

ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ЗА ПОКАЗНИКОМ СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ЦИСТАТИНУ С У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

А.М. Лобода, В.Е. Маркевич, І.Е. Зайцев

Медичний інститут Сумського державного університету

Резюме. Описано можливості використання новітнього маркера ураження функції нирок — сироваткового цистатину С з метою діагностики ішемічної нефропатії (ІН) у недоношених новонароджених (НН). Установлено, що цистатин С має низку переваг: він відображає ступінь важкості нефропатії на тлі перенесеної асфіксії, рівень цистатину С на 1–2-гу добу життя у разі асфіксії не залежить від вмісту біосполуки у матері, його концентрація відрізняється у доношених та недоношених новонароджених.

Ключові слова: недоношені, асфіксія, нефропатія, креатинін, цистатин С.

Вступ

Недоношені новонароджені, на відміну від малюків, що народилися в строк, більш чутливі до впливу гіпоксії, насамперед, через морфофункціональну незрілість. Органами, які поряд з головним мозком найчастіше страждають від нестачі кисню, є нирки [7]. Незважаючи на те, що з 22–23-го тижня вагітності нирки здатні адекватно функціонувати, нефрогенез завершується лише на 36-му тижні [9]. Порушення функції нирок на тлі гіпоксії може призводити до розвитку ІН.

Функціональний стан нирок найбільш часто оцінюється за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [5]. Вона відображає очищення плазми крові від певної речовини за одиницю часу. Пряма оцінка ШКФ у людини не інвазивними методами є неможливою. Тому для її визначення використовуються методики, що базуються на вивченні кліренсу речовин, які виділяються з організму виключно шляхом клубочкової фільтрації і не реабсорбуються (інулін, іогекозол, іоталамат тощо) [6].

В клінічній практиці найчастіше застосовують оцінку кліренсу креатиніну. Проте встановлено, що кліренс креатиніну не відображає виключно клубочкову фільтрацію, оскільки каналіци нирок екскретують його в сечу. Це може приводити до похибки в розрахунках ШКФ [11]. Суттєвими недоліками зазначеного методу у недоношених новонароджених є: залежність сироваткової концентрації креатиніну від м'язової маси, ретроспективність показника — вміст зростає після втрати нирками приблизно половини функціонуючих нефронів, значний вплив на рівень креатиніну у новонароджених на першу добу життя його показника у матері, внаслідок чого самостійного значення він не має [9].

Маркером, який дає змогу адекватно оцінити функціональний стан нирок у НН, є цистатин С, що є неглікозильованим білком з молекулярною масою 13,4 кДа, представником сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ. Він вільно фільтрується через клубочкову мембрану та, на відміну від креатиніну, не секретується проксимальними нирковими каналіцями [13]. Важливим є незалежність його вмісту в сироватці від маси тіла. Сироваткова концентрація цистатину С зростає на 24–48-му год. раніше у разі ушкодження нирок, ніж рівень креатиніну, а співвідношення цистатин/креатинін добре ілюструє вираженість пошкоджень [10]. Таким чином, цистатин С є сучасним точним ендogenous маркером визначення ШКФ. Водночас існують лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню вмісту цистатину С у сироватці недоношених малюків у разі патології.

Мета роботи — дослідити функціональний стан нирок недоношених малюків за показником ШКФ, розрахованим на основі сироваткового вмісту цистатину С, у НН із ІН протягом неонатального періоду.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 20 передчасно народжених малюків з гестаційним віком $33,5 \pm 0,52$ (27–36) тиж. із ознаками ІН. Малюків розподілили на 2 групи: 1-а — 10 дітей, які перенесли тяжку асфіксію (гестаційний вік — $31,9 \pm 0,68$ (27–35) тиж.), 2-а — 10 дітей з помірною асфіксією (гестаційний вік — $35,1 \pm 0,31$ (34–36) тиж.). Із новонароджених, що не мали асфіксії при народженні, сформовано 2 групи порівняння: 1-а — 10 доношених дітей (гестаційний вік — $39,8 \pm 0,23$ (39–41) тиж.), 2-га — 10 недоношених малюків (гестаційний вік — $35,7 \pm 0,26$ (35–37) тиж.).

