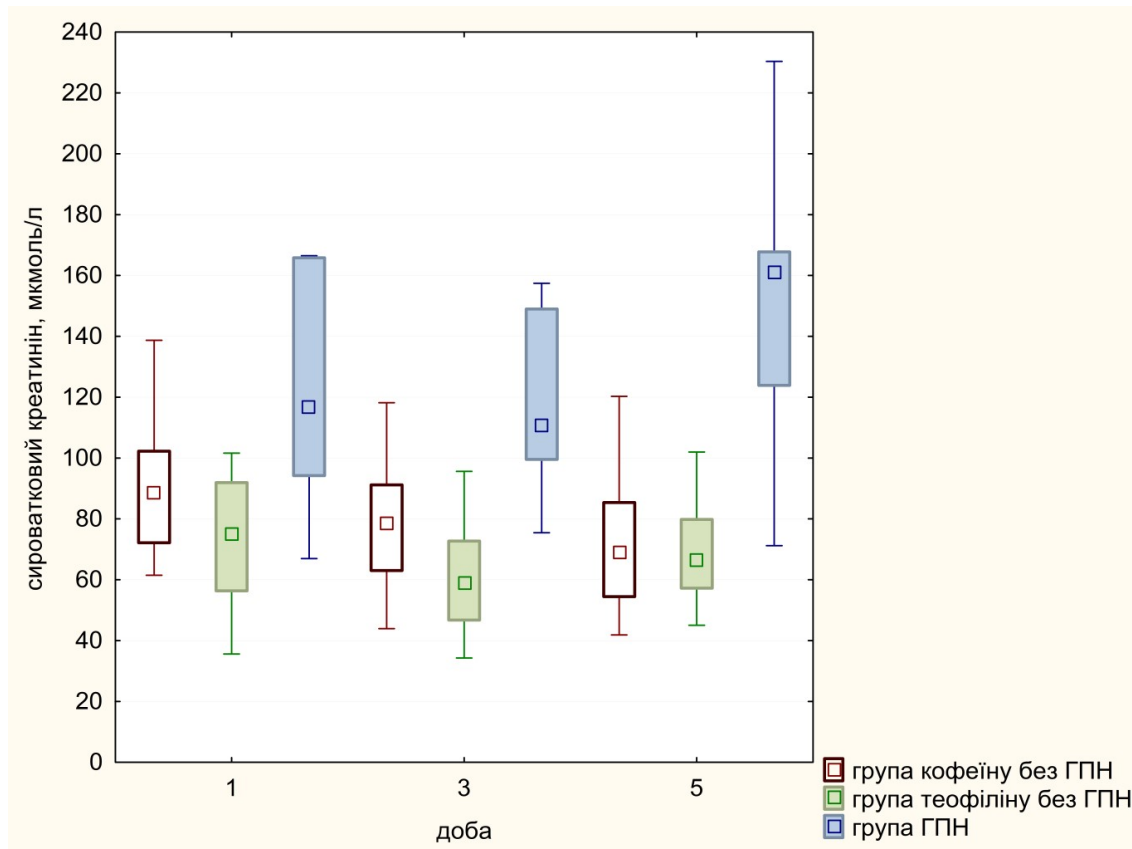


Рисунок 5.1 – Динаміка змін рівню сироваткового креатиніну протягом дослідження.

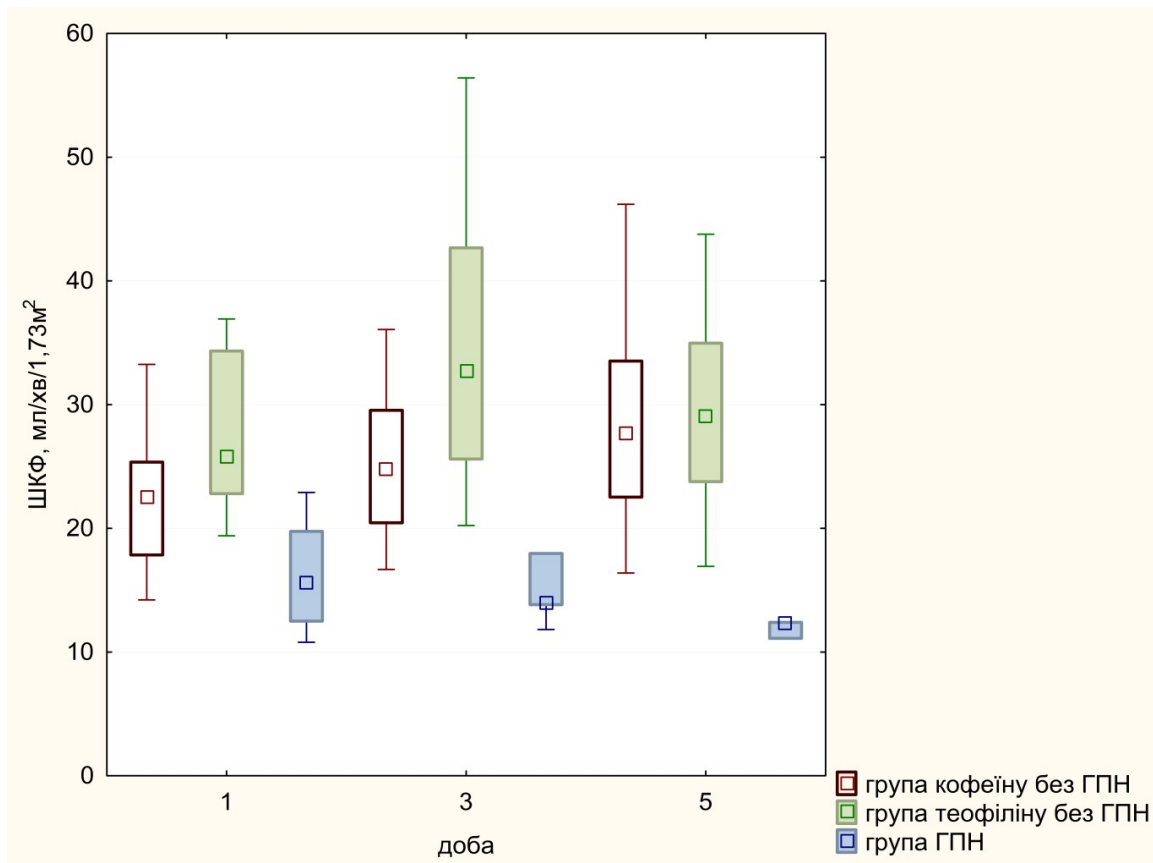


Рисунок 5.2 – Динаміка швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном.

Серед пацієнтів нашого дослідження, у яких розвинулося гостре пошкодження нирок, діагноз встановлений за критеріями рівню креатиніну у 60,00 % (n = 3), поєднанні підвищення креатиніну зі зниження темпу діурезу у 20,00% (n = 1) та ще 20,00 % (n = 1) новонароджених демонстрували ізольоване зниження темпу діурезу без підвищення креатиніну. Ймовірно, це пов'язано із перевантаженням рідиною та розведенням сироваткового креатиніну, що призводить до хибнонегативного визначення ГПН.

Слід зазначити, що темп діурезу у немовлят без гострого пошкодження нирок не змінювався протягом дослідження, середні значення, отримані в групах становили $\geq 1,3$ мл/кг/год, що, ймовірно, пов'язано із терапією метилксантинами, дані збіжні, $p \geq 0,0500$. У групі гострого пошкодження нирок зменшення об'єму сечовипускання $\leq 0,5$ мл/кг/год зафіксовано у першу добу життя не довше 6 годин, що співставляємо із нестабільністю центральної гемодинаміки (рис. 5.3).

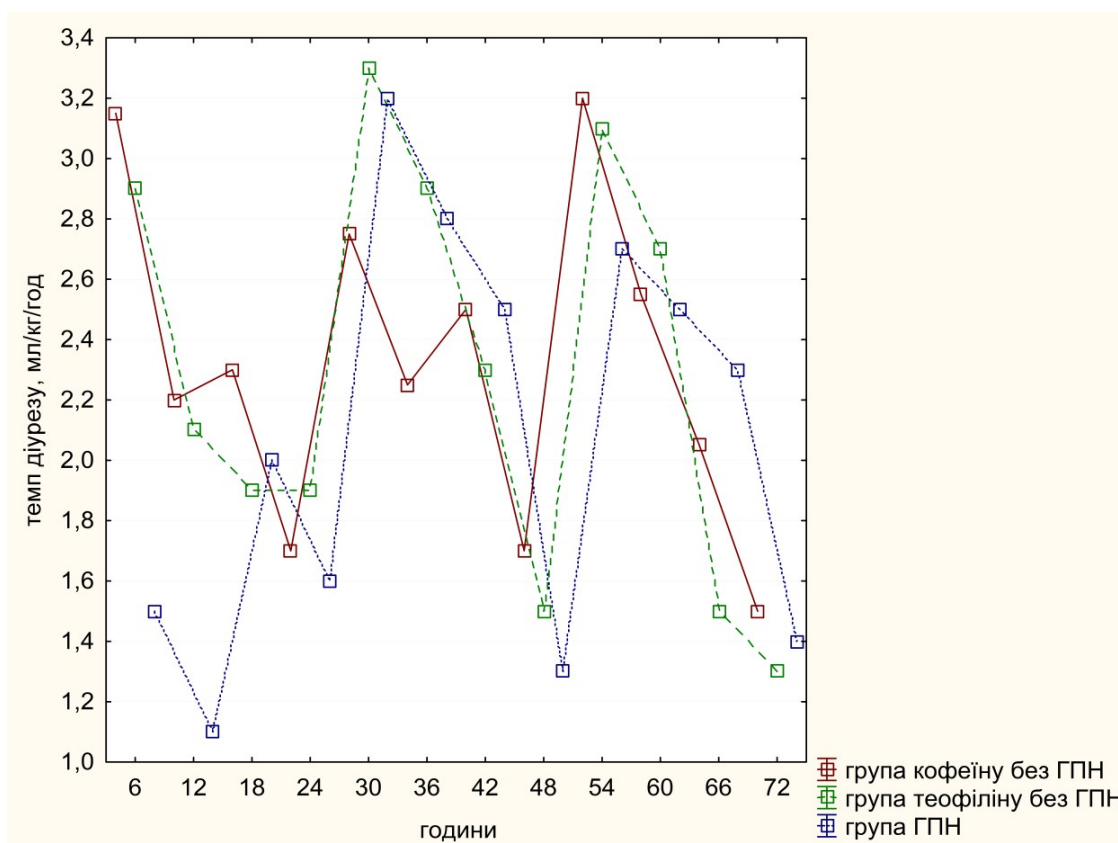


Рисунок 5.3 – Динаміка темпу діурезу у групах дослідження.

5.3 Цистатин С як маркер гострого пошкодження нирок у критично хворих новонароджених

Цистатин С ($n = 44$) у плазмі крові пацієнтів зі збереженою функцією нирок ($n = 39$) був ідентичним до рівню даного показника, визначеного у дітей із порушенням функції нирок ($n = 5$) для першої доби дослідження і склав 2,50 (2,20; 2,60) нг/мл та 2,53 (2,50; 2,70) нг/мл відповідно, $p = 0,5175$; $U = 79,50$. Однак, у новонароджених без ГПН на 5-ту добу рівень $C_{ys} C$ прогресивно знижувався, порівняно із першою добою і складав 2,22 (1,98; 2,48) нг/мл, різниця достовірна, $p = 0,0002$; $T = 123,50$. Натомість у немовлят з ГПН рівень даного маркера не змінюється протягом дослідження та складає 2,67 (2,45; 2,70) нг/мл на 5-ту добу, $p > 0,0500$ (рис.5.4).

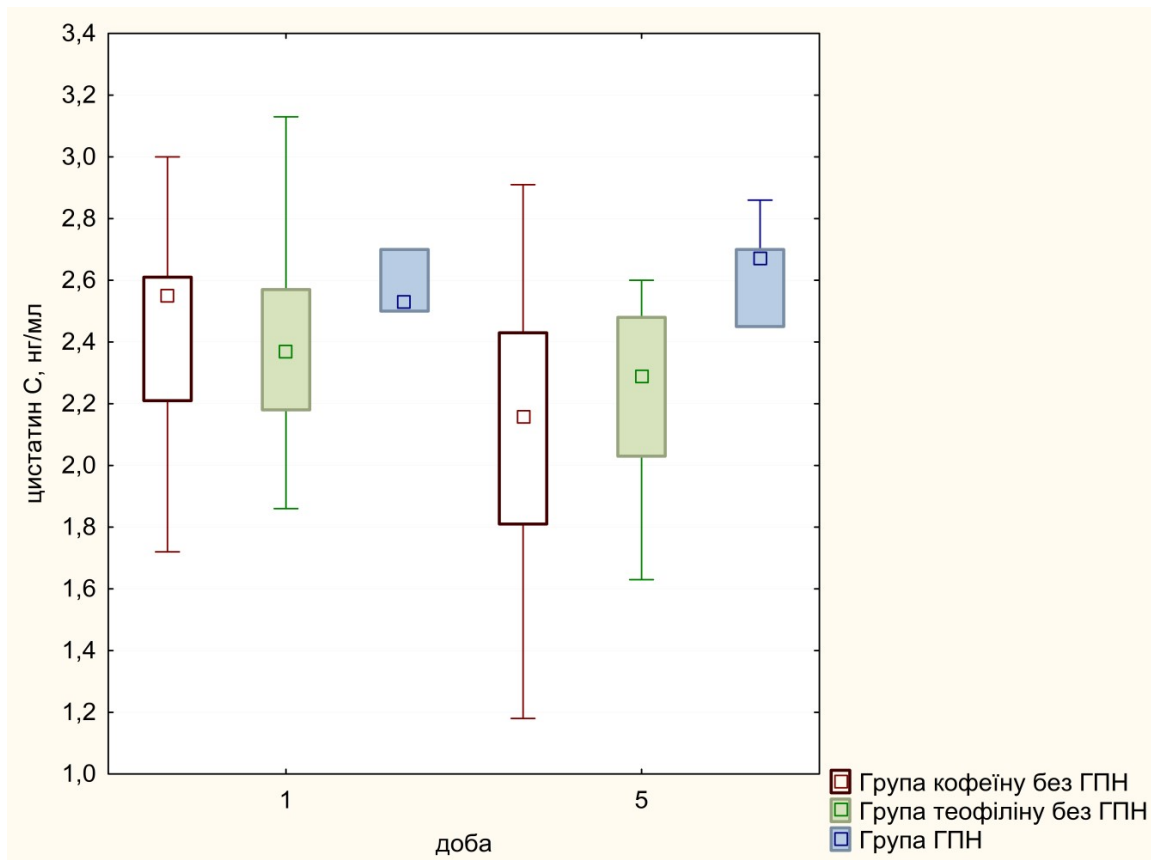


Рисунок 5.4 – Динаміка змін рівню сироваткового цистатину С протягом дослідження.

Швидкість клубочкової фільтрації визначена за цистатином С, еквівалентно змінам даного маркера, прогресивно підвищується у когорті пацієнтів без пошкодження нирок з 30,12 (29,04; 33,93) мл/хв/1,73м² на 1-шу добу до 33,64 (30,35; 37,43) мл/хв/1,73м² на 5-ту добу, $p = 0,0002$; $T = 121,00$; та не змінюється у іншій групі - 29,79 (28,04; 30,12) мл/хв/1,73м² та 28,33 (28,04; 30,69) мл/хв/1,73м² відповідно, $p = 0,8927$; $T = 7,0000$ (рис.5.5).

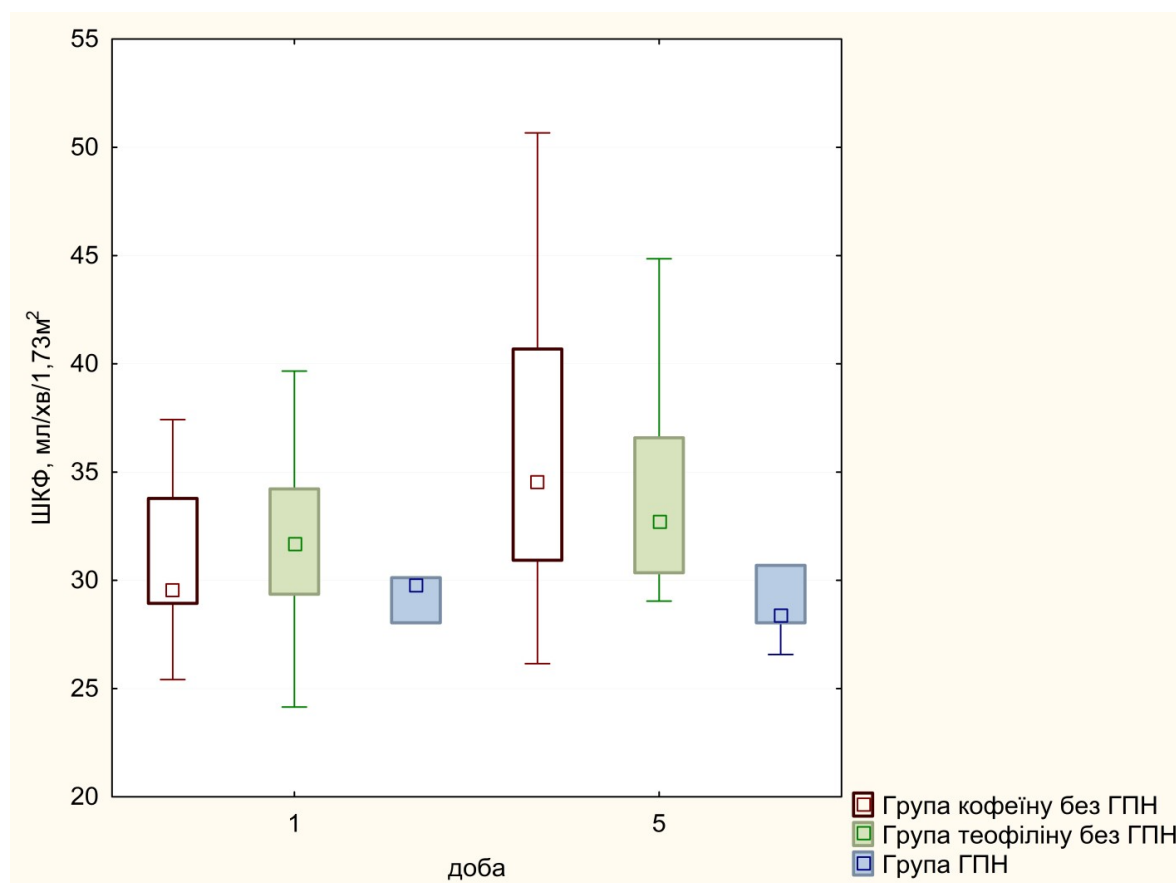


Рисунок 5.5 – Динаміка швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С.

Тип метилксантину не впливав на різницю змін рівню Cys C або ШКФ, визначеної за даним маркером, дані рівнозначні між групами дослідження, $p > 0,0500$.

5.4 Особливості ниркового кровотоку на тлі терапії метилксантинами

Кольорову ультразвукову доплерографію басейну правої ниркової артерії проводили на 1, 3 та 5 добу від народження всім пацієнтам з помірною або важкою ГІЕ. Вимірювали пікову систолічну (PSV) та кінцеву діастолічну (EDV) швидкості ниркового кровотоку, автоматично визначали ренальний резистивний індекс (RRI), який є показником перфузії нирок, а отже, дає уявлення про зміни швидкості клубочкової фільтрації до підвищення рівню креатиніну.

У групі пацієнтів зі збереженою функцією нирок PSV кровотоку на 1 добу дослідження склала 28,83 (23,41; 43,48) см/с та несуттєво змінилася до 5 дня,

показник відповідав 28,91 (27,25; 51,01) см/с, $p > 0,0500$. Серед немовлят із гострим ураженням нирок пікова систолічна швидкість ниркового кровотоку зафіксована на межі 30,93 (23,51; 46,38) см/с на початку дослідження і 42,25 (27,10; 54,78) см/с у періоді завершення, проте різниця невірогідна (ймовірно через невелику вибірку), $p > 0,0500$.

