

УДК 618.3-06:616-022.6-036.1:[612.12-007.2:616.61-002.1]-053.32

Т.П. Борисова<sup>1</sup>, О.Ю. Оболонська<sup>1,2</sup>

## Вплив хронічних вогнищ інфекції у матері на розвиток гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро<sup>2</sup>КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», м. Дніпро, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 13-18; doi 10.15574/PP.2020.84.13

**For citation:** Borysova TP, Obolonska OU. (2020). The effect of chronic infection foci in the mother on the development of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 13-18. doi 10.15574/PP.2020.84.13

Нефрогенез може бути порушений антенатально у зв'язку з хронічними вогнищами інфекції (ХВІ) у матері, розвитком хоріоамніоніту, фетоплацентарної недостатності. Як наслідок, у постнатальному періоді нирки чутливіші до гіперперфузії, яка виникає в недоношених новонароджених із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП), що може привести до розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН).

**Мета** — вивчити вплив ХВІ в матері на розвиток ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

**Матеріали та методи.** Обстежено 74 недоношені дитини (гестаційний вік — 29–36 тижнів), які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Пацієнтів розподілено на три групи залежно від наявності відкритої артеріальної протоки (ВАП) та її гемодинамічної значущості: I група — 40 дітей з ГЗВАП, II група — 17 дітей з ВАП без гемодинамічних розладів, III група — 17 дітей із закритою артеріальною протокою. Наявність ХВІ в матері визначено за даними медичної документації, хоріоамніоніту на основі патогістологічного дослідження плаценти. Пацієнтів із ГЗВАП також розподілено на дві підгрупи: 28 дітей — від матерів із ХВІ, 12 дітей — від матерів без ХВІ.

Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених проведено за загальноприйнятою методикою. Ехокардіографію з доплерометрією виконано на 5–11-й годині життя, далі — щодня, для визначення ВАП, її розміру та гемодинамічної значущості. Діагностику та стратифікацію ступеня тяжкості ГПН проведено за критеріями неонатальної модифікації KDIGO, для чого вивчено концентрацію сироваткового креатиніну та рівень діурезу.

**Результати.** Хронічні вогнища інфекції виявлено у 28 (70,0%) матерів I групи, у 5 (29,4%) — II групи, у 6 (35,2%) — III групи. Хоріоамніоніт — 10 (25%) випадків у I групі, 6 (17,6%) — у II–III групі. Наявність ХВІ у матері зумовлювала суттєве підвищення розміру ВАП у першу добу життя в групі ГЗВАП проти II–III груп:  $2,61 \pm 0,861$  (2,3; 2–3,5) мм проти  $1,79 \pm 0,365$  (1,7; 1,5–2) мм,  $p < 0,001$ . ВАП діаметром  $> 2$  мм у першу добу життя в недоношених I групи від матерів із ХВІ відмічалась частіше — 19 (67,9%) випадків проти 2 (6,7%) випадків у II–III групі (OR=10,56; CI: 1,9–58,53;  $p < 0,005$ ).

Аналіз частоти розвитку ГПН на третю добу життя залежно від ГЗВАП та наявності ХВІ показав, що у 64,3% недоношених із ГЗВАП і від матерів із ХВІ розвивалося ГПН — у 6,6 разів частіше, ніж у групах без ГЗВАП (OR=8,40; CI: 2,60–27,14;  $p < 0,001$ ), та у 2,6 разів частіше порівняно з дітьми підгрупи ГЗВАП з необтяженою материнською інфекцією (OR=5,40; CI: 1,18–24,65;  $p < 0,03$ ). На тлі ГЗВАП і ХВІ у кожній третій дитини спостерігалася II–III стадія ГПН.

Порівняльний аналіз у межах I групи залежно від ХВІ показав, що частота ГПН протягом 10 діб у вибірці з інфекцією майже втричі перевищувала рівень підгрупи без інфекції: 71,4% проти 25,0% (OR=7,50; CI: 1,60–35,07;  $p < 0,009$ ).

**Висновки.** Наявність ХВІ в матері є фактором ризику розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП. Тому ці діти мають бути віднесені до групи ризику розвитку ГПН.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, хронічні вогнища інфекції матері, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, недоношені діти.

