

**Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України**  
**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Сумський державний університет**  
**Медичний інститут**

**УДК 616.831-005.4-053.13-06:616.61-053.3:616.153-097-076(043.3)**

Грамма Аліна Сергіївна

**НОВІТНІ МАРКЕРИ ДІАГНОСТИКИ УШКОДЖЕННЯ НИРОК У  
НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ  
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ**

14.01.10-педіатрія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

**Науковий керівник:**

Доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри педіатрії з курсом  
медичної генетики

Маркевич Віталій Едуардович

Суми – 2013

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	4
ВСТУП .....	5
<b>РОЗДІЛ I - ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	
1.1. Актуальність .....	8
1.2. Ішемічна нефропатія. Особливості ниркової функції у новонароджених .....	8
1.3. Вимірювання сироваткового рівня креатиніну як метод визначення ШКФ.....	13
1.4. Цистатин С в якості маркера ШКФ.....	14
1.5. Інтерлейкін-18 – маркер пошкодження нирок у новонароджених.....	19
<b>РОЗДІЛ II - МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
2.1. Клінічні методи .....	21
2.2. Лабораторні методи .....	22
2.3. Статистичні методи .....	24
<b>РОЗДІЛ III - КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЇХ МАТЕРІВ</b>	
3.1. Характеристика дітей групи порівняння та їх матерів .....	25
3.2. Особливості клінічного стану новонароджених дітей з тяжкою та помірною асфіксією, що мали ішемічне порушення функції нирок, та їх матері.....	31
<b>РОЗДІЛ IV - ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ НОВІТНІХ БІОМАРКЕРІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА СЕЧІ</b>	

## НОВОНАРОДЖЕНИХ У РАЗІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ВНАСЛІДОК АСФІКСІЇ

4.1. Вміст цистатину С та креатиніну в сироватці крові доношених новонароджених із ураженням нирок на фоні асфіксії при народженні.....	51
4.2. Неінвазивна діагностика порушення функції нирок у новонароджених із асфіксією.....	64
ВИСНОВКИ.....	69
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	70

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

**ІН** – ішемічна нефропатія

**КФ** – клубочкова фільтрація

**ШКФ** – швидкість клубочкової фільтрації

**ІЛ-18** – інтерлейкін-18

**СЧВ** – системний червоний вовчак

**ІФА** – імуноферментний аналіз

**НСГ** – нейросонографія

**ВОВ** – відкрите овальне вікно

**АРХЛШ** – аномально розташована хорда лівого шлуночка

**ВАП** – відкрита артеріальна протока

**ДМШП** – дефект міжшлуночкової перегородки

**УЗД** – ультразвукове дослідження

**ГРВІ** – гостра респіраторна вірусна інфекція

**А/Т** – артеріальний тиск

**ГІУ** – гіпоксично-ішемічне ураження

**ЦНС** – центральна нервова система

**СДР** – синдром дихальних розладів

**ЗВУР** – затримка внутрішньоутробного розвитку

**ПФК** – персистуючий фетальний кровообіг

**ЛА** – легенева артерія

**ШВЛ** – штучна вентиляція легень

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Найбільш частим ускладненням вагітності і пологів є хронічна і/або гостра гіпоксія плода і немовляти, що призводить до ураження багатьох органів і систем. Наслідком ураження нирок може бути розвиток ішемічної нефропатії (ІН) та гострої ниркової недостатності [1]. Частота ІН у новонароджених у критичному стані коливається від 47,1% до 72% [2,3].

Рання діагностика захворювань нирок у новонароджених утруднена через відсутність специфічної клінічної симптоматики і недостатню інформативність традиційних методів обстеження [4]. ІН може бути діагностована за допомогою дослідження крові та сечі з визначенням рівня креатиніну в плазмі крові та сечі і вмісту сечовини в плазмі. Сироваткова концентрація креатиніну в більшості випадків використовується і для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у дітей (формули Schwartz G.J. (1976) та Counahan R.(1976)). Однак відомо, що на сироватковий рівень креатиніну можуть впливати такі фактори, як стать, вік, маса тіла пацієнта, нутритивний статус. У новонароджених у першу добу життя на вміст креатиніну у сироватці крові значно впливає його показник у матері [5]. Зростання концентрації креатиніну в сироватці крові відбувається досить пізно – після втрати нирками приблизно половини функціонуючих нефронів. Тобто даний показник лише ретроспективно вказує на суттєве ушкодження нирок [6].

Використання надійного метода оцінки ниркової функції вкрай важливе у новонароджених з асфіксією, оскільки ушкодження нирок може виникнути протягом 24 годин на тлі гіпоксичного впливу [2]. Відсутність можливості достовірної оцінки функції нирок за показником креатиніну та розрахованої за його допомогою ШКФ вимагає пошуку нових маркерів, вивчення їх чутливості і специфічності в клінічних багатоцентрових дослідженнях. Найбільш перспективним біомаркерами ушкодження нирок є:

нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18, ушкоджуюча нирки молекула-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) цистатин С тощо [7].

Цистатин С – ендогенний інгібітор цистеїн протеїнази, що утворюється всіма ядерними клітинами організму і знаходиться в крові в постійній кількості. Вік, стать, маса тіла не впливають на його вміст в сироватці. Сироваткова концентрація цистатину С зростає на 24-48 год. раніше у випадку ушкодженні нирок, ніж рівень креатиніну, а співвідношення цистатин/креатинін добре ілюструє вираженість пошкоджень [8]. Концентрація цистатину С в сечі є індикатором тубулярного ураження нирок, незалежним від змін ШКФ. Вміст даного біомаркера в сечі зростає за 6-8 год. до появи клінічних ознак ниркової дисфункції [9, 10].

Інтерлейкін 18 (ІЛ-18) – прозапальний цитокін, який відіграє важливу роль в імунній відповіді Т-хелперів 1 типу (Th1), завдяки здатності індукувати продукцію  $\gamma$ -інтерферону Т-клітинами та НК-клітинами [11]. ІЛ-18 синтезується епітелієм проксимальних ниркових канальців під впливом ішемії або нефротоксичних чинників. Визначення його рівня в сечі дозволяє на ранній стадії визначити наявність ушкодження ниркової тканини та його топіки [12]. Важливою перевагою моніторингу концентрації ІЛ-18 в сечі є неінвазивність дослідження у новонароджених в критичному стані.

### **Мета і задачі дослідження.**

*Мета дослідження* – оцінити можливість застосування в якості ранніх маркерів ушкодження ниркової паренхіми визначення рівня інтерлейкіну-18 в сечі та сироваткового цистатину С у новонароджених, що перенесли асфіксію.

Зазначена мета реалізована шляхом вирішення наступних *задач*:

1. Дослідити вміст в сироватці крові цистатину С у новонароджених з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії.

2. Оцінити можливості неінвазивної діагностики ураження нирок у новонароджених на тлі асфіксії за допомогою вимірювання рівня інтерлейкіну-18 в сечі.

3. Порівняти діагностичну цінність визначення новітніх біомаркерів з традиційним методом оцінки порушення функції нирок за рівнем креатиніну сироватки крові.

*Об'єкт дослідження* – ішемічна нефропатія у новонароджених, що перенесли асфіксію.

*Предмет дослідження* – вміст біомаркерів в сироватці крові (креатинин, цистатин С) та сечі (інтерлейкін-18) у новонароджених з ішемічною нефропатією на тлі асфіксії.

#### **Матеріали та методи дослідження:**

1. Аналіз архівної медичної документації.
2. Клінічне обстеження новонароджених з ішемічною нефропатією на тлі асфіксії.
3. Біохімічні та клініко-лабораторні методи оцінки стану малят з ішемічною нефропатією.
4. Дослідження вмісту цистатину С в сироватці крові та інтерлейкіну-18 в сечі новонароджених методом твердофазового імуноферментного аналізу.
5. Статистична обробка отриманих результатів за допомогою методів, придатних для медико-біологічних досліджень (середнє арифметичне та похибка середнього арифметичного, критерії достовірності, показники кореляції тощо).

#### **Очікувані результати:**

1. Будуть визначені рівні цистатину С та інтерлейкіну-18 у новонароджених, що мають ішемічне ураження нирок.
2. На основі отриманих даних будуть напрацьовані рекомендації відносно можливості застосування цих сполук в якості ранніх маркерів ушкодження ниркової паренхіми.

## РОЗДІЛ І

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### *1.1. Актуальність*

Перинатальне ураження центральної нервової системи у новонароджених відіграє питому роль в структурі захворюваності і смертності дітей у неонатальному періоді й ранньому віці. Нерідко гіпоксично-ішемічна енцефалопатія в немовлят супроводжується органічними змінами в інших органах, зокрема в нирках, що обтяжує патологічний процес в мозку і підвищує ймовірність несприятливого прогнозу.

#### *1.2. Ішемічна нефропатія. Особливості ниркової функції у новонароджених.*

Ішемічна нефропатія (ІН) – одне з найбільш тяжких і частих захворювань нирок у новонароджених в критичному стані [13].

ІН погіршує перебіг сомато-неврологічної патології, призводить до різноманітних ускладнень, таких як масивний внутрішньошлунковий крововилив, може стати причиною тяжкої інвалідності і летальності. Однак клінічні прояви ішемічної нефропатії маскуються критичним станом дитини і часто діагностуються лише при вираженому ступеню тяжкості, в той час як прогноз захворювання напряму залежить від своєчасності та адекватності терапії. У зв'язку з цим потрібні нові спеціальні методи досліджень патології нирок у новонароджених [14].

Своєрідність перебігу багатьох захворювань, зокрема нирок, в неонатальному періоді пов'язана з морфологічною та функціональною незавершеністю всіх органів і систем дитини до моменту народження. Особливості організму новонародженого сприяють швидкому



прогресуванню запального процесу з розвитком некротичних і склеротичних змін в нирковій тканині. Для новонароджених і грудних дітей характерна морфологічна незрілість ниркової тканини і недиференційованність нефронів у функціональному відношенні. Але, на думку більшості дослідників, при цьому новонародженим властива висока пластичність, яка дозволяє при ранній діагностиці і своєчасному втручанні попередити несприятливі наслідки, якщо вони не детерміновані генетичними факторами [15].

Терміном «гіпоксична», або «ішемічна», нефропатія означена патологія нирок, яка проявляється порушенням функції окремих частин нефрону, частіше зворотними, викликана гострою або хронічною ішемією. У всіх випадках подібних нефропатій мова йде про вторинні стани, коли основне захворювання призводить до розвитку порушень обміну електролітів, які, в свою чергу, обумовлюють пошкодження нирок [16].

Підвищена вразливість ниркової функції новонароджених дітей обумовлена значно зниженими фільтрацією, реабсорбцією і секрецією, що є характерним для неонатального періоду [15].

Гостра артеріальна гіпоксія викликає значне зниження об'єму позаклітинної рідини в результаті розвитку від'ємного балансу натрію з втратою його з позаклітинної рідини за рахунок зниження реабсорбції натрію і хлору каналцевим апаратом нирок. При цьому мають місце різноманітні реакції нирок залежно від ступеня гіпоксії. При помірній гіпоксії екскреція води і натрію з сечею підвищується, внаслідок чого може розвинути ексікоз зі значною втратою маси тіла дитини. При цьому величина клубочкової фільтрації (КФ) не змінюється або дещо підвищується. При тяжкій гіпоксії відбувається зниження ниркового кровообігу і рівня КФ при одночасному зменшенні екскреції з сечею води і натрію. В цьому випадку антинатрійуретична і антидіуретична відповідь нирок залежить від ступеня звуження (спазму) судин [16]. Для новонароджених характерна недостатня чутливість рецепторів ниркових каналців до антидіуретичного гормону [17]. Окрім впливу гострої артеріальної гіпоксії на екскрецію натрію і води,

виявлені інші зміни функції нирок: зниження фільтраційної фракції, підвищення осмотичного кліренсу, значне підсилення реабсорбції осмотично-вільної води в нирках [16].

В неонатальному періоді активність ренін-ангіотензинової системи значно збільшена, що сприяє підвищенню судинного опору в нирках і зниженню ниркового кровообігу. Ця особливість визначає тенденцію до шунтування крові і, таким чином, своєрідну патогенетичну «готовність» до розвитку гострої ниркової недостатності [15].