Доплерографічне дослідження не виявило статистично значущої різниці за EDV ниркового кровотоку між групами пацієнтів. Середнє значення для 1 доби встановлено у немовлят зі збереженою функцією нирок на рівні 6,87 (5,07; 10,43) см/с та 7,54 (6,96; 9,57) см/с на 5 добу, серед пацієнтів із ренальною дисфункцією – 6,43 (5,07; 11,96) см/с і 7,17 (4,57; 10,76) см/с, дані рівнозначні, $p > 0,0500$.

В групах новонароджених без ГПН та із цим ускладненням, не виявлено істотної різниці за RRI, показник на 1 добу склав 0,76 (0,59; 0,81) і 0,76 (0,68; 0,84) на 5 добу для першої групи; 0,74 (0,74; 0,79) та 0,80 (0,68; 0,84) для другої групи відповідно, $p > 0,0500$ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Показники швидкісного кровотоку в басейні правої головної ниркової артерії

Показник, одиниці вимірювання	Група без ГПН (n = 45)	Група ГПН (n = 5)	p
1	2	3	4
1-а доба дослідження			
PSV, см/с	28,83 (23,41; 43,48)	30,93 (23,51; 46,38)	0,4588
EDV, см/с	6,87 (5,07; 10,43)	6,43 (5,07; 11,96)	0,8993
S/D	4,09 (2,41; 5,39)	4,18 (3,10; 6,09)	0,5052
PI	1,73 (1,02; 1,94)	1,64 (1,31; 2,82)	0,4693
IR	0,76 (0,59; 0,81)	0,76 (0,68; 0,84)	0,6809
3-я доба дослідження			
PSV, см/с	37,10 (26,52; 59,71)	20,80 (18,84; 22,70)	0,0538

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
EDV, см/с	8,01 (7,17; 11,59)	6,04 (4,44; 7,18)	0,1052
S/D	3,27 (2,13; 8,58)	3,21 (2,92; 5,25)	0,9247
PI	1,41 (1,17; 2,76)	1,42 (1,29; 1,59)	1,0000
IR	0,75 (0,69; 0,87)	0,69 (0,66; 0,79)	0,5892
5-а доба дослідження			
PSV, см/с	28,91 (27,25; 51,01)	42,25 (27,10; 54,78)	0,6345
EDV, см/с	7,54 (6,96; 9,57)	7,17 (4,57; 10,76)	0,6919
S/D	3,92 (3,80; 4,69)	5,27 (3,88; 7,02)	0,2539
PI	1,75 (1,35; 1,77)	1,79 (1,44; 2,32)	0,5121
IR	0,74 (0,74; 0,79)	0,80 (0,68; 0,84)	0,4281

Резюме

Таким чином, аналізуючи отримані дані, вважаємо, що застосування доплерометрії ниркового кровотоку є обмеженим методом щодо виявлення та прогнозування ГПН. Вірогідно це обумовлено тим, що вимірювання показників здійснюється в стовбурових ниркових судинах, в свою чергу підтримання гемодинаміки та введення метилксантинів забезпечує задовільний кровотік в цих судинах, але можливо УЗД не дозволяє відстежити зміни в сегментарних та більш дрібних судинах.

Матеріали розділу наведено в наступних публікаціях [221-222].

РОЗДІЛ 6

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, СХИЛЬНИХ ДО РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

6.1 Глікемічний контроль у новонароджених в критичних станах

Вуглеводний метаболізм при ГПН характеризується гіперглікемією внаслідок периферичної резистентності до інсуліну [223] та прискореного глюконеогенезу в печінці, головним чином через перетворення амінокислот, що вивільняються під час катаболізму білків, які не можуть бути придушені екзогенними інфузіями глюкози [224].

Контролювали рівень глюкози у капілярній крові новонароджених щонайменше 3 рази на добу упродовж перших 72 годин або пролонгували за потребою. Підтримували показник в межах 2,6-8,3 ммоль/л.

У випадку зниження рівню глюкози $< 2,6$ ммоль/л, проводили корекцію гіпоглікемії розчином 10 % глюкози внутрішньовенно струминно із розрахунку 2 мл/кг, після чого проводили безперервну інфузію розчину 10 % глюкози із розрахунку парентеральної метаболічної швидкості глюкози 6-8 мг/кг/хв. Контроль рівню глюкози здійснювали через 30 хв після корекції. У разі збереження стійкої гіпоглікемії, метаболічну швидкість глюкози підвищували до 10-12 мг/кг/хв.

При розвитку гіперглікемії $> 8,3$ ммоль/л знижували швидкість утилізації глюкози до 2-3 мг/кг/хв або переходили на інфузію фізіологічного розчину, у випадку розвитку стійкої гіперглікемії у пацієнтів в критичних станах розпочинали інсулінозамісну терапію. Загалом у 20,00% ($n = 10$) пацієнтів дослідження зафіксовано гіперглікемію з першої доби життя. Середній рівень глюкози склав 15,98 (11,80; 18,00) ммоль/л. Простий інсулін призначали внутрішньовенно у вигляді безперервної інфузії із розрахунку 0,1-0,2 Од/кг/год.

Всі додаткові введення рідини враховували при проведенні інфузійної терапії для оптимізації гемодинамічного статусу пацієнтів.

6.2 Нутритивна підтримка пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ГПН, підданих терапевтичному охолодженню

Відтермінували початок ентерального харчування у всіх новонароджених із тяжкою ГІЕ зважаючи на критичний стан, метаболічні порушення та шлунково-кишкові кровотечі до завершення програми лікувальної гіпотермії.

Керівництвом KDIGO (2012) запропоновано надавати перевагу ентеральному харчуванню як формі нутритивної підтримки у пацієнтів з ГПН. Тому у новонароджених із помірною стадією неонатальної енцефалопатії розпочинали ентеральне навантаження через зонд у дозі 5 мл 8 разів на добу до завершення фази зігрівання.

Загальне споживання енергії підтримували із розрахунку 20-30 ккал/кг/день у всіх немовлят.

Парентеральне введення білка та ліпідів не проводили жодному із пацієнтів. Оскільки наразі немає даних щодо клінічної ефективності та безпеки споживання білка у новонароджених з ГПН, також не визначена його оптимальна кількість. Щодо введення екзогенних ліпідів, кліренс може бути знижений у пацієнтів з ГПН. Крім того, розвивається гіпертригліцеридемія внаслідок пригнічення ліполізу.

6.3 Контроль маси тіла пацієнтів протягом дослідження

Масу тіла новонароджених визначали щоранку 1 раз на добу за годину до годування.

Показник маси тіла при народженні у групі кофеїну ($n = 22$) склав 3295,00 г (2930,00; 3540,00), що відповідає середнім показникам норми. Однак, фізіологічної втрати маси тіла не спостерігалось протягом дослідження. Прикметно, що на момент госпіталізації до ВАІТ пацієнти з ГІЕ вже мали позитивну динаміку маси тіла, показник склав 3360,00 г (2995,00; 3520,00), різниця достовірна, $p = 0,0263$; $T = 34,50$. Для 3 доби дослідження характерний піковий підйом показника від

початкового, котрий склав 3362,50 г (3055,00; 3580,00), $p = 0,0004$; $T = 16,50$. З 5 доби від народження відбувається поступовий регрес набряків, вага повільно зменшується і складає 3347,50 г (3105,00; 3640,00), $p = 0,0007$; $T = 22,00$. Відновлення початкової маси тіла до 3210,00 г (2940,00; 3570,00) досягнуто на 10 добу дослідження, $p = 0,8583$; $T = 121,00$. Набір маси тіла розпочинається після 10 діб, до 20 дня після народження складає 3455,00 г (3220,00; 3930,00), $p = 0,0001$; $T = 5,00$.

Для пацієнтів групи теофіліну ($n = 23$) середня вага при народженні відповідала 3500,00 г (3290,00; 3820,00) та не відрізнялась від групи кофеїну, $p = 0,0804$; $U = 175,50$. Показник підтримувався на стабільному рівні і склав на момент госпіталізації – 3530,00 г (3300,00; 3825,00), для 3 доби – 3560,00 г (3300,00; 3770,00), дані рівнозначні, $p \geq 0,0500$. Істотна різниця маси тіла від початкової спостерігалась на 5 день дослідження, позитивна динаміка склала 3580,00 г (3370,00; 3825,00), $p = 0,0464$; $T = 72,50$. На 10 добу від народження маса тіла відповідала початковій – 3527,50 г (3370,00; 3970,00), $p = 0,0869$; $T = 113,00$. До 20 доби середній показник збільшувався і склав 3725,00 г (3500,00; 4100,00), різниця вірогідна, $p = 0,0020$; $T = 31,50$.

Окремо спостерігали за динамікою маси тіла у новонароджених з ГПН ($n = 5$). Початкова вага у пацієнтів цієї групи, ідентична до інших, склала 3340,00 г (3250,00; 3500,00), $p \geq 0,0500$. Щодобовий моніторинг маси тіла не виявив істотної різниці у зміні показників серед новонароджених – 3290,00 г (3245,00; 3435,00) на момент госпіталізації, 3610,00 г (3415,00; 3660,00) на 3 добу, 3505,00 г (3375,00; 3900,00) на 5 день, 3440,00 (3385,00; 3920,00) на 10 добу дослідження, $p \geq 0,0500$. Для 20 доби маса тіла новонароджених збільшилась від вихідного показника і склала 3620,00 г (3490,00; 3690,00), $p \leq 0,0500$ (рис. 6.1).

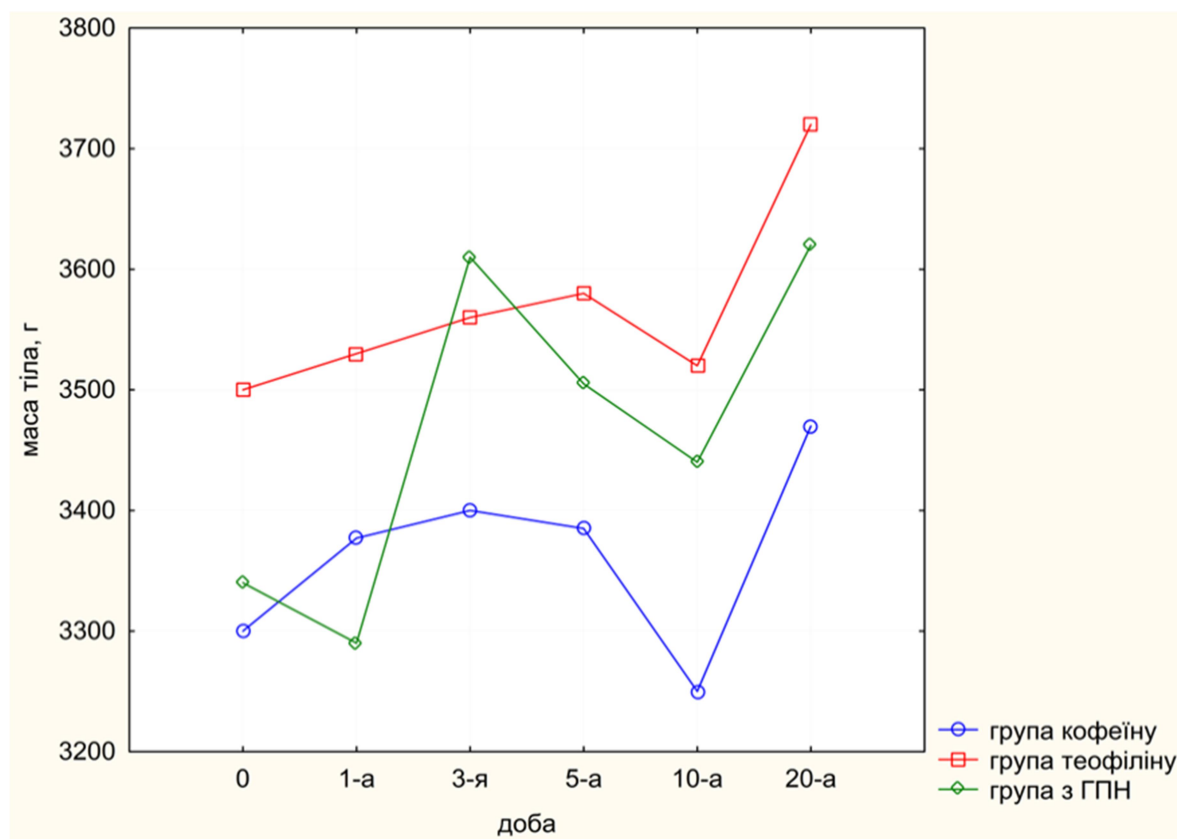


Рисунок 6.1 – Динаміка маси тіла пацієнтів протягом дослідження.

Отже, досліджуючи динаміку маси тіла у новонароджених з ГПЕ слід зауважити, що всі пацієнти схильні до позитивного щодобового балансу через гіперперфузію нирок та капілярний витік. Однак, період адаптації у групах складає близько 5 діб з відновленням початкової маси до 10 доби життя. Серед немовлят, стан яких ускладнюється гострим пошкодженням нирок, розвивається стійка гіпергідратація, яка клінічно проявляється генералізованим набряковим синдромом та позитивним балансом маси тіла.

6.4 Призначення діуретиків

Сучасні дослідження демонструють суперечливі результати ефективності та безпеки застосування фуросеміду у новонароджених.

Основним показанням до призначення діуретику у нашому дослідженні були генералізовані набряки у пацієнтів зі збереженим темпом діурезу та за умови стабільних показників центральної гемодинаміки.

Препарат призначали не раніше 3 доби від народження, що найчастіше співпадало із піковим збільшенням маси тіла немовлят.

Дозування препарату здійснювали із розрахунку 1 мг/кг/дозу (максимально 2 мг/кг/дозу) лише внутрішньовенно кожні 12 годин відповідно до Neofax® 2010.

Загалом, фуросемід застосували у 26,00 % (n = 13) пацієнтів дослідження рівнозначно для обох груп: 16,00 % (n = 8) немовлят при використанні кофеїну цитрату потребували додаткового введення фуросеміду та 10,00 % (n = 5) – при терапії теофіліном, $p = 0,4728$; $U = 275,00$.

Більшість пацієнтів отримували короткі курси або однократну стимуляцію фуросемідом. Середня тривалість введення діуретику для групи кофеїну цитрату склала 2,00 (1,00; 2,50) доби. У групі теофіліну препарат вводили протягом 1,00 (1,00; 3,00) доби, $p \geq 0,0500$. Одне введення фуросеміду здійснили у 12,00 % новонароджених (n = 6,00), максимальна тривалість терапії діуретиками склала 4 доби для 4,00 % пацієнтів (n = 2).

Середня доза введеного препарату склала 6,00 мг (2,00; 9,50) для групи кофеїну цитрату та 18,00 мг (3,00; 18,00) для групи теофіліну, дані зіставні, $p = 0,2416$; $U = 11,50$.

В цілому, гостре пошкодження нирок розвинулося у 5,00 (10,00 %) новонароджених, серед яких 80,00 % (n = 4) потребували призначення фуросеміду.

6.5 Застосування альбуміну у пацієнтів з ризиком ГПН

Критичні стани у новонароджених індукують гіпоальбумінемію як наслідок підвищення капілярного виходу сироваткового альбуміну в інтерстицій, розвиток альбумінурії та клінічно презентують набряковим синдромом, позитивним балансом рідини і маси тіла відповідно, на тлі достатнього темпу діурезу.

Аналіз вмісту альбуміну в сироватці крові не виявив суттєвої різниці між групами дослідження на першу добу, показник склав 30,21 (28,27; 32,19) г/л у групі кофеїну та 31,22 (28,95; 33,44) г/л для групи теофіліну, що відповідає референтним значенням норми для новонароджених, $p = 0,4492$; $U = 273,00$.

На 3 добу спостереження рівень альбуміну сироватки крові дорівнював 28,81 (27,23; 30,58) г/л серед пацієнтів групи кофеїну, що достовірно нижче від вихідного рівню, $p = 0,0450$; $T = 88,00$. Подібну закономірність відмічено і в групі теофіліну, показник знизився від початкового рівню до 29,80 (26,30; 31,50) г/л, різниця вірогідна, $p = 0,0480$; $T = 89,00$.

Враховуючи зниження рівню альбуміну в сироватці крові ≤ 30 г/л, патологічну прибавку маси тіла (адміністрування парентеральної рідини здійснювали відповідно до стандартних рекомендацій для доношених новонароджених та з урахуванням функції нирок), генералізований набряковий синдром, у гемодинамічно стабільних пацієнтів зі збереженим темпом діурезу проведено корекцію гіпоальбумінемії. Загалом замісну трансфузію екзогенного альбуміну здійснили 1 раз на 3 добу життя у 16,00 % ($n = 4,00$) новонароджених групи кофеїну та 20,00 % ($n = 5,00$) групи теофіліну, отримані результати рівнозначні, $p = 0,8159$; $U = 300,00$. Побічних ефектів під час та після введення альбуміну не спостерігалось.

Контроль рівню сироваткового альбуміну виконали на 5 добу спостереження. Виявили підвищення та нормалізацію показників альбуміну - 30,04 (28,25; 32,30) г/л у групі кофеїну та 31,15 (28,01; 32,97) г/л у групі теофіліну відповідно, дані збіжні, $p = 0,4971$; $U=277,00$ (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Білкові фракції крові новонароджених

Показник, одиниці вимірювання	Група кофеїну (n = 25)	Група теофіліну (n = 25)	p	U
1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л, 1-а доба	46,23 (43,75; 49,27)	46,34 (41,31; 52,09)	0,8996	305,50
Загальний білок, г/л, 3-я доба	43,88 (41,52; 46,95)	44,23 (42,15; 47,54)	0,9381	308,00

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л, 5-а доба	47,02 (44,04; 49,37)	48,34 (44,87; 50,85)	0,3177	260,50
Альбумін, г/л, 1-а доба	30,21 (28,27; 32,19)	31,22 (28,95; 33,44)	0,4492	273,00
Альбумін, г/л, 3-я доба	28,81 (27,23; 30,58)	29,80 (26,30; 31,50)	0,6837	291,00
Альбумін, г/л, 5-а доба	30,04 (28,25; 32,30)	31,15 (28,01; 32,97)	0,4971	277,00

Резюме

Загалом, новонароджені з ГІЕ помірного або важкого ступеню схильні до розвитку гіперперфузії внаслідок підвищеного капілярного витоку, що супроводжується позитивним балансом маси тіла, зниженням рівню альбуміну та розвитком набряків. Інтенсивна терапія цієї когорти пацієнтів вимагає точного адміністрування парентеральної рідини, замісної терапії альбуміном та додаткового введення фуросеміду у гемодинамічно стабільних пацієнтів на тлі достатнього темпу діурезу ($> 0,5$ мл/кг/год за 6 годин).

Результати розділу опубліковано в тезах [225].