ІН діагностували у разі порушення функції нирок: рівень креатиніну в плазмі крові — понад 89 мкмоль/л, рівень сечовини в плазмі крові — більше 8 ммоль/л, олігурія (діурез менше 1 мл/кг/год) [2].

Діагноз асфіксії встановлювали згідно з діагностичними критеріями, зазначеними в наказі МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим».

Вміст біосполук в сироватці досліджували на 1–2, 7–8 та 25–30-ту добу життя.

Вміст цистатину С у сироватці оцінювали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів фірми «BioVendor» (Чеська Республіка) на ІФА аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США). Рівень креатиніну досліджували уніфікованим біохімічним методом Поннера, що базується на реакції Яффе.

Розрахунок ШКФ за цистатином С проведено з використанням формули A. Grubb: $ШКФ = 84,69 \times \text{цистатин С}^{-1,689} \times 1,384$ [12]. Для визначення ШКФ за креатиніном використовували модифіковану формулу Schwartz G.J. [3].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою програми Excel та Statistica 6.1. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень [4]. Визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). Показник достовірності (p) визначали за допомогою критерію Стьюдента (t). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Вміст цистатину С у сироватці крові недоношених новонароджених ($M \pm m$), нг/мл

Діти	Доба життя		
	1-2-а	7-8-а	25-30-а
Недоношені, що мали ІН внаслідок помірної асфіксії, n=10	3062,6±186,08 p, p ₁	2762,8±140,17 p, p ₁	2326,4±106,01 p, p ₁ , p ₃ , p ₄
Недоношені, що мали ІН внаслідок важкої асфіксії, n=10	3134,2±136,73 p, p ₁	3098,1±147,95 p, p ₁	2760,4±169,74 p, p ₁ , p ₂
Група порівняння 1, n=10	1233,17±30,01	1069,8±30,89 p ₃	1094,4±31,76 p ₃
Група порівняння 2, n=10	1389,2±46,47 p	1319,3±44,11 p	1245,8±42,02 p, p ₃

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння 1; p₁ – достовірність різниці показників відносно групи порівняння 2; p₂ – достовірність різниці показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; p₃ – достовірність різниці показників відносно 1-2-ї доби життя; p₄ – достовірність різниці показників відносно 7-8-ї доби життя

Таблиця 2

Вміст креатиніну в сироватці крові недоношених новонароджених ($M \pm m$), мкмоль/л

Діти	Доба життя		
	1-2-а	7-8-а	25-30-а
Недоношені, що мали ІН внаслідок помірної асфіксії, n=10	84,8±4,44 p, p ₁	93,42±6,53 p, p ₁	71,86±3,36 p, p ₁ , p ₃ , p ₄
Недоношені, що мали ІН внаслідок важкої асфіксії, n=10	84,55±4,92 p, p ₁	110,29±6,3 p, p ₁ , p ₃	78,0±5,52 p, p ₁ , p ₄
Група порівняння 1, n=10	61,44±4,66	55,13±5,85	43,91±3,24 p ₃
Група порівняння 2, n=10	64,51±4,89	67,08±7,11	46,1±3,4 p ₃ , p ₄

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння 1; p₁ – достовірність різниці показників відносно групи порівняння 2; p₂ – достовірність різниці показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; p₃ – достовірність різниці показників відносно 1-2 доби життя; p₄ – достовірність різниці показників відносно 7-8 доби життя

Результати досліджень та їх обговорення

Установлено, що у НН, які не зазнавали впливу гіпоксії, рівень цистатину С з народження і протягом першого місяця життя був достовірно вищим за вміст у доношених малюків. Це свідчить, що через незавершеність нефрогенезу недоношеним дітям властива більш низька фільтраційна функція нирок, проявом чого були високі рівні цистатину С в сироватці (табл. 1).

До кінця неонатального періоду в обох групах порівняння значно ($p < 0,05$) знизилася сироваткова концентрація цистатину С. На 25-30-ту добу життя, коли постконцептуальний вік недоношених групи порівняння 2 наближався до 40-го тиж., рівень цистатину С теж приблизно відповідав показнику доношених дітей при народженні 1245,8±42,02 нг/мл та 1233,17±30,01 нг/мл відповідно, що свідчить про «дозрівання» фільтраційної функції у недоношених.