Одним з основних симптомів розвитку ішемічної нефропатії є кількість сечі, що виділяється. В нормі у всіх здорових новонароджених перших трьох днів життя можна спостерігати олігурію, яку слід віднести до перехідних станів, зумовлену недостатнім надходженням рідини в організм і великою «невідчутною» втратою рідини – екстраренальними втратами. Для патологічної олігурії новонароджених характерно зниження діурезу менше 0,5 мл/кг/год в перші 2 доби життя і менше 1 мл/кг/год з 2-ї до 7-ї доби життя (Байбаріна О. М., Антонов А. Г., 2003). За механізмом розвитку патологічної олігурії виділяють преренальний, реальний і постренальний генез.

Преренальний варіант найбільш часто властивий новонародженим з асфіксією. Його провокують фактори, які різко погіршують кровопостачання нирки. При збереженні вираженої преренальної олігурії більше доби розвивається ІН новонароджених, пов'язана з розвитком ішемічних змін в клубочках, каналцях та інтерстиції. При ІН спостерігається значне зниження КФ, азотемія, зниження реабсорбції натрію і води за рахунок каналцевих порушень.

О.М. Байбаріна, А.Г. Антонов (2003) виділяють 3 ступеня ішемічної нефропатії новонароджених. 1-ий ступінь – рівень креатиніну 89-130 мкмоль/л та/або сечовини плазми 8-16,7 ммоль/л, олігурія до 24 год., можлива пастозність м'яких тканин і протеїнурія не більше 5 діб, помірне зниження каналцевої реабсорбції води і натрію. 2-ий ступінь – характеризується більш високими рівнями креатиніну (більше 130 мкмоль/л)

та/або сечовини плазми (більше 16,7 ммоль/л), олігурія до 24 годин, нормальний або підвищений діурез, розвиток склереми (у кожної п'ятої недоношеної і у кожної десятої доношеної дитини), підвищення артеріального тиску з 3-5 діб у 17% дітей, протеїнурія не більше 7 діб, іноді гематурія (більше 5 еритроцитів у полі зору) і гіалінові циліндри в сечі. За рахунок істотного зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і каналцевих розладів у вигляді підвищення екскреції калію, зниження каналцевої реабсорбції води, в меншій мірі, натрію, діурез у більшості дітей цієї групи виявляється нормальним, що створює видимість „уявного благополуччя”, внаслідок чого ця стадія ішемічної нефропатії нерідко залишається нерозпізнаною. 3-й ступінь – це олігоанурична форма гострої ниркової недостатності, характеризується високими рівнями креатиніну (більше 130 мкмоль/л) та/або сечовини плазми (більше 16,7 мкмоль/л), олігурія більше 24 годин або анурія, розвиток склереми або набряковий синдром з накопиченням рідини в порожнинах (гідроторакс, асцит, гідроперикард). Характерне наростання протеїнурії, поява в сечі змінених еритроцитів і зернистих циліндрів. Всі діти з 3-ім ступенем ІН знаходяться в критичному стані, більш ніж у половини з них спостерігається геморагічний синдром, гнійно-запальні захворювання, некроз шкіри [16].

Отже, ІН у новонароджених з гіпоксично- ішемічною енцефалопатією виникає внаслідок гіпоперфузії нирок на тлі загальної гіповолемії, гіповолемії великого кола кровообігу, стресової централізації кровообігу тощо. Її частота коливається у межах 47,1- 72,0 [2]. Дана патологія може бути діагностовано за допомогою стандартного біохімічного дослідження крові та сечі з визначенням рівня креатиніну в плазмі крові та сечі і вмісту сечовини в плазмі [3]. Сироваткова концентрація креатиніну використовується і для оцінки функції нирок у новонароджених шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (формули G.J. Schwartz (1976) та R. Counahan (1976)) [18]. Вважається, що значення ШКФ – найкращий маркер функції нирок. Визначення значення ШКФ необхідно для: 1) діагностики і моніторингу

порушень реальних функцій; 2) правильного дозування потенційно нефротоксичних лікарських препаратів та 3) оцінки потенційної нефротоксичності рентгеноконтрастних препаратів. Ступінь зниження ШКФ корелює зі ступенем порушення функції і тяжкістю ниркової недостатності. Пацієнтам з ШКФ нижче 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> зазвичай необхідний діаліз. Показники ШКФ, отримані за допомогою прямого вимірювання екзогенних маркерів, прийнято називати вимірюваними, а обчислювані після визначення рівня ендогенних маркерів – визначеними [19]. ШКФ відображає очищення плазми крові від певної речовини за одиницю часу. Ідеальною речовиною для цієї мети вважається така, яка б виділялася з організму тільки методом фільтрації, а не за допомогою метаболізму або екскреції іншими шляхами. Золотим стандартом є оцінка кліренсу інуліну. У клінічних лабораторіях замість нього використовують іоталамат, іогексол тощо. Висока вартість і складність проведення зазначених досліджень обумовлюють широке застосування в клінічній практиці більш простого методу – оцінки кліренсу креатиніну [5]. Концентрація креатиніну в сироватці крові має багато ознак ідеального маркера для оцінки функції нирок. У нормі креатинін синтезується приблизно з однаковою швидкістю, визначити його концентрацію легко і недорого. Однак, клінічні дослідження встановили, що наявність високої концентрації креатиніну в сироватці крові на тлі його значної екскреції з сечею може свідчити і про збереження ШКФ [20].

### ***1.3. Вимірювання сироваткового рівня креатиніну як метод визначення ШКФ.***

Вимірювання сироваткового рівня креатиніну – розповсюджений метод визначення ШКФ. Джерело креатиніну в сироватці – метаболізм креатиніну та фосфокреатеніну в м'язах. За добу синтезується приблизно 20 мг/кг маси

тіла креатиніну, що пов'язано в основному з м'язевою масою. Внаслідок зменшення м'язевої маси синтез креатиніну з віком знижується.

Якщо ренальні функції в нормі, основна маса креатиніну фільтрується клубочками, а 15% його декретується каналцями [19].

Недоліки креатиніну як маркера для визначення ШКФ:

1) на рівень креатиніну можуть впливати вік, стать, рівень метаболізму в м'язевій тканині, медикаменти, водно-сольовий обмін;

2) у креатиніну, як у маркера ШКФ є „сліпа зона”. В діапазоні ШКФ від 40 до 90 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> немає пропорційності між підвищенням концентрації креатиніну і зниженням ШКФ. В цьому діапазоні креатинін дає псевдонегативні результати та не вказує на початок розвитку реальної патології, тобто ранніх стадій зниження ШКФ креатинін „не бачить”;

3) при погіршенні клубочкової фільтрації виникає компенсаторне підсилення каналцевої секреції креатиніну, в результаті чого відбувається завищена оцінка функції нирок;

4) при будь-яких гострих змінах функції нирок сироватковий креатинін недосить точно відображає реальну картину до тих пір, поки не досягається деяка стабілізація стану, що, частіш за все відбувається через два-три дні після первинного ураження;

5) рівень сироваткового креатиніну дуже інерційний, він не дозволяє своєчасно оцінювати зміни ШКФ, зокрема, при погіршенні або покращенні ренальних функцій;

6) внаслідок великого функціонального резерву нирок концентрація креатиніну може не змінюватись у випадках, коли більша частина ниркової тканини вже не функціонує [21].

Визнано, що зростання вмісту креатиніну в сироватці крові відбувається досить пізно – після втрати ниркою приблизно половини функціонуючих нефронів. Тобто даний показник лише ретроспективно вказує на суттєве ушкодження нирок [6]. Крім того, на сироватковий рівень креатиніну у новонародженого протягом перших днів життя значно впливає

його показник у матері, внаслідок чого самостійного значення він не має [22, 23].

Труднощі правильної оцінки функції нирок у новонароджених за креатиніном та розрахованої за його допомогою ШКФ вимагають пошуку нових маркерів. Ідеальний біомаркер ураження нирок має відповідати таким вимогам:

- відзначатися високою органоспецифічністю;
- корелювати з гістологічними змінами при біопсії нирок;
- надавати можливість раннього виявлення ушкодження та його топіки;
- дослідження має бути неінвазивним;
- визначення має бути простим, швидким, дешевим, відтворюватися на широкому загалі пацієнтів [24].

#### ***1.4. Цистатин С в якості маркера ШКФ.***

На сьогодні визнано, що цистатин С – найбільш точний ендogenous маркер швидкості клубочкової фільтрації, який за своїми діагностичними характеристиками значно перевершує креатинін [25].

Цистатин С – неглікозильований білок з молекулярною масою 13,4 кДа і ізоелектричною точкою при рН 9,3. Належить до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ, ідентичний пост-гамма-глобуліну. Вперше ідентифікований у пацієнтів з нирковою недостатністю як білок спинномозкової рідини і сечі [19]. Це білок, який: 1) з постійною швидкістю синтезується всіма клітинами, що містять ядра; 2) вільно фільтрується через клубочкову мембрану; 3) повністю метаболізується в нирках; 4) не секретується проксимальними нирковими канальцями [21].

Сироватковий рівень цистатину С обумовлює: 1) постійна швидкість синтезу, яка практично не залежить від віку, статі, ваги; 2) постійна швидкість виведення з організму, яка залежить переважно від ренальних

функцій; 3) підвищення рівня внаслідок ренальної патології; 4) підвищення синтезу при серцевій недостатності і гострих коронарних синдромах.

Чим більше знижується функція нирок, тим гірше цистатин С фільтрується клубочками і тим вище його рівень в крові. Однократне вимірювання рівня цистатину С в крові дозволяє за допомогою формул обчислити ШКФ.

Як маркер ШКФ сироватковий цистатин С значно перевершує сироватковий креатинін і кліренс креатиніну, оскільки здатен:

- діагностувати ранні зміни ШКФ (гіперфільтрацію при гіпертензії і діабетичній нефропатії і ранні стадії гіпофільтрації);
- швидко відстежувати зміни ШКФ при розвитку гострої ниркової недостатності;
- точно оцінювати ренальні функції у педіатричних пацієнтів [21].

Сироваткова концентрація цистатину С зростає на 24-48 годин раніше у разі ушкодження нирок, ніж рівень креатиніну, а співвідношення цистатин/креатинін добре ілюструє вираженість ушкоджень [8].

Цистатин С у дітей є високим після народження, потім знижується. При дослідженні 30 недоношених дітей (гестаційний вік 24-36 тижнів) було виявлено, що рівень цистатину С складає 1,10-2,06 мг/л, що перевищує такий рівень у доношених новонароджених [26]. В іншому дослідженні (58 недоношених і 50 доношених новонароджених та 132 дівчинки і 167 хлопчиків з медіанним віком 4,17 років (від 8 днів до 16 років) було встановлено, що: 1) рівень цистатину С не залежить від статі; 2) у недоношених новонароджених середній рівень цистатину С складає  $1,88 \pm 0,36$  мг/л, а у доношених –  $1,7 \pm 0,26$  мг/л. Референтні інтервали склали 1,34 - 2,57 мг/л для недоношених новонароджених і 1,36 - 2,23 мг/л для доношених. Після народження рівень цистатину С швидко знижувався і після 3 років вже не залежав від віку. Референтні інтервали склали: для дітей до 1 року – 0,75-1,87 мг/л; 2) для дітей від 1 до 3 років – 0,68-1,60 мг/л; 3) для дітей 3-16 років – 0,51-1,31 мг/л [19]. При спостереженні 258 дітей (93

дівчинки, 165 хлопчиків, медіанний вік 6,29 років – від 1 дня до 18 років), які не мали ренальної патології, також було виявлено, що сироватковий рівень цистатину С був найвищим в перші дні життя (1,64-2,59) мг/л, а потім впродовж 4 місяців швидко знижувався. У віці старше одного року рівень цистатину С залишався постійним (0,7- 1,38 мг/л), а сироватковий рівень креатиніну з віком підвищувався. Автори вважають, що підвищений протягом першого року життя рівень цистатину С відображає низьку ШКФ у новонароджених і дітей [27].

Припущення, що цистатин С може бути маркером ШКФ, було зроблене ще в 1979 р., після того, як було виявлено в 13 разів вищий його рівень в плазмі у пацієнтів, що знаходились на гемодіалізі порівняно зі здоровими особами. У 2005 р. це припущення було доведене на практиці. Порівняльні експерименти дозволили з'ясувати залежність рівня цистатину С в сироватці від значень ШКФ, вимірюваних за допомогою „золотого стандарту”. Крім того, була запропонована проста формула для розрахунку ШКФ за цистатином С. Мета-аналіз, що узагальнює 46 статей і 8 неопублікованих спостережень приблизно 4500 пацієнтів і осіб контрольних груп, показав, що цистатин С дає більш точне наближення до реальних (вимірюваних) значень ШКФ, ніж креатинін. Так, коефіцієнт кореляції концентрації цистатину С з ШКФ складав 0,92 проти 0,74 для креатиніну [19]. Значення AUCROC (area under curve of receiver operator characteristic) для цистатину С склали 0,93 проти 0,84 для креатиніну [28].