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛКСАНТИНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

7.1 Ефективність профілактичного застосування метилксантинів у новонароджених після асфіксії

Застосування кофеїну цитрату у групі новонароджених із перинатальною асфіксією запобігає прогресуванню пошкодження нирок, про що свідчить істотне зниження рівню сироваткового креатиніну від базового значення 91,21 (72,14; 102,26) мкмоль/л до 71,11 (56,98; 92,12) мкмоль/л, $p = 0,0119$; $T = 69,00$. Лабораторне визначення цистатину С підтверджує отримані результати, вміст біомаркеру в плазмі крові суттєво знижується від 2,56 (2,29; 2,70) нг/мл до 2,26 (2,10; 2,49) нг/мл під впливом проведеної терапії, $p = 0,0052$; $T = 40,50$. Відповідно до змін рівню креатиніну та цистатину С підвищується швидкість клубочкової фільтрації в нирках, різниця значуща, $p < 0,0500$. Застосування кофеїну цитрату асоціюється із підтриманням адекватного темпу погодинного діурезу (табл. 7.1)

Таблиця 7.1 – Динаміка показників до та після застосування кофеїну цитрату

Показник, одиниці вимірювання	1-а доба	5-а доба	p	T
1	2	3	4	5
Креатинін, мкмоль/л	91,21 (72,14; 102,26)	71,11 (56,98; 92,12)	0,0119	69,00
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73м ²	22,42 (17,85; 25,27)	25,67 (20,12; 32,01)	0,0087	65,00

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
Цистатин С, нг/мл	2,56 (2,29; 2,70)	2,26 (2,10; 2,49)	0,0052	40,50
ШКФ за цистатином С, мл/хв/1,73м ²	29,52 (28,04; 32,69)	33,16 (30,23; 35,43)	0,0030	35,00
Темп діурезу, мл/кг/год	2,20 (1,50; 3,00)	2,40 (1,80; 3,10)	0,3094	151,00

Профілактичне введення теофіліну немовлятам згідно показань KDIGO (2012) не впливає на вміст креатиніну в сироватці крові, його вихідний рівень складає 76,60 (63,52; 92,38) мкмоль/л та не змінюється протягом дослідження – 68,88 (58,46; 79,84) мкмоль/л на 5 добу, дані рівнозначні, $p = 0,0827$; $T = 98,00$. Аналізуючи вміст цистатину С, виявлено статистично достовірну динаміку до зниження маркеру від 2,37 (2,16; 2,54) нг/мл до 2,29 (1,98; 2,48) нг/мл внаслідок терапії теофіліном, $p = 0,0309$; $T = 60,00$. Даний тип метилксантину сприяє покращенню процесу фільтрації в нирках, на що вказує суттєве підвищення ШКФ розрахованої як за креатиніном, так і за рівнем цистатину С, та підтриманню об'єму сечовипускання на достатньому рівні (табл. 7.2).

Таблиця 7.2 – Динаміка показників до та після застосування теофіліну

Показник, одиниці вимірювання	1-а доба	5-а доба	p	T
1	2	3	4	5
SCr, мкмоль/л	76,60 (63,52; 92,38)	68,88 (58,46; 79,84)	0,0827	98,00
ШКФ за SCr, мл/хв/1,73м ²	25,49 (22,53; 31,04)	28,17 (23,78; 34,44)	0,0450	88,00

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4	5
Cys C, нг/мл	2,37 (2,16; 2,54)	2,29 (1,98; 2,48)	0,0309	60,00
ШКФ за Cys C, мл/хв/1,73м ²	31,66 (29,68; 34,51)	32,71 (30,35; 37,43)	0,0221	56,00
Темп діурезу, мл/кг/год	3,20 (2,50; 3,80)	2,70 (2,00; 3,20)	0,2970	113,50

Тип метилксантину не впливає на тривалість проведення ШВЛ, середні показники склали 5,95 (5,35; 6,88) діб при застосуванні кофеїну цитрату та 5,85 (4,75; 6,80) діб при терапії теофіліном, $p = 0,7373$; $U = 274,00$. Однак, при ускладненні загального стану пошкодженням нирок, суттєво збільшується потреба в пролонгованій механічній вентиляції до 8,51 (8,24; 8,56) днів проти 5,83 (4,82; 6,55) діб у новонароджених з інтактною функцією нирок, $p = 0,0073$; $U = 29,00$.

Середня тривалість перебування у ВАІТН також не відрізняється і відповідає 12,00 (9,00; 15,00) ліжко-дням в групі кофеїну цитрату та 12,00 (10,00; 14,00) ліжко-дням в групі теофіліну, результати ідентичні, $p = 0,6766$; $U = 290,50$. Розвиток ренальної дисфункції сприяє подовженню лікування у ВАІТН до 16,00 (15,00; 16,00) ліжко-днів проти 11,00 (9,00; 14,00) днів у немовлят з ГІЕ без ГПН, різниця статистично значуща, $p = 0,0199$; $U = 40,00$.

Групи дослідження суттєво не відрізнялися за тривалістю перебування у стаціонарі, середній показник склав 25,00 (21,00; 36,00) діб в групі кофеїну та 22,00 (20,00; 28,00) доби в групі теофіліну, $p = 0,2859$; $U = 257,00$. Період стаціонарного лікування критично хворих новонароджених із ГПН та без цього ускладнення в цілому не відрізнявся, $p > 0,0500$.

Застосування метилксантинів не впливає на летальність в обох групах дослідження (табл. 7.3).

Таблиця 7.3 – Результати лікування в групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Група кофеїну (n = 25)	Група теофіліну (n = 25)	p	U
Тривалість ШВЛ, дні	5,95 (5,35; 6,88)	5,85 (4,75; 6,80)	0,7373	274,00
Тривалість перебування у ВАІТН, ліжко-дні	12,00 (9,00; 15,00)	12,00 (10,00; 14,00)	0,6766	290,50
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	25,00 (21,00; 36,00)	22,00 (20,00; 28,00)	0,2859	257,00
Летальність	0	0	1,0000	312,50

Отже, отримані результати лікування у групах тяжкохворих новонароджених із асфіксією при терапії кофеїном цитратом або теофіліном, загалом, вказують на їх ефективність щодо попередження та лікування гострого пошкодження нирок у даній когорти пацієнтів. Призначення терапії метилксантинами у комбінації з терапевтичним охолодженням сприяє зниженню рівня креатиніну та цистатину С, підвищенню швидкості клубочкової фільтрації та темпу діурезу.

7.2 Несприятливі наслідки терапії метилксантинами

Отримані результати дослідження вказують, в цілому, на ефективність застосування препаратів похідних метилксантинів для запобігання розвитку та терапії ГПН у доношених новонароджених на тлі помірної або важкої ГІЕ.

У нашому дослідженні раннє призначення новонародженим кофеїну цитрату виявило рівнозначну ефективність, у порівнянні з теофіліном, щодо зниження частоти розвитку II та III стадій ГПН за KDIGO, хороший профіль безпеки препарату.

До несприятливих наслідків, притаманних метилксантинам, відносять тахікардію, аритмію, зниження артеріального тиску, блювання, шлунково-кишкові

кровотечі, гематурію або альбумінурію. Існує обмежена кількість наукових публікацій щодо впливу цих препаратів або ЛГ на частоту побічних ефектів.

Отримані результати нашого дослідження демонструють статистично значущий вищий ризик виникнення непатологічного жовчного блювання серед групи новонароджених, у яких застосовували теофілін (RR 0.35 (95 % CI 0.1782-0.6875; $p = 0.0010$)). Дане ускладнення виявили у 28,00 % немовлят при введенні кофеїну цитрату. Застосування теофіліну асоціювалось із виникненням непатологічного жовчного блювання у 80,00 % пацієнтів, що повторювалося ≥ 2 разів на добу та потребувало призначення симптоматичної терапії, різниця статистично значуща, $p = 0,0017$; $U = 150,00$.

Патологічний стан новонароджених ускладнювався шлунково-кишковими кровотечами у 4,00 % дітей групи кофеїну та 8,00 % теофіліну, дані зіставні, $p = 0,8159$; $U = 300,00$. Пацієнтам призначали гемостатичну терапію: транексамову кислоту, етамзилат, трансфузію плазми.

Побічні ефекти у вигляді порушень серцевого ритму, епізодів неконтрольованої тахікардії та гематурії не виявили (табл. 8.3).

Таблиця 8.3 – Несприятливі наслідки при терапії метилксантинами у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Група кофеїну (n = 25)	Група теофіліну (n = 25)	p	U
1	2	3	4	5
ЧСС, уд/хв, 1 доба	109,00 (100,00; 132,00)	123,00 (115,00; 131,00)	0,0478	210,00
ЧСС, уд/хв, 2 доба	115,00 (112,00; 122,00)	128,00 (112,00; 147,00)	0,0952	226,00
ЧСС, уд/хв, 3 доба	113,00 (105,00; 118,00)	126,00 (107,00; 132,00)	0,0560	213,50

Продовження таблиці 8.3

1	2	3	4	5
Непатологічне жовчне блювання	7,00 (28,00 %)	20,00 (80,00 %)	0,0017	150,00
Шлунково-кишкова кровотеча	1,00 (4,00 %)	2,00 (8,00 %)	0,8159	300,00
Порушення серцевого ритму	0	0	1,0000	312,50

Резюме

Загалом, можна зробити висновок, що тип метилксантину має вплив на виникнення такого ускладнення як непатологічне жовчне блювання. Застосування кофеїну цитрату для зниження частоти розвитку ГПН у доношених новонароджених із ГІЕ, підданих терапевтичному охолодженню може стати пріоритетним щодо теофіліну, зважаючи на кращий профіль безпеки цього препарату. Проте необхідні подальші широкомасштабні дослідження для визначення ранніх та віддалених наслідків терапії метилксантинами.

Результати даного розділу опубліковано в наступних працях [226-229].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досягненнями сучасної неонатології та інтенсивної терапії є істотне покращення показників виживання серед критично хворих новонароджених, проте резидуальні рівні смертності та захворюваності залишаються досить значущими.

Гостре пошкодження нирок у новонароджених, госпіталізованих до ВІТН на сьогодні є досить серйозним захворюванням, що досліджується клініцистами та науковцями, однак залишається недостатньо вивченим, як в Україні, так і в усьому світі [1-5, 21-27, 62-67].

Існують різні етіологічні фактори ниркової дисфункції, але найчастіше - це перинатальна асфіксія. Ренальна система є однією з найбільш уразливих щодо впливу гіпоксії. Частота розвитку ГПН при перинатальній асфіксії складає близько 65–70% [6-9, 83-84, 88].

Найважливішим наслідком асфіксії при народженні та її суттєвою ознакою є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Близько мільйона неонатальних смертей у всьому світі щороку пов'язані з ГПЕ від пологових ускладнень [9, 14-15, 17, 20, 69, 127, 216].

Єдиний ефективний метод для зниження неонатальної смертності та неврологічного дефіциту – забезпечення нейропротекції за допомогою лікувальної гіпотермії, при цьому стійкий рівень смертності та інвалідності становить близько 16–30 % [6, 10, 15-20, 43, 48-50, 55, 57, 60].

Незважаючи на високий показник захворюваності та смертності від ГПН, існують істотні обмеження методів діагностики, профілактики та лікування цього захворювання.

Традиційна діагностика ренальної дисфункції базується на підвищенні рівню креатиніну в сироватці крові на тлі зниження темпу погодинного діурезу. Проте, як визначення рівню креатиніну, так і зменшення об'єму сечовипускання мають свої недоліки та не є патогномонічними маркерами для діагностики специфічного

неонатального пошкодження нирок. Профілактичне однократне використання теофіліну у всіх немовлят з асфіксією при народженні, які мають великий ризик розвитку ГПН, рекомендовано міжнародним керівництвом KDIGO (2012) в перші 6 постнатальних годин, однак без оголошення конкретної дози препарату [38, 194].

В основі лікування гострого пошкодження нирок застосовується замісна ниркова терапія: діаліз та трансплантація [34, 63, 159, 165-166, 173, 175-177].

Таким чином, удосконалення ранньої діагностики та оптимізація способу лікування гострого пошкодженням нирок у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією шляхом вивчення нових можливостей застосування препаратів групи метилксантинів, є перспективним напрямком наукового пошуку з проблеми неонатальної інтенсивної терапії.

Відповідно до мети дослідження та для вирішення поставлених завдань з листопада 2019 року до лютого 2022 року на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «ЗОКДЛ» ЗОР здійснено обстеження 50 доношених новонароджених з клініко-лабораторними ознаками помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, підданих терапевтичному охолодженню. Методом випадкового вибору пацієнтів розділили на 2 групи по 25 немовлят. У новонароджених однієї групи застосовували стандартну терапію теофіліном (Еуфілін-Дарниця[®]), дозування призначали 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 6 годин протягом перших 3 діб життя. Для учасників дослідження іншої групи превентивно застосовували кофеїну цитрат (Реуона[®]) у дозі навантаження 10 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 12 годин в першу добу життя, та в дозі підтримання 5 мг/кг з інтервалом 12 годин на 2 та 3 добу. Введення метилксантинів в обох групах здійснювали в перші 6 постнатальних годин.

Терміні гестації пацієнтів відповідав 40,00 (38,00; 41,00) тижнів, а маса тіла при народженні склала 3,38 (3,09; 3,65) кг: мінімальна – 2,50 кг, максимальна – 4,57 кг.

Розподіл за статтю новонароджених здійснено рівнозначно між групами дослідження – 16,00 (64,00 %) хлопців та 9,00 (36,00 %) дівчат у групі кофеїну,

серед новонароджених групи теофіліну – 13,00 (52,00 %) та 12,00 (48,00 %) відповідно.

Шляхом спонтанних вагінальних пологів народилося 50,00 % немовлят, у 3,00 (6,00 %), з яких застосовано вакуум-екстрактор та у 1,00 (2,00 %) щипці, інші 50,00 % – кесарів розтин.

Загальний стан немовлят та потребу в реанімаційних заходах визначено на першій хвилині після народження за критеріями шкали Апгар, отримана досить низька середня оцінка – 4,00 (3,00; 6,00) бали, ≤ 5 балів мали 68,75 % новонароджених. Враховуючи критичний стан немовлят, 14,00 % проведений непрямий масаж серця, інтубація трахеї в пологовій залі здійснена у 54,00 %. На 5-ту хвилину загальний стан немовлят залишався тяжким, ≤ 5 балів мали 36,00 % пацієнтів, середній показник склав 4,00 (3,00; 5,00) балів. Оцінка за шкалою Апгар на 10-тій хвилині життя наявна для 26,00 % новонароджених, 10,00 % з яких мали ≤ 5 балів. Пологи поза закладами охорони здоров'я відбулися для 4,00 % немовлят. Цим пацієнтам в термінальних станах надано невідкладну допомогу, переведено на ШВЛ та доставлено до лікарні швидкою медичною допомогою.

Клінічна оцінка неонатальної енцефалопатії здійснена у всіх новонароджених за шкалою Thompson. Критеріям помірної ГІЕ із середньою оцінкою 13,00 (12,00; 13,50) балів відповідав стан 72,00 % пацієнтів дослідження, у інших 28,00 % новонароджених – 17,00 (16,00; 18,00) балів та важка ГІЕ. Розподіл учасників дослідження за ступенем неонатальної енцефалопатії здійснено рівнозначно для обох груп, середнє значення в групі кофеїну складає 14,00 (13,00; 17,00) балів та 13,00 (12,00; 14,00) балів в групі теофіліну, $p = 0,0860$; $U = 223,50$.

Загалом, сукупність перерахованих факторів та станів сприяла розвитку клінічних ознак помірної або важкої ГІЕ у всіх пацієнтів дослідження та спонукала до початку проведення лікувальної гіпотермії і профілактичного застосування метилксантинів, враховуючи високий ризик розвитку ГПН.

Лабораторна діагностика неонатальної енцефалопатії включала визначення рівню ЛДГ в плазмі крові. Відмічено, що у пацієнтів із помірною стадією ГІЕ показник, визначений в першу добу, складає 1027,25 (837,10; 1382,70) Од/л та

суттєво знижується з третьої доби до 832,65 (749,10; 1382,70) Од/л, у 5 день вимірюється на рівні 757,90 (659,00; 947,30) Од/л, $p < 0,0500$. Новонароджені із важкою стадією ГПЕ мають ідентичний вихідний показник ЛДГ – 1286,40 (913,10; 1486,00) Од/л, однак рівень не змінюється до 3 дня, лише з 5 доби дослідження відмічено зниження до 713,40 (323,50; 891,60) Од/л, $p < 0,0500$.

Інструментальна діагностика стану церебральної гемодинаміки здійснена за допомогою сонографічного дослідження. Загалом у 66,00 % пацієнтів візуалізовано ознаки ішемії та набряку головного мозку на момент госпіталізації до ВАІТН. За даними транскраніальної ультразвукової доплерографії виявлено церебральну гіперперфузії на першу добу. Середні показники пікової систолічної швидкості склали 26,25 (18,66; 30,43) см/с в групі кофеїну та збільшилися до 45,86 (34,31; 62,17) см/с на 5 добу дослідження, $p = 0,0166$; $T = 4,00$. Відповідна закономірність простежується і в групі теofilіну – 23,84 (16,49; 29,71) см/с на початку дослідження та 39,57 (32,61; 45,65) см/с на момент завершення, $p < 0,0500$.

Відсутня суттєва різниця в показниках діастолічної швидкості церебрального кровотоку у новонароджених – 7,49 (4,24; 10,76) см/с для групи кофеїну та 5,58 (2,90; 8,95) для групи теofilіну на 1 добу, 10,87 (8,41; 19,93) см/с і 9,64 (6,09; 15,14) см/с на 5 добу, $p > 0,0500$.

Провівши розрахунок індексу судинного опору RI, виявлено, що показник не змінювався протягом дослідження в обох групах і склав 0,72 (0,59; 0,84) для пацієнтів групи кофеїну та 0,76 (0,66; 0,83) для новонароджених із групи теofilіну в 1 добу, на 5 добу – 0,72 (0,68; 0,74) та 0,74 (0,67; 0,80) відповідно, $p > 0,0500$.

Доведено, що низький RI ($\leq 0,55$) асоціюється із несприятливим неврологічним прогнозом (церебральний параліч, затримка розвитку, втрата слуху до 18 місяців або смерть внаслідок асфіксії) для близько 84 % новонароджених із ГПЕ, не підданих терапевтичному охолодженню.

Серед немовлят із помірною або важкою ГПЕ, яким проводиться ЛГ, RI $\leq 0,55$ на 2 добу від народження свідчить про негативний прогноз у 60 % пацієнтів.

Аналізуючи отримані результати виявлено, що динамічні вимірювання швидкостей церебрального кровотоку свідчать про розвиток гіперперфузії мозку у

новонароджених внаслідок охолодження тіла. Розрахований на їх основі RI Пурсело не змінюється під час ЛГ та після зігрівання і відповідає значенню $> 0,55$, що свідчить про збереження цереброваскулярної ауторегуляції, однак, не слугує предиктором несприятливих наслідків під час проведення терапевтичного охолодження. Тому вкрай важливими для управління церебральною гемодинамікою є безперервний NIRS та aEEG-моніторинг у трендових режимах.

Безперервний NIRS-моніторинг оксигенації тканини мозку в перші 24 години виявив середній рівень CrSO_2 61,30 % (57,00; 72,60) у групі кофеїну та 64,60 % (58,00; 72,10) у групі теофіліну, $p = 0,6483$; $U = 288,50$. В наступні 48 годин спостерігали істотне підвищення середнього показнику регіонарної церебральної сатурації до 73,10 % (66,30; 76,10) у першій групі, $p = 0,0001$; $T = 18,50$. Відповідна закономірність простежується і другій групі, показник складає 71,00 % (67,50; 76,00), $p = 0,0001$; $T = 14,00$. На момент завершення фази зігрівання рівень CrSO_2 досягає пікового значення 74,60 % (70,50; 78,40) від вихідного при застосуванні кофеїну цитрату та 75,30 % (70,80; 77,80) при використанні теофіліну, $p < 0,0500$. За рівнем фракційної екстракції кисню тканиною мозку групи не відрізнялися, при застосуванні кофеїну показник CrFTOE склав 0,3252 % (0,2640; 0,3867) на першу добу та істотно знизився до 0,2204 % (0,1885; 0,2763) після завершення зігрівання, $p = 0,0008$; $T = 16,00$. Ідентична закономірність спостерігається і в групі теофіліну: 0,3082 % (0,2469; 0,3677) та 0,2306 % (0,2143; 0,2604) відповідно, $p = 0,0001$; $T = 18,00$.

Отже, тип метилксантину не впливає на зміну показників регіонарної оксигенації мозкової тканини, проте стабілізація гемодинамічних розладів та поступове зігрівання тіла новонароджених сприяє істотному покращенню церебральної перфузії.