У НН, які зазнавали впливу помірної асфіксії, рівень цистатину С з народження і протягом усього неонатального періоду був достовірно вищим за показники в обох групах порівняння. У цих НН достовірно знизилася сироваткова концентрація цистатину С лише в кінці першого місяця життя. Отже, навіть помірна асфіксія на тлі незрілості ниркової тканини призводить до суттєвого зростання рівня цистатину С в сироватці, що свідчить про значне та тривале зниження клубочкової фільтрації.

Важка асфіксія при народженні спричиняла значне зростання концентрації цистатину С в сироватці крові. Протягом першого місяця життя у дітей цієї групи не зафіксовано статистичного зниження його вмісту. Протягом раннього неонатального періоду не було різниці за цим показником із НН, які постраждали від помірної асфіксії. Водночас наприкінці першого місяця життя у разі важкої асфіксії рівень цистатину С був найвищим, що свідчило про значне порушення функції нирок.

Таким чином, НН без асфіксії властиві вищі рівні цистатину С в сироватці крові протягом першого місяця

життя порівняно з ДН. У недоношених дітей, які мали прояви ІН на тлі асфіксії різного ступеня, вміст цистатину С зростав досить рано (вже на 1-2-гу добу життя), залишався на досить високому рівні протягом раннього неонатального періоду і зменшувався лише на 25-30-ту добу життя. Причому в цей термін наявна різниця між групами недоношених з асфіксією – на тлі важкої асфіксії становлення фільтраційної функції відбувається більш повільно, тому рівень цистатину С тривалий час залишався високим.

Дослідження рівня креатиніну сироватки в обох групах порівняння дозволило встановити, що статистична різниця між ДН та НН протягом 1-го місяця життя була відсутня. Незалежно від гестаційного віку вміст креатиніну в сироватці був вищим при народженні з поступовим зниженням приблизно на 30% до кінця неонатального періоду.

У НН з проявами ІН на 1-2-гу добу життя концентрація креатиніну на третину перевищувала таку у малюків обох груп порівняння.

На 25-30-ту добу життя вміст креатиніну у дітей з асфіксією статистично знижувався. Але достовірно вищий рівень відносно дітей без асфіксії зберігався протягом всього неонатального періоду. Крім того, не зафіксовано різниці за показником сироваткового креатиніну між групами дітей з асфіксією різного ступеня.

Отже, визначення вмісту креатиніну в сироватці крові має ряд недоліків порівняно з сироватковим цистатином С: 1) не ілюструє наявності різниці між доношеними новонародженими та недоношеними; 2) невідомо, чи відсутність різниці за креатиніном на 1-2-гу добу життя у разі асфіксії обумовлена універсальною реакцією нирки на асфіксію, незалежно від її важкості, чи впливом креатиніну матері; 3) не показує різницю між групами дітей з асфіксією різного ступеня в будь-який контрольний відрізок часу протягом неонатального періоду.

Швидкість клубочкової фільтрації у недоношених новонароджених, розрахована за креатиніном (1) та цистатином С (2) ($M \pm m$), мл/хв

Діти	Доба життя					
	1-2-а		7-8-а		25-30-а	
	1	2	1	2	1	2
Недоношені, що мали ІН внаслідок помірної асфіксії, n=10	16,93±1,11 p, p ₁	19,24±1,95 p	16,33±1,30 p, p ₁	22,34±1,82 p, p ₁ , p ₅	22,72±1,27 p, p ₁ , p ₃ , p ₄	29,51±2,09 p ₃ , p ₅
Недоношені, що мали ІН внаслідок важкої асфіксії, n=10	16,99±1,04 p, p ₁	17,91±1,38 p, p ₁	14,95±0,98 p, p ₁	18,29±1,32 p, p ₁	21,46±1,62 p, p ₁ , p ₃ , p ₄	22,71±1,95 p, p ₁ , p ₂
Група порівняння 1, n=10	29,97±2,20	27,64±1,04	36,28±3,53	35,48±1,73 p ₃	46,09±3,49 p ₃	34,14±1,62 p ₃ , p ₅
Група порівняння 2, n=10	21,28±1,56 p	23,05±1,41 p	27,71±4,37	30,16±1,85 p, p ₃	33,06±2,50 p, p ₃	33,21±2,01 p ₃