У 2004 р. цистатин С був офіційно схвалений FDA (Адміністрацією харчових та лікарських препаратів США), як маркер для альтернативного визначення ШКФ [19].

Цистатин С є найточнішим маркером для визначення ШКФ в педіатрії [29], оскільки: 1) його рівень після досягнення 1 року практично не залежить ні від м'язевої маси, ні від віку; 2) розрахунок педіатричної ШКФ за формулою A. Grubb більш надійний, ніж розрахунок ШКФ за креатиніном; 3) формули MDRD і Counahan-Barratt не підходять для розрахунку ШКФ за



креатиніном в педіатричній практиці. Ранні дослідження порівняння значень ШКФ, визначених у дітей за допомогою цистатину С і креатиніну, з прямо вимірними значеннями ШКФ показало, що ШКФ за цистатином С більш тісно корелює із „золотим стандартом” [19].

Аналогічні результати були отримані і при порівнянні значень педіатричної ШКФ, визначених за допомогою цистатину С і креатиніну, з показниками ШКФ, вимірними за допомогою інуліну. Діагностична точність (AUCROC) для цистатину С складала  $0,970 \pm 0,35$  і для креатиніну –  $0,894 \pm 0,131$ . Пограничний рівень цистатину С для патологічної ШКФ складав  $1,39$  мг/л і мав 90% чутливість і 86% специфічність. Автори зробили висновок, що „на відміну від креатиніну сироватковий цистатин С відображає ренальні функції у дітей незалежно від віку, статі, зросту і маси” [30].

Мета-аналіз результатів спостережень 27 груп педіатричних пацієнтів, проведеного у 24 дослідженнях, показав переваги цистатину С у порівнянні з креатиніном для визначення ШКФ. В цілому, пограничний рівень цистатину С в інтервалі  $0,9-1,4$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> надійно діагностував педіатричну ренальну патологію.

Цистатин С вільно екскретується шляхом клубочкової фільтрації, а потім піддається повній канальцевій реабсорбції і катаболізації (без секреції). При порушенні канальцевої функції концентрація цистатину С в сечі (u-цистатин С) може підвищуватися в 200 разів, особливо при гострому пошкодженні нирок.

Вперше рівень цистатину С в сечі був визначений в 1979 р. і складав  $0,095 \pm 0,057$  мг/л [19]. Як показали виміри цистатину С в сечі у 11 здорових людей, що проводились кожні дві години, референтний інтервал складав  $0,03-0,18$  мг/л і не залежав від часу доби. Таким чином, вимірювання цистатину С в добовій сечі є коректним [31].

Концентрація цистатину С в сечі є маркером тубулярної дисфункції. Результати низки досліджень свідчать, що підвищений рівень u-цистатину С

вказує на порушення ефективності реабсорбції в проксимальних канальцях. Значення  $\alpha$ -цистатину С не залежить від статі, віку [21].

При вимірюванні рівня  $\alpha$ -цистатину С у свіжозібраній сечі було виявлено, що при тубулярних захворюваннях він складав  $4,31 \pm 3,85$  мг/л, при гломерулярних захворюваннях –  $0,106 \pm 0,133$  мг/л, в контролі –  $0,096 \pm 0,044$  мг/л. Автори вважають, що „вимірювання  $\alpha$ -цистатину С може бути точним методом діагностики і моніторингу тубулярної дисфункції, навіть у випадках змішаних гломерулярних/тубулярних захворювань” і відзначають, що „оскільки вимірювання  $\alpha$ -цистатину С можливо проводити на автоматичних біохімічних аналізаторах, його визначення можна з легкістю застосовувати в комплексі зі стандартними панелями, які використовуються для виявлення ренальних патологій, навіть в невідкладних ситуаціях” [9].

Концентрація цистатину С в сечі є індикатором тубулярного ураження нирок, незалежним від змін ШКФ. Вміст даного біомаркера в сечі зростає за 6-8 год. до появи клінічних ознак ниркової дисфункції [9, 10].

Використання надійного метода оцінки ниркової функції вкрай важливе у новонароджених з асфіксією, оскільки ушкодження нирок може виникнути протягом 24 год. на тлі гіпоксичного впливу [2].

### ***1.5. Інтерлейкін-18 як маркер пошкодження нирок у новонароджених.***

Нині в літературі обговорюється і можливість використання інтерлейкіну-18, як маркера пошкодження нирок у новонароджених дітей.

Інтерлейкін-18 (ІЛ-18) – регуляторний плейотропний цитокін, що відіграє значну роль при інфекційних та аутоімунних захворюваннях. ІЛ-18, вперше ідентифікований як інтерферон - гама- індукуючий фактор, стимулює продукцію гама- інтерферону Т-хелперами 1-го типу (Th1), активує НК-клітини і моноцити, пригнічує ангиогенез. Крім того, він є одним з ключових цитокінів, що індукують і підтримують відповідну реакцію Th1 [11].

Цитокіни відіграють важливу роль в патогенезі ідіопатичного нефротичного синдрому з мінімальними змінами. Результати більшості досліджень свідчать на користь провідної ролі дисфункції Т-лімфоцитів, яка призводить до порушення структури клубочкового фільтра. Циркулюючі фактори, що продукуються лімфоцитами, викликають пошкодження щільних діафрагм між малими ніжками подоцитів, що веде до втрати альбумінів через стінку капілярів клубочка [32].

Продемонстрована асоціація 607CC-генотипу гена ІЛ-18 і 405GG-генотипу гена ендотеліального фактора росту зі схильністю до розвитку первинного гломерулонефриту [33].

Найбільша кількість досліджень присвячена можливій участі ІЛ-18 в нирковому пошкодженні при системному червоному вовчаку. Більшість авторів вказують на кореляцію рівня ІЛ-18 в сироватці крові та/або сечі з активністю люпус-нефриту та припускають, що ІЛ-18 може бути важливим медіатором автоімунних захворювань, подібних СЧВ, і таким чином, може розглядатися, як можлива ціль для терапії цих захворювань [34, 35].

Інтерлейкін-18 виділяється при ішемії. Його концентрація в сечі максимальна при гострому пошкодженні нирок [36]. Підвищення концентрації ІЛ-18 в сечі є не тільки маркером гострого пошкодження нирок, але й предиктором летальності у хворих в критичному стані [12]. Діагностична значимість зазначеної тіосполуки підлягає подальшому уточненню. У відповідності з наявними даними ІЛ-18 може володіти низькою чутливістю, але високою специфічністю. Або інакше кажучи, у багатьох хворих з гострим пошкодженням нирок концентрація ІЛ-18 може залишатися в межах відносної норми, тоді як збільшення концентрації з більшим ступенем імовірності свідчить про гостре пошкодження нирок [37].

ІЛ-18 належить до прозапальних цитокінів, виробляється епітелієм проксимальних трубчатих каналців під дією нефротоксичних факторів. Визначення ІЛ-18 в сечі дозволяє визначити на ранній стадії пошкодження

нирок, яке викликане ішемією або нефротоксинами. Окрім того, ІЛ-18 – це показник тяжкості гострої ниркової недостатності [38].

Таким чином, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у новонароджених відіграє питому роль в структурі захворюваності і смертності дітей і нерідко супроводжується органічними змінами в нирках. Сироватковий креатинін не може виступати достовірним маркером ушкодження ниркової тканини, а показник ШКФ, обрахований за креатиніном, не може бути раннім предиктором ушкодження. Саме тому, у якості більш чутливих біомаркерів ушкодження ниркової тканини у новонароджених слід розглянути сироватковий цистатин С та інтерлейкін-18.

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічні методи

Робота виконана на кафедрі педіатрії з курсом медичної генетики (зав. кафедри – проф. В. Е. Маркевич) медичного інституту Сумського державного університету (ректор – А. В. Васильєв), клінічною базою якої є Сумська обласна дитяча клінічна лікарня.

Обстежено 150 доношених новонароджених з гестаційним віком 37-42 тижні і ознаками ішемічної нефропатії, що перебували на стаціонарному лікуванні в відділеннях інтенсивної терапії та патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні протягом 2011-2012 років. Малюків з порушенням функції нирок розподілили на 2 групи: 1-ша – 75 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, 2-га – 75 дітей з помірною асфіксією. Групу порівняння склали 20 малюків, що не мали асфіксії при народженні.

Порушення функції нирок діагностували у разі значного порушення функції нирок – рівень креатиніну в плазмі крові більше 89 мкмоль/л, рівень сечовини в плазмі крові більше 8 ммоль/л, олігурія (діурез менше 1 мл/кг/год). Діагноз помірної чи важкої асфіксії встановлювали згідно діагностичних критеріїв, зазначених в наказі МОЗ України від 08.06.2007 № 312 „Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим”.

Клінічні методи дослідження включали оцінку загального стану, соматичного та неврологічного статусу, щоденне спостереження за станом здоров'я. У дітей досліджували загальний аналіз крові, аналіз крові на глюкозу, біохімічний аналіз крові: загальний білірубін крові та його фракції, загальний білок і його фракції, рівень сечовини, креатиніну, рівень кальцію, натрію, калію, хлору. Проводили ультразвукове дослідження різних органів і систем, нейросонографічне дослідження.

Клінічне обстеження проводилося з урахуванням даних про перебіг вагітності і пологів, анамнезу захворювання, об'єктивного статусу новонароджених, антропометричного обстеження малят, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

## 2.2. Лабораторні методи

Вміст біосполук, креатиніну та цистатину С, в сироватці досліджували на 1-2, 7-8 та 25-30 добу життя.

Кров для досліджень брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце. Забрану кров вносили до центрифужної пробірки, яку витримували в термостаті при температурі 37<sup>0</sup>С протягом 30 хвилин. Потім пробірку з кров'ю центрифугували протягом 15 хвилин при 6000 об/хв. Після цього сироватку відбирали та зберігали в низькотемпературному холодильнику при t - 20<sup>0</sup>С протягом 20-30 діб.

Рівень креатиніну досліджували уніфікованим біохімічним методом Поппера, що базується на реакції Яффе. Метод полягає у здатності креатиніну при взаємодії з пікриновою кислотою у лужному середовищі утворювати сполуку червоно-жовтого кольору, інтенсивність забарвлення якої прямопропорційна концентрації креатиніну. Для цього 2 мл сироватки змішують в пробірці з 6 мл прозорого насиченого розчину пікринової кислоти. Через 5 хв пробірку поміщають на 15-20 с в кип'ячу водяну баню, потім вміст пробірки центрифугують або фільтрують. До 4 мл супернатанту додають 0,2 мл розчину NaOH, перемішують і доводять водою до 10 мл. Через 10 хв проби колориметрують при зеленому світлофільтрі довжина хвилі 530 нм у кюветі з товщиною шару 20 мм проти контрольної проби. Контрольну пробу готують наступним чином: до 3 мл насиченого розчину пікринової кислоти додають 0,2 мл розчину NaOH і доводять водою до 10 мл. Стандартну пробу готують аналогічно до дослідної, але з тою різницею, що

замість сироватки беруть 2 мл робочого стандартного розчину і вміст пробірки не центрифугують.

Для визначення ШКФ за креатиніном використовували модифіковану формулу Schvartz G.J.:  $\text{ШКФ} = k \times \text{зріст (см)} / \text{сироватковий креатинін (мкмоль/л)}$ , де  $k$  – коефіцієнт, який залежить від маси тіла дитини. При масі від 3 до 5 кг він дорівнює 35, від 2 до 3 кг – 29, при масі менше 2 кг – 26 [39].

Вміст цистатину  $C$  в сироватці оцінювали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів фірми „BioVendor” (Чеська республіка) на ІФА аналізаторі „Stat Fax 303 Plus” (США). Метод базується на визначенні в біосубстраті антигенів на основі їх здатності зв’язуватися з антитілами, адсорбованими на поверхні лунок полістиролової планшети. Кількість комплексів антиген – антитіло, що утворилася при цьому, визначають за допомогою індикаторного компонента, в ролі якого використовували кон’югант пероксидази хрому. За зміною стану забарвлення субстратної суміші визначали ферментативну активність.