Оцінку системної гемодинаміки здійснювали за визначенням наступних показників: SpO_2 , ЧСС, АТ та ПТ. Рівень насичення капілярної крові киснем у обох групах не відрізнявся і склав $\geq 95,00$ % протягом дослідження, $p > 0,0500$.

Застосування кофеїну цитрату в першу добу відрізнялося нижчою ЧСС у новонароджених – 109,00 (100,00; 132,00) уд/хв, на відміну від немовлят, які

отримували теофілін, показник склав 123,00 (115,00; 131,00) уд/хв, $p = 0,0478$; $U = 210,00$. Слід зазначити, що незважаючи на відмінність за цією ознакою, рівень ЧСС в обох групах седованих пацієнтів відповідав фізіологічній нормі. На 2, 3 та 5 добу не виявлено різниці за ЧСС у немовлят залежно від введення типу метилксантину.

Показники САТ визначені на рівні 54,00 (46,00; 59,00) мм.рт.ст. у групі кофеїну та 56,67 (51,33; 64,67) мм.рт.ст. у групі теофіліну в першу добу, дані тотожні, $p = 0,3517$; $U = 264,00$. Пульсовий тиск не відрізнявся у групах, показник склав 25,00 (21,00; 30,00) мм.рт.ст. для групи кофеїну та 27,00 (24,00; 32,00) мм.рт.ст. для групи теофіліну, $p = 0,2143$; $U = 248,00$. Всі новонароджені з ГІЕ, які отримували лікування гіпотермією для стабілізації гемодинамічного статусу потребували призначення вазоактивних препаратів. Оптимізацію центральної гемодинаміки розпочинали із введення розчину кристалоїдів. Для підтримання адекватної церебральної перфузії застосовували дофамін у середній дозі 7,50 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв для обох груп, $p = 0,6980$; $U = 292,00$. Втім, стабілізація гемодинамічних порушень досягнута лише у 8,00 % пацієнтів; 18,00 % додатково потребували підвищення дози дофаміну, а решта –16,00 % комбінації вазопресорних препаратів. У 58,00 % новонароджених використовували керовану гіпертензію задля збереження адекватної перфузії мозку.

На 2 добу дослідження рівні САТ та ПТ не відрізнялися між групами дослідження, $p \geq 0,0500$. Цільових показників досягнуто підвищенням дози дофаміну до 10 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв у групі кофеїну і 10,00 (7,50; 10,00) мкг/кг/хв серед пацієнтів групи теофіліну та поєднаним застосуванням інших вазопресорів у 34,00 % пацієнтів, дані зіставні, $p = 0,8310$; $U = 301,00$.

В періоді завершення охолодження через 72 години для підтримання гемодинаміки застосовували дофамін в середній дозі 10,00 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв серед немовлят групи кофеїну та 7,5 (5,00; 10,00) мкг/кг/хв для новонароджених групи теофіліну, $p = 0,7196$; $U = 293,50$. Введення інших вазопресорів додатково застосовували у 20,00 % учасників дослідження. За рівнем САТ відмінностей не знайдено: 60,00 (54,67; 67,00) мм.рт.ст. та 63,33 (56,00; 70,67) мм.рт.ст. у групі кофеїну та теофіліну відповідно, $p = 0,2143$; $U = 248,00$. ПТ склав 33,00 (24,00;

39,00) мм.рт.ст. для першої групи та 33,00 (29,00; 41,00) мм.рт.ст. у другій групі, $p \geq 0,0500$.

Середня тривалість введення вазоактивних препаратів склала 4,00 дні для новонароджених обох груп, $p = 0,7784$; $U = 297,50$. Рівні САТ та ПТ на 5 добу дослідження ідентичні для обох груп: 58,00 (53,67; 67,67) мм.рт.ст. та 60,67 (57,00; 69,67) мм.рт.ст.; 32,00 (27,00; 35,00) мм.рт.ст. та 33,00 (30,00; 34,00) мм.рт.ст. відповідно, $p \geq 0,0500$.

Менеджмент інфузійної терапії включав ретельне титрування рідини, вазоактивних препаратів та дотації електролітів.

Середньодобовий об'єм споживання рідини в першу добу та склав 60,00 (50,00; 60,00) мл/кг/добу у всіх новонароджених, $p = 0,8084$; $U = 299,50$. Інфузійна терапія на 3 добу проводилася із розрахунку 60,00 (60,00; 70,00) мл/кг/добу в групі кофеїну та 70,00 (55,00; 70,00) у групі теофіліну відповідно, враховуючи індивідуальний перебіг захворювання та функцію нирок, дані збіжні, $p = 0,8310$; $U = 301,00$. На 5 добу розрахунок добового об'єму рідини здійснили 100,00 (80,00; 100,00) мл/кг/добу при введенні кофеїну цитрату та 90,00 (80,00; 100,00) мл/кг/добу при застосуванні теофіліну, різниця невірогідна, $p = 0,7415$; $U = 295,00$.

Електролітні порушення корегували введенням калію із розрахунку 2,0 ммоль/кг/добу, натрію 4,0 ммоль/кг/добу, магнію 0,4 ммоль/кг/добу або підвищували враховуючи дефіцит.

Біохімічні показники функціонального стану сечовивідної системи включали визначення вмісту креатиніну в сечі, загального білку, калію та натрію. Рівень виділення креатиніну в сечі на першу добу був зниженим у пацієнтів із збережено функцією нирок та з ГПН, однак не відрізнявся між групами – 889,48 (635,35; 1494,33) мкмоль/л та 1475,19 (1001,92; 1645,34) мкмоль/л, $p = 0,3483$; $U = 83,00$. На 5 добу дослідження екскреція даного маркера істотно підвищується у новонароджених без ГПН до 1309,78 (821,45; 2711,05) мкмоль/л, $p = 0,0073$; $T = 280,00$. В групі немовлят із дисфункцією нирок рівень креатиніну сечі не змінюється і складає 1006,85 (846,61; 1099,36) мкмоль/л, різниця невірогідна, $p > 0,0500$. В

цілому, зниження екскреції креатиніну в сечі свідчить про порушення процесів гломерулярної фільтрації у пацієнтів із ГПН.

У всіх пацієнтів в критичних станах діагностовано протеїнурію – 0,196 (0,09; 0,52) г/л у немовлят без ГПН та 0,481 (0,39; 0,72) г/л у групі ГПН, різниця незначуща, $p = 0,0927$; $U = 60,00$. На 5 добу дослідження у пацієнтів зі збереженою функцією нирок виділення білку з сечею суттєво не змінюється і складає 0,120 (0,06; 0,33) г/л, $p = 0,1774$; $T = 389,00$. Серед новонароджених із дисфункцією нирок показник знизився від вихідного до 0,203 (0,11; 0,23) г/л, $p < 0,0500$.

Підвищена концентрація вмісту калію у сечі до 31,20 (26,90; 33,70) ммоль/л відмічається в групі пацієнтів із ГПН, порівняно з немовлятами без цього ускладнення – 12,70 (8,11; 18,10) ммоль/л, різниця статистично значуща, $p = 0,0017$; $U = 15,00$. Це порушення демонструє дисфункцію дистальних каналців нирок пацієнтів.

Порушення реабсорбції натрію у проксимальних каналцях та підвищений натрійурез виявлено у всіх тяжкохворих немовлят, показник склав 48,30 (27,40; 61,60) ммоль/л для дітей без ГПН на 1 добу та практично не відрізнявся від пацієнтів з ГПН – 63,20 (37,10; 64,80), $p = 0,4188$; $U = 87,00$. Інтенсивність екскреції Na з сечею не змінилася протягом дослідження – 39,60 (29,19; 60,50) ммоль/л у першій групі та 62,60 (52,20; 87,00) ммоль/л в другій, різниця відсутня, $p = 0,2315$; $U = 75,00$.

Отримані біохімічні показники сечі вказують на порушення функціонального стану сечовивідної системи критично хворих новонароджених у вигляді зміни процесів гломерулярної фільтрації, каналцевої секреції та реабсорбції.

Базовий рівень сироваткового креатиніну не відрізнявся між досліджуваними групами на першу добу – 91,21 (72,14; 102,26) мкмоль/л для групи кофеїну та 76,60 (63,52; 92,38) мкмоль/л для групи теофіліну, $p = 0,0682$; $U = 218,00$. Розрахована за цим маркером ШКФ була вищою у групі теофіліну – 25,49 (22,53; 31,04) мл/хв/1,73м² проти 22,42 (17,85; 25,27) мл/хв/1,73м² у групі кофеїну, різниця значуща, $p = 0,0189$; $U = 191,00$.

На 3 добу дослідження рівень SCr був вищим у пацієнтів при застосуванні кофеїну цитрату – 81,66 (66,71; 94,18) мкмоль/л, в той час як у групі теофіліну – 64,05 (48,24; 75,47) мкмоль/л, $p = 0,0104$; $U = 180,00$. ШКФ відповідно до змін креатиніну для першої групи склала 24,15 (20,34; 28,46) мл/хв/1,73м² та 30,78 (24,63; 41,63) мл/хв/1,73м² для другої групи, $p = 0,0066$; $U = 172,00$. Слід зазначити, незважаючи на статистично значущу різницю в показниках, середні значення в обох групах відповідали референтним межам фізіологічної норми.

На завершення дослідження не виявлено різниці між групами дослідження за рівнем SCr – 71,11 (56,98; 92,12) мкмоль/л у групі кофеїну та 68,88 (58,46; 79,84) мкмоль/л у групі теофіліну, $p = 0,4971$; $U = 277,00$. ШКФ також не відрізнялася між групами і відповідала 25,67 (20,12; 32,01) мл/хв/1,73м² та 28,17 (23,78; 34,44) мл/хв/1,73м² відповідно, $p = 0,2772$; $U = 256,00$.

Порівнюючи групи пацієнтів без ГПН ($n = 45$) та з цим ускладненням ($n = 5$), в 1 добу відмічено істотну різницю за рівнем SCr – 80,22 (67,98; 93,25) мкмоль/л та 116,61 (94,24; 165,80) мкмоль/л відповідно, $p = 0,0450$; $U = 50,00$. Зважаючи на те, що вищий вихідний рівень креатиніну може відображати вміст в материнському організмі, важливо аналізувати динаміку змін від початкового значення.

Протягом дослідження у новонароджених без ГПН рівень SCr істотно знижується від 80,22 (67,98; 93,25) мкмоль/л до 68,56 (56,98; 83,71) мкмоль/л на 5 добу, $p = 0,0003$; $T = 199,00$. Закономірно змінюється і ШКФ – від 23,70 (20,80; 28,16) мл/хв/1,73м² до 28,17 (23,07; 34,44) мл/хв/1,73м², різниця суттєва, $p = 0,0002$; $T = 187,00$.

Серед немовлят з ГПН рівень SCr залишається на стабільно високому рівні 160,94 (123,90; 167,78) мкмоль/л на 5 добу дослідження, $p > 0,0500$. ШКФ за креатиніном також не змінюється і складає 15,65 (12,50; 19,76) мл/хв/1,73м² на початок дослідження та 12,38 (11,12; 12,40) мл/хв/1,73м² на момент завершення, $p = 0,5002$; $T = 5,00$

Темп погодинного діурезу у новонароджених із незміненою функцією нирок протягом дослідження склав $\geq 1,3$ мл/кг/год, що, ймовірно, пов'язано із терапією

метилксантинами. У групі пацієнтів із ГПН зменшення об'єму сечовипускання $\leq 0,5$ мл/кг/год відмічено у 1 добу життя не > 6 годин.

Загалом, гостре пошкодження нирок за шкалою KDIGO (2012) розвинулося у 5 (10,00 %) пацієнтів із 50, підданих терапевтичному охолодженню з приводу помірної або важкої ГІЕ на тлі застосування метилксантинів. Стадію I виявили у 8,00 % ($n = 4$) новонароджених, II стадію – у 2,00 % ($n = 1$), у решти – 90,00 % ($n = 45$) пацієнтів не виявлено дисфункції нирок; отримані дані збіжні для обох груп, $p = 0,8159$; $U = 300,00$. Стадію III за KDIGO (2012) не діагностовано, ЗНТ не проводилася. ГПН частіше маніфестувало у новонароджених із важкою ГІЕ – 80,00 % ($n = 4$), з помірною стадією – 20,00 % ($n = 1$).

Аналізуючи зміни Cys C для першої доби дослідження отримані ідентичні показники в групі без ГПН та з пошкодженням нирок – 2,50 (2,20; 2,60) нг/мл та 2,53 (2,50; 2,70) нг/мл, $p = 0,5175$; $U = 79,50$. Втім, у немовлят без ГПН рівень Cys C прогресивно знижувався до 5-ї доби і склав 2,22 (1,98; 2,48) нг/мл, різниця достовірна, $p = 0,0002$; $T = 123,50$. Натомість у новонароджених із дисфункцією нирок вміст Cys C в плазмі крові не змінився і відповідав 2,67 (2,45; 2,70) нг/мл на 5-ту добу, $p > 0,0500$. Відповідно до змін цього маркера ШКФ підвищується у першій групі з 30,12 (29,04; 33,93) мл/хв/1,73м² до 33,64 (30,35; 37,43) мл/хв/1,73м², $p = 0,0002$; $T = 121,00$; та не змінюється у іншій групі - 29,79 (28,04; 30,12) мл/хв/1,73м² та 28,33 (28,04; 30,69) мл/хв/1,73м² відповідно, $p = 0,8927$; $T = 7,0000$.

Вивченням діагностичної цінності цистатину С як ендogenous біомаркера ГПН у неонатальній когорті пацієнтів відділення інтенсивної терапії присвячені дослідження Hidayati, E. L (2020), де встановлено порогове значення цистатину С $\geq 1,59$ мг/дл при якому досягнута висока чутливість та специфічність. Цей рівень цистатину С можна вважати засобом для проведення скринінгу ГПН у критично хворих немовлят [230].

За результатами лабораторного дослідження, серед новонароджених з ознаками ГПН відмічено підвищення рівню як креатиніну, так і цистатину С протягом перших 5 днів життя. Таким чином, суттєвих переваг методика визначення цистатину С в плазмі крові як раннього маркера ГПН у новонароджених з ГІЕ, що

дозволить швидко приймати рішення щодо зміни програми інтенсивної терапії перед стандартом не мала, до того ж, вартість її вище, ніж визначення креатиніну. Можливо, цей факт пояснюється впливом асфіксії, транзиторними станами та адаптацією нирок після народження.

Щодо швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С, розрахунок здійснювали за найпоширенішою формулою, отриманою у когорті педіатричних пацієнтів від 1 до 16 років з хронічною хворобою нирок. Проте, дане рівняння не перевірене в популяції новонароджених, а інші формули мають обмеження. Так, Treiber M. (2015) виведено нову формулу для розрахунку ШКФ за цистатином С саме у новонароджених, однак вона включає 3D-волюметрію нирок, яка зазвичай рутинно не визначається [154].

За даними NIRS-моніторингу нирок середні показники оксиметрії на першу добу для групи кофеїну дорівнювали 74,60 % (68,90; 77,00) правої нирки та 73,50 % (68,10; 79,30) лівої нирки, що співставно із даними групи теофіліну – 73,40 % (70,30) та 75,47 % (72,20; 81,60) відповідно, $p \geq 0,0500$.

Наступна доба характеризувалась збільшенням рівнів $RrSO_2$ у першій групі до 77,80 % (72,80; 80,10) правої нирки та до 77,50 % (73,40; 79,40) лівої нирки проти 77,60 % (74,83; 82,30) та 79,00 % (74,00; 85,00) другої групи, дані рівнозначні, $p \geq 0,0500$.

Завершення програми ЛГ ознаменувалося піковими показниками регіонального насичення ниркової тканини – 77,50 % (72,90; 83,40) для правої нирки і 80,20 % (79,10; 84,10) для лівої нирки у групі кофеїну; 81,30 % (77,10; 85,20) та 83,52 % (79,50; 89,10) відповідно у групі теофіліну, різниця невірогідна, $p \geq 0,0500$.

Внаслідок підвищення $RrSO_2$ пропорційно знижується фракційна тканинна екстракція кисню. Індекс RFTOE для правої нирки склав 0,2398 % (0,2260; 0,3040) на 1 добу та знизився 0,1783 % (0,1354; 0,2423) на 5 для групи кофеїну, різниця статистично значуща, $p = 0,0230$; $T = 78,00$; ліва нирка характеризується зіставними результатами: 0,2570 % (0,1970; 0,2940) та 0,1560 % (0,1200; 0,1950) відповідно, $p = 0,0005$; $T = 34,00$. В групі теофіліну отримані збіжні дані: права нирка – показник RFTOE 0,2354 % (0,1900; 0,2869) знижується до 0,1856 % (0,1200; 0,2082); ліва

нирка – 0,2229 % (0,1740; 0,2707) до 0,1570 % (0,0908; 0,1869), різниця статистично достовірна, $p < 0,0500$. В фазі охолодження виявлено підвищену екстракцію кисню нирками. Ймовірно, енергетична недостатність призводить до зниження споживання кисню пошкодженою ниркою та вищих рівнів регіонарної оксигенації.

У роботах [231-233] продемонстровано, що стандартний моніторинг гемодинаміки у ВІТН обмежується визначенням АТ, ЧСС, периферичної сатурації кисню тощо, а неінвазивне вимірювання церебральної оксигенації за допомогою NIRS сприяє ранньому виявленню патологічних станів, асоційованих із розладами системної гемодинаміки.

Під час NIRS-моніторингу нами виявлено подібні результати. Коливання показників оксиметрії відрізнялися за часовими проміжками. Зниження рівню CrSO_2 відображалось раніше, ніж RrSO_2 . Це пов'язано із тим, що нирки гірше піддаються ауторегуляції порівняно з мозком. За результатами проведеного дослідження, першочергове зниження рівню $\text{CrSO}_2 \leq 60,00$ % асоціювалось із подальшими тяжкими розладами перфузії у критично хворих пацієнтів. Зважаючи на те, що гіпоперфузія може бути предиктором розвитку ГПН, тому управління гемодинамікою здійснювали орієнтуючись не на вимірювання АТ, зміни якого відбуваються значно пізніше, а саме на показники CrSO_2 .

Літературні джерела повідомляють, що у новонароджених, яким проводилася лікувальна гіпотермія з приводу помірної або важкої ГІЕ, безперервний NIRS-моніторинг продемонстрував вищі рівні RrSO_2 у немовлят з ГПН. Підвищення $\text{RrSO}_2 > 75$ % до 24-48 годин передбачав розвиток ГПН з чутливістю 79 % і специфічністю 82 % (площа під кривою робочих характеристик приймача = 0,76), що відрізняється від результатів, отриманих у недоношених новонароджених та немовлят після оперативного втручання, і, ймовірно, вказує на інший механізм пошкодження нирок [234].

Проте, оптимальні (нормативні) показники насичення киснем ниркової тканини донині не стандартизовані та досліджуються. Це визначення продемонстровано у дослідженнях Montaldo P. (2015). Науковцями доведено, що відразу після народження оксигенація тканини нирок починається в діапазоні 40,00

% та, оскільки, SpO_2 покращується до нормального рівня протягом перших 10 хвилин життя, оксигенація ниркової тканини також підвищується до діапазону 80,00 % [235].

Вивченню ниркового кровотоку разом із Montaldo приділяв увагу Bailey S. M. (2013), ним приведені середні показник оксигенації ниркової тканини у доношених новонароджених в перші 48 год життя. Відсоток оксигенації поліпшується до 90 % і повільно зменшується, оскільки нирковий кровотік покращується та збільшується споживання кисню відповідно до очікуваної нормальної фізіології розвитку нирок. Оскільки нирки гірше піддаються регуляції, ніж мозок, отже, рівні ниркової сатурації знижуються під час охолодження (в середньому на 72 ± 9 %), що супроводжується зниженням серцевого викиду, нижчим серцевим ритмом та периферичною вазоконстрикцією під час охолодження. В період зігрівання ниркова сатурація зростає до вихідного рівня ($87 \pm 6\%$), а споживання кисню нирками зменшується у міру збільшення частоти серцевих скорочень та серцевого викиду [236].