### The effect of chronic infection foci in the mother on the development of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

T.P. Borysova<sup>1</sup>, O.U. Obolonska<sup>1,2</sup><sup>1</sup>SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro<sup>2</sup>MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council», Dnipro, Ukraine

Nephrogenesis may be disrupted antenatally because of chronic infection foci (CIF) in the mother, the development of chorioamnionitis, feto-placental insufficiency. As a result, in the postnatal period, the kidneys are more sensitive to hypoperfusion, which occurs in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) and can lead to the development of acute kidney injury (AKI).

**Purpose** — to study the influence of CIF in the mother on the development of AKI in premature infants with HSPDA.

**Materials and methods.** 74 premature infants (gestational age 29–36 weeks) who were treated in the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council» were examined. Patients were divided into three groups depending on the presence of a patent ductus arteriosus (PDA) and its hemodynamic significance: Group I — 40 children with HSPDA, Group II — 17 children with PDA without hemodynamic disorders, Group III — 17 children with a closed ductus arteriosus. The presence of CIF in the mother was determined according to medical records, chorioamnionitis on the basis of histopathological examination of the placenta. Patients with HSPDA were divided into two subgroups: 28 children from mothers with CIF, 12 — without CIF.

Clinical examination and treatment of premature infants was carried out according to generally accepted methods. Echocardiography with Doppler was performed at 5–11 hours of life and then daily to determine PDA, its size and hemodynamic significance. Diagnosis and stratification of the severity of AKI were performed according to the criteria of neonatal modification of KDIGO, for which the concentration of serum creatinine and diuresis were studied.

**Results.** Chronic foci of infection were found in 28 (70.0%) mothers of group I, in 5 (29.4%) — group II, in 6 (35.2%) — group III. Chorioamnionitis in group I — 10 (25%) cases, in group II–III — 6 (17.6%). The presence of CIF in the mother caused a significant increase in the size of the PDA on the first day of life in the group of HSPDA against groups II–III:  $2.61 \pm 0.861$  (2.3; 2–3.5) mm against  $1.79 \pm 0.365$  (1.7; 1.5–2) mm,  $p < 0.001$ . Patent arterial duct with a diameter of  $> 2$  mm on the first day of life in premature infants of group I from mothers with foci of infection was observed more often — 19 (67.9%) against 2 (6.7%) of groups II–III (OR=10.56; CI: 1.9–58.53,  $p < 0.005$ ).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Analysis of the incidence of AKI on the third day of life depending on HSPDA and the presence of CIF showed that 64.3% of preterm infants with HSPDA and maternal infection developed AKI — 6.6 times more often than in groups without HSPDA (OR=8.40; CI: 2.60–27.14; p<0.001), and 2.6 times more often compared to children of the subgroup HSPDA without recorded maternal infection (OR=5.40; CI: 1.18–24.65; p<0.03). On the background of HSPDA and CIF stage II–III AKI was observed in every third child.

Comparative analysis within group I depending on the CIF revealed that the frequency of AKI for 10 days in the subgroup with infection was almost three times higher than the level of the subgroup without infection: 71.4% vs. 25.0% (OR=7.50; CI: 1.60–35.07; p<0.009).

**Conclusions.** The presence of CIF in the mother is a risk factor for AKI in premature infants with HSPDA. Therefore, such children should be classified as at risk of developing AKI.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** acute kidney injury, chronic foci of maternal infection, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, premature infants.

## Влияние хронических очагов инфекции у матери на развитие острого повреждения почек у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком

Т.П. Борисова<sup>1</sup>, О.Ю. Оболонская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

<sup>2</sup>КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС», г. Днепр, Украина

Нефрогенез может быть нарушен антенатально в связи с хроническими очагами инфекции (ХОИ) у матери, развитием хориоамнионита, фетоплацентарной недостаточности. Как следствие, в постнатальном периоде почки более чувствительны к гипоперфузии, которая возникает у недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ГЗОАП), что может привести к развитию острого повреждения почек (ОПП).

**Цель** — изучить влияние ХОИ у матери на развитие ОПП у недоношенных детей с ГЗОАП.

**Материалы и методы.** Обследованы 74 недоношенные ребенка (гестационный возраст — 29–36 недель), которые находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС». Пациенты разделены на три группы в зависимости от наличия открытого артериального протока (ОАП) и его гемодинамической значимости: I группа — 40 детей с ГЗОАП, II группа — 17 детей с ОАП без гемодинамических расстройств, III группа — 17 детей с закрытым артериальным протоком. Наличие ХОИ у матери определено по данным медицинской документации, хориоамнионита на основе патогистологического исследования плаценты. Пациенты с ГЗОАП разделены на две подгруппы: 28 детей — от матерей с ХОИ, 12 детей — от матерей без ХОИ.