Розрахунок ШКФ за цистатином  $C$  проведено з використанням формули A.Grubb [40]:  $\text{ШКФ} = 84,69 \times \text{цистатин } C^{-1,680} \times 1,384$ .

Матеріалом для дослідження інтерлейкіну-18 була ранкова порція сечі, яку збирали о 6-10 годині ранку. Рівень його в сечі визначали на 1-2, 7-8 та 25-30 добу життя методом твердофазового імуноферментного аналізу на апараті „Stat Fax 303 Plus” (США). Використовували набори реактивів „ІФА-інтерлейкін-18” виробництва „Вектор Бест” (Росія).

### 2.3. Статистичні методи

Статистична обробка результатів отриманих при визначенні рівня креатиніну, цистатину та обчисленої за їх допомогою ШКФ здійснювалася за допомогою програми Excel та Statistica 6.1. Використовувалися методи

варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень [41]. Визначали середньоарифметичне ( $M$ ), похибку середньоарифметичного ( $m$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), медіану та довірчий інтервал для середнього. Для аналізу взаємного впливу даних використовували показник парної кореляції Пірсона  $r_{xy}$ . Оскільки отримані дані відповідали нормальному закону розподілу, показник достовірності ( $p$ ) визначали за допомогою критерію Ст'юдента ( $t$ ). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку даних отриманих при визначенні рівня інтерлейкіну-18 виконували за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft, США). Оскільки отримані дані 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  $p < 0,05$ . Для встановлення впливу на показник ІЛ-18 таких факторів, як вік дитини та маса тіла використовували дисперсійний аналіз Фрідмана [42].

### РОЗДІЛ 3



## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ЇХ МАТЕРІВ

### 3.1. Характеристика дітей групи порівняння та їх матерів

Групу порівняння склали 20 дітей, які не мали патології нирок: 11 дівчаток ( $55 \pm 11,41$ )% і 9 хлопчиків ( $45 \pm 11,41$ )%.

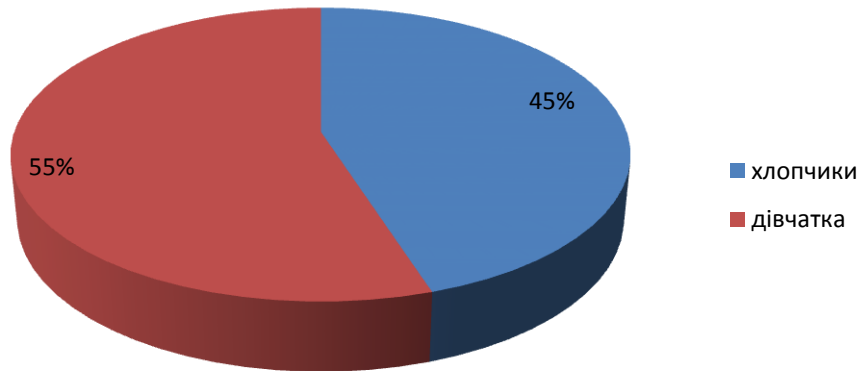


Рис. 3.1.1. Розподіл дітей групи порівняння за статтю

Маса тіла дітей при народженні становила  $3533 \pm 60,85$  г, довжина тіла –  $51,65 \pm 0,3$  см, окружність голови досягала  $34,59 \pm 0,35$  см, окружність грудної клітки –  $33,86 \pm 0,32$  см. Обстежені новонароджені за шкалою Апгар отримали оцінку 8-9 балів на 1-й та 9-10 балів на 5-й хвилині. Обвиття пуповини навколо шиї мало місце у 3 ( $15 \pm 8,19$ )% дітей. Навколоплідні води були прозорі у всіх новонароджених цієї групи.

Грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у всіх дітей. Під час обстеження цих дітей шкірні покриви і видимі слизові були чистими і мали блідо-рожевий колір. Еластичність шкіри, тургор тканин і тонус скелетних м'язів були у задовільному стані. Патологічних відхилень з боку внутрішніх органів не виявлялося. Ознаки морфофункціональної незрілості, стигми дизембріогенезу не визначалися.

Термін гестації становив 38 – 42 тижні. З терміном гестації 38 тижнів була оглянута 1 ( $5 \pm 5$ )% дитина, 39 тижнів – 8 ( $40 \pm 11,44$ )% новонароджених, 40 тижнів – 8 ( $40 \pm 11,44$ )% дітей, 41 тиждень – 2 ( $10 \pm 6,88$ )% новонароджених, 42 тижні – 1 ( $5 \pm 5$ )% дитина.

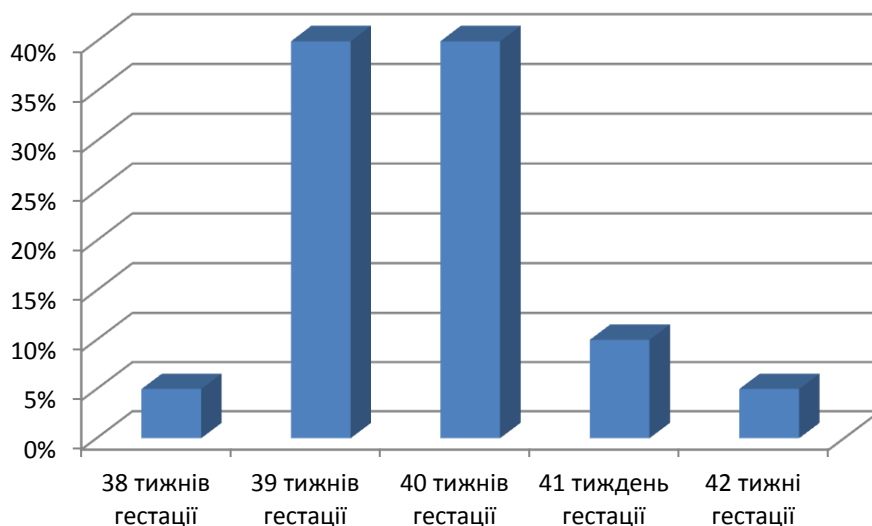


Рис. 3.1.2. Розподіл дітей групи порівняння за терміном гестації

В подальшому 17 ( $85 \pm 8,19$ )% обстежених дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 2 ( $10 \pm 6,88$ )% – на змішаному, 1 дитина ( $5 \pm 5$ )% – на штучному вигодовуванні.

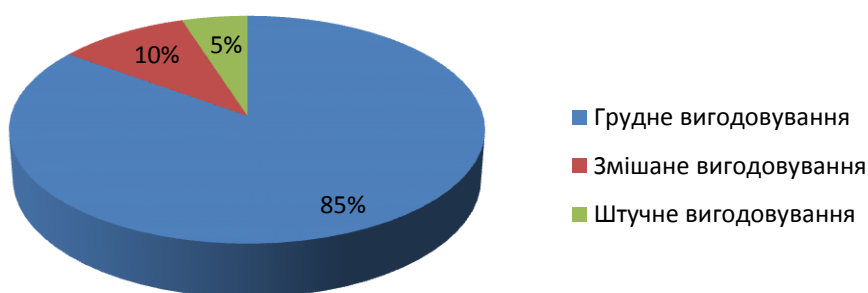


Рис. 3.1.3. Розподіл дітей групи порівняння за типом вигодовування

Жителями м.Суми були 11 ( $55 \pm 11,41$ )% обстежених дітей, 6 ( $30 \pm 10,51$ )% – жителями райцентрів, 3 ( $15 \pm 8,19$ )% – жителями сіл.

У обстежених дітей спостерігалась така супутня патологія: кон'югаційна жовтяниця у 10 ( $50 \pm 11,47$ )% новонароджених, анемія легкого ступеня – у 1 ( $5 \pm 5$ )% дитини, ангіопатія сітківки – у 1 ( $5 \pm 5$ )% новонародженого, функціональні порушення травлення – у 2 ( $10 \pm 6,88$ )% дітей, постнатальна гіпотрофія 1 ступеня – у 1 ( $5 \pm 5$ )% новонародженого. Локальну інфекцію шкіри чи слизових (везикулопустульоз, дакриоцистит, баланопостит, кон'юнктивіт) діагностовано у 5 ( $25 \pm 9,93$ )% дітей.

При нейросонографічному дослідженні (НСГ) 16 новонароджених ( $80 \pm 9,18$ )% було виявлено розрихлені хоріодальні сплетіння, у 4 ( $20 \pm 9,18$ )% при НСГ патології не виявлено. Наявність розрихлених хоріодальних сплетінь низка дослідників вважають варіантом норми [43].

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) серця у 2 новонароджених ( $10 \pm 6,88$ )% було виявлено відкрите овальне вікно (ВОВ) та аномально розташовану хорду лівого шлуночка (АРХЛШ), у 2 ( $10 \pm 6,88$ )% – аномально розташовану хорду лівого шлуночка (АРХЛШ), ще у 2 ( $10 \pm 6,88$ )% – відкрите овальне вікно (ВОВ), у 1 дитини ( $5 \pm 5$ )% – відкрита артеріальна протока (ВАП) та відкрите овальне вікно (ВОВ), у 12 дітей ( $60 \pm 11,24$ )% патології не виявлено.

У новонароджених групи порівняння проведено вимірювання артеріального тиску на руках (А/Т).

Таблиця 3.1.1

**Середні рівні ( $M \pm m$ ) артеріального тиску у дітей без патології нирок**

Показник, n=7	Систолічний А/Т, мм.рт.ст.	Діастолічний А/Т, мм.рт.ст.	Середній А/Т, мм.рт.ст.
	$75 \pm 3,08$	$38,57 \pm 1,72$	$52,86 \pm 2,11$

Середній вік обстежених жінок становив  $27,65 \pm 1,07$  року, кількість плодів при даній вагітності – 1. Заміжніми були 15 ( $75 \pm 9,93$ )% жінок. Необхідно зауважити, що вперше завагітніли 11 ( $55 \pm 11,41$ )% жінок, вдруге – 6 ( $30 \pm 10,51$ )%, втретє і більше – 3 ( $15 \pm 8,19$ )% жінок. Аборти в анамнезі мали 3 (15

$\pm 8,19\%$  обстежених. Обтяжений соматичний анамнез (варикозне розширення вен нижніх кінцівок, риносинусит, ГРВІ, анемія I ступеня, артеріальна гіпертензія, панкреатит, ожиріння I ступеня, гепатит А, нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом, хронічний гастродуоденіт, міопія, гострий бронхіт) мали 8 ( $40 \pm 11,24\%$ ) жінок. Серед ускладнень вагітності діагностували: загрозу переривання вагітності у 4 ( $20 \pm 9,18\%$ ), токсикоз 1-ї половини вагітності – у 2 ( $10 \pm 6,88\%$ ), загроза передчасних пологів – у 1 ( $5 \pm 5\%$ ), обвиття пуповини навколо шиї – у 3 ( $15 \pm 8,19\%$ ), кесарів розтин – у 2 ( $10 \pm 6,88\%$ ), слабкість пологової діяльності – у 1 ( $5 \pm 5\%$ ) обстежених.

Одночасно з клінічним обстеженням у всіх дітей визначали показники гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів; загальний рівень білка, білірубину, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, цукру; рівень кальцію, натрію, калію, хлору в крові.

Таблиця 3.1.2

**Основні показники клінічного аналізу крові дітей групи порівняння на 1-2 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник, n=20	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $*10^{12}/л$	Лейкоцити, $*10^9/л$	Тромбоцити, $*10^9/л$
	$193,67 \pm 11,84$	$5,63 \pm 0,52$	$13,07 \pm 1,68$	$310 \pm 75,57$

Таблиця 3.1.3

**Показники лейкоцитарної формули у дітей групи порівняння на 1-2 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник, n=20	Еозинофіли, %	Паличкоядерні, %	Сегментоядерні, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %
	$2,5 \pm 0,65$	$6,25 \pm 0,48$	$49,75 \pm 5,86$	$5,5 \pm 0,87$	$36 \pm 6,1$

Змін відносної кількості окремих субпопуляцій лейкоцитів при аналізі лейкоцитарної формули не спостерігалось.