За даними ультразвукової доплерографії басейну правої ниркової артерії не отримали суттєвих змін пікової систолічної, кінцевої діастолічної швидкості ниркового кровотоку та ренального резистивного індексу, який є показником перфузії, а отже, дає уявлення про зміни ШКФ до підвищення рівню креатиніну. RRI показник на 1 добу склав 0,76 (0,62; 0,82) у новонароджених без ГПН і 0,77 (0,69; 0,81) на 5 добу для першої групи; 0,81 (0,72; 0,94) та 0,84 (0,80; 0,86) для групи з дисфункцією нирок відповідно, $p > 0,0500$. Ймовірно, отримані результати пов'язані із особливостями ниркового кровотоку на тлі гіпотермії та терапії метилксантинами.

Аналізуючи щодобову динаміку маси тіла слід зазначити, що всі новонароджені з ГІЕ схильні до позитивного балансу через гіперперфузію нирок та капілярний витік. Період адаптації у немовлят зі збереженою функцією нирок сягає 5 діб з відновленням початкової маси до 10 доби життя. Розвиток ГПН сприяє стійкій гіпергідратації, що клінічно презентує генералізованим набряковим

синдромом та позитивним балансом маси тіла. Ці пацієнти потребують призначення діуретиків та альбуміну.

Загалом, фуросемід застосували у 26,00 % новонароджених рівнозначно для обох груп не раніше 3 доби життя. Для більшості пацієнтів – це короткі курси або однократна стимуляція. Середня тривалість введення діуретику для групи кофеїну цитрату склала 2,00 (1,00; 2,50) доби, для групи теофіліну – 1,00 (1,00; 3,00) доба, $p \geq 0,0500$. Однократне введення фуросеміду здійснили у 12,00 % немовлят. Серед пацієнтів з ГПН, 80,00 % ($n = 4$) потребували призначення фуросеміду.

Вміст альбуміну в сироватці крові на першу добу відповідав референтним значенням норми для обох груп новонароджених. На 3 добу виявлено суттєву гіпоальбумінемію – 28,81 (27,23; 30,58) г/л у першій групі 29,80 (26,30; 31,50) г/л у другій, $p < 0,0500$. Замісну трансфузію альбуміну здійснили рівнозначно у 16,00 % новонароджених групи кофеїну та 20,00 % групи теофіліну, $p = 0,8159$; $U = 300,00$. На 5 добу спостереження рівень протеїну нормалізувався – 30,04 (28,25; 32,30) г/л у групі кофеїну та 31,15 (28,01; 32,97) г/л у групі теофіліну відповідно, дані збіжні, $p = 0,4971$; $U=277,00$.

Серед несприятливих ефектів метилксантинів у проведеному дослідженні виявлено вищий ризик виникнення непатологічного жовчного блювання серед групи новонароджених, у яких застосовували теофілін (RR 0.35 (95 % CI 0.1782-0.6875; $p = 0.0010$)). Ускладнення виявили у 28,00 % новонароджених при введенні кофеїну цитрату та у 80,00 % пацієнтів при застосуванні теофіліну, різниця статистично значуща, $p = 0,0017$; $U = 150,00$.

Перинатальна асфіксія сприяє порушенню мікроциркуляції та зниженню шлунково-кишкової перфузії. Клінічними проявами цього впливу є зниження харчової толерантності у новонароджених з ГІЕ, а також розвиток шлунково-кишкових кровотеч, некротичного ентероколіту, блювання та діареї.

Існує обмежена кількість наукових публікацій щодо впливу метилксантинів або ЛГ на частоту побічних ефектів. Проте, Nukui J. (2017) опублікували дослідження, в якому повідомляється, що серед пацієнтів, підданих впливу терапевтичної гіпотермії, частота непатологічного жовчного блювання складає 26 %

(RR 6.0 (95% CI 1.4; 25.4)). Усі епізоди блювання виникали під час фази охолодження, в періоді зігрівання або через 24 години після завершення програми ЛГ. Також у цьому дослідженні шляхом математичної регресії продемонстровано відсутність впливу на виникнення блювання наступних факторів: сепсис, некоректне положення назогастрального зонду, застосування опіоїдів та міорелаксантів [237].

Підсумовуючи вищесказане, застосування кофеїну цитрату для зниження частоти розвитку ГПН у доношених новонароджених із перинатальною асфіксією, що отримують лікування гіпотермією має істотні пріоритети щодо теофіліну, зважаючи на кращий профіль безпеки цього препарату, а безперервний NIRS-моніторинг у новонароджених в критичних станах є пріоритетним в управлінні гемодинамікою.

ВИСНОВКИ

Запобігання розвитку гострого пошкодження нирок консервативним шляхом є пріоритетним завданням менеджменту та тактики інтенсивної терапії доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Метилксантини демонструють ренопротекторний та діуретичний ефекти, тому є перспективними препаратами для запобігання або полегшення перебігу неонатального гострого пошкодження нирок. Широке застосування теофіліну обмежується розвитком несприятливих ефектів у вигляді аритмій, судом, шлунково-кишкових ускладнень. Невизначеною залишається оптимальна доза препарату та профіль безпеки. Тому дослідження нових можливостей використання препаратів групи метилксантинів, які підвищують клубочкову фільтрацію в нирках, запобігають прогресуванню пошкодження нирок, їх мінімальна профілактична доза, термін та кратність введення, побічні ефекти даної терапії, є сучасним перспективним напрямком наукового пошуку з цієї проблеми.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та запропоновано стратегію практичного вирішення наукового завдання щодо поліпшення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення діагностики та консервативної терапії гострого пошкодження нирок.

1. В проведеному дослідженні виявлені чинники ГІЕ: порушення постачання кисню або кровотоку у плода – 50,00 %, гострий дистрес – 62,00 % з потребою у непрямому масажі серця – 14,00 %, інтубації трахеї в пологовій залі – 54,00 %, потреба в первинній реанімації – 68,75 %. Важкість стану доведено оцінкою за шкалою Апгар ≤ 5 балів – 68,75 % немовлят на 1 хвилину, 37,50 % на 5 хвилину обстеження, 10,42 % на 10 хвилину; Thompson 11-14 балів – 72,00 %, ≥ 15 балів – 28,00 %, еквіваленти судом до 6 годин життя – 40,00%. За сукупністю показників обидві групи дослідження були репрезентативними. Отримані дані дозволили якнайшвидше розпочати програму лікувальної гіпотермії та нефропротекцію метилксантинами.

2. Застосування метилксантинів не впливає на стан мозкової гемодинаміки. Однак розвиток набряку мозку на тлі ГІЕ під час охолодження супроводжується церебральною гіперперфузією про що свідчить зниження пікової систолічної швидкості кровотоку до 26,25 (18,66; 30,43) см/с у групі кофеїну та до 23,84 (16,49; 29,71) см/с у групі теофіліну, $p > 0,0500$. Період зігрівання характеризується покращенням перфузії та підвищенням швидкісних кровотоків до 45,86 (34,31; 62,17) см/с та 39,57 (32,61; 45,65) см/с відповідно, $p < 0,0500$. Індекс резистентності складає $> 0,55$ протягом всього періоду дослідження та свідчить про збереження цереброваскулярної ауторегуляції. Терапія метилксантинами забезпечує задовільне кровопостачання в ниркових судинах. Управління системною гемодинамікою за допомогою безперервного NIRS-моніторингу є пріоритетним. Зниження показників церебральної оксигенації $\leq 60,00$ % відбувається раніше реальних. Застосування кофеїну цитрату асоціюється із нижчим показником ЧСС серед дітей – 109,00 (100,00; 132,00) уд/хв, порівняно із новонародженим, які отримували теофілін – 123,00 (115,00; 131,00) уд/хв, $p = 0,0478$; $U = 210,00$.

3. У всіх пацієнтів в критичних станах діагностовано порушення гломерулярної фільтрації (зниження екскреції креатиніну в сечі, $p > 0,0500$) протеїнурію ($p > 0,0500$), процесів реабсорбції натрію та підвищений натрійурез, схильність до позитивного балансу маси тіла, що потребує призначення альбуміну та фуросеміду. Гіпоальбумінемію виявлено в обох групах - 28,81 (27,23; 30,58) г/л та 29,80 (26,30; 31,50) г/л на 3 добу дослідження. У 16,00 % новонароджених групи кофеїну та 20,00 % групи теофіліну проведено замісну трансфузію альбуміну, $p = 0,8159$; $U = 300,00$. Призначення фуросеміду потребували 26,00 % ($n = 13$) немовлят рівнозначно для обох груп ($p = 0,4728$; $U = 275,00$).

4. Профілактичне застосування метилксантинів у новонароджених з ГІЕ помірного або важкого ступеню сприяє підтриманню темпу діурезу $\geq 1,3$ мл/кг/год незалежно від типу препарату, $p > 0,0500$. Порівняно із теофіліном, який не впливає на зміни вмісту креатиніну в сироватці крові, введення кофеїну цитрату асоціюється зі зниженням рівню SCr від вихідного 91,21 (72,14; 102,26) мкмоль/л до 71,11 (56,98; 92,12) мкмоль/л, $p = 0,0119$; $T = 69,00$. Обидва препарати із групи метилксантинів

рівнозначно відображають динаміку зниження S_{ys} S від вихідного значення під впливом проведеної терапії ($p < 0,0500$).

5. Застосування кофеїну цитрату у групі доношених новонароджених із помірною та важкою ГІЕ запобігає прогресуванню гострого пошкодження нирок та попереджує розвиток III стадії за KDIGO. Серед несприятливих наслідків терапії теофіліном виявлено у 80,00 % пацієнтів непатологічне жовчне блювання (RR 0.35 (95 % CI 0.1782-0.6875; $p = 0.0010$)) на відміну від 28,00 % при застосуванні кофеїну цитрату, $p = 0,0017$; $U = 150,00$. Отримані результати вказують на кращу ефективність та безпечність запропонованої терапії кофеїном для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок у новонароджених порівняно із теофіліном.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всі доношені новонароджені із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією потребують проведення комплексної клінічної оцінки неврологічного статусу за критеріями шкали Thompson (1997) та інструментальної оцінки біоелектричної активності мозку безперервним аЕЕГ-моніторингом для визначення ступеню церебрального пошкодження після народження та якнайшвидшого початку терапевтичного охолодження тіла.

2. Всім доношеним новонародженим із важкою стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та частині немовлят із помірною стадією неонатальної енцефалопатії, які потребують проведення системної лікувальної гіпотермії, необхідно призначати введення метилксантинів для профілактики розвитку гострого пошкодження нирок в перші 6 годин від народження на 72 години.

3. Застосування безперервного неінвазивного NIRS-моніторингу регіонарної оксигенації тканин мозку та нирок показано всім новонародженим в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії для управління гемодинамічними розладами.

4. Менеджмент інфузійної терапії повинен проводитись з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, включаючи щодобовий моніторинг маси тіла, ретельне титрування рідини та вазоактивних препаратів задля уникнення перевантаження рідиною.

5. Призначення кофеїну цитрату у комбінації з лікувальною гіпотермією є пріоритетним, оскільки має нижчу частоту побічних ефектів, порівняно із терапією теофіліном.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gadepalli, S. K., Selewski, D. T., Drongowski, R. A., & Mychaliska, G. B. (2011). Acute kidney injury in congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal life support: an insidious problem. *Journal of Pediatric Surgery*, 46(4), 630–635. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.11.031>
2. Kaur, S., Jain, S., Saha, A., Chawla, D., Parmar, V. S., Basu, S., & Kaur, J. S. (2011). Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. *Annals of Tropical Paediatrics*, 31(2), 129–134. <https://doi.org/10.1179/146532811x12925735813922>
3. Koralkar, R., Ambalavanan, N., Levitan, E. B., McGwin, G., Goldstein, S. L., & Askenazi, D. J. (2011). Acute Kidney Injury Reduces Survival in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatric Research*, 69(4), 354–358. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31820b95ca>
4. Selewski, D. T., Jordan, B. R., Askenazi, D. J., Dechert, R. E., & Sarkar, S. (2013). Acute Kidney Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. *The Journal of Pediatrics*, 162(4), 725-729.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.002>
5. Blinder, J. J., Asaro, L. A., Wypij, D., Selewski, D. T., Agus, M. S. D., Gaies, M., & Ferguson, M. a. J. (2017). Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Secondary Analysis of the Safe Pediatric Euglycemia After Cardiac Surgery Trial. *Pediatric Critical Care Medicine*, 18(7), 638–646. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001185>
6. Sarkar, S., Askenazi, D. J., Jordan, B. R., Bhagat, I., Bapuraj, J. R., Dechert, R. E., & Selewski, D. T. (2014). Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatric Research*, 75(3), 431–435. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.230>
7. Alaro, D., Bashir, A., Musoke, R. N., & Wanaiana, L. (2014). Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *African Health Sciences*, 14(3), 682–688. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i3.26>

8. Karlowicz, M. G., & Adelman, R. D. (1995). Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatric Nephrology*, 9(6), 718–722. <https://doi.org/10.1007/bf00868721>
9. Hankins, G. (2002). Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstetrics & Gynecology*, 99(5), 688–691. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01959-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01959-2)
10. Sarkar, S., Barks, J. D., Bhagat, I., & Donn, S. M. (2009). Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *Journal of Perinatology*, 29(8), 558–563. <https://doi.org/10.1038/jp.2009.37>
11. Polglase, G. R., Ong, T., & Hillman, N. H. (2016). Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 43(3), 469–483. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.006>
12. Kirkley, M. J., Boohaker, L., Griffin, R., Soranno, D. E., Gien, J., Askenazi, D. J., & Gist, K. M. (2019). Acute kidney injury in neonatal encephalopathy: an evaluation of the AWAKEN database. *Pediatric Nephrology*, 34(1), 169–176. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4068-2>
13. Bozkurt, O., & Yucesoy, E. (2021). Acute Kidney Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia Receiving Therapeutic Hypothermia. *American Journal of Perinatology*, 38(09), 922–929. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701024>
14. Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R. W., Tarnow-Mordi, W., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *The Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003311.pub3>
15. Shankaran, S., Pappas, A., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Yolton, K., Gustafson, K. E., Leach, T. M., Green, C., Bara, R., Huitema, C. M. P., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Das, A., Hammond, J., Peralta-Carcelen, M., Evans, P., Heyne, R. J., Wilson-Costello, D. E., . . . Higgins, R. D. (2012). Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 366(22), 2085–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066>

16. Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J. A., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M. I., Linsell, L., Omar, O., Thoresen, M., Tusor, N., Whitelaw, A., & Edwards, A. M. (2014). Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, *371*(2), 140–149. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1315788>
17. Laptook, A. R., Shankaran, S., Tyson, J., Munoz, B., Bell, E. F., Goldberg, R., Parikh, N. A., Ambalavanan, N., Pedroza, C., Pappas, A., Das, A., Chaudhary, A. S., Ehrenkranz, R., Hensman, A. M., Van Meurs, K. P., Chalak, L. F., Khan, A. M., Hamrick, S. E. G., Sokol, G. M., . . . Higgins, R. D. (2017). Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA*, *318*(16), 1550. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14972>
18. Van Wincoop, M., De Bijl-Marcus, K. A., Lilien, M. R., Van Den Hoogen, A., & Groenendaal, F. (2021). Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *16*(2), e0247403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247403>
19. Grossmann, K. R., Bárány, P., Blennow, M., & Chromek, M. (2022). Acute kidney injury in infants with hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy: An observational population-based study. *Acta Paediatrica*, *111*(1), 86–92. <https://doi.org/10.1111/apa.16078>
20. Michniewicz, B., Saad, S. R. A., Karbowski, L. M., Gadzinowski, J., Szymankiewicz, M., & Szpecht, D. (2021). Organ Complications of Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Before Therapeutic Hypothermia. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, *11*(1), 58–63. <https://doi.org/10.1089/ther.2020.0035>
21. Wong, J. H., Selewski, D. T., Yu, S., Leopold, K. E., Roberts, K. H., Donohue, J. E., Ohye, R. G., Charpie, J. R., Goldberg, C. S., & DeWitt, A. G. (2016). Severe Acute Kidney Injury Following Stage 1 Norwood Palliation. *Pediatric Critical Care Medicine*, *17*(7), 615–623. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000734>
22. Madsen, N. L., Goldstein, S. L., Frøslev, T., Christiansen, C. F., & Olsen, M. T. (2017). Cardiac surgery in patients with congenital heart disease is associated with

acute kidney injury and the risk of chronic kidney disease. *Kidney International*, 92(3), 751–756. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.021>

23. Wu, Y. C., Hua, X., Yang, G., Xiang, B., & Jiang, X. (2020). Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in neonates after surgical procedures. *Pediatric Nephrology*, 35(7), 1341–1346. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04532-4>

24. Garg, P. M., Britt, A. B., Ansari, A. S., Sobisek, S., Block, D. K., Paschal, J. L., Ojeda, N. B., Askenazi, D. J., & Sanderson, K. R. (2021). Severe acute kidney injury in neonates with necrotizing enterocolitis: risk factors and outcomes. *Pediatric Research*, 90(3), 642–649. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01320-6>

25. Fleming, G. M., Sahay, R. D., Zappitelli, M., King, E., Askenazi, D. J., Bridges, B., Paden, M. L., Selewski, D. T., & Cooper, D. A. (2016). The Incidence of Acute Kidney Injury and Its Effect on Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Outcomes. *Pediatric Critical Care Medicine*, 17(12), 1157–1169. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000970>

26. Charlton, J. R., Boohaker, L., Askenazi, D. J., Brophy, P. D., D'Angio, C. T., Fuloria, M., Gien, J., Griffin, R., Hingorani, S., Ingraham, S. E., Mian, A., Ohls, R. K., Rastogi, S., Rhee, C. J., Revenis, M., Sarkar, S., Smith, A., Starr, M. C., & Kent, A. L. (2019). Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(2), 184–195. <https://doi.org/10.2215/cjn.03670318>

27. Charlton, J. R., Boohaker, L., Askenazi, D., Brophy, P. D., Fuloria, M., Gien, J., Griffin, R., Hingorani, S., Ingraham, S., Mian, A., Ohls, R. K., Rastogi, S., Rhee, C. J., Revenis, M., Sarkar, S., Starr, M., & Kent, A. L. (2019). Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. *Pediatric Research*, 85(3), 339–348. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0255-x>

28. Gist, K. M., Selewski, D. T., Brinton, J. T., Menon, S., Goldstein, S. L., & Basu, R. K. (2020). Assessment of the Independent and Synergistic Effects of Fluid Overload and Acute Kidney Injury on Outcomes of Critically Ill Children*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 21(2), 170–177. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002107>

29. Flori, H. R., Church, G. D., Liu, K. D., Gildengorin, G., & Matthay, M. A. (2011). Positive Fluid Balance Is Associated with Higher Mortality and Prolonged

Mechanical Ventilation in Pediatric Patients with Acute Lung Injury. *Critical Care Research and Practice*, 2011, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2011/854142>

30. Van Asperen, Y., Brand, P. L. P., & Bekhof, J. (2012). Reliability of the fluid balance in neonates. *Acta Paediatrica*, 101(5), 479–483. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02591.x>

31. Hassinger, A., Wald, E. L., & Goodman, D. M. (2014). Early Postoperative Fluid Overload Precedes Acute Kidney Injury and Is Associated With Higher Morbidity in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(2), 131–138. <https://doi.org/10.1097/pcc.000000000000043>

32. Mah, K., Hao, S., Sutherland, S. M., Kwiatkowski, D. J., Axelrod, D. A., Almond, C. S., Krawczeski, C. D., & Shin, A. (2018). Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery. *Pediatric Nephrology*, 33(3), 511–520. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3818-x>