Клиническое обследование и лечение недоношенных новорожденных проведено по общепринятой методике. Эхокардиография с доплерометрией выполнена на 5–11-м часу жизни и далее ежедневно для определения артериального протока, его размера и гемодинамической значимости. Диагностика и стратификация степени тяжести ОПП проведена по критериям неонатальной модификации KDIGO, для чего изучена концентрация сывороточного креатинина и уровень диуреза.

**Результаты.** Хронические очаги инфекции обнаружены у 28 (70,0%) матерей I группы, у 5 (29,4%) — II группы, у 6 (35,2%) — III группы. Хориоамнионит — 10 (25%) случаев в I группе, 6 (17,6%) — во II–III группе. Наличие ХОИ у матери определило существенное увеличение размера ОАП в первые сутки жизни в группе ГЗОАП по сравнению с II–III группой:  $2,61 \pm 0,861$  (2,3; 2–3,5) против  $1,79 \pm 0,365$  (1,7; 1,5–2) мм, p<0,001. ОАП диаметром >2 мм в первые сутки жизни у недоношенных I группы от матерей с очагами инфекции отмечался чаще, чем во II–III группе — 19 (67,9%) против 2 (6,7%) (OR=10,56; CI: 1,9–58,53, p<0,005).

Анализ частоты развития ОПП на третьи сутки жизни в зависимости от ГЗОАП и наличия ХОИ показал, что у 64,3% недоношенных с ГЗОАП и материнской инфекцией развилось ОПП — в 6,6 раз чаще, чем в группах без ГЗОАП (OR=8,40; CI: 2,60–27,14; p<0,001), и в 2,6 раз чаще по сравнению с детьми подгруппы ГЗОАП без отягощенной материнской инфекции (OR=5,40; CI: 1,18–24,65; p<0,03). На фоне ГЗОАП и ХОИ у каждого третьего ребенка наблюдалась II–III стадия ОПН.

Сравнительный анализ в зависимости от ХОИ у детей с ГЗОАП показал, что частота ОПП в течение 10 суток в выборке с инфекцией почти втрое превышала уровень подгруппы без инфекции: 71,4% против 25,0% (OR=7,50; CI: 1,60–35,07; p<0,009).

**Выводы.** Наличие ХОИ у матери является фактором риска развития ОПП у недоношенных детей с ГЗОАП. Поэтому такие дети должны быть отнесены к группе риска развития ОПП.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, хронические очаги инфекции матери, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, недоношенные дети.

### Вступ

Передчасні пологи є глобальною проблемою охорони здоров'я і основною причиною захворюваності та смертності новонароджених [7]. Більшість передчасних пологів викликано хориоамніонітом, який є наслідком частіше висхідного інфікування плаценти у зв'язку з наявністю хронічних вогнищ інфекції (ХВІ) у матері [2,11]. Нирковими наслідками передчасних пологів є порушення нефрогенезу зі зниженням кількості нефронів [10]. В експерименті встановлено, що пренатальний вплив ендотоксину при хориоамніоніті спричиняє внутрішньоутробне запалення нирок у

плода та постнатально в недоношених, як з вродженою, так і з адаптивною імунною активацією. Це пояснює потенційний підвищений ризик пошкодження нирок у недоношених дітей, народжених від матерів із хориоамніонітом [4]. Як наслідок, нирки в недоношених дітей у постнатальному періоді чутливіші до гіперперфузії, яка виникає при гемодинамічно значущій відкритій артеріальній протоці (ГЗВАП), що може привести до розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) [1,3,6].

**Мета** дослідження — вивчити вплив ХВІ в матері на розвиток ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, когортне, проспективне дослідження у 2018–2019 рр. на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Це дослідження схвалено комісією з медичної етики лікарні.

Критерії залучення: недоношені новонароджені в терміні гестації 29–36 тижнів із ГЗВАП, ВАП, закритою артеріальною протокою (ЗАП); підписана інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вроджені вади розвитку; внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи III–IV ступеня; сепсис новонароджених; тяжка асфіксія в пологах; захворювання шкіри; затримка внутрішньоутробного розвитку.