Таблиця 3.1.4

**Основні показники клінічного аналізу крові дітей групи порівняння на  
7-8 добу життя (M±m)**

Показник, n=20	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	Тромбоцити, *10 <sup>9</sup> /л
	175,24±5,87	5,38±0,2	10,66±0,86	317,69±16,58

Таблиця 3.1.5

**Основні показники клінічного аналізу крові дітей групи порівняння на  
25-30 добу життя (M±m)**

Показник, n=20	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	Тромбоцити, *10 <sup>9</sup> /л
	156,07±5,14	4,86±0,18	8,25±0,88	339,21±19,04

Отже, гематологічні показники у дітей групи порівняння мали фізіологічну динаміку протягом першого місяця життя.

Таблиця 3.1.6

**Біохімічні показники сироватки крові дітей групи порівняння на 1-2 добу  
життя, n=20 (M±m)**

Білірубін, мкмоль/л	Загальний білок, г/л	АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Цукор, ммоль/л
160,87± 16,79	62,04±2,02	0,36±0,05	0,43±0,08	61,44±4,66	4,67±0,85	3,63±0,17

Таблиця 3.1.7

**Біохімічні показники сироватки крові дітей групи порівняння на 7-8 добу  
життя (M±m)**

Показник, n=20	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Цукор, ммоль/л
	55,18±5,85	5,03±0,55	3,36±0,06

Таблиця 3.1.8

**Біохімічні показники сироватки крові дітей групи порівняння на 25-30 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник, n=20	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Цукор, ммоль/л
	43,91±3,24	2,7±0,2	3,42±0,14

Визначені біохімічні показники знаходилися в межах нормативних значень.

Таблиця 3.1.9

**Вміст макроелементів (Ca, Cl, K, Na) у сироватці крові дітей без патології нирок на 1-2 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник, n=20	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л
	2,16±0,04	109,15±1,65	5,2±0,73	135,96±0,73

Таблиця 3.1.10

**Вміст макроелементів (Ca, Cl, K, Na) у сироватці крові дітей без патології нирок на 7-8 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник, n=20	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л
	2,19±0,02	111,39±3,32	5,17±0,19	138,2±1,03

Таблиця 3.1.11

**Вміст макроелементів (Ca, Cl, K, Na) у сироватці крові дітей без патології нирок на 25-30 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник, n=20	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л
	2,12±0,09	111,6±1,06	5,35±0,2	137,07±1,05

Макроелементний вміст сироватки венозної крові був властивим для здорових дітей, будь-яких патологічних змін не виявлено.

За даними нашого дослідження показники клінічного, біохімічного аналізів крові у дітей групи порівняння були в межах вікової норми.

### **3.2. Особливості клінічного стану новонароджених дітей з тяжкою та помірною асфіксією, що мали ішемічне порушення функції нирок, та їх матерів.**

Усі новонароджені обстежувалися за загальноприйнятою схемою: стан здоров'я матерів, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; антропометричні показники при народженні та гестаційний вік дитини. Оцінювали загальний стан, аналізували соматичний та неврологічний статус, захворюваність, дані лабораторного обстеження.

Було обстежено 150 дітей: 75 з тяжкою асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок та 75 з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок.

Середній вік обстежених жінок становив  $25,59 \pm 0,44$ , кількість плодів при даній вагітності – 1. Заміжніми були 108 ( $72 \pm 3,68$ )% жінок. На особливу увагу заслуговують дані акушерсько-гінекологічного анамнезу. Ми враховували анамнестичні дані про перебіг попередніх вагітностей та пологів у повторно вагітних жінок і відсутність перинатальних втрат. Так, пологи були першими у 114 ( $76 \pm 3,5$ )%, другими – у 24 ( $16 \pm 3$ )%, третіми і більше – у 12 ( $8 \pm 2,22$ )% жінок. Аборти в анамнезі мали 46 ( $30,67 \pm 3,78$ )% жінок, це в 2 рази більше ніж у жінок з контрольної групи, що, очевидно, можна пояснити значною кількістю випадків незапланованої вагітності.

Анамнез у 56 ( $37,33 \pm 3,96$ )% вагітних був обтяжений анемією та у 8 ( $5,33 \pm 1,84$ )% – гестозом. Обстежені на TORCH-інфекції були 54 жінки ( $36 \pm 3,93$ )%, серед них 30 ( $55,56 \pm 6,83$ )% мали позитивний результат. У 40 ( $26,67 \pm 3,62$ )% вагітних була загроза переривання вагітності.

Серед гінекологічних ускладнень превалюють запальні захворювання внутрішніх статевих органів ( $29 (19,33 \pm 3,24)$ %) та захворювання, що передаються статевим шляхом, у тому числі бактеріальний вагіноз ( $13 (8,67 \pm 2,3)$ %).

Пріоритетне значення за частотою екстрагенітальних захворювань мають серцево-судинні захворювання – у 23 ( $15,33 \pm 2,95$ )% вагітних.

Патологія шлунково-кишкового тракту обтяжувала перебіг вагітності у 5 ( $3,33 \pm 1,47$ )%. Ендокринні захворювання, а саме ожиріння мали 8 ( $5,33 \pm 1,84$ )%, гіперплазію щитоподібної залози – 11 ( $7,33 \pm 2,14$ )% вагітних. Патологія нирок верифікована у 13 ( $8,67 \pm 2,3$ )% жінок. Захворювання дихальної системи, у тому числі ГРВІ – у 44 ( $29,33 \pm 3,73$ )%, міопія – у 8 ( $5,33 \pm 1,84$ )% вагітних.

Пологи у жінок відбувалися у терміні гестації 37-42 тиждень. Кесарів розтин був проведений у 22 ( $14,67 \pm 2,9$ )% вагітних. Передчасне вилиття навколоплідних вод спостерігалось у 13 ( $8,67 \pm 2,3$ )% породіль, аномалії пологової діяльності відзначалися у 10 ( $6,67 \pm 2,04$ )% жінок. Обвиття пуповиною дитини було зафіксовано у 24 ( $16 \pm 3$ )% випадках, дистрес плоду – у 17 ( $11,3 \pm 2,6$ )%, у 38 ( $25,33 \pm 3,56$ )% випадках навколоплідні води були забруднені меконієм, у інших – прозорі.

Таким чином, серед основних факторів ризику, що обтяжували перебіг вагітності у жінок, слід зазначити високу частоту абортів в анамнезі, наявність анемії (майже у 40% вагітних), TORCH – інфікування та значний відсоток (більше 50%) екстрагенітальної патології. Зазначені фактори могли сприяти розвитку хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, негативно впливати на формування внутрішніх органів, в т.ч. нирок, розвиток плода. Крім того, вони збільшували частоту патологічних станів в пологах, які могли викликати гостру асфіксію (кесарів розтин, аномалії пологової діяльності, обвиття пуповиною, дистрес плода, меконіальне забруднення навколоплідних вод тощо).

У жінок цієї групи народилося 150 доношених дітей з клінічними ознаками гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) та порушенням функції нирок. З них хлопчиків було 97 ( $64,67 \pm 3,92$ )%, дівчаток – 53 ( $35,33 \pm 3,92$ )%.



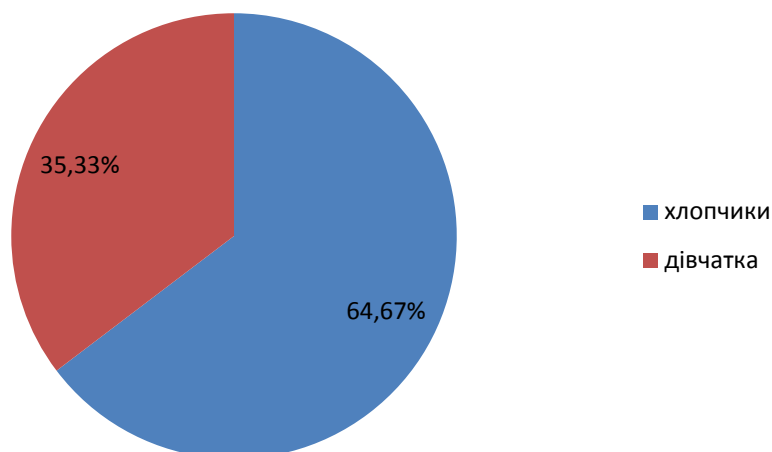


Рис. 3.2.1. Розподіл дітей з асфіксією та порушенням функції нирок за статтю

Таблиця 3.2.1

**Показники фізичного розвитку новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок**

Показник	Здорові новонароджені n= 20	Новонароджені зі асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n = 75	тяжка асфіксія n = 75
Маса тіла, г	3533 ± 60,85	3484,57 ± 49,58	3571,41 ± 62,75
Довжина тіла, см	51,65 ± 0,3	52,35 ± 0,23	52,09 ± 0,24
Окружність голови, см	34,59 ± 0,35	34,77 ± 0,16	35,28 ± 0,18 p <sub>1</sub>
Окружність грудної клітки, см	33,86 ± 0,32	33,63 ± 0,19	34,33 ± 0,22 p <sub>1</sub>

Примітка. p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з помірною асфіксією та порушенням функції нирок (p<0,05).

Середня маса тіла цих новонароджених становила  $3527,7 \pm 39,95$  г, зріст –  $52,22 \pm 0,16$  см, окружність голови –  $35,04 \pm 0,12$  см, окружність грудної клітки –  $34 \pm 0,15$  см.

Показники фізичного розвитку новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок наведені в табл. 3.2.1.

Таким чином, встановлено, що показники фізичного розвитку новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок наближалися до таких у пацієнтів групи порівняння.

Оцінка за шкалою Апгар у дітей з тяжкою асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок на першій хвилині життя становила від 1 до 9 (в середньому 5,5), на п'ятій хвилині життя – від 3 до 10 (в середньому 7); у дітей з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок: на першій хвилині – від 3 до 9 (в середньому 7,4), на п'ятій – від 6 до 10 (в середньому 8,7). Тобто, оцінка за шкалою Апгар не може використовуватися для оцінки наявності асфіксії та її тяжкості.

Зі 150 обстежених новонароджених 120 ( $80 \pm 3,28$ )% знаходились на грудному вигодовуванні, 17 ( $11,33 \pm 2,6$ )% – на змішаному та 13 ( $8,67 \pm 2,3$ )% – на штучному (рис. 3.2.2)

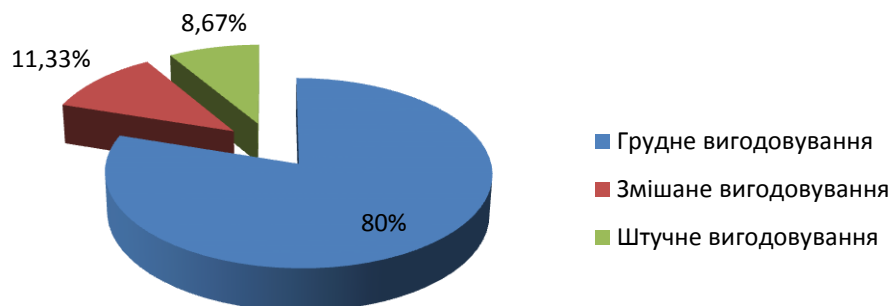


Рис. 3.2.2. Розподіл дітей з асфіксією та порушенням функції нирок за типом вигодовування

За місцем проживання діти цієї групи розподілилися так: 37 (24,67 ± 3,53)% – жителі міста, 59 (39,33 ± 4)% – райцентру, 54 (36 ± 3,93)% – жителі сільської місцевості (рис. 3.2.3.)

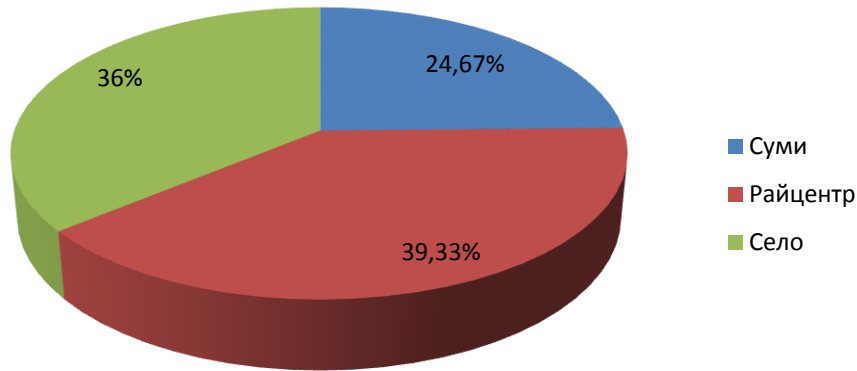


Рис. 3.2.3. Розподіл дітей з асфіксією та порушенням функції нирок за адресою проживання

Патологія ЦНС у новонароджених досліджуваних груп проявлялася різними синдромами. У дітей з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок переважав синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості – у 32 (42,67 ± 5,75)% дітей, судомний синдром був у 6 (8 ± 3,15)% новонароджених, поєднання синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та судомного синдрому спостерігалось у 15 (20 ± 4,65)% дітей, синдром пригнічення – у 8 (10,67 ± 3,59)%, поєднання синдрому пригнічення та судомного синдрому – у 9 (12 ± 3,78)%, гідроцефальний та судомний синдром – у 2 (2,67 ± 1,87)%, поєднання гідроцефального, судомного та синдрому пригнічення – у 2 (2,67 ± 1,87)% новонароджених. набряк мозку спостерігався у 26 (34,67 ± 5,53)% дітей цієї групи.