33. Selewski, D. T., Akcan-Arikan, A., Bonachea, E. M., Gist, K. M., Goldstein, S. L., Hanna, M., Joseph, C., Mahan, J. D., Nada, A., Nathan, A. T., Sedor, J. R., Staples, A., Wintermark, P., Boohaker, L., Griffin, R., Askenazi, D. J., Guillet, R., & Collaborative, U. N. (2019). The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatric Research*, 85(1), 79–85. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0183-9>

34. Gorga, S. M., Sahay, R. D., Askenazi, D. J., Bridges, B., Cooper, D. A., Paden, M. L., Zappitelli, M., Gist, K. M., Gien, J., Basu, R. K., Jetton, J. G., Murphy, H. J., King, E., Fleming, G. M., & Selewski, D. T. (2020). Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy: a multicenter retrospective cohort study. *Pediatric Nephrology*, 35(5), 871–882. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04468-4>

35. Selewski, D. T., Gist, K. M., Nathan, A. T., Goldstein, S. L., Boohaker, L., Akcan-Arikan, A., Bonachea, E. M., Hanna, M., Joseph, C., Mahan, J. D., Mammen, C., Nada, A., Sedor, J. R., Staples, A., Wintermark, P., Griffin, R., Askenazi, D. J., Guillet, R., & Collaborative, U. N. (2020). The impact of fluid balance on outcomes in premature

neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatric Research*, 87(3), 550–557.
<https://doi.org/10.1038/s41390-019-0579-1>

36. Wasung, M., Chawla, L. S., & Madero, M. (2015). Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*, 438, 350–357.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>

37. Harer, M. W., & Chock, V. Y. (2020). Renal Tissue Oxygenation Monitoring—An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. *Frontiers in Pediatrics*, 8:241. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00241>

38. Kellum, J. A., & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17(1), 204.
<https://doi.org/10.1186/cc11454>

39. Carmody, J. B., Harer, M. W., Denotti, A., Swanson, J. R., & Charlton, J. R. (2016). Caffeine Exposure and Risk of Acute Kidney Injury in a Retrospective Cohort of Very Low Birth Weight Neonates. *The Journal of Pediatrics*, 172, 63-68.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.051>

40. Organization, W. H. (2015). *World Health Statistics 2015*. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/170250>

41. Vardell, E. (2020). Global Health Observatory Data Repository. *Medical Reference Services Quarterly*, 39(1), 67–74.
<https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1693231>

42. Sugiura-Ogasawara, M., Ebara, T., Yamada, Y., Shoji, N., Matsuki, T., Kano, H., Kurihara, T., Omori, T., Tomizawa, M., Miyata, M., Kamijima, M., & Saitoh, S. (2018). Adverse pregnancy and perinatal outcome in patients with recurrent pregnancy loss: Multiple imputation analyses with propensity score adjustment applied to a large-scale birth cohort of the Japan Environment and Children's Study. *American Journal of Reproductive Immunology*, e13072. <https://doi.org/10.1111/aji.13072>

43. Hakobyan, M., Dijkman, K. P., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., Steiner, K., Van Straaten, H. L. M., Swarte, R., Ter Horst, H. J., Zecic, A., Zonnenberg, I. A., & Groenendaal, F. (2019). Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal

- Asphyxia and Early-Onset Sepsis. *Neonatology*, 115(2), 127–133. <https://doi.org/10.1159/000493358>
44. Odd, D., Heep, A., Luyt, K., & Draycott, T. (2017). Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. *Journal of Neonatal-perinatal Medicine*, 10(4), 347–353. <https://doi.org/10.3233/npm-16152>
45. Kapaya, H., Williams, R., Elton, G., & Anumba, D. O. C. (2018). Can Obstetric Risk Factors Predict Fetal Acidaemia at Birth? A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Pregnancy*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/2195965>
46. Viaroli, F., Cheung, P., O'Reilly, M., Polglase, G. R., Pichler, G., & Schmölzer, G. M. (2018). Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. *Frontiers in Pediatrics*, 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00290>
47. Enweronu-Laryea, C., Andoh, H. D., Frimpong-Barfi, A., & Asenso-Boadi, F. (2018). Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana. *PLOS ONE*, 13(10), e0204410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204410>
48. Наказ МОЗ України від 28.03.2014р. №225 (2014). Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>
49. Cornette, L. (2012). Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753900>
50. Groenendaal, F., Casaer, A., Dijkman, K. P., Gavilanes, A. W., De Haan, T. R., Ter Horst, H. J., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., Van Straaten, H. L., Steiner, K., Swarte, R. M., Zecic, A., & Zonnenberg, I. A. (2013). Introduction of Hypothermia for Neonates with Perinatal Asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology*, 104(1), 15–21. <https://doi.org/10.1159/000348823>
51. Polglase, G. R., Ong, T., & Hillman, N. H. (2016b). Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 43(3), 469–483. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.006>

52. Giannakis, S., Ruhfus, M., Rüdiger, M., & Sabir, H. (2020). Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany. *Acta Paediatrica*, *109*(1), 200–201. <https://doi.org/10.1111/apa.14979>
53. Organization, W. H. (2013). *World Health Statistics 2013*. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564588>
54. Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28613533.
55. Kim, J. Y., Kim, N., Lee, J., & Yenari, M. A. (2017). Hypothermia Identifies Dynamin as a Potential Therapeutic Target in Experimental Stroke. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, *7*(3), 171–177. <https://doi.org/10.1089/ther.2017.0005>
56. Kebaya, L. M. N., Kiruja, J., Maina, M., Kimani, S. W., Kerubo, C., McArthur, A., Munn, Z., & Ayieko, P. (2018). Basic newborn resuscitation guidelines for healthcare providers in Maragua District Hospital. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2017-003403>
57. Pinto, A. M., Singhvi, D. P., Montaldo, P., Lally, P. J., Mendoza, J., Manerkar, S., Shankaran, S., & Thayyil, S. (2018). Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Archives of Disease in Childhood-fetal and Neonatal Edition*, *103*(4), F388–F390. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313320>
58. Alsaleem, M., Saadeh, L., Elbersen, V., & Kumar, V. (2019). Subcutaneous fat necrosis, a rare but serious side effect of hypoxic-ischemic encephalopathy and whole-body hypothermia. *Journal of Perinatal Medicine*, *47*(9), 986–990. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0172>
59. Riley, C., Spies, L. A., Prater, L. S., & Garner, S. L. (2019). Improving Neonatal Outcomes Through Global Professional Development. *Advances in Neonatal Care*. <https://doi.org/10.1097/anc.0000000000000550>
60. Róka, A., Vásárhelyi, B., Bodrogi, E., Machay, T., & Szabó, M. (2007). Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in

asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatrica*, 96(8), 1118–1121. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00361.x>

61. Diederer, C., Van Bel, F., & Groenendaal, F. (2018). Complications During Therapeutic Hypothermia After Perinatal Asphyxia: A Comparison with Trial Data. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 8(4), 211–215. <https://doi.org/10.1089/ther.2017.0046>

62. Aggarwal, A. G., Kumar, P., Chowdhary, G., Majumdar, S., & Narang, A. (2005). Evaluation of Renal Functions in Asphyxiated Newborns. *Journal of Tropical Pediatrics*, 51(5), 295–299. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi017>

63. De Melo Bezerra, C. T., Cunha, L. C., & Libório, A. B. (2013). Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(4), 901–909. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs604>

64. Durkan, A. M., & Alexander, R. T. (2011). Acute Kidney Injury Post Neonatal Asphyxia. *The Journal of Pediatrics*, 158(2), e29–e33. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.010>

65. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, Chishti AS, Woroniecki R, Mammen C, Swanson JR, Sridhar S, Wong CS, Kupferman JC, Griffin RL, Askenazi DJ; Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Nov;1(3):184-194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X. PMID: 29732396; PMCID: PMC5933049.

66. Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betrán, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., Rubens, C. E., Menon, R., & Van Look, P. F. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38. <https://doi.org/10.2471/blt.08.062554>

67. Drukker, A., & Guignard, J. (2002). Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Current Opinion in Pediatrics*, 14(2), 175–182. <https://doi.org/10.1097/00008480-200204000-00006>

68. Nour, I., Elmaghraby, R., Shehata, R., El-Refaey, A., Aldomiaty, H., A, M., Shouman, B., & Nasef, N. (2020). Selective head cooling and acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Neonatal-perinatal Medicine*, *13*(1), 21–30. <https://doi.org/10.3233/npm-180200>
69. Peliowski-Davidovich, A. (2012). Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health*, *17*(1), 41–43. <https://doi.org/10.1093/pch/17.1.41>
70. Gulczyńska, E., Gadzinowski, J., Kesiak, M., Sobolewska, B., Caputa, J., Maczko, A., Walas, W., Cedrowska-Adamus, W., & Talar, T. (2019). Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling — comparison of short term outcomes. *Ginekologia Polska*, *90*(7), 403–410. <https://doi.org/10.5603/gp.2019.0069>
71. Filler, G., Kirpalani, A., & Urquhart, B. L. (2015). Handling of Drugs in Children with Abnormal Renal Function-. In *Springer eBooks* (pp. 1–28). https://doi.org/10.1007/978-3-642-27843-3_83-1
72. Harrison, M. R., Golbus, M. S., Filly, R. A., Nakayama, D. K., Callen, P. W., De Lorimier, A. A., & Hricak, H. (1982). Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *Journal of Pediatric Surgery*, *17*(6), 728–742. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(82\)80437-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(82)80437-5)
73. Moritz, K. M., & Wintour, E. M. (1999). Functional development of the meso- and metanephros. *Pediatric Nephrology*, *13*(2), 171–178. <https://doi.org/10.1007/s004670050587>
74. Gubhaju, L., Sutherland, M. R., Horne, R. S., Medhurst, A., Kent, A. L., Ramsden, A., Moore, L., Singh, G., Hoy, W. E., & Black, M. M. (2014). Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *American Journal of Physiology-renal Physiology*, *307*(2), F149–F158. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00439.2013>
75. Straub, R. H., & Schradin, C. (2016). Chronic inflammatory systemic diseases – an evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evolution, Medicine & Public Health*, eow001. <https://doi.org/10.1093/emph/eow001>

76. Chambers, J. T., & Wingert, R. A. (2020). Advances in understanding vertebrate nephrogenesis. *Tissue Barriers*, 8(4), 1832844. <https://doi.org/10.1080/21688370.2020.1832844>
77. Rabinowitz, R., Peters, M. J., Vyas, S., Campbell, S., & Nicolaides, K. H. (1989). Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(5), 1264–1266. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90679-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90679-0)
78. Andreoli, S. (2004). Acute Renal Failure in the Newborn. *Seminars in Perinatology*, 28(2), 112–123. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2003.11.003>
79. Iacobelli, S., & Guignard, J. (2021). Maturation of glomerular filtration rate in neonates and infants: an overview. *Pediatric Nephrology*, 36(6), 1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04632-1>
80. Abitbol, C., Seeherunvong, W., Galarza, M. G., Katsoufis, C., Francoeur, D., DeFreitas, M., Edwards-Richards, A., Raj, V., Chandar, J., Duara, S., Yasin, S., & Zilleruelo, G. (2014). Neonatal Kidney Size and Function in Preterm Infants: What Is a True Estimate of Glomerular Filtration Rate? *The Journal of Pediatrics*, 164(5), 1026–1031.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.044>
81. Su, S., & Stonestreet, B. S. (2010). Core Concepts: Neonatal Glomerular Filtration Rate. *Neoreviews*, 11(12), e714–e721. <https://doi.org/10.1542/neo.11-12-e714>
82. Williams, D. L., Sreedhar, S., Mickell, J. J., & Chan, J. C. (2002). Acute Kidney Failure. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 156(9), 893. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.9.893>
83. Sutherland, S. M., Ji, J., Sheikhi, F. H., Widen, E., Tian, L., Alexander, S. R., & Ling, X. B. (2013). AKI in Hospitalized Children: Epidemiology and Clinical Associations in a National Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(10), 1661–1669. <https://doi.org/10.2215/cjn.00270113>
84. Gupta, C., Massaro, A. N., & Ray, P. E. (2016). A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Nephrology*, 31(7), 1167–1178. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3317-5>

85. Hoste, E., & Kellum, J. A. (2006). Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Current Opinion in Critical Care*, 12(6), 531–537. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e3280102af7>
86. Selewski, D. T., Charlton, J. R., Jetton, J. G., Guillet, R., Mhanna, M. J., Askenazi, D. J., & Kent, A. L. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*, 136(2), e463–e473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
87. Brierley, J., & Peters, M. J. (2008). Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics*, 122(4), 752–759. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1979>
88. Hankins, G. (2002b). Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstetrics & Gynecology*, 99(5), 688–691. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01959-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01959-2)
89. Erger, F., Bröchle, N. O., Gembruch, U., & Zerres, K. (2017). Prenatal ultrasound, genotype, and outcome in a large cohort of prenatally affected patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease and other hereditary cystic kidney diseases. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(4), 897–906. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4336-6>
90. Коробка ОВ. (2016). Гостре ураження нирок у доношених новонароджених після асфіксії та роль поліморфізму ACE, AGT2R1, eNOS генів у його розвитку. *Современная педиатрия*, 4(76), 109-112. <https://doi.org/10.15574/sp.2016.76.109>
91. Kim, S., Seo, G. H., Kim, Y. M., Han, Y. M., Park, J., Kim, G., Lee, J. M., Park, Y., Lee, B. W., Kim, E. A., Lee, P. H., & Lee, B. H. (2020). Fatal outcome of autosomal recessive polycystic kidney disease in neonates with recessive PKHD1 mutations. *Medicine* 99(19): e19528. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020113>
92. Hui-Stickle, S., Brewer, E. D., & Goldstein, S. L. (2005). Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(1), 96–101. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.028>
93. Barhight, M., Altaye, M., Gist, K. M., Isemann, B. T., Goldstein, S. L., & Akinbi, H. T. (2017). Nephrotoxic Medications and Associated Acute Kidney Injury in

Very Low Birth Weight Infants. *J Clin Nephrol Res*, 4(4): 1070.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637336>

94. Criss, C. N., Selewski, D. T., Sunkara, B., Gish, J., Hsieh, L. C., McLeod, J. S., Robertson, J. O., Matusko, N., & Gadepalli, S. K. (2018). Acute kidney injury in necrotizing enterocolitis predicts mortality. *Pediatric Nephrology*, 33(3), 503–510.
<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3809-y>

95. Murphy, H. J., Thomas, B. A., Van Wyk, B., Tierney, S., Selewski, D. T., & Jetton, J. G. (2020). Nephrotoxic medications and acute kidney injury risk factors in the neonatal intensive care unit: clinical challenges for neonatologists and nephrologists. *Pediatric Nephrology*, 35(11), 2077–2088. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04350-3>

96. Schreuder, M. F., Bueters, R. R., Huigen, M. C. D. G., Russel, F. G. M., Masereeuw, R., & Van Den Heuvel, L. P. (2011). Effect of Drugs on Renal Development. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 212–217.
<https://doi.org/10.2215/cjn.04740510>

97. Slater, M., Gruneir, A., Rochon, P. A., Howard, A. W., Koren, G., & Parshuram, C. S. (2017). Identifying High-Risk Medications Associated with Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Pharmacoepidemiologic Evaluation. *Pediatric Drugs*, 19(1), 59–67. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0205-1>

98. Stoops, C., Stone, S. B., Evans, E., Dill, L., Henderson, T., Griffin, R., Goldstein, S. L., Coghill, C. H., & Askenazi, D. J. (2019). Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Pediatrics*, 215, 223-228.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.046>

99. Davis, E., Peck, J. D., Thompson, D. R., Wild, R. A., & Langlois, P. H. (2010). Maternal diabetes and renal agenesis/dysgenesis. *Birth Defects Research*, 88(9), 722–727. <https://doi.org/10.1002/bdra.20702>

100. De Castro, I., Easterling, T. R., Flynn, J. T., & Jefferson, J. A. (2017). Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney International*, 91(6), 1464–1472. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.019>

101. Bateman, B. T., Bansil, P., Hernandez-Diaz, S., Mhyre, J. M., Callaghan, W. M., & Kuklina, E. V. (2012). Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(2), 134.e1-134.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.878>
102. Hunter, E. S., Kotch, L. E., Cefalo, R. C., & Sadler, T. W. (1995). Effects of Cocaine Administration during Early Organogenesis on Prenatal Development and Postnatal Growth in Mice. *Fundamental and Applied Toxicology*. <https://doi.org/10.1006/faat.1995.1158>
103. Mao, C., Wu, J., Xiao, D., Lv, J., Ding, Y., Xu, Z., & Zhang, L. (2009). The effect of fetal and neonatal nicotine exposure on renal development of AT1 and AT2 receptors. *Reproductive Toxicology*, 27(2), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.012>
104. Gray, S., Cullen-McEwen, L. A., Bertram, J. F., & Moritz, K. M. (2012). Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(9), 807–813. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05597.x>
105. Epstein, M. John P. Merrill. (2009). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(1), 2–8. <https://doi.org/10.2215/cjn.04830908>
106. Bellomo, R., Lippi, G., Kellum, J. A., Mehta, R. L., & Palevsky, P. M. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, 8(4), R204. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
107. Akcan-Arikan, A., Zappitelli, M., Loftis, L., Washburn, K. K., Jefferson, L. S., & Goldstein, S. L. (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*, 71(10), 1028–1035. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
108. Iacob, M., Munteanu, M., & Brumariu, O. (2011). [Considerations based on the etiology of acute renal failure in children (study on 110 cases)]. *PubMed*, 115(1), 78–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21688562>

109. Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Lippi, G., Warnock, D. G., & Levin, A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, *11*(2), R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
110. Ricci, Z., & Ronco, C. (2013). Neonatal RIFLE. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *28*(9), 2211–2214. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft074>
111. Thomas, M. G., Blaine, C., Dawnay, A., Devonald, M. a. J., Ftouh, S., Laing, C., Latchem, S., Lewington, A., Milford, D. V., & Ostermann, M. (2015). The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*, *87*(1), 62–73. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.328>
112. Sanchez-Pinto, L. N., Goldstein, S. L., Schneider, J. W., & Khemani, R. G. (2015). Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatric Critical Care Medicine*, *16*(8), 703–710. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000461>
113. Kaddourah, A., Basu, R. K., Bagshaw, S. M., & Goldstein, S. L. (2017). Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*, *376*(1), 11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611391>
114. Carmody, J. B., Swanson, J. R., Rhone, E. T., & Charlton, J. R. (2014). Recognition and Reporting of AKI in Very Low Birth Weight Infants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(12), 2036–2043. <https://doi.org/10.2215/cjn.05190514>
115. Jetton, J. G., & Askenazi, D. J. (2012). Update on acute kidney injury in the neonate. *Current Opinion in Pediatrics*, *24*(2), 191–196. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32834f62d5>
116. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T., & Levey, A. S. (2006). Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *The New England Journal of Medicine*, *354*(23), 2473–2483. <https://doi.org/10.1056/nejmra054415>
117. Auron, A., & Mhanna, M. J. (2006). Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. *Journal of Perinatology*, *26*(12), 755–760. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211604>

118. De Melo Bezerra, C. T., Cunha, L. C., & Libório, A. B. (2013b). Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(4), 901–909. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs604>
119. Askenazi, D. J., Saeidi, B., Koralkar, R., Ambalavanan, N., & Griffin, R. (2016). Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*, 31(5), 843–851. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3258-4>
120. Gallini, F., Maggio, L., Romagnoli, C., Marrocco, G., & Tortorolo, G. G. B. (2000). Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatric Nephrology*, 15(1–2), 119–124. <https://doi.org/10.1007/s004670000356>
121. Kandasamy, Y., Rudd, D., & Smith, R. J. E. (2017). The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. *Journal of Neonatal-perinatal Medicine*. <https://doi.org/10.3233/npm-171719>
122. Schwartz, G. J., Brion, L. P., & Spitzer, A. (1987). The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 34(3), 571–590. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36251-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36251-4)
123. Schwartz, G. J., Muñoz, A., Schneider, M., Mak, R. H., Kaskel, F. J., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(3), 629–637. <https://doi.org/10.1681/asn.2008030287>
124. Zappitelli, M., Ambalavanan, N., Askenazi, D. J., Moxey-Mims, M., Kimmel, P. L., Star, R. A., Abitbol, C., Brophy, P. D., Hidalgo, G., Hanna, M., Morgan, C., Raju, T. N., Ray, P. E., Reyes-Bou, Z., Roushdi, A., & Goldstein, S. L. (2017). Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatric Research*, 82(4), 569–573. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.136>
125. Daga, A., Dapaah-Siakwan, F., Rajbhandari, S., Arevalo, C., & Salvador, A. (2017). Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight

Infants. *Pediatrics and Neonatology*, 58(3), 258–263.