Обстежено 74 недоношені дитини, які надійшли під спостереження в першу добу життя. Пацієнтів розділено на три групи залежно від наявності відкритої артеріальної протоки (ВАП) та її гемодинамічної значущості: I група — 40 дітей з ГЗВАП, II група — 17 дітей з ВАП без гемодинамічних розладів, III група — 17 дітей із ЗАП. Крім того, пацієнтів із ГЗВАП розділено на дві підгрупи: 28 дітей — від матерів із ХВІ, 12 дітей — від матерів без ХВІ. Вилучено з дослідження 8 дітей у зв'язку з розвитком критеріїв вилучення: внутрішньошлуночковий крововилив III–IV ступеня (4 випадки), сепсис новонароджених (4 випадки).

Наявність ХВІ у матері визначено за даними медичної документації. Хоріоамніоніт за результатами патогістологічного дослідження плаценти встановлено на основі загальноприйнятих критеріїв, зазначених у міжнародній класифікації уражень плаценти [5]. У випадках, коли розвиток хоріоамніоніту нашарувався на вже сформовані під час вагітності субкомпенсовані стромально-судинні порушення, як материнські, так і плідні, патогістологічно встановлено хронічну плацентарну недостатність.

Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених виконано за загальноприйнятою методикою. При ГЗВАП для закриття артеріальної протоки призначено 32 недоношеним дітям ібупрофен, 8 малюкам — рестриктивну інфузійну терапію [12].

Ехокардіографію з доплерометрією за допомогою широкосмугового мікроконвексного датчика з частотою 5–8 МГц («TOSHIBA» Nemso XG модель SSA-580A (Японія) викона-

но при госпіталізації до відділення (5–11-та година життя) і далі щодня для визначення ВАП, її розміру та гемодинамічної значущості. Діаметр протоки виміряно під час кінцевої систоли в точці максимального звуження з використанням кольорового доплерівського потоку. Критерії ГЗВАП: великий розмір артеріальної протоки ( $\geq 1,5$  мм — у новонароджених вагою  $< 1500$  г,  $> 1,4$  мм/кг — у новонароджених вагою  $\geq 1500$  г), шунтування крові зліва-направо та зростаючий, пульсуючий кровотік у протоці, відношення розміру лівого передсердя до кореня аорти  $> 1,4$ , високий діастолічний кровотік у легеневій артерії  $> 0,2$  м/с, ретроградний діастолічний кровотік у постдуктальному відділі спадної частини аорти, порушення регіонарного кровотоку [9].

Діагностику та стратифікацію ступеня тяжкості ГПН проведено за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [8], для чого вивчено концентрацію сироваткового креатиніну в першу, на третю, п'яту, сьому, десятю добу, а рівень діурезу — кожні 6–12 годин.

Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних припущень використано комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок — критерій Манна–Вітні і критерій Краскела–Волліса; для оцінки динаміки — критерій знакових рангів Вілкоксона і критерій Макнемара; для таблиць спряженості —  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера; для оцінки ступеня залежності між змінними — кореляція Спірмена. Перевірку нормальності розподілу кількісних вибірок проведено з використанням критерію Колмогорова–Смірнова. Дані проаналізовано за допомогою пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics 23.

## Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених дітей наведена в таблиці 1. У розподілі за статтю слід відзначити істотне переважання хлопчиків у групі з ГЗВАП. Гестаційний вік у середньому становив  $32,9 \pm 0,22$  тижня, найчастіше — 32–34 тижні. Кількість недоношених із терміном гестації 29–31 тижні була однаковою у групах ГЗВАП і ВАП. При цьому в III групі не було дітей з таким гестаційним віком. Це пояснюється тим, що в терміні гестації 29–31 тижні практично у всіх недоношених спостерігається ВАП. Середня маса тіла при народженні була  $1998,2 \pm 56,55$  г, суттєвої різниці цього показника між групами не спостерігалося. Низьку масу тіла мала більшість обстеже-