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння 1; p₁ – достовірність різниці показників відносно групи порівняння 2; p₂ – достовірність різниці показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; p₃ – достовірність різниці показників відносно 1–2-ї доби життя; p₄ – достовірність різниці показників відносно 7–8-ї доби життя; p₅ – достовірність різниці показників відносно розрахунку ШКФ за креатиніном

Аналіз ШКФ встановив, що у НН групи порівняння становлення фільтраційної функції нирок відбувалося більш повільно відносно здорових доношених дітей. Показник ШКФ досягав рівня, властивого доношеним дітям, лише наприкінці неонатального періоду. Взагалі для НН характерними є низькі початкові значення ШКФ (10–20 мл/хв.) з подальшим їх неухильним зростанням протягом першого місяця життя до 30–40 мл/хв., яке пов'язане з покращенням ниркового кровотоку [4].

Використовуючи розрахунок за креатиніном, на тлі асфіксії помірного ступеня при народженні спостерігали лише тенденцію до зниження ШКФ. У подальшому значення показника клубочкової фільтрації у разі обчислення за креатиніном було достовірно нижчим, ніж за цистатином С.

Підвищений рівень сироваткового креатиніну у НН і, відповідно, низька ШКФ, може залежати від недосконалості методики його визначення за Яффе. Високий рівень білірубину, властивий недоношеним дітям з асфіксією, впливає на інтерпретацію результату визначення креатиніну сироватки, завищуючи концентрацію останнього [8].

Оскільки вміст креатиніну сироватки залежить від таких екстрауренальних факторів, як маса тіла, нутритивний статус, білірубін сироватки, вплив яких виражений у НН [6, 8], виправданим є застосування більш незалежного показника для оцінки ниркової функції у зазначеної категорії малюків, а саме цистатину С сироватки. Наприкінці 1-го місяця життя ШКФ за цистатином С наближалася до значення у малюків групи порівняння, що може свідчити про відновлення фільтраційної функції.

У разі важкої асфіксії протягом усього неонатального періоду значення ШКФ, розраховані за обома методами, були подібними. Крім того, показники ШКФ при народженні та протягом раннього неонатального періоду у недоношених малюків з асфіксією різного ступеня не відрізнялися. Наприкінці неонатального періоду виявлялася статистична різниця у групах дітей з асфіксією у разі

використання розрахунку ШКФ за цистатином С, оскільки важка асфіксія супроводжувалася більшим пригніченням фільтраційної функції.

Таким чином, існують принципові відмінності у разі використання сироваткового цистатину С чи креатиніну як маркерів для розрахунку ШКФ у НН з ІН на тлі асфіксії. ШКФ за цистатином С краще ілюструє відновлення ниркової фільтраційної функції на тлі помірної асфіксії та виявляє різницю між групами дітей з асфіксією різного ступеня.

Висновки

1. Цистатин С сироватки – сучасний, об'єктивний, точний маркер ураження нирок у НН з асфіксією. Сироватковий цистатин С має низку переваг перед креатиніном: він відображає важкість перенесеної асфіксії, високі рівні цистатину С на 1–2-гу добу життя при асфіксії не залежать від вмісту біосполуки у матері, його концентрація відрізняється у доношених та НН.

2. У НН з ІН на тлі асфіксії вміст цистатину С в сироватці зростає вже на 1–2-гу добу життя, залишається на досить високому рівні протягом раннього неонатального періоду і зменшується лише на 25–30-ту добу життя. У разі важкої асфіксії відновлення фільтраційної функції відбувається більш повільно, тому рівень цистатину С залишається високим навіть наприкінці 1-го місяця життя.

3. ШКФ, розрахована за цистатином С, краще ілюструє відновлення ниркової фільтраційної функції на тлі помірної асфіксії та виявляє різницю між групами НН з асфіксією різного ступеня.