<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.08.002>

126. Cerdá, J. (2011). Oliguria: an earlier and accurate biomarker of acute kidney injury? *Kidney International*, 80(7), 699–701. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.177>

127. Howlett, J. M., Northington, F. J., Gilmore, M., Tekes, A., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chung, S. E., Jennings, J. M., Jamrogowicz, J. L., Larson, A. C., Lehmann, C. U., Jackson, E. M., Brady, K. M., Koehler, R. C., & Lee, J. (2013). Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 74(5), 525–535. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.132>

128. Tekes, A., Poretti, A., Scheurkogel, M. M., Huisman, T. A., Howlett, J. A., Alqahtani, E., Lee, J. S. H., Parkinson, C. J., Shapiro, K., Chung, S., Jennings, J. R., Gilmore, M. S., Hogue, C. W., Martin, L., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Lee, J. S. H. (2015). Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury. *American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 188–193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4083>

129. Lee, J., Poretti, A., Perin, J., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chavez-Valdez, R., O'Connor, M. J., Reyes, M., Armstrong, J. S., Jennings, J. M., Gilmore, M., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Tekes, A. (2017). Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Developmental Neuroscience*, 39(1–4), 248–256. <https://doi.org/10.1159/000452833>

130. Carrasco, M., Perin, J., Jennings, J. M., Parkinson, C., Gilmore, M., Chavez-Valdez, R., Massaro, A. N., Koehler, R. C., Northington, F. J., Tekes, A., & Lee, J. (2018). Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology*, 82, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>

131. Lalan, S., & Warady, B. A. (2015). Discrepancies in the normative neonatal blood pressure reference ranges. *Blood Pressure Monitoring*, 20(4), 171–177. <https://doi.org/10.1097/mbp.000000000000116>

132. Rabe, H., Bhatt-Mehta, V., Bremner, S., Ahluwalia, A., Mcfarlane, R., Baygani, S. K., Batton, B., Klein, A., Ergenekon, E., Koplowitz, L. P., Dempsey, E. M., Apele-Freimane, D., Iwami, H., & Dionne, J. M. (2021). Antenatal and perinatal factors influencing neonatal blood pressure: a systematic review. *Journal of Perinatology*, *41*(9), 2317–2329. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01169-5>

133. Mintzer, J., & Moore, J. E. (2019). Regional tissue oxygenation monitoring in the neonatal intensive care unit: evidence for clinical strategies and future directions. *Pediatric Research*, *86*(3), 296–304. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0466-9>

134. Harer, M. W., & Chock, V. Y. (2020b). Renal Tissue Oxygenation Monitoring—An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. *Frontiers in Pediatrics*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00241>

135. Lemmers, P. M. A., Benders, M. J., D'Ascenzo, R., Zethof, J., Alderliesten, T., Kersbergen, K. J., Išgum, I., De Vries, L. S., Groenendaal, F., & Van Bel, F. (2016). Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics*, *137*(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3090>

136. Bonsante, F., Ramful, D., Biquet, C., Samperiz, S., Daniel, S., Gouyon, J., & Iacobelli, S. (2019). Low Renal Oxygen Saturation at Near-Infrared Spectroscopy on the First Day of Life Is Associated with Developing Acute Kidney Injury in Very Preterm Infants. *Neonatology*, *115*(3), 198–204. <https://doi.org/10.1159/000494462>

137. Hazle, M. A., Gajarski, R. J., Aiyagari, R., Yu, S., Abraham, A., Donohue, J. E., & Blatt, N. B. (2013). Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *146*(4), 861-867.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.012>

138. Dorum, B. A., Özkan, H., Cetinkaya, M., & Köksal, N. (2021). Regional oxygen saturation and acute kidney injury in premature infants. *Pediatrics International*, *63*(3), 290–294. <https://doi.org/10.1111/ped.14377>

139. Pinti, P., Siddiqui, M. M., Levy, A., Jones, E. Y., & Tachtsidis, I. (2021). An analysis framework for the integration of broadband NIRS and EEG to assess

neurovascular and neurometabolic coupling. *Scientific Reports*, 11(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-83420-9>

140. Chiarelli, A. M., Zappasodi, F., Di Pompeo, F., & Merla, A. (2017). Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review. *Neurophotonics*, 4(04), 1.
<https://doi.org/10.1117/1.nph.4.4.041411>

141. Selewski, D. T., Cornell, T. T., Heung, M., Troost, J. P., Ehrmann, B. J., Lombel, R. M., Blatt, N. B., Luckritz, K. E., Hieber, S., Gajarski, R. J., Kershaw, D. B., Shanley, T. P., & Gipson, D. S. (2014). Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Medicine*, 40(10), 1481–1488. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3391-8>

142. Jetton, J. G., Guillet, R., Askenazi, D. J., Dill, L., Jacobs, J., Kent, A. L., Selewski, D. T., Abitbol, C., Kaskel, F. J., Mhanna, M. J., Ambalavanan, N., & Charlton, J. R. (2016). Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics*, 4.
<https://doi.org/10.3389/fped.2016.00068>

143. Nakashima, T., Inoue, H., Fujiyoshi, J., & Matsumoto, N. (2016). Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatric Nephrology*, 31(6), 983–989. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3309-x>

144. Yang, Y., Li, S., Pan, J., Li, J., Zhou, X., Cheng, R., & Chen, X. (2018). Reference values for serum cystatin C in very low-birthweight infants: From two centres of China. *Journal of Paediatrics and Child Health*. <https://doi.org/10.1111/jpc.13732>

145. Mian, A., Askenazi, D. J., & Mhanna, M. J. (2016). Therapeutic Options for Neonatal Acute Kidney Injury (AKI). *Current Treatment Options in Pediatrics*, 2(2), 69–81. <https://doi.org/10.1007/s40746-016-0048-6>

146. Oliveira, F. J., De Barros, E. G., & Magalhães, J. A. (2002). Biochemical profile of amniotic fluid for the assessment of fetal and renal development. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35(2), 215–222.
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000200010>

147. Basu, R. K., & Wheeler, D. S. (2011). Approaches to the Management of Acute Kidney Injury in Children. *Recent Patents on Biomarkers*, 1(1), 49-59. <https://doi.org/10.2174/2210309011101010049>
148. Chowdhary, V., Vajpeyajula, R., Jain, M., Maqsood, S., Raina, R., Kumar, D., & Mhanna, M. J. (2018). Comparison of different definitions of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(1), 117–125. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1430-9>
149. Yang, Y., Li, S., Pan, J., Li, J., Zhou, X., Cheng, R., & Chen, X. (2018b). Reference values for serum cystatin C in very low-birthweight infants: From two centres of China. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54(3), 284-288. <https://doi.org/10.1111/jpc.13732>
150. Renganathan, A., Warner, B. B., Tarr, P. I., & Dharnidharka, V. R. (2021). The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth—a worldwide systematic review. *Pediatric Nephrology*, 36(7), 1709–1718. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04543-1>
151. Cataldi, L., Mussap, M., Bertelli, L., Ruzzante, N., Fanos, V., & Lippi, G. (1999). Cystatin C in Healthy Women at Term Pregnancy and in their Infant Newborns: Relationship Between Maternal and Neonatal Serum Levels and Reference Values. *American Journal of Perinatology*, 16(06), 287–295. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993874>
152. Acar, Ö., Uluocak, N., Ziyilan, O., Kalelioğlu, İ., Yüksel, A., & Ander, H. (2009). Is Cystatin C a Promising Parameter to Determine Postnatal Outcome of Prenatally Diagnosed Infravesical Obstruction? *The Journal of Urology*, 182(4), 1542–1547. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.052>
153. Armangil, D., Yurdakök, M., Canpolat, F. E., Korkmaz, A., Yigit, S., & Tekinalp, G. (2008). Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatric Nephrology*, 23(11), 2081-2083. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0867-1>

154. Treiber, M., Balon, B. P., & Gorenjak, M. (2015). A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. *Pediatric Nephrology*, *30*(8), 1297–1305. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-3029-7>
155. Nakashima, T., Inoue, H., Fujiyoshi, J., & Matsumoto, N. (2016b). Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatric Nephrology*, *31*(6), 983–989. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3309-x>
156. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A. E., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J., & Devarajan, P. (2003). Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(10), 2534–2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>
157. Devarajan, P. (2008). Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, *2*(4), 387–398. <https://doi.org/10.1517/17530059.2.4.387>
158. Devarajan, P. (2010b). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomarkers in Medicine*, *4*(2), 265–280. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.12>
159. McGalliard, R., McWilliam, S. J., Maguire, S., Jones, C., Jennings, R., Siner, S., Newland, P., Peak, M., Chesters, C., Jeffers, G., Broughton, C. M., McColl, L., Lane, S. W., Paulus, S., Cunliffe, N. A., Baines, P., & Carrol, E. D. (2020). Identifying critically ill children at high risk of acute kidney injury and renal replacement therapy. *PLOS ONE*, *15*(10), e0240360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240360>
160. Honore, P. M., Joannes-Boyau, O., & Boer, W. (2007). The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intensive Care Medicine*, *33*(11), 1866–1868. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0766-0>
161. Tanigasalam, V., Bhat, V., Adhisivam, B., & Sridhar, M. G. (2015). Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal asphyxia? – a randomized controlled trial. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 1–4. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1094785>

162. Stojanovic, V., Barišić, N., Vuckovic, N., Doronjski, A., & Antić, A. (2015). Urinary kidney injury molecule-1 rapid test predicts acute kidney injury in extremely low-birth-weight neonates. *Pediatric Research*, 78(4), 430–435. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.125>
163. Chen, J., Sun, Y., Wang, S., Dai, X., Kang, Z., Bai, Z., Li, X., Wang, J., & Li, Y. (2020). The effectiveness of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in predicting acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatric Research*, 87(6), 1052–1059. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0698-8>
164. Vidal, E., Van Stralen, K. J., Chesnaye, N. C., Bonthuis, M., Holmberg, C., Zurowska, A., Trivelli, A., Da Silva, J. a. G., Herthelius, M., Adams, B., Bjerre, A., Jankauskiene, A., Miteva, P., Emirova, K., Bayazit, A. K., Mache, C. J., Sánchez-Moreno, A., Harambat, J., Groothoff, J. W., . . . Backmån, L. (2017). Infants Requiring Maintenance Dialysis: Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(5), 617–625. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.09.024>
165. Pokrajac, D., Hadzimuratovic, A., Mustajbegovic-Pripoljac, A., Misanovic, V., Anic, D., & Uzicanin, S. (2022). The Causes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Who Needs Renal Replacement Therapy. *Medicinski Arhiv*, 76(2), 90. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.90-95>
166. Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I. K. T., Bouman, C. S. C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Straaten, H. M. O., Lippi, G., & Kellum, J. A. (2007). Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. *Intensive Care Medicine*, 33(9), 1563–1570. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0754-4>
167. Palevsky, P. M., Zhang, J., O'Connor, T. Z., Chertow, G. M., Crowley, S. T., Choudhury, D., Finkel, K. W., Kellum, J. A., Paganini, E. P., Schein, R. M. H., Smith, M. A., Swanson, K. M., Thompson, B. J., Rovin, B. H., Watnick, S., Star, R. A., Peduzzi, P., Young, E. D., Fissel, R., . . . Eggers, P. C. F. (2008). Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*, 359(1), 7–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802639>

168. Kavaz, A., Özçakar, Z. B., Kendirli, T., Öztürk, B. A., Ekim, M., & Yalçınkaya, F. (2012). Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatrica*, *101*(3), e126–e129. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02526.x>
169. Chowdhary, V., Vajpeyajula, R., Jain, M., Maqsood, S., Raina, R., Kumar, D., & Mhanna, M. J. (2018b). Comparison of different definitions of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. *Clinical and Experimental Nephrology*, *22*(1), 117–125. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1430-9>
170. Stojanovic, V., Bukarica, S., Antić, J. A., & Doronjski, A. (2017). Peritoneal Dialysis in Very Low Birth Weight Neonates. *Peritoneal Dialysis International*, *37*(4), 389–396. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00039>
171. Arcinue, R., Kantak, A., & Elkhwad, M. (2015b). Acute kidney injury in ELBW infants (< 750 grams) and its associated risk factors. *Journal of Neonatal-perinatal Medicine*, *8*(4), 349–357. <https://doi.org/10.3233/npm-15915022>
172. Bonilla-Felix, M. (2013). Peritoneal Dialysis in the Pediatric Intensive Care Unit Setting: Techniques, Quantitations and Outcomes. *Blood Purification*, *35*(1–3), 77–80. <https://doi.org/10.1159/000345186>
173. Spector, B., & Misurac, J. (2019). Renal Replacement Therapy in Neonates. *Neoreviews*, *20*(12), e697–e710. <https://doi.org/10.1542/neo.20-12-e697>
174. Cullis, B., AbdelRaheem, M., Abrahams, G., Balbi, A. L., Cruz, D. N., Frishberg, Y., Koch, V. H., McCulloch, M., Numanoglu, A., Nourse, P., Pecoits-Filho, R., Ponce, D., Warady, B. A., Yeates, K., & Finkelstein, F. O. (2014). Peritoneal Dialysis for Acute Kidney Injury. *Peritoneal Dialysis International*, *34*(5), 494–517. <https://doi.org/10.3747/pdi.2013.00222>
175. Kaddourah, A., & Goldstein, S. L. (2014). Renal Replacement Therapy in Neonates. *Clinics in Perinatology*, *41*(3), 517–527. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.05.003>
176. Munshi, R., Lee-Son, K., Hackbarth, R., Quigley, R., Sutherland, S. M., Echeverri, J. E., & Goldstein, S. L. (2020). Clinical evaluation of the Prismaflex™ HF 20 set and Prismaflex™ system 7.10 for acute continuous kidney replacement therapy

(CKRT) in children. *Pediatric Nephrology*, 35(12), 2345–2352.
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04664-7>

177. Modem, V., Thompson, M., Gollhofer, D., Dhar, A., & Quigley, R. (2014). Timing of Continuous Renal Replacement Therapy and Mortality in Critically Ill Children*. *Critical Care Medicine*, 42(4), 943–953.
<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000039>

178. Uchino, S., Doig, G. S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I. K. T., Bouman, C. S. C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Lippi, G., & Kellum, J. A. (2004). Diuretics and mortality in acute renal failure*. *Critical Care Medicine*, 32(8), 1669–1677. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000132892.51063.2f>

179. Guignard, J., & Iacobelli, S. (2021). Use of diuretics in the neonatal period. *Pediatric Nephrology*, 36(9), 2687–2695. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04921-3>

180. Ponto, L. L. B., & Schoenwald, R. D. (1990). Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part II). *PubMed*, 18(6), 460–471.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199018060-00003>

181. Gouyon, B., Martin-Mons, S., Iacobelli, S., Razafimahefa, H., Kermorvant-Duchemin, E., Brat, R., Caeymaex, L., Couringa, Y., Alexandre, C., Lafon, C., Ramful, D., Bonsante, F., Binson, G., Flamein, F., Moussy-Durandy, A., Santini, D., Mazeiras, G., Girard, O., Desbruyeres, C., . . . Gouyon, J. (2019). Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017-2018). An inventory for future research. *PLOS ONE*, 14(9), e0222667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667>

182. Oliveros, M., Pham, J. T., John, E., Resheidat, A., & Bhat, R. B. (2011). The use of bumetanide for oliguric acute renal failure in preterm infants*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 12(2), 210–214. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181e912a7>

183. Ho, K., & Sheridan, D. C. (2006). Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*, 333(7565), 420.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38902.605347.7c>

184. Van Der Voort, P. H. J., Boerma, E. C., Koopmans, M., Zandberg, M., De Ruiten, J., Gerritsen, R. T., Egbers, P. H., Kingma, W. P., & Kuiper, M. A. (2009). Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in

critically ill patients: A double blind randomized controlled trial*. *Critical Care Medicine*, 37(2), 533–538. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318195424d>

185. Lombardi, R., Ferreiro, A., & Servetto, C. (2003). Renal Function After Cardiac Surgery: Adverse Effect of Furosemide. *Renal Failure*, 25(5), 775–786. <https://doi.org/10.1081/jdi-120024293>

186. Cantarovich, F., Rangoonwala, B., Lorenz, H., Verho, M., & Esnault, V. L. (2004). High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(3), 402–409. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(04\)00810-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(04)00810-8)

187. Borasino, S., Wall, K., Crawford, J. T., Hock, K. M., Cleveland, D. A., Rahman, F., Martin, K. D., & Alten, J. A. (2018). Furosemide Response Predicts Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19(4), 310–317. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001478>

188. Mohamed, T. H., Klamer, B., Mahan, J. D., Spencer, J. R., & Slaughter, J. L. (2021). Diuretic therapy and acute kidney injury in preterm neonates and infants. *Pediatric Nephrology*, 36(12), 3981–3991. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05132-6>

189. Yallop, K. G., Sheppard, S. V., & Smith, D. J. (2008). The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine*. *Anaesthesia*, 63(6), 576–582. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05540.x>

190. Smith, M. N. K., Best, D. S., Sheppard, S. V., & Smith, D. J. (2007). The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction*. *Anaesthesia*, 63(7), 701-704. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05408.x>

191. Pedersen, K. B., Ravn, H. B., Povlsen, J. V., Schmidt, M., Erlandsen, E. J., & Hjortdal, V. E. (2012). Failure of remote ischemic preconditioning to reduce the risk of postoperative acute kidney injury in children undergoing operation for complex congenital heart disease: A randomized single-center study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143(3), 576–583. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.044>

192. Askenazi, D. J., Heagerty, P. J., Schmicker, R. H., Brophy, P., Juul, S. E., Goldstein, S. L., Hingorani, S., Juul, S. E., Comstock, B. A., Wadhawan, R., Mayock, D. E., Courtney, S. E., Robinson, T., Ahmad, K. A., Bendel-Stenzel, E., Baserga, M., LaGamma, E. F., Downey, L. C., Rao, R., . . . Nason, J. (2021). The Impact of Erythropoietin on Short- and Long-Term Kidney-Related Outcomes in Neonates of Extremely Low Gestational Age. Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *The Journal of Pediatrics*, 232, 65-72.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.031>
193. Tamburro, R. F., Thomas, N. J., Ceneviva, G. D., Dettorre, M. D., Brummel, G. L., & Lucking, S. E. (2014). A Prospective Assessment of the Effect of Aminophylline Therapy on Urine Output and Inflammation in Critically Ill Children. *Frontiers in Pediatrics*, 2. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00059>
194. Khwaja, A. (2012). KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, 120(4), c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
195. Osswald, H., Gleiter, C. H., & Mühlbauer, B. (1995). Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. *PubMed*, 43 Suppl 1, S33-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7781203>
196. Jenik, A., Cernadas, J. M. C., Gorenstein, A. N., Ramirez, J. L., Vain, N. E., Armadans, M., & Ferraris, J. R. (2000). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effects of Prophylactic Theophylline on Renal Function in Term Neonates With Perinatal Asphyxia. *Pediatrics*, 105(4), e45. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.e45>
197. Bakr, A. F. (2005). Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia—a study in a developing country. *Pediatric Nephrology*, 20(9), 1249–1252. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1980-z>
198. Bhat, M. A., Shah, Z. A., Makhdoomi, M. S., & Mufti, M. H. (2006). Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 149(2), 180–184. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.03.053>