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

Показник	I група, n=40	II група, n=17	III група, n=17	p-I<K	p-II<K	p-III<K
Гестаційний вік, M±s (Me; Q1-Q3), тиж	32,6±1,93 (33; 32–34)	32,8±2,28 (33; 31,5–34,5)	33,9±1,22 (34; 33–35)	нс	0,03	нс
1. 35–36 тиж., n (P)	7 (17,5%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	нс	нс	нс
2. 32–34 тиж., n (P)	24 (60,0%)	9 (52,9%)	11 (64,7%)	нс	нс	нс
3. 29–31 тиж., n (P)	9 (22,5%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)	нс	нс	0,04
Вага, M±s (Me; Q1-Q3), г	2037,8±552,60 (1950; 1620–2437,5)	1856,5±424,63 (1900; 1485–2175)	2047,1±356,58 (1980; 1825–2300)	нс	нс	нс
1. ≥2400 г, n (P)	10 (25,0%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	нс	нс	нс
2. 1501–2400 г, n (P)	23 (57,5%)	9 (52,9%)	13 (76,5%)	нс	нс	нс
3. ≤1500 г, n (P)	7 (17,5%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	нс	нс	нс
Хлопчики, n (P)	28 (70,0%)	8 (47,1%)	7 (41,2%)	0,05	0,05	нс
Дівчатка, n (P)	12 (30,0%)	9 (52,9%)	10 (58,8%)			
Оцінка за шкалою Апгар на 1-шу хвилину, M±s (Me; Q1-Q3), бали	6,1±1,28 (7; 5–7)	5,7±1,21 (6; 5–7)	6,5±0,51 (6; 6–7)	нс	нс	нс
Оцінка за шкалою Апгар на 5-ту хвилину, M±s (Me; Q1-Q3), бали	6,8±1,04 (7; 6–8)	6,5±0,87 (7; 6–7)	7,0±0,61 (7; 7–7)	нс	нс	нс
Респіраторний дистрес-синдром	27 (67,5%)	14 (82,4%)	15 (88,2%)	нс	нс	нс
Асфіксія	7 (17,5%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	нс	нс	нс
Внутрішньоутробна інфекція	6 (15,0%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	нс	нс	нс
Розмір ВАП у 1-шу добу, M±s (Me; Q1-Q3), мм	2,36±0,834 (2,1; 1,7–2,7)	1,11±0,154 (1; 1–1,25)	–	0,001	–	
Розмір ВАП на 3-тю добу, M±s (Me; Q1-Q3), мм	0,50±0,816 (0; 0–1)	0,06±0,243 (0; 0–0)		0,03		

Примітки. Застосовано U-критерій Манна–Вітні,  $\chi^2$  – критерій та точний критерій Фішера («нс» – значущої відмінності не спостерігалось).

них. Дуже низька маса тіла ( $\leq 1500$  г) відзначалася майже в кожній п'ятій недоношеній дитині, причому набагато частіше – у групі з ВАП. Між досліджуваними групами не було відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині. Респіраторний дистрес-синдром спостерігався в 75,7%, асфіксія в пологах – у 13,5%, внутрішньоутробна інфекція – у 10,8% дітей. Частота цих захворювань між групами суттєво не відрізнялася.

Розмір ВАП у першу добу життя в дітей I групи (табл. 1) перевищував аналогічний

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

Хронічні вогнища інфекції відмічалися у 28 (70%) матерів I групи, зокрема, хронічні гінекологічні запальні захворювання – у 7 (25,0%), рекурентні інфекції сечової системи – у 8 (28,6%), рекурентні захворювання ЛОР-органів – у 6 (21,4%), поєднання декількох ХВІ – у 7 (25,0%) випадках. За результатами патогістологічного дослідження плаценти хоріоамніоніт діагностувався у 10 (25%) випадках. Серед матерів дітей II групи ХВІ зустрічалися значно рідше – у 5 (29,4%) випадках, III групи – у 6 (35,3%) випадках, хоріоамніоніт – загалом у 6 (11,7%) випадках.

Оскільки частота ХВІ в I групі переважала, а у II і III групах не відрізнялася, подальший аналіз впливу ХВІ проводився на підставі порівняння даних I групи з даними II–III групи.