Перспективи подальших досліджень. Використання декількох біомаркерів дозволяє краще діагностувати ураження нирок у новонароджених [4], тому подальші дослідження будуть спрямовані на оцінку діагностичної цінності інших біосполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. — СПб.: Фолиант, 2003. — 432 с.
2. Куликова Н.Ю. Клинико-функциональная характеристика ишемической нефропатии у доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии (механизмы формирования, прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика, коррекция): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Н.Ю. Куликова; Ивановская гос. мед. академия. — Иваново, 2011. — 40 с.
3. Сукало А.В. Оценка состояния функции почек у новорожденных детей: методические рекомендации / А.В. Сукало, А.К. Ткаченко. — Минск, 1999. — 12 с.
4. Askenazi D.J. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 265–274.
5. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate / L.A. Stevens, J. Coresh, T. Greene,

- A.S. Levey // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 2473—2483.
6. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children — a meta-analysis / J.F. Roos, J. Doust, S.E. Tett [et al.] // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40, №5—6. — P. 383—391.
 7. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / A. Aggarwal, P. Kumar, G. Chowdhary [et al.]. // J. Trop. Pediatr. — 2005. — Vol. 51. — P. 295—299.
 8. Lolekha P.H. Deproteinization of serum: another best approach to eliminate all forms of bilirubin interference on serum creatinine by the kinetic Jaffe reaction / P.H. Lolekha, S. Jaruthunyaluck, P. Srisawasdi // J. Clin. Lab. Anal. — 2001. — Vol. 15, №3. — P. 116—121.
 9. Polin R.A. Fetal & neonatal secrets / R.A. Polin, A.R. Spitzer. — 2nd ed. — Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. — 499 p.
 10. Serum cystatin C — A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for or with acute renal failure? / A.A. Royakkers, J.D. van Suijlen, L.S. Hofstra [et al.]. // Curr. Med. Chem. — 2007. — Vol. 14. — P. 2314—2317.
 11. Simon J. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls / J. Simon, M. Amde, E.D. Poggio // Clev. Clin. J. Med. — 2011. — Vol. 78, №3. — P. 189—195.
 12. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. / A. Grubb, U Nyman, J. Bjork [et al.]. // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51. — P. 1420—1431.
 13. Turk V. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance / V. Turk, V. Stoka, D. Turk // Front. Biosci. — 2008. — Vol. 13. — P. 5406—5420.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПО СЫВОРОТОЧНОМУ СОДЕРЖАНИЮ ЦИСТАТИНА С У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

А.Н. Лобода, В.Э. Маркевич, И.Э. Зайцев

Резюме. Освещены возможности использования новейшего маркера нарушения функции почек — сыровоточного цистатину С для диагностики ишемической нефропатии у недоношенных новорожденных. Установлено, что цистатин С имеет ряд преимуществ: он отражает степень тяжести нефропатии, возникшей на фоне асфиксии, уровень цистатина С на 1–2-е сутки жизни при асфиксии не зависит от содержания у матери, его концентрация отличается у доношенных и недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные, асфиксия, нефропатия, креатинин, цистатин С.

EVALUATION RENAL FUNCTION BY SERUM CYSTATIN C IN PREMATURE INFANTS WITH ISCHEMIC NEPHROPATHY

A.M. Loboda, V.E. Markevich, I.E. Zaitsev

Summary. The article is devoted to studying the possibility of using the novel marker of renal function lesion — serum cystatin C for diagnosis of ischemic nephropathy in premature newborns. Found that cystatin C has several advantages: it reflects the severity of nephropathy caused by asphyxia, high levels of cystatin C on 1–2 days of life in newborns suffered from asphyxia don't depend from it content in mother, its concentration is different in full-term and premature infants.

Key words: premature newborn, asphyxia, nephropathy, creatinine, cystatin C.

НОВОСТИ

Отцовство улучшает эмоциональный фон мужчины

Мужчины, имеющие детей, гораздо счастливее бездетных представителей сильного пола, говорится в статье, вышедшей в Psychological Science. Как сообщает zheltuxi.net соответствующее исследование провела Соня Любомирски из Калифорнийского Университета.

В рамках трех изысканий она привлекла к работе группы из 7000, 329 и 186 человек. Сначала на примере первой группы ученая оценила позитивные эмоции. И здесь отцы вырвались вперед.

Далее анализ эмоционального состояния у второй группы производился в разное время суток. Отцы чаще говорили о хорошем настроении. И, наконец, последняя группа предоставляла отчет о ежедневных занятиях с эмоциональной оценкой. Опять отцы отличились.

А вот независимое изыскание Центра работы и семьи Бостонского колледжа показало, что многим отцам, остающимся дома и отказавшимся от работы, подобное положение дел нравится. В целом же семья лишь выигрывает от этого.

Источник: medexpert.org.ua