199. Eslami, Z., Shajari, A., Kheirandish, M., & Heidary, A. (2009). Theophylline for prevention of kidney dysfunction in neonates with severe asphyxia. *PubMed*, 3(4), 222–226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841526>
200. Raina, A., Pandita, A., Harish, R., Yachha, M., & Jamwal, A. (2016). Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatrica*, 105(10), e448–e451. <https://doi.org/10.1111/apa.13469>
201. Al-Wassia, H., Alshaikh, B., & Sauve, R. (2013). Prophylactic theophylline for the prevention of severe renal dysfunction in term and post-term neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Perinatology*, 33(4), 271–277. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.97>
202. Bellos, I., Pandita, A., & Yachha, M. (2021). Effectiveness of theophylline administration in neonates with perinatal asphyxia: a meta-analysis. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 34(18), 3080–3088. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1673722>
203. Bhatt, G. C., Gogia, P., Bitzan, M., & Das, R. R. (2019). Theophylline and aminophylline for prevention of acute kidney injury in neonates and children: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*, 104(7), 670–679. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315805>
204. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г. (2018). Інтенсивна терапія новонароджених: удосконалення підходів корекції ренальних порушень за умови перинатальної патології. *Здоров'я дитини*, 13(3), 302–310. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913>
205. Bellos, I., Iliopoulos, D., & Perrea, D. (2019). Pharmacological interventions for the prevention of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a network meta-analysis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(6), 782–791. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01706-9>
206. Chock, V. Y., Cho, S., & Frymoyer, A. (2021). Aminophylline for renal protection in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy in the era of therapeutic

hypothermia. *Pediatric Research*, 89(4), 974–980. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0999-y>

207. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P. G., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., & Tin, W. (2006). Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *The New England Journal of Medicine*, 354(20), 2112–2121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054065>

208. Harer, M. W., Askenazi, D. J., Boohaker, L. J., Carmody, J. B., Griffin, R. L., Guillet, R., Selewski, D. T., Swanson, J. R., & Charlton, J. R. (2018). Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*, 172(6), e180322. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0322>

209. Стрижак, Л., Анікін, І., Самара Ю. Сучасний погляд на діагностику та лікування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021. Т XI, № 1(39), 48–57. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.7>

210. Стрижак Л.С., Анікін І.О. Проблема гострого пошкодження нирок у новонароджених. 2019. *Тези доповідей і лекцій. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Компас анестезіолога»* (6-7 вер. 2019 р., м. Бердянськ). 48-50

211. Стрижак Л.С., Анікін І.О. Інтенсивна терапія гострого пошкодження нирок у новонароджених. 2020. *Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (20 лис. 2020 р., м. Запоріжжя). 225-226

212. Ballard, J. O., Khoury, J., Wedig, K., Wang, L., Eilers-Walsman, B. L., & Lipp, R. (1991). New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 119(3), 417–423. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82056-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82056-6)

213. Nelson, K. M., Sartwelle, T. P., & Rouse, D. J. (2016). Electronic fetal monitoring, cerebral palsy, and caesarean section: assumptions versus evidence. *BMJ*, i6405. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6405>

214. Clark, S. L., Hamilton, E. F., Garite, T. J., Timmins, A., Warrick, P. A., & Smith, S. G. (2017). The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(2), 163.e1-163.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.009>
215. Liljeström, L., Wikström, A., Ågren, J., & Jonsson, M. (2018). Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 97(5), 615–623. <https://doi.org/10.1111/aogs.13316>
216. Nelson, K. M., Bingham, P. M., Edwards, E. J., Horbar, J. D., Kenny, M., Inder, T. E., Pfister, R. M., Raju, T. N., & Soll, R. F. (2012). Antecedents of Neonatal Encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*, 130(5), 878–886. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0714>
217. Boddi, M., Sacchi, S., Lammel, R., Mohseni, R., Gastone, G., & Sernerri, N. (1996). Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *American Journal of Hypertension*, 9(5), 461–466. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(96\)00027-1](https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00027-1)
218. Hellström-Westas, L., Rosén, I., De Vries, L. S., & Greisen, G. (2006). Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *Neoreviews*, 7(2), e76–e87. <https://doi.org/10.1542/neo.7-2-e76>
219. Bernal, N. P., Hoffman, G. M., Ghanayem, N. S., & Arca, M. J. (2010). Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(6), 1306–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.110>
220. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал*, 24(5), 565-573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677>
221. Stryzhak L., & Anikin I. (2022) Serum cystatin c as a predictor of the development of acute kidney injury in newborns with hypoxic- ischemic encephalopathy submitted to therapeutic cooling. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. Vol. 12, No 4(46), 49–58. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.8>

222. Стрижак Л.С. (2023). Цистатин С як ранній предиктор гострого пошкодження нирок у новонароджених після асфіксії. *VIMCO Journal. VIMCO Journal. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, VIMCO 2022-2023* (4-7 квіт. 2023 р., м. Чернівці). 154

223. Basi, S., Pupim, L. B., Simmons, E. M., Sezer, M. T., Shyr, Y., Freedman, S., Chertow, G. M., Mehta, R. L., Paganini, E. P., Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2005). Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Renal Physiology*, 289(2), F259–F264. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00002.2005>

224. Cianciaruso, B., Bellizzi, V., Napoli, R., Saccà, L., & Kopple, J. D. (1991). Hepatic uptake and release of glucose, lactate, and amino acids in acutely uremic dogs. *Metabolism-clinical and Experimental*, 40(3), 261–269. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(91\)90107-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(91)90107-8)

225. Стрижак Л.С. (2021). Менеджмент гіпоальбумінемії в інтенсивній терапії новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та гострим пошкодженням нирок. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (18 лют. 2021 р., м. Харків), 31-32

226. Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спахі О.В. (2021). Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. *Патологія*, 18(2), 152 – 158. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.230342>

227. Стрижак Л.С. (2021). Ренопротекція метилксантинами у практиці неонатальної інтенсивної терапії. *VIMCO Journal. VIMCO Journal. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, VIMCO 2021* (6-9 квіт. 2021 р., м. Чернівці). 148

228. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2021). Метилксантини як препарати вибору у новонароджених при гострому пошкодженні нирок. *Pain, anaesthesia & intensive care*, 3(96), (21-23 вер. 2021 р., м. Київ). 104-105.

229. Стрижак Л.С. (2022). Вплив метилксантинів на ренальну дисфункцію у новонароджених в критичних станах. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (4 лют. 2022 р., м. Запоріжжя). 49-50

230. Hidayati, E. L., Utami, M. D., Rohsiswatmo, R., & Tridjaja, B. (2020). Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatric Nephrology*, 36(1), 181–186. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04668-3>

231. El-Dib, M., & Soul, J. S. (2019). Monitoring and management of brain hemodynamics and oxygenation. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 295–314). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64029-1.00014-x>

232. Vesoulis, Z. A., Mintzer, J., & Chock, V. Y. (2021). Neonatal NIRS monitoring: recommendations for data capture and review of analytics. *Journal of Perinatology*, 41(4), 675–688. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00946-6>

233. Howard, R., Li, R., Harvey-Jones, K., Verma, V., Lange, F., Boylan, G. B., Tachtsidis, I., & Mitra, S. (2022). Optical Monitoring in Neonatal Seizures. *Cells*, 11(16), 2602. <https://doi.org/10.3390/cells11162602>

234. Chock, V. Y., Frymoyer, A., Yeh, C. J., & Van Meurs, K. P. (2018). Renal Saturation and Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *The Journal of Pediatrics*, 200, 232-239.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.076>

235. Montaldo, P., De Leonibus, C., Giordano, L., De Vivo, M., & Giliberti, P. (2015). Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(8), 1273–1277. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.004>

236. Bailey, S. C. C., Hendricks-Muñoz, K. D., & Mally, P. V. (2013). Cerebral, Renal, and Splanchnic Tissue Oxygen Saturation Values in Healthy Term Newborns. *American Journal of Perinatology*, 31(04), 339–344. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349894>

237. Hukui, J., Jones, S., Coughlin, K., Levin, S. A., & Foster, J. (2017). Non-pathological bilious vomiting complicating therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy in neonates: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatrics Open*, *1*(1), e000034. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000034>

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КП «РЕГІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
 РОДИННОГО ЗДОРОВ'Я» ДОР
 О.О. Власов
 «14» 12 2022 р.



АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб раннього виявлення ниркової гіперперфузії в доношених новонароджених із гіпоксично – ішемічною енцефалопатією».
- 2.
3. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Стрижак Л.С., Анікін І.О
- 4.
5. Джерело інформації: Стрижак Л.С., Анікін І.О. Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. Запорізький медичний журнал. 2022. Том 24, №5 (134). С. 565-573 DOI: 10.14739/2310-1210.2022.5.258677
6. Впроваджено в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатальною бригадою КП "Регіональний медичний центр родинного здоров'я" ДОР.
7. Строки впровадження з жовтня 2022 року по лютий 2023 року.
8. Загальна кількість – 30 спостережень.
9. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): NIRS-моніторинг на практиці є об'єктивним способом контролю та керування гемодинамікою, спрямований на раннє виявлення порушень кровообігу, розпізнавання специфічного пошкодження нирок і невідкладний терапевтичний вплив задля відновлення функції нирок та запобігання прогресуванню гострого пошкодження.
10. Зауваження, додатки: не вносились.

«14» 12 2022 р.

Завідувач відділення інтенсивної терапії
 новонароджених з виїзною неонатальною бригадою



О.Г. Капустіна

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. генерального директора
КНП "Чернівецький обласний
перинатальний центр"

В.М. Гошовський

« 20 » _____ 2022р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок метилксантинами у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією».
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Стрижак Л.С., Анікін І.О.
3. Джерело інформації: Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спахі О.В. Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. Патологія. 2021. Т. 18, № 2 (52). С. 152-158. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.230342
4. Впроваджено в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр".
5. Строки впровадження з квітня по грудень 2022 року.
6. Загальна кількість – 11 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): консервативна терапія метилксантинами запобігає прогресуванню гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією у стадію III за KDIGO (2012), використання кофеїну цитрату має переваги порівняно з теофіліном внаслідок кращого профілю безпеки препарату та знижує ризик розвитку негативних наслідків.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 20 » 10 2022 р.Завідувач відділенням інтенсивної
терапії новонароджених

Д.В. Колобакін

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП "Запорізька обласна клінічна
 дитяча лікарня" ЗОР
 Ю.В. Борзенко
 « 22 » грудня 2022 р.



АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок метилксантинами у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією».
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Стрижак Л.С., Анікін І.О.
3. Джерело інформації: Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спахі О.В. Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. Патологія. 2021. Т. 18, № 2 (52). С. 152-158. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.230342
4. Впроваджено в роботу відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених КНП "Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня" ЗОР.
5. Строки впровадження з березня по грудень 2022 року.
6. Загальна кількість – 14 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): консервативна терапія метилксантинами запобігає прогресуванню гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією у стадію ІІІ за KDIGO (2012), використання кофеїну цитрату має переваги порівняно з теофіліном внаслідок кращого профілю безпеки препарату та знижує ризик розвитку негативних наслідків.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 22 » грудня 2022 р.

Завідувач відділення анестезіології з ліжками
 для інтенсивної терапії новонароджених

І.О. Анікін

ДОДАТОК А4



АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок метилксантинами у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією».
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Стрижак Л.С., Анікін І.О.
3. Джерело інформації: Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спяхі О.В. Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. Патологія. 2021. Т. 18, № 2 (52). С. 152-158. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.230342
4. Впроваджено в роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР.
5. Строки впровадження з березня по грудень 2022 року.
6. Загальна кількість – 16 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): консервативна терапія метилксантинами запобігає прогресуванню гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією у стадію III за KDIGO (2012), використання кофеїну цитрату має переваги порівняно з теофіліном внаслідок кращого профілю безпеки препарату та знижує ризик розвитку негативних наслідків.
8. Зауваження, додатки: не вносились.


«26» 12 2022 р.

Медичний директор

Н.Ю. Богуславська

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник директора
 з перинатальної медицини,
 член-кор. НАМН України,
 доктор медичних наук, професор
 ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і
 гінекології імені академіка
 О.М. Лук'янової НАМН України"
 Т.К. Знаменська
 «16» 02 2023 р.



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
 матеріалів наукових досліджень

- 1.1 Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок метилксантинами у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією».
- 1.2 Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб раннього виявлення ниркової гіперперфузії у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією».
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Стрижак Л.С., Анікін І.О
3. Джерело інформації: 1. Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спахі О.В. (2021). Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. Патологія, 18(2), 152 – 158. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.230342>
 2. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. Запорізький медичний журнал, 24(5), 565-573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677>
4. Впроваджено в роботу відділення інтенсивної терапії новонароджених та недоношених дітей ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України".
5. Строки впровадження: з вересня 2021 року по лютий 2023 року.
6. Загальна кількість – 35 спостережень.
- 7.1 Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): консервативна терапія метилксантинами запобігає прогресуванню гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією у стадію III за KDIGO (2012), використання кофеїну цитрату має переваги порівняно з теофіліном внаслідок кращого профілю безпеки препарату та знижує ризик розвитку негативних наслідків.
- 7.2 Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): NIRS-моніторинг на практиці є об'єктивним способом контролю та керування гемодинамікою, спрямований на раннє виявлення порушень кровообігу, розпізнавання специфічного пошкодження нирок і невідкладний терапевтичний вплив задля відновлення функції нирок та запобігання прогресуванню гострого пошкодження.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

«16» 02 2023 р.

Провідний науковий співробітник відділення неонатології,
 Д.мед.н, проф.



О.В.Воробьова

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з
науково-педагогічної роботи та
післядипломної освіти
Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця
член-кор. НАМН України
О.М.Науменко
2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб контролю та керування гемодинамікою за допомогою NIRS-моніторингу у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та високим ризиком розвитку гострого пошкодження нирок».
- Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Стрижак Л.С., Анікін І.О
- Джерело інформації:** Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал*, 24(5), 565-573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра педіатрії післядипломної освіти.
- Терміни впровадження:** жовтень 2022 року – лютий 2023 року.
- Форма впровадження:** впроваджено у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

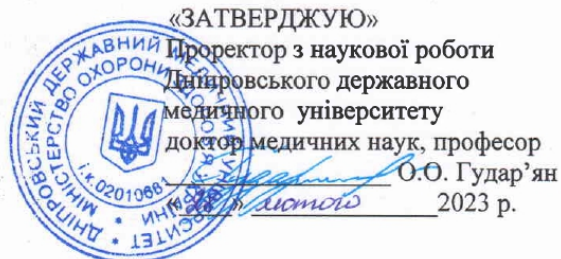
«А» 2023 р.

Завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
д.мед.н, професор,

Ю.В. Марушко

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського державного
 медичного університету
 доктор медичних наук, професор
 О.О. Гудар'ян
 2023 р.

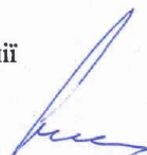


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб контролю та керування гемодинамікою за допомогою NIRS-моніторингу у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та високим ризиком розвитку гострого пошкодження нирок».
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Стрижак Л.С., Анікін І.О
3. **Джерело інформації:** Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал*, 24(5), 565-573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії.
5. **Терміни впровадження:** жовтень 2022 року – лютий 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріалі лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

«28» лютого 2023 р.

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
 Дніпровського державного медичного університету
 д.мед.н, професор, Заслужений лікар України



Ю.Ю. Кобеляцький

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.А. Візір

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб контролю та керування гемодинамікою за допомогою NIRS-моніторингу у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та високим ризиком розвитку гострого пошкодження нирок».
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Стрижак Л.С., Анікін І.О
3. **Джерело інформації:** Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал*, 24(5), 565-573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії.
5. **Терміни впровадження:** жовтень 2022 року – лютий 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

«28» 02 2023 р.

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
Запорізького державного медичного університету
доктор медичних наук, професор

С.І. Воротинцев

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стрижак, Л., Анікін, І., Самара Ю. (2021). Сучасний погляд на діагностику та лікування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 11(1(39)), 48–57. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.7> (Аспірантом проведено аналіз та систематизацію літературних даних, збір матеріалу, підготовку статті до публікації).
2. Стрижак Л.С., Анікін І.О., Спахі О.В. (2021). Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. *Патологія*, 18(2(52)), 152–158. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.230342> (Здобувачем здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, написання статті, підготовку до друку).
3. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2022). Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал*, 24(5(134)), 565–573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.258677> (Здобувачем виконано збір даних, їх аналіз, статистична обробка, узагальнення, написання та оформлення статті)
4. Stryzhak L., & Anikin I. (2022). Serum cystatin c as a predictor of the development of acute kidney injury in newborns with hypoxic- ischemic encephalopathy submitted to therapeutic cooling. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 12(4(46)), 49–58. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.8> (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання статті, підготовку до друку).
5. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2019). Проблема гострого пошкодження нирок у новонароджених. *Тези доповідей і лекцій. Науково-практична конференція з*

- міжнародною участю «Компас анестезіолога» (6-7 вер. 2019 р., м. Бердянськ). 48-50. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
6. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2020) Інтенсивна терапія гострого пошкодження нирок у новонароджених. *Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (20 лис. 2020 р., м. Запоріжжя). 225-226. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку).
 7. Стрижак Л.С. (2021). Менеджмент гіпоальбумінемії в інтенсивній терапії новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією та гострим пошкодженням нирок. *Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»* (18 лют. 2021 р., м. Харків). 31-32. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку).
 8. Стрижак Л.С. (2021). Ренопротекція метилксантинами у практиці неонатальної інтенсивної терапії. *VIMCO Journal. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, VIMCO 2021* (6-9 квіт. 2021 р., м. Чернівці). 148. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
 9. Стрижак Л.С., Анікін І.О. (2021). Метилксантини як препарати вибору у новонароджених при гострому пошкодженні нирок. *Pain, anaesthesia & intensive care. № 3 (96)* (21-23 вер. 2021 р., м. Київ). 104-105. (Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та

інтерпретацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, стендова доповідь на конгресі).

10. Стрижак Л.С. (2022). Вплив метилксантинів на ренальну дисфункцію у новонароджених в критичних станах. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (4 лют. 2022 р., м. Запоріжжя). 49-50. *(Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).*
11. Стрижак Л.С. (2023). Цистатин С як ранній предиктор гострого пошкодження нирок у новонароджених після асфіксії. *VIMCO Journal. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, VIMCO 2022-2023* (4-7 квіт. 2023 р., м. Чернівці). 154. *(Дисертантом здійснено збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Компас анестезіолога», 6-7 вересня 2019 р., м. Бердянськ (*усна доповідь, публікація тез*).
2. Конгрес анестезіологів України, 25-26 вересня 2020 р., м. Київ (*усна доповідь*).
3. Онлайн-конференція Асоціації неонатологів України «Окремі питання неонатології: нотатки для щоденної практики», 16 грудня 2020 р. (*усна доповідь*).
4. X науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії», 18-19 березня 2021 р. с. Поляниця, Буковель, Україна (*усна доповідь*).
5. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2021, 6-9 квітня 2021 р., м. Чернівці (*усна доповідь, публікація тез*).
6. Congress Sharing Progress in Neonatology (SPIN), June 10-12, 2021, Milan, Italy (*постерна доповідь*).
7. Міжнародна науково-практична конференція з актуальних питань анестезіології, інтенсивної терапії, екстреної медичної допомоги, трансфузіології та хірургії «Компас анестезіолога», 3-4 вересня 2021 р., м. Бердянськ (*усна доповідь*).
8. VIII Національний Конгрес анестезіологів України, 21-23 вересня 2021 р., м. Київ (*постерна доповідь, публікація тез*).
9. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022», 4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя (*усна доповідь, публікація тез*).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: СТРИЖАК ЛІЛІЯ СЕРГІЇВНА 3456112542;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3456112542;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E504000000422E0C01722A3804;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 11:18 23.06.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)