Встановлено, що наявність ХВІ у матері зумовлювала суттєве підвищення розміру ВАП

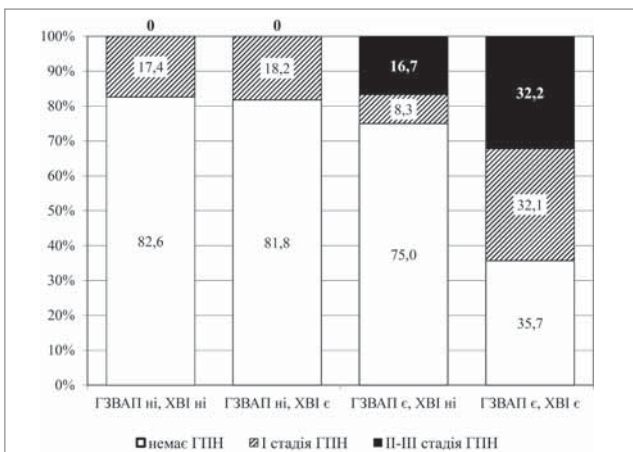


Рис. Вплив хронічних вогнищ інфекції в матері на розвиток гострого пошкодження нирок у недоношених дітей на третю добу життя залежно від наявності гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки

у першу добу життя в групі ГЗВАП проти II–III групи:  $2,61 \pm 0,861$  (2,3; 2–3,5) мм проти  $1,79 \pm 0,365$  (1,7; 1,5–2) мм,  $p < 0,001$ . ВАП діаметром  $> 2$  мм у першу добу життя в недоношених I групи від матерів із ХВІ відмічалася частіше – 19 (67,9%) проти 2 (6,7%) випадків (OR=10,56; CI: 1,9–58,53;  $p < 0,005$ ).

Гостре пошкодження нирок на третю добу життя діагностувалося у 27 (36,5%) із 74 обстежених, переважно в дітей з ГЗВАП. У цій групі ГПН виявлялося у 52,5% дітей, що в 2,2 раза частіше, ніж у дітей з ВАП без гемодинамічної значущості ( $p < 0,05$ ), і в 4,4 раза частіше, ніж у малюків із ЗАП ( $p < 0,007$ ).

Аналіз частоти розвитку та тяжкості ГПН у недоношених дітей на третю добу життя залежно від ГЗВАП і наявності ХВІ в їхніх матерів наведено на рисунку.

У вибірці з ВАП або ЗАП наявність вогнищ інфекції в матері практично не впливала на частоту ГПН у недоношених дітей на третю добу життя. Відсоток ураження нирок у дітей з ГЗВАП, не обтяженою материнською інфекцією, майже не відрізнявся від рівня вибірки без ГЗВАП. Не отримано й значущої розбіжності стосовно частоти II–III стадій ГПН поміж означених підгруп ( $p > 0,05$ ). Однак у цьому ряду зіставлень новонароджені з ГЗВАП і материнською інфекцією посідали окрему позицію: з них 64,3% страждали на ГПН – у 6,6 раза частіше, ніж у групах без ГЗВАП (OR=8,40; CI: 2,60–27,14;  $p < 0,001$ ), та у 2,6 раза частіше порівняно з дітьми підгрупи ГЗВАП, не обтяженою материнською інфекцією (OR=5,40; CI: 1,18–24,65;  $p < 0,03$ ).

На тлі ГЗВАП і материнської інфекції тяжка форма ГПН спостерігалася в кожній третій дитини. П'ять із шести дітей, що померли, мали ГЗВАП після материнської інфекції. Смертність у цій підгрупі досягла 17,9% проти 2,2% серед інших немовлят (OR=9,78; CI: 1,08–88,73;  $p < 0,03$ ).

Порівняльний аналіз у межах групи дітей з ГЗВАП дав змогу виділити суттєві асоціації материнської інфекції з частотою і тяжкістю ГПН (табл. 2). Насамперед слід зазначити, що частота ГПН протягом 10 діб у вибірці з інфекцією майже втричі перевищувала рівень референтної підгрупи (OR=7,50; CI: 1,60–35,07;  $p < 0,009$ ). Крім того, встановлено, що на тлі материнської інфекції в дітей з ГЗВАП частіше відзначалася II–III стадія ГПН. Відсутність достовірної різниці пов'язана з обмеженням кількості вибірки.