У дітей з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок ураження ЦНС проявлялося: у 42 (56 ± 5,77)% випадках – синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості; у 19 (25,33 ± 5,06)% –

синдромом пригнічення, у 1 ( $1,33 \pm 1,33$ )% дитини – судомним синдромом; у 4 ( $5,33 \pm 2,61$ )% – поєднанням синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та судомного; у 1 ( $1,33 \pm 1,33$ )% – поєднання синдрому пригнічення та судомного; у 1 ( $1,33 \pm 1,33$ )% – гідроцефальним синдромом; та у 1 ( $1,33 \pm 1,33$ )% новонародженого – поєднанням гідроцефального та судомного синдромів. набряк мозку був виявлений у 2 ( $2,67 \pm 1,87$ )% дітей.

Ранній неонатальний період у дітей цієї групи характеризувався тривалими та вираженими пограничними станами – патологічною втратою первинної маси тіла, порушеннями терморегуляції, набряковим синдромом, гіпербілірубінемією та супутньою патологією.

Реалізацію внутрішньоутробної інфекції діагностовано у 54 ( $72 \pm 5,22$ )% новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок та у 22 ( $29,33 \pm 5,29$ )% дітей з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії. Вона проявлялася внутрішньоутробною пневмонією, кардіопатією, менінгітом, крім того, часто зустрічався кон'юнктивіт.

У значної частини новонароджених був діагностований синдром дихальних розладів (СДР): у 44 ( $58,67 \pm 5,72$ )% дітей з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок та у 7 ( $9,33 \pm 3,38$ )% дітей з помірною асфіксією та порушенням функції нирок. Анемія розвивалася у 5 ( $6,67 \pm 2,9$ )% новонароджених з тяжкою асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок і в 1 ( $1,33 \pm 1,33$ )% у новонародженого з порушенням функції нирок внаслідок помірної асфіксії. Кон'югаційна жовтяниця частіше зустрічалася у дітей з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок ( $21 (28 \pm 5,22)$ %), у дітей з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок вона була виявлена у 6 ( $8 \pm 3,15$ )% випадків. Вроджені вади серця були діагностовано у 5 ( $6,67 \pm 2,9$ )% новонароджених з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок та у 3 ( $4 \pm 2,28$ )% новонароджених з тяжкою асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок. Вегето-вісцеральні порушення мали місце у 12 ( $16 \pm 4,26$ )% дітей з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок і в 2 ( $2,67 \pm 1,87$ )% дітей

з тяжкою асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок. Ангіопатія сітківки було діагностовано у 34 (22,67 ± 3,43)% новонароджених цієї групи. Затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) за гіпотрофічним типом мали 3 (2 ± 1,15)% дітей з асфіксією та порушенням функції нирок.

У таблиці 3.2.2 наведено частоту патологічних станів та захворювань новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок.

Таблиця 3.2.2

**Частота патологічних станів та захворювань у новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок**

Патологічні стани та захворювання	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n = 75	тяжка асфіксія n = 75
Внутрішньоутробне інфікування	5 (25 ± 9,93)%	22 (29,33 ± 5,29)%	54 (72 ± 5,22)% p, p <sub>1</sub>
Анемія	1 (5 ± 5)%	1 (1,33 ± 1,33)%	5 (6,67 ± 2,9)%
Кон'югаційна жовтяниця	10 (50 ± 11,47)%	21 (28 ± 5,22)%	6 (8 ± 3,15)% p, p <sub>1</sub>
Вроджені вади серця	1 (5 ± 5)%	5 (6,67 ± 2,9)%	3 (4 ± 2,28)%
СДР	-	7 (9,33 ± 3,38)% p	44 (58,67 ± 5,72)% p, p <sub>1</sub>
ЗВУР за гіпотрофічним типом	-	1 (1,33 ± 1,33)%	2 (2,67 ± 1,87)%
Ангіопатія сітківки	1 (5 ± 5)%	16 (21,33 ± 4,76)% p	18 (24 ± 4,96)% P
Вегетовісцеральні порушення	1 (5 ± 5)%	12 (16 ± 4,26)%	2 (2,67 ± 1,87)% p <sub>1</sub>

Примітки:  $p$  - достовірність різниці відносно показників у здорових новонароджених ( $p < 0,05$ );  $p_1$  - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок ( $p < 0,01$ ).

При нейросонографічному дослідженні (НСГ) було виявлено: у 146 ( $97,33 \pm 1,32$ )% дітей розширені хоріодальні сплетіння, у 10 ( $6,67 \pm 2,04$ )% – набряк мозку, у 14 ( $9,33 \pm 2,38$ )% – кісти, ще у 14 ( $9,33 \pm 2,38$ )% – розширення шлуночкової системи, у 10 ( $6,67 \pm 2,04$ )% – підвищена ехогенність перивентрикулярних зон, у 2 ( $1,33 \pm 0,94$ )% – комбінована гідроцефалія.

За даними ультразвукового дослідження серцево-судинної системи та внутрішніх органів було діагностовано: у 49 ( $32,67 \pm 3,84$ )% новонароджених – персистуючий фетальний кровообіг (ПФК), а саме відкрите овальне вікно (ВОВ) та (або) відкрита артеріальна протока (ВАП); у 15 ( $10 \pm 2,46$ )% – аномально розташовану хорду лівого шлуночка (АРХЛШ); у 8 ( $5,33 \pm 1,84$ )% дітей – дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП); лівобічна пієлоектазія – у 3 ( $2 \pm 1,15$ )% новонароджених; реактивні зміни печінки – у 2 ( $1,33 \pm 0,94$ )% дітей; у 3 ( $2 \pm 1,15$ )% – дисплазію стегнового суглоба; подвоєння правої нирки – у 1 ( $0,67 \pm 0,67$ )% новонародженого; підвищену ехогенність кіркового шару нирок – у 1 ( $0,67 \pm 0,67$ )%; крововилив в правий наднирник – у 1 ( $0,67 \pm 0,67$ )% дитини; гепатомегалію – у 1 ( $0,67 \pm 0,67$ )%; підвищення тиску в легеневій артерії (ЛА) – у 1 ( $0,67 \pm 0,67$ )% новонародженого.

Одночасно з клінічним та інструментальним обстеженням у всіх дітей визначали лабораторні показники сироватки крові.

Показники клінічного аналізу крові на 1-2 добу життя у дітей з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок наближалися до таких у дітей групи порівняння (табл. 3.2.3). Було статистичне збільшення кількості лейкоцитів у новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок, що може бути пов'язано з вищою частотою внутрішньоутробного інфікування серед дітей цієї групи. Цим також можна пояснити наявність статистичного

зростання відсотка паличкоядерних нейтрофілів в лейкоцитарній формулі (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.3

**Основні показники гемограми обстежених дітей на 1-2 добу життя (M±m)**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Гемоглобін, г/л	193,67 ± 11,84	188,55 ± 3,46	185,36 ± 2,53
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	5,63 ± 0,52	5,37 ± 0,1	5,42 ± 0,07
Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	13,07 ± 1,68	13,49 ± 0,57	15,98 ± 0,92
Тромбоцити, *10 <sup>9</sup> /л	310 ± 75,57	254,77 ± 6,3	268,44 ± 6,4

Примітка. p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії (p<0,05).

Таблиця 3.2.4

**Показники лейкоцитарної формули у дітей на 1-2 добу життя (M±m)**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Еозинофіли, %	2,5 ± 0,65	2,22 ± 0,32	2,21 ± 0,26
Паличкоядерні, %	6,25 ± 0,48	6,48 ± 0,54	9,21 ± 0,77
Сегментоядерні, %	49,75 ± 5,86	54,8 ± 1,75	51,74 ± 1,44
Моноцити, %	5,5 ± 0,87	5,62 ± 0,46	6,14 ± 0,42
Лімфоцити, %	36 ± 6,1	30,78 ± 1,45	29,74 ± 1,39

Примітки: p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених ( $p < 0,05$ );  $p_1$  - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії ( $p < 0,01$ ).

Окрім вищезазначених змін, лейкоцитарна формула у дітей з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії не мала суттєвих відмінностей від новонароджених групи порівняння.

Таблиця 3.2.5

### Основні показники гемограми обстежених дітей на 7-8 добу життя ( $M \pm m$ )

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Гемоглобін, г/л	175,24 ± 5,87	168,12 ± 2,56	164,84 ± 2,35
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	5,38 ± 0,2	5,16 ± 0,08	5,14 ± 0,09
Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	10,66 ± 0,86	11,48 ± 0,48	12,38 ± 0,57
Тромбоцити, *10 <sup>9</sup> /л	317,69 ± 16,58	343,15 ± 10,32	377,8 ± 11,57
			p, p <sub>1</sub>

Примітки: p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених ( $p < 0,05$ );  $p_1$  - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії ( $p < 0,01$ ).

Показники клінічного аналізу крові на 7-8 добу життя у дітей з асфіксією та порушенням функції нирок були наближеними до таких у здорових новонароджених. Відзначали тенденцію до більш низького рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та більш високої кількості лейкоцитів в обох групах дітей, що мали порушення функції нирок внаслідок асфіксії. Статистичне збільшення кількості тромбоцитів у дітей з тяжкою асфіксією та ураженням функції нирок може бути пов'язано з формуванням реологічних порушень.

Таблиця 3.2.6



**Основні показники гемограми обстежених новонароджених на 25-30 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Гемоглобін, г/л	156,07 ± 5,14	150,22 ± 2,33	145,29 ± 2,35
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	4,86 ± 0,18	4,65 ± 0,08	4,61 ± 0,08
Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	8,25 ± 0,88	9,07 ± 0,34	9,23 ± 0,34
Тромбоцити, *10 <sup>9</sup> /л	339,21 ± 19,04	370,65 ± 11,87	369,11 ± 12

Таким чином, встановлено, що основні показники клінічного аналізу крові у новонароджених з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії різного ступеня тяжкості наближалися до таких у дітей групи порівняння. Слід відзначити, що середній рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів у дітей, що перенесли тяжку асфіксію, знаходився на маргінальному рівні. Тобто діти цієї групи склали групу ризику по виникненню анемії в подальшому.

За даними біохімічного аналізу сироватки крові у 1-2 день життя показники креатиніну у дітей з порушенням функції нирок на тлі асфіксії наближалися до таких у новонароджених групи порівняння (табл. 3.2.7). Було встановлено підвищення рівня сечовини вище граничних нормативних показників у дітей з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок. Відзначено статистичне зниження рівня білірубіну та загального білка у новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок відносно здорових дітей та новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії.

Таблиця 3.2.7

**Основні біохімічні показники сироватки крові обстежених дітей на 1-2 добу життя ( $M \pm m$ )**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Білірубін, мкмоль/л	160,87 ± 16,79	151,1 ± 9,36	107,07 ± 8,55 p, p <sub>1</sub>
Загальний білок, г/л	62,04 ± 2,02	58,7 ± 1,04	53,86 ± 0,95 p, p <sub>1</sub>
АЛТ, ммоль/л	0,36 ± 0,05	0,41 ± 0,03	0,46 ± 0,04
АСТ, ммоль/л	0,43 ± 0,08	0,4 ± 0,02	0,46 ± 0,05
Креатинін, мкмоль/л	61,44 ± 4,66	72,17 ± 4,66	74,51 ± 4,77
Сечовина, ммоль/л	4,67 ± 0,85	6,72 ± 0,64	6,58 ± 0,5
Цукор, ммоль/л	3,63 ± 0,17	3,41 ± 0,1	3,42 ± 0,07

Примітки: p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених ( $p < 0,01$ ); p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії ( $p < 0,001$ ).

За даними біохімічних показників сироватки крові на 7-8 день життя у дітей з порушенням функції нирок на тлі асфіксії показники креатиніну перевищували гранично допустимі нормативні показники та були достовірно вищими за показник рівня креатиніну у новонароджених групи порівняння (табл. 3.2.8). Відзначалося статистичне підвищення рівня креатиніну у дітей з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії відносно малят, що перенесли помірну асфіксію.

Таблиця 3.2.8

**Середні рівні (M±m) креатиніну, сечовини, цукру у венозній крові дітей  
на 7-8 добу життя**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Креатинін, мкмоль/л	55,18 ± 5,85	96,46 ± 3,15 p	118,67 ± 6,34 p, p <sup>1</sup>
Сечовина, ммоль/л	5,03 ± 0,55	5,57 ± 0,53	5,67 ± 0,5
Цукор, ммоль/л	3,36 ± 0,06	3,45 ± 0,03	3,39 ± 0,04

Примітки: p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (p<0,001); p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії (p<0,01).

Таблиця 3.2.9

**Середні рівні (M±m) креатиніну, сечовини, цукру у венозній крові дітей на 25-30 добу життя**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Креатинін, мкмоль/л	43,91 ± 3,24	59,86 ± 4,16 p	75,71 ± 5,29 p, p <sup>1</sup>
Сечовина, ммоль/л	2,7 ± 0,2	5,99 ± 0,87 p	4,84 ± 0,33 p
Цукор, ммоль/л	3,42 ± 0,14	3,43 ± 0,11	3,49 ± 0,06

Примітка. p - достовірність різниці відносно показників у здорових новонароджених (p<0,01); p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії (p<0,05).

Рівень креатиніну в біохімічному аналізі крові на 25-30 день життя був статистично вищим у новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням

функції нирок ніж у дітей групи порівняння, але знаходився в межах фізіологічних коливань для даного віку (60 – 89 мкмоль/л). При цьому показник креатиніну у малят, що перенесли тяжку асфіксію був достовірно вищим відносно дітей з помірною асфіксією в анамнезі. Відзначено статистичне підвищення рівня сечовини у новонароджених з асфіксією та ішемічним порушенням нирок в порівнянні з показником у здорових дітей.

Таблиця 3.2.10

**Вміст макроелементів (Ca, Cl, K, Na) у венозній крові обстежених новонароджених на 1-2 добу життя (M±m)**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Ca, ммоль/л	2,16 ± 0,04	2,1 ± 0,04	2,12 ± 0,04
Cl, ммоль/л	109,15 ± 1,65	110,71 ± 1,1	104,39 ± 0,93 p, p <sub>1</sub>
K, ммоль/л	5,2 ± 0,73	4,79 ± 0,15	4,82 ± 0,13
Na, ммоль/л	135,96 ± 0,73	140 ± 1,09 p	139,8 ± 0,72 p

Примітка. p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (p<0,05); p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії (p<0,001).

На 1-2 добу життя спостерігалось статистичне зниження рівня Cl у дітей з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії відносно дітей інших двох груп. Достовірне підвищення рівня Na в обох групах новонароджених з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії пояснюється затримкою натрію в організмі, розвитком водно-електролітних порушень та набрякового синдрому.

Таблиця 3.2.11

**Вміст макроелементів (Ca, Cl, K, Na) у венозній крові обстежених  
новонароджених на 7-8 добу життя (M±m)**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Ca, ммоль/л	2,19 ± 0,02	2,15 ± 0,01	2,07 ± 0,02 p, p <sub>1</sub>
Cl, ммоль/л	111,39 ± 3,32	111,42 ± 1,16	104,37 ± 0,91 p, p <sub>1</sub>
K, ммоль/л	5,17 ± 0,19	4,63 ± 0,09 p	4,57 ± 0,1 p
Na, ммоль/л	138,2 ± 1,03	132,74 ± 1,22 p	140,15 ± 0,73 p <sub>1</sub>

Примітка. p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (p<0,05); p<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії (p<0,001).

Відзначено достовірне зниження рівня Ca та Cl у дітей з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії відносно дітей групи порівняння та новонароджених з порушенням функції нирок внаслідок помірної асфіксії. В обох групах дітей, які мали порушення функції нирок на фоні асфіксії, спостерігали статистичне зниження рівня K. Концентрація Na у дітей з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії достовірно знижувалася. На противагу цьому, у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії вміст Na достовірно зростав.

Таким чином, малюкам з порушенням функції нирок наприкінці раннього неонатального періоду властиві різноманітні електролітні порушення, вираженість яких залежить від тяжкості асфіксії.

**Вміст макроелементів (Ca, Cl, K, Na) у венозній крові обстежених  
новонароджених на 25-30 добу життя (M±m)**

Показники	Здорові новонароджені, n = 20	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Ca, ммоль/л	2,12 ± 0,09	2,17 ± 0,05	2,15 ± 0,01
Cl, ммоль/л	111,6 ± 1,06	107,5 ± 3,66	108,7 ± 1,25
K, ммоль/л	5,35 ± 0,2	4,93 ± 0,28	5,31 ± 0,15
Na, ммоль/л	137,07 ± 1,05	134,43 ± 1,52	134,8 ± 0,81

Не встановлено суттєвої різниці між новонародженими з асфіксією та порушенням функції нирок і здоровими новонародженими при дослідженні макроелементного забезпечення крові на 25-30 день життя.

Проводилося вимірювання артеріального тиску (А/Т) у новонароджених (табл. 3.2.13).

Показники артеріального тиску у дітей з порушенням функції нирок на фоні тяжкої асфіксії свідчили про схильність до гіпотензії та вимагали проведення пресорної терапії.

Добутамін отримували 16% малюків цієї групи, в той же час у новонароджених з помірною асфіксією та порушенням функції нирок потреби у введенні добутаміну не було.

Таблиця 3.2.13

**Середні рівні (M±m) артеріального тиску**

Показники	Здорові новонароджені, n = 7	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
Систолічний А/Т	75 ± 3,08	70,45 ± 1,03	61,09 ± 0,67 р, р <sub>1</sub>
Діастолічний А/Т	38,57 ± 1,72	40,64 ± 0,83	32,09 ± 0,94 р, р <sub>1</sub>
Середній А/Т	52,86 ± 2,11	51,71 ± 1,27	44,3 ± 0,94 р, р <sub>1</sub>

У обстежених дітей визначали показники добового діурезу на 1-шу, 3-тю та 7-8-му доби життя.

Таблиця 3.2.14

**Рівень погодинного діурезу у обстежених дітей (мл/кг/год) (M±m)**

Показник діурезу	Здорові новонароджені	Новонароджені з асфіксією та порушенням функції нирок	
		помірна асфіксія n=75	тяжка асфіксія n = 75
1-ша доба життя	1,1 ± 0,06	0,82 ± 0,09 р	0,84 ± 0,09 р
3-тя доба життя	-	1,50 ± 0,12	1,94 ± 0,12 р <sub>1</sub>
7-8-ма доба життя	2,88 ± 0,05	2,11 ± 0,18 р	2,50 ± 0,12 р

Примітка. р - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (р<0,01); р<sub>1</sub> - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії (р<0,05).

Встановлено, що у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії рівень діурезу був достовірно нижчим впродовж всього першого тижня життя, ніж у дітей групи порівняння.

Низький темп діурезу вимагав призначення діуретиків. Фуросемід отримували 44 ( $58,67 \pm 5,72$ )% новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок, та 8 ( $10,67 \pm 3,59$ )% дітей з порушенням функції нирок внаслідок помірної асфіксії. Серед них фуросемід у дозі 1 мг/кг/добу отримували 32 ( $42,67 \pm 5,75$ )% новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок та 5 ( $6,67 \pm 2,9$ )% новонароджених з помірною асфіксією та порушенням функції нирок; у дозі 1,5 мг/кг/добу – 8 ( $10,67 \pm 3,59$ )% та 3 ( $4 \pm 2,28$ )% дітей відповідно; фуросемід у дозі 2 мг/кг/добу отримували 4 ( $5,33 \pm 2,61$ )% новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок. Новонароджені з групи порівняння фуросемід не отримували.

Кисень отримували 69 ( $92 \pm 3,15$ )% дітей з тяжкою асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок та 29 ( $38,67 \pm 5,66$ )% новонароджених з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок. При цьому діти з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок отримували кисень при проведенні штучної вентиляції легень за допомогою апарату Bear Cub, а новонароджені з помірною асфіксією та порушенням функції нирок – за допомогою палатки та вільного потоку в більшості випадків. Тривалість штучної вентиляції легень у дітей з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок становила в середньому 4-5 діб.

За даними наших досліджень серед новонароджених з порушенням функції нирок на фоні асфіксії переважають хлопчики. У значної частини жінок, які народили немовлят з асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок, був несприятливий перебіг вагітності та пологів. Зокрема вагітність була обтяжена наступними факторами: високою частотою абортів в анамнезі, наявністю анемії, TORCH – інфікуванням та значним відсотком (більше 50%) екстрагенітальної патології. Ці фактори могли стати причиною розвитку



хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, негативно вплинути на формування внутрішніх органів, в т.ч. нирок, розвиток плода. Крім того, вони сприяли збільшенню частоти патологічних станів в пологах, які могли викликати гостру асфіксію: кесарів розтин, аномалії пологової діяльності, обвиття пуповиною, дистрес плода, меконіальне забруднення навколоплідних вод та інше. В результаті досліджень було з'ясовано, що оцінка за шкалою Апгар не може використовуватися для встановлення наявності асфіксії та її тяжкості. За показниками клінічного аналізу крові в 1-2 добу життя відзначалося статистичне збільшення кількості лейкоцитів у новонароджених з тяжкою асфіксією та порушенням функції нирок, що може бути пов'язано з вищою частотою внутрішньоутробного інфікування серед дітей цієї групи. Цим також можна пояснити і наявність достовірного зростання відсотка паличкоядерних нейтрофілів в лейкоцитарній формулі. На 7-8 день життя була тенденція до більш низького рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та більш високої кількості лейкоцитів в обох групах дітей, що мали порушення функції нирок внаслідок асфіксії. Статистичне збільшення кількості тромбоцитів у дітей з тяжкою асфіксією та ураженням функції нирок може бути пов'язано з формуванням реологічних порушень. На 25-30 добу життя середній рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів у дітей, що перенесли тяжку асфіксію, знаходився на маргінальному рівні. Тобто діти цієї групи складала групу ризику по виникненню анемії в подальшому. За даними біохімічного аналізу сироватки крові в 1-2 день життя показники креатиніну у дітей з порушенням функції нирок на тлі асфіксії не відрізнялися від таких у новонароджених групи порівняння, тому креатинін сироватки крові є непридатним у якості раннього маркера ушкодження нирок після народження. На 7-8 добу життя вони перевищували гранично допустимі нормативні показники та були достовірно вищими за показник у здорових дітей. На 25-30 день життя також підтримувався статистично вищий рівень креатиніну відносно показника у малят групи порівняння. При цьому рівень креатиніну на 7-8 та 25-30 добу життя у новонароджених, що перенесли

тяжку асфіксію був достовірно вищим відносно дітей з помірною асфіксією в анамнезі. За даними показників макроелементного забезпечення крові встановлено, що для новонароджених з порушенням функції нирок наприкінці раннього неонатального періоду характерні різноманітні електролітні порушення, вираженість яких залежить від тяжкості асфіксії. Показники артеріального тиску у дітей з порушенням функції нирок на фоні тяжкої асфіксії свідчили про схильність до гіпотензії та вимагали проведення пресорної терапії. Рівень діурезу у новонароджених з порушенням функції нирок був достовірно нижчим впродовж всього першого тижня життя, ніж у дітей групи порівняння.

## РОЗДІЛ 4

### ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ НОВІТНІХ БІОМАРКЕРІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА СЕЧІ НОВОНАРОДЖЕНИХ У РАЗІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ВНАСЛІДОК АСФІКСІЇ

#### 4.1. Вміст цистатину С та креатиніну в сироватці крові доношених новонароджених із ураженням нирок на фоні асфіксії при народженні

Встановлено, що за показником вмісту креатиніну в сироватці крові на 1-2 добу життя всі новонароджені належали до однієї генеральної сукупності. Тобто не встановлено достовірної різниці за сироватковим креатиніном між малюками, які не зазнавали впливу асфіксії, та дітьми з ураженням нирок, що виникало на тлі помірної чи важкої асфіксії. Найбільш вірогідно це пов'язано з впливом материнського креатиніну на його рівень у малюків після народження [44]. Таким чином, за допомогою визначення креатиніну в сироватці крові не можливо виявити наявності ураження нирок і зниження їх фільтраційної функції в перші 24-48 годин після народження.

Наприкінці раннього неонатального періоду у новонароджених групи порівняння відбувалося деяке зниження вмісту креатиніну в сироватці. На противагу цьому малюки, що перенесли асфіксію та мали прояви нефропатії, характеризувалися достовірним зростанням сироваткової концентрації креатиніну. При цьому у дітей, що постраждали від помірної асфіксії, рівень креатиніну перевищував аналогічний показник в групі порівняння у 1,75 разу ( $p < 0,05$ ), на тлі важкої асфіксії – в 2,15 разу ( $p < 0,05$ ). Зазначимо, що у разі важкої асфіксії рівень креатиніну на 7-8 добу життя був найвищим та достовірно більшим відносно показника у малюків із помірною асфіксією.

Як правило, кінець раннього неонатального періоду характеризується розгорнутою клінічною картиною ураження нирок. Саме в цей період для діагностики порушення ниркової функції у новонародженого слід застосувати визначення сироваткового креатиніну, який не тільки може

засвідчити наявність порушення функції нирок, але і відображати ступінь ушкоджень.

Таблиця 4.1.1

Вміст креатиніну в сироватці крові доношених новонароджених ( $M \pm m$ ),

мкмоль/л

	1-2 доба життя	7-8 доба життя	25-30 доба життя
Група порівняння, n=20	61,44±4,66	55,13±5,85	43,91±3,24, p <sub>2</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії, n=75	72,17±4,66	96,46±3,15 p, p <sub>2</sub>	59,86±4,16 p, p <sub>3</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії, n=75	74,51±4,77	118,67±6,34 p, p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>	75,71±5,29 p, p <sub>1</sub> , p <sub>3</sub>

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

На 25-30 добу життя у дітей групи порівняння відбувалося достовірне зниження концентрації креатиніну в сироватці відносно показника при народженні. Загальна динаміка показника протягом неонатального періоду в цій групі відповідала референтним значенням [45].

Достовірне зниження вмісту креатиніну сироватки до кінця 1-го місяця життя властиве також дітям з асфіксією. При цьому показник сироваткового креатиніну входив в межі фізіологічних коливань для даного віку – 60-89 мкмоль/л [45], що свідчило про стабілізацію функції нирок. Але все ж наприкінці неонатального періоду рівень сироваткового креатиніну у новонароджених, що постраждали від асфіксії, був достовірно вищим від групи порівняння. Крім того, зберігалася статистична різниця між групами

дітей з асфіксією – у пацієнтів з важкою асфіксією вміст креатиніну в 1,3 рази був вищим від такого внаслідок помірної асфіксії.

Таблиця 4.1.2

Основні статистичні показники креатиніну сироватки у новонароджених,  
мкмоль/л

		Середньо-арифметичне (M)	Середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ )	Медіана	Довірчий інтервал для середнього
Група порівняння	1-2 доба	61,44	14,72	57,8	52,32-70,56
	7-8 доба	55,13	18,49	48,85	43,66-66,59
	25-30 доба	43,91	10,24	44,0	37,56-50,25
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії	1-2 доба	72,17	14,74	76,01	63,04-81,31
	7-8 доба	96,46	9,97	92,6	90,28-102,64
	25-30 доба	59,86	13,14	62,15	51,72-68,01
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії	1-2 доба	74,51	18,46	75,3	65,16-83,85
	7-8 доба	118,67	24,55	113,7	106,25-131,09
	25-30 доба	75,71	20,52	78,5	65,33-86,09

Таким чином, лише наприкінці неонатального періоду за показником креатиніну сироватки можна контролювати процес відновлення фільтраційної функції нирок у малюків, що перенесли асфіксію різного ступеня важкості.

Отже, креатинін сироватки крові непридатний в якості раннього маркера ушкодження нирок після народження. Але в період розгорнутої клінічної картини ураження нирок він відображає стан функції нирок та важкість ушкодження, а наприкінці 1-го місяця життя дозволяє контролювати стан фільтраційної функції нирок.

У якості маркера для порівняння з сироватковим креатиніном обрано цистатин С, який визнано найбільш точним ендогенним маркером ШКФ [25]. Встановлено, що у здорових новонароджених вміст цистатину С на 1-2 добу життя в сироватці знаходився в діапазоні  $1233,17 \pm 30,01$  нг/мл та не виходив за межі фізіологічних значень [46]. До кінця раннього неонатального періоду відбувалося достовірне зниження даного показника більш, ніж на 10%. На такому рівні у новонароджених, що не мали асфіксії в анамнезі, вміст цистатину зберігався до кінця 1-го місяця життя.

На 1-2 добу життя у разі помірної асфіксії концентрація цистатину С зростала більше, ніж в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з малюками без асфіксії, що є маркером порушеної клубочкової фільтрації на тлі нефропатії.

Наприкінці раннього неонатального періоду у дітей з помірною асфіксією зафіксовано максимальні рівні сироваткового цистатину С, що свідчило про збереження нефропатії і ниркової дисфункції.

В подальшому відзначалося достовірне зниження показника на 17%, що могло бути ілюстрацією деякого відновлення клубочкової фільтрації до кінця 1-го місяця життя. На кінець неонатального періоду вміст цистатину С при помірній асфіксії був статистично вищим, ніж у дітей групи порівняння.

Таким чином, навіть помірна асфіксія здатна викликати тривалі порушення клубочкової фільтрації у новонароджених. Тому вказана категорія новонароджених потребує моніторингу ниркових функцій в подальшому для

запобігання формування стійких порушень і виникнення хронічної хвороби нирок. Про необхідність моніторингу функції нирок у пацієнтів групи ризику свідчать і інші дослідження [45].

Таблиця 4.1.3

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

	1-2 доба життя	7-8 доба життя	25-30 доба життя
Група порівняння, n=20	1233,17±30,01	1069,8±30,89 p <sub>2</sub>	1094,4±31,76 p <sub>2</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії, n=75	2788,2±64,63 p	2865,6±108,26 p	2378,6±66,39 p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії, n=75	2936,27±101,37 p	3173,33±65,35 p, p <sub>1</sub>	2730,29±57,62 p, p <sub>1</sub> , p <sub>3</sub>

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

Важка асфіксія при народженні викликає суттєве зростання вмісту цистатину С в сироватці. На 1-2 добу життя його рівень перевищував у 2,4 разу ( $p < 0,05$ ) відповідне значення у здорових дітей. При цьому не спостерігалось суттєвої різниці в концентрації цистатину С у разі помірної та важкої асфіксії.

Отже, підвищення рівня цистатину С після народження є ранньою та універсальною ознакою гіпоксичного ушкодження нирок та розвитку нефропатії. Це вказує на те, що цистатин С належить до досить чутливих

показників ниркової дисфункції, оскільки його вміст у сироватці швидко підвищується навіть на тлі помірної асфіксії.

Таблиця 4.1.4

Основні статистичні показники цистатину С сироватки у новонароджених,  
нг/мл

		Середньо-арифметичне (M)	Середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ )	Медіана	Довірчий інтервал для середнього
Група порівняння	1-2 доба	1233,17	73,52	1208	1174,34-1291,99
	7-8 доба	1069,8	97,67	1050	1009,26-1147,95
	25-30 доба	1094,4	100,45	1066	1032,14-1174,78
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії	1-2 доба	2788,2	204,38	2722	2661,53-2951,73
	7-8 доба	2865,6	242,07	2876	2653,42-3059,29
	25-30 доба	2378,6	209,95	2407	2248,47-2546,59
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії	1-2 доба	2936,27	392,61	2746	2737,58-3250,41
	7-8 доба	3173,33	253,09	3156	3045,26-3375,84
	25-30 доба	2730,29	152,44	2742	2617,36-2852,26



На 7-8 добу життя новонародженим, що перенесли важку асфіксію, властиві найвищі рівні цистатину С в сироватці крові. Вміст зазначеної біосполуки на 10% перевищував показник у випадку помірної асфіксії та був утричі вищим від значення у малюків без асфіксії.

Отже, починаючи з кінця раннього неонатального періоду, сироватковий цистатин С відображає ступінь порушення клубочкової фільтрації внаслідок асфіксії.

Наприкінці першого місяця життя у дітей, які мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії, відбувається достовірне зниження вмісту цистатину С відносно 7-8 доби. Але рівень цистатину С у сироватці залишався ще достовірно вищим не тільки від такого у малюків групи порівняння, але і від новонароджених із помірною асфіксією.

У новонароджених із важкою асфіксією наприкінці 1 місяця життя концентрація цистатину С у сироватці була в 2,7 разу ( $p < 0,05$ ) вищою від здорових дітей, що свідчило про збереження суттєвих змін клубочкової фільтрації, не зважаючи на стабілізацію основних показників життєдіяльності. Тому всіх пацієнтів, що мали прояви нефропатії в неонатальному періоді, не залежно від важкості асфіксії, що спричинила розвиток ниркової дисфункції, слід розглядати як групу ризику з формування патології нирок в подальшому.

Таким чином, сироватковий цистатин С (на противагу креатиніну сироватки) може виступати раннім маркером ушкодження нирок. Вже на 1-2 добу життя у новонароджених з асфіксією його рівень суттєво відрізняється від показників у групі порівняння, що можна використовувати для ранньої діагностики порушення ниркової функції. Наприкінці раннього неонатального періоду цистатин С, як і креатинін, відображає вираженість порушення клубочкової фільтрації на тлі впливу асфіксії різного ступеня, а наприкінці 1-го місяця життя дозволяє контролювати процес відновлення функції нирок. На відміну від креатиніну наостанку неонатального періоду рівень цистатину С залишається вищим від фізіологічного рівня у пацієнтів,

що перенесли нефропатію, що свідчить про більшу чутливість даного показника і необхідність моніторингу його в подальшому.

Оскільки, діагностична цінність визначення в сироватці крові креатиніну і цистатину С протягом неонатального періоду відрізняється, проведено кореляційний аналіз зазначених показників (таблиця 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

Коефіцієнт парної кореляції Пірсона ( $r_{xy}$ ) для сироваткового вмісту креатиніну та цистатину С

	1-2 доба життя	7-8 доба життя	25-30 доба життя
Група порівняння, n=20	0,511	0,674 p=0,033	0,665 p=0,036
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії, n=75	- 0,376	0,717 p=0,020	0,299
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії, n=75	- 0,109	0,559 p=0,030	0,436

Встановлено, що новонародженим, які не зазнавали впливу асфіксії, властивим є середньої сили позитивна кореляція між креатиніном та цистатином С, починаючи з 7-8 доби життя. У дітей, що мали прояви ураження нирок на тлі асфіксії, на 1-2 добу життя показник  $r_{xy}$  був від'ємним. Позитивний зв'язок встановлювався у цих групах малюків лише наприкінці раннього неонатального періоду, в подальшому сила кореляції зменшувалася і достовірна залежність зникала, хоча показник  $r_{xy}$  залишався позитивним.

Таким чином, при порушенні функції нирок, показники креатиніну і цистатину С є діагностично рівнозначними на 7-8 добу життя. На 1-2 та 25-30 доби життя перевагу слід віддавати цистатину С, як більш ранньому та точному маркеру ушкодження нирок.

Найважливішим показником, необхідним для моніторингу ниркової функції, є швидкість клубочкової фільтрації. Пряма оцінка ШКФ у людини є неможливою. Тому для визначення ШКФ використовуються інвазивні техніки, що базуються на вивченні кліренсу речовин, які екскретуються виключно шляхом клубочкової фільтрації і не реабсорбуються (інулін, іогексол, іоталамат тощо) [25]. Більш дешевим та безпечним методом є визначення кліренсу ендogenous речовин (креатиніну, цистатину С).

Методики оцінки ШКФ за кліренсом ендogenous креатиніну, що використовувалися в практичній медицині більше сторіччя, вимагали обов'язкового збору сечі протягом певного часу. У новонароджених внаслідок низької