

# ВМІСТ КОРТИЗОЛУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК НА ТЛІ АСФІКСІЇ

**А.М. Лобода, В.Е. Маркевич**

Медичний інститут Сумського державного університету

**Мета роботи.** Стаття присвячена вивченню рівня кортизолу протягом неонатального періоду у новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 100 доношених новонароджених з гестаційним віком 38–41 тиж. й ознаками ушкодження нирок: 50 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, та 50 дітей з помірною асфіксією. Групу порівняння склали 20 малюків, що не мали асфіксії при народженні. Рівень кортизолу у сироватці визначали на 1–2, 7–8 та 25–30 добу життя методом твердофазового імуноферментного аналізу.

**Результати.** Новонародженим, що мали прояви ураження нирок на тлі помірної асфіксії, властиве значне зростання концентрації кортизолу у сироватці вже на 1–2 добу життя ( $p < 0,001$ ). Зниження до фізіологічного рівня відзначали лише в кінці неонатального періоду. У дітей із ушкодженням нирок на тлі тяжкої асфіксії відзначали найвище значення кортизолу у сироватці в перші дві доби життя —  $505,28 \pm 36,96$  нмоль/л. Наприкінці неонатального періоду спостерігали пригнічення продукції кортизолу. Рівень кортизолу у малюків з порушенням функції нирок має негативну кореляцію з низьким рівнем рН крові та дефіцитом лугів (ВЕ). Високий вміст натрію у сироватці крові новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії в перші дві доби життя є адаптивною реакцією, обумовленою підвищеним вмістом кортизолу.

**Висновки.** Порушення функції нирок на тлі асфіксії у новонароджених супроводжується напруженням синтезу кортизолу протягом раннього неонатального періоду. Виснаження кортизолсинтезувальної функції при важкій асфіксії наприкінці неонатального періоду може сприяти дизадаптації немовлят, схильності до метаболічних порушень.

**Ключові слова:** новонароджені, асфіксія, кортизол, нирки, натрій.

## Вступ

Фізіологічні пологи — сильний стресовий фактор для новонародженого. Вони супроводжуються викидом великої кількості гормонів, які забезпечують збереження гомеостазу [3].

У новонароджених, які зазнали впливу асфіксії, виникає дисбаланс стресових гормонів внаслідок їх надмірної секреції або, навпаки, нестачі. Зазначені зміни можуть порушувати регуляцію метаболічних процесів, пригнічувати енергопродукцію, знижувати синтез білків, активувати вільнорадикальне окислення тощо [10].

У новонароджених, що перенесли асфіксію, може спостерігатися транзиторне порушення функції нирок (ішемічна нефропатія, гіпоксична нефропатія, шокова нирка, транзиторна ниркова недостатність) або гостра ниркова недостатність [8]. Частота ушкодження нирок у разі асфіксії новонароджених сягає 47–70% [7,9].

Одним з гормонів, які забезпечують відповідь на стресові впливи, є кортизол. Він регулює процеси фільтрації та реабсорбції в нирках, має діуретичну та салуретичну дію, впливає на екскрецію води та натрію [3]. Встановлено залежність вмісту кортизолу у сироватці крові новонароджених від ступеня тяжкості асфіксії і перинатального гіпоксичного ураження ЦНС [1]. Рівень кортизолу значно більше зростає у разі гострої асфіксії, ніж хронічної [6]. Після перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії у новонароджених відзначаються відхилення процесів адаптації: відсутність ритмічності фаз сну і неспання, десинхронізація ритмів гемодинамічних показників, частоти дихальних рухів, температури тіла та екскреції кортизолу [5]. Але дані стосовно рівня кортизолу у новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії відсутні, що обумовлює актуальність дослідження.

**Мета** роботи: вивчити динаміку рівня кортизолу протягом неонатального періоду у новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії.

## Матеріал і методи дослідження

Обстежено 100 доношених новонароджених з гестаційним віком 38–41 тиж. і ознаками ушкодження нирок. Малюків розподілили на 2 групи: 1-ша — 50 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, 2-га — 50 дітей з помірною асфіксією. Групу порівняння склали 20 малюків, що не мали асфіксії при народженні.

Порушення функції нирок діагностували за умови підвищення рівня креатиніну крові більше 89 мкмоль/л, сечовини крові більше 8 ммоль/л, показника діурезу менше 1 мл/кг/год. Діагноз помірної та важкої асфіксії встановлювали згідно з «Протоколом з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» (наказ МОЗ України від 08.06.2007 № 312). Рівень кортизолу у сироватці визначали на 1–2, 7–8 та 25–30 добу життя методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «ІФА-кортизол» виробництва «НВО Імунотех» (Росія).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft, США). Оскільки дані, що зіставлялися, не відповідали нормальному закону розподілу, застосовували непараметричні методи статистики, а саме двовибірковий критерій Уїлкоксона. Для перевірки зв'язку між перемінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

У здорових малюків при народженні відбувалося значне підвищення рівня кортизолу в крові (так званий кортизоловий сплеск), обумовлене збільшенням його секреції наднирниками та зниженням швидкості перетворення кортизолу в кортизон. Вміст кортизолу достовірно знижувався наприкінці раннього неонатального періоду та в подальшому був стабільним (табл. 1).

Таблиця 1

**Динаміка вмісту кортизолу у сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду (M±m та довірчий інтервал (ДІ)), нмоль/л**

Період	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі важкої асфіксії (n=50)	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії (n=50)	Група порівняння (n=20)
1–2 доба життя	505,28±36,96 ДІ 430,98–579,57 p, p <sub>1</sub>	374,4±11,36 ДІ 351,58–397,22 p	207,65±20,23 ДІ 165,32–249,98
7–8 доба життя	341,19±27,76 ДІ 285,41–396,97 p, p <sub>2</sub>	285,16±9,11 ДІ 266,86–303,46 p, p <sub>2</sub>	145,59±12,05 ДІ 120,38–170,80 p <sub>2</sub>
25–30 доба життя	100,74±7,53 ДІ 85,59–115,88 p, p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>	165,42±10,53 ДІ 144,25–186,58 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>	144,55±10,78 ДІ 121,99–167,10 p <sub>2</sub>

Примітки: p – достовірність показників відносно групи порівняння; p<sub>1</sub> – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; p<sub>2</sub> – достовірність показників відносно 1–2 доби життя; p<sub>3</sub> – достовірність показників відносно 7–8 доби життя.

Таблиця 2

**Показники кореляції рівня кортизолу у сироватці та газового складу крові на 1–2 добу життя у новонароджених з важкою асфіксією та порушенням функції нирок**

Показник	pH	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	BE
Коефіцієнт кореляції Спірмена	-0,508 p<0,05	-0,240	0,195	-0,314 p<0,05

Стимуляція кори надниркових залоз плода і матері є необхідною для запуску пологової діяльності та спричиняє значне збільшення активності кортизолу у новонароджених. Адаптація дитини до позаутробного життя відбувається на тлі зниження рівня кортизолу у сироватці крові [3].

Новонародженим, що мали прояви ураження нирок на тлі помірної асфіксії, властиве значне зростання концентрації кортизолу в сироватці вже на 1–2 добу життя (p<0,001). Наприкінці 1 тижня життя вміст гормону перевищував майже в 2 рази рівень у групі порівняння. Зниження до фізіологічного рівня відзначали лише в кінці неонатального періоду.

У дітей із ушкодженням нирок на тлі важкої асфіксії відзначали найвище значення кортизолу у сироватці в перші дві доби життя – 505,28±36,96 нмоль/л. До 7–8 доби вміст значно знижувався (p<0,05), але ще перевищував показники в інших групах дітей. Наприкінці неонатального періоду спостерігали пригнічення продукції кортизолу.

Іншими дослідниками встановлено значне збільшення кортизолу в крові дітей з тяжким гіпоксичним ураженням ЦНС протягом перших трьох діб та достовірне зниження

в 6–10 разів до 5–7 доби з подальшим пригніченням його продукції [1]. В нашому дослідженні зменшення концентрації кортизолу на тлі важкої асфіксії було більш поступовим, лише наприкінці 1-го місяця життя виявлено значний його дефіцит.

Одним з діагностичних критеріїв, який дозволяє визначити ступінь тяжкості асфіксії, є рівень pH крові з артерії пуповини [4]. Доведено, що у разі асфіксії в пологах існує зворотна кореляція між рівнем кортизолу та pH пуповинної крові (r=-0,96). Тобто низький pH, що відображає важку асфіксію при народженні, асоційований з більш високим вмістом кортизолу в пуповинній крові [6].

У новонароджених із важкою асфіксією та порушенням функції нирок, які знаходилися на ШВЛ, ми провели розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена для кортизолу сироватки крові та основних показників газового складу крові на 1–2 добу життя (табл. 2).

Встановлено наявність достовірного негативного зв'язку між рівнем кортизолу та показниками pH та BE.

Отже, зниження pH та дефіцит лугів, що виникають внаслідок асфіксії та відображають її тяжкість, мають зворотну кореляцію з вмістом кортизолу в сироватці. Тобто важкість асфіксії суттєво впливає на рівень кортизолу в сироватці після народження.

Кортизол є не тільки стресовим гормоном. Йому властивий також деякий мінералокортикоїдний вплив. Тому він може впливати на баланс рідини та рівень натрію у новонароджених. Надмірна кількість кортизолу спричиняє затримку натрію в організмі, призводить до гіпергідратації та провокує набряки [2], що може бути небезпечним у новонароджених з порушенням функції нирок. Тому було досліджено динаміку вмісту натрію у сироватці крові новонароджених, що мали порушення функції нирок на тлі асфіксії.

Встановлено, що ураження нирок супроводжується достовірним зростанням вмісту натрію в сироватці крові вже на 1–2 добу життя, незалежно від ступеня тяжкості асфіксії. Наприкінці раннього неонатального періоду у разі нефропатії на фоні важкої асфіксії рівень натрію залишався високим, водночас малоки з помірною асфіксією мали субнормальні значення показника. Завершення 1 місяця життя у всіх новонароджених дітей з порушен-

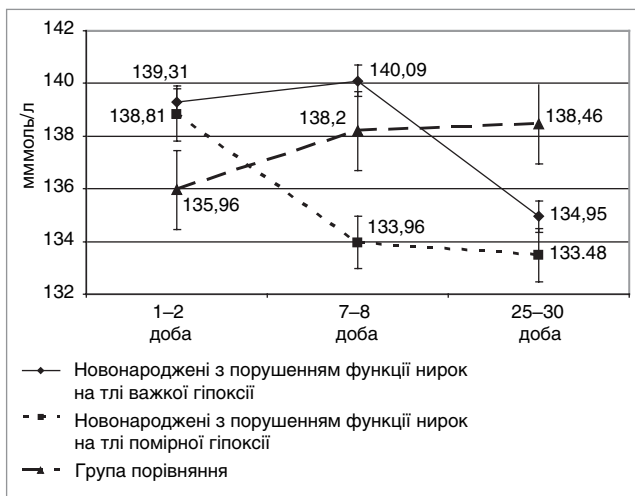


Рис. Зміни вмісту натрію у сироватці крові новонароджених (ммоль/л)

Таблиця 3

## Коефіцієнт кореляції Спірмена, розрахований для рівня кортизолу та натрію в сироватці крові протягом неонатального періоду у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні асфіксії

Період життя	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії (n=50)	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії (n=50)	Група порівняння (n=20)
1–2 доба життя	0,569 p<0,05	0,448 p<0,05	0,083
7–8 доба життя	0,521 p<0,05	0,269	0,107
25–30 доба життя	0,173	0,382	0,250

ням функції нирок характеризується схильністю до гіпонатріємії.

Оскільки у більшості дітей порушення функції нирок на тлі асфіксії має преренальний характер і обумовлене гіповолемією [8], підвищення натрію можна розглядати як адаптивно-компенсаторну реакцію, спрямовану на відновлення об'єму циркулюючої крові і нормалізацію гемодинаміки.

Для з'ясування питання про наявність залежності між рівнем кортизолу та натрію в сироватці крові проведений кореляційний аналіз.

Для здорових новонароджених властивий дуже слабкий позитивний зв'язок, що свідчить про незначний вплив кортизолу на обмін натрію у фізіологічних умовах. Наприкінці неонатального періоду відбувалося деяке посилення кореляції.

Новонароджені діти з порушенням функції нирок, незалежно від ступеня перенесеної асфіксії, на 1–2 добу після народження мали достовірний позитивний зв'язок між кортизолом та натрієм у сироватці. Отже, в умовах асфіксії відбувається підвищення рівня кортизолу. При цьому зазначений гормон може виступати у якості одного з регуляторів водно-електролітного балансу, про що свідчить значення коефіцієнта кореляції  $p < 0,05$ . Суттєвий вплив кортизолу на обмін натрію у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії зберігається протягом раннього неонатального періоду. В динаміці першого місяця життя кореляція між вмістом кортизолу та натрію у сироватці значно слабшала.

Глюкокортикоїдні гормони, зокрема кортизол, покликані забезпечувати стабільність метаболізму новонароджених [10]. Асфіксія викликає значне напруження адаптаційних процесів (підвищення потреби в глюкозі головного мозку, зростання навантаження на серцево-судинну систему, нирки, зміни електролітного забезпечення

та кислотно-лужної рівноваги тощо), в регуляції яких чільне місце належить кортизолу. Виснаження кортизолсинтезувальної функції кори наднирників при важкій асфіксії в динаміці неонатального періоду може призводити до дизадаптації немовлят, схильності до метаболічних порушень та неадекватної реакції на стрес.

Таким чином, рівень кортизолу у малюків з порушенням функції нирок протягом неонатального періоду залежить від тяжкості асфіксії. Виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи у разі тяжкої асфіксії може порушувати стрес-індуковану відповідь та адаптацію новонароджених до позаутробного життя.

### Висновки

1. Порушення функції нирок на тлі асфіксії у новонароджених супроводжується напруженням синтезу кортизолу протягом раннього неонатального періоду.

2. Виснаження кортизолсинтезувальної функції при важкій асфіксії наприкінці неонатального періоду може сприяти дизадаптації немовлят, схильності до метаболічних порушень.

3. Рівень кортизолу у малюків з порушенням функції нирок залежить від тяжкості асфіксії та пов'язаний з низьким рівнем рН крові та дефіцитом лугів (BE).

4. Високий вміст натрію в сироватці крові новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії в перші дві доби життя є адаптивною реакцією, обумовленою підвищенням вмістом кортизолу.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними напрямками подальших досліджень є вивчення концентрації кортизолу у недоношених новонароджених з порушенням функції нирок на фоні асфіксії та дослідження впливу кортизолу на обмін інших мікроелементів (калій, кальцій).

### ЛІТЕРАТУРА

- Громада Н. Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов, оптимизация лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Н. Е. Громада. — Екатеринбург, 2009. — 54 с.
- Калагина Л. С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы) / Л. С. Калагина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 2. — С. 23—25.
- Антонов А. Г. Неонатология : [национальное рук-во] / А. Г. Антонов, Н. Н. Арестова, Е. Н. Байбарина; под ред. Н. Н. Володина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 749 с.
- «Протокол з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» : наказ МОЗ України № 312 від 08.06.2007. — Київ, 2007. — 54 с.
- Система «мать—плод—новорожденный»: биоритмологические аспекты преждевременных родов [Электронный ресурс] / Липатов И. С., Захарова Л. И., Кулямина О. В. [и др.] // Материалы III Всероссийской междисциплинарной конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» — Режим доступа: [http://www.critical.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art33\\_ak\\_2005.htm](http://www.critical.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art33_ak_2005.htm). — Название с экрана.
- Усманова Н. К. Клинико-лабораторная характеристика пуповинного кровотока в родах : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Н. К. Усманова. — Душанбе, 2010. — 25 с.
- Факторы риска и профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / М. А. Соколовская. — Томск, 2008. — 21 с.
- Чугунова О. Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / О. Л. Чугунова. — М., 2001. — 58 с.

9. Renal Failure in Asphyxiated Neonates / B. D. Gupta, P. Sharma, J. Bagla [et al.] // Indian Pediatrics. — 2005. — Vol. 42. — P. 928–934.
10. Ng P. C. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary–adrenal axis in the fetus and newborn / P. C. Ng // J. Pediatr. — 2011. — Vol. 158, № 2. — P. 41–43.

#### СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА ФОНЕ АСФИКСИИ

*А.Н. Лобода, В.Э. Маркевич*

Медицинский институт Сумського державного університету

**Цель работы.** Статья посвящена изучению уровня кортизола в динамике неонатального периода у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии.

**Пациенты и методы.** Обследовано 100 доношенных новорожденных с гестационным возрастом 38–41 нед. и признаками повреждения почек: 50 детей, перенесших тяжелую асфиксию, и 50 детей с умеренной асфиксией. Группу сравнения составили 20 малышей, не имевших асфиксии при рождении. Уровень кортизола в сыворотке определяли на 1–2, 7–8 и 25–30 сутки жизни методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Для новорожденных с признаками поражения почек на фоне умеренной асфиксии характерно значительное возрастание концентрации кортизола в сыворотке уже на 1–2 сутки жизни ( $p < 0,001$ ). Снижение до физиологического уровня отмечали лишь в конце неонатального периода. У детей с повреждением почек на фоне тяжелой асфиксии отмечали наивысшее содержание кортизола в сыворотке в первые двое суток жизни —  $505,28 \pm 36,96$  нмоль/л. В конце неонатального периода наблюдали подавление продукции кортизола. Уровень кортизола у детей с нарушением функции почек негативно коррелирует с низким уровнем pH крови и дефицитом оснований (BE). Высокое содержание натрия в сыворотке крови новорожденных с нарушением функции почек на фоне асфиксии в первые двое суток жизни является адаптивной реакцией, обусловленной повышенным содержанием кортизола.

**Выводы.** Нарушение функции почек на фоне асфиксии у новорожденных сопровождается напряжением синтеза кортизола в течение раннего неонатального периода. Истощение кортизолсинтезирующей функции при тяжелой асфиксии к концу неонатального периода может способствовать дизадаптации младенцев, склонности к метаболическим нарушениям.

**Ключевые слова:** новорожденные, асфиксия, кортизол, почки, натрий.

#### SERUM CORTISOL CONTENTS IN NEWBORNS WITH DISTURBANCE RENAL FUNCTION DUE TO ASPHYXIA

*A.M. Loboda, V.E. Markevich*

Medical Institute of Sumy State University

**The objective.** To study the dynamics of the cortisol level during the neonatal period in infants with violation kidney function after asphyxia.

**Materials and methods.** 100 full-term infants with a gestational age 38–41 weeks and signs of kidney damage were examined: 50 children who had severe asphyxia and 50 children with moderate asphyxia. The comparison group consisted of 20 children without birth asphyxia. The cortisol level in serum was determined on 1–2, 7–8 and 25–30 days of life by ELISA.

**Results.** Newborns with signs of kidney damage due to moderate asphyxia are characterized by significant increase in serum cortisol concentration at 1–2 days of life ( $p < 0,001$ ). Reduction to physiological levels observed only in the late neonatal period. Children with renal damage after severe asphyxia have the highest content of serum cortisol in the first two days of life —  $505,28 \pm 36,96$  nmol/l. At the end of the neonatal period we observed suppression of cortisol production. The cortisol level in children with impaired renal function negatively correlated with low blood pH and base deficiency (BE). The high content of sodium in the serum in infants with impaired renal function caused by asphyxia in the first two days of life is an adaptive response due to elevated cortisol level.

**Conclusion.** Investigation found that disturbance renal function after neonatal asphyxia accompanied with increase synthesis of cortisol in the early neonatal period. Depletion synthesis of cortisol in case of severe asphyxia at the end of the neonatal period may contribute disadaptation infants, predispose to metabolic disorders.

**Key words:** newborn, asphyxia, cortisol, kidney, sodium.