Таблиця 2

**Вплив материнської інфекції на розвиток гострого пошкодження нирок у дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою, n (P)**

Показник	Хронічні вогнища інфекції в матері		p<
	ні, n=12 (10)**	так, n=28 (24)**	
ГПН на 3-тю добу	3 (25,0%)	18 (64,3%)	0,03
• II стадія	2 (16,7%)	6 (21,4%)	нс
• III стадія	0 (0,0%)	3 (10,7%)	нс
ГПН на 5-ту добу*	3 (25,0%)	20 (71,4%)	0,009
• II стадія	2 (16,7%)	6 (21,4%)	нс
• III стадія	0 (0,0%)	5 (17,9%)	нс
ГПН на 7-му добу*	2 (16,7%)	18 (64,3%)	0,006
• II стадія	1 (8,3%)	4 (14,3%)	нс
• III стадія	1 (8,3%)	7 (25,0%)	нс
ГПН на 10-ту добу	0 (0,0%)	10 (41,7%)	0,02
• II стадія	0 (0,0%)	4 (16,7%)	нс
• III стадія	0 (0,0%)	4 (16,7%)	нс
У цілому*	3 (25,0%)	20 (71,4%)	0,009
• II стадія	1 (8,3%)	4 (14,3%)	нс
• III стадія	1 (8,3%)	7 (25,0%)	нс

*Примітки.* Застосовано  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера («нс» – значущої різниці не спостерігалася; \* – OR значуще); \*\* – розмір вибірки на 10-ту добу наведено в дужках.

Також у групі ГЗВАП встановлено вплив хронічної материнської інфекції на розвиток хронічної фетоплацентарної недостатності, яка спостерігалася у 71,4% випадках (OR=27,5; CI: 3,03–249,48;  $p < 0,001$ ).

## Висновки

Наявність ХВІ у матері є фактором ризику розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

Частота ГПН на третю добу життя в недоношених із ГЗВАП і наявністю ХВІ в матері становила 64,3%, що в 2,6 раза частіше порівняно з дітьми з ГЗВАП без материнської хронічної інфекції (OR=5,40; CI: 1,18–24,65;  $p < 0,03$ ).

Частота ГПН протягом 10 діб життя в недоношених із ГЗВАП і наявністю ХВІ в матері майже втричі перевищувала рівень у дітей з ГЗВАП без інфекції в матері: 71,4% проти 25,0% (OR=7,50; CI: 1,60–35,07;  $p < 0,009$ ).

Розвиток II–III стадії ГПН відмічався в кожному третьому випадку в дітей з ГЗВАП та ХВІ у матері.

Недоношені з ГЗВАП від матерів із ХВІ мають бути віднесені до групи ризику розвитку ГПН.

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на продовження вивчення факторів ризику розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

*Джерела фінансування.* Робота виконана власним коштом.

*Висловлюємо вдячність Т.В. Усенко* завідувачці дитячого патологоанатомічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча

клінічна лікарня» ДОР» за надані матеріали щодо патогістологічного дослідження плаценти.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Coffman Z, Steflik D, Chowdhury SM, Twombly K, Buckley J. (2020). Echocardiographic predictors of acute kidney injury in neonates with a patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 40 (3): 510–514. doi: 10.1038/s41372-019-0560-1.
2. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 342 (20): 1500–1507. doi: 10.1056/nejm200005183422007.
3. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. (2019). Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 34: 1129–1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
4. Muk T, Jiang PP, Stensballe A, Skovgaard K, Sangild PT, Nguyen DN. (2020). Prenatal Endotoxin Exposure Induces Fetal and Neonatal Renal Inflammation via Innate and Th1 Immune Activation in Preterm Pigs. *Front Immunol.* 30 (11): 565484. doi: 10.3389/fimmu.2020.565484.
5. Redline RW. (2015). Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 213 (4): 21–28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
6. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. (2018). Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front Pediatr.* 6: 62. Published 2018 Mar 15. doi:10.3389/fped.2018.00062.
7. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. (2017). Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 17 (1): 59. doi: 10.1186/s12887-017-0810-3.
8. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ et al. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 136 (2): e463-473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
9. Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 14 (1): 21–26. doi: 10.1111/chd.12727.
10. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. (2017). Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 4 (1): 2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0.
11. Tita AT, Andrews WW. (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 37 (2): 339–354. doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003.
12. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. (2007). Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 92 (4): F244–247. doi: 10.1136/adc.2006.104596.

## Відомості про авторів:

**Борисова Тамара Петрівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>.

**Оболонська Ольга Юрївна** — асистент каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», лікар-неонатолог КП «Дніпропетровська Обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2020 р.

## УВАГА!

Передплату (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті підписного агентства «АС-Медиа» web: [www.smartpress.com.ua/](http://www.smartpress.com.ua/) або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів. Передплатний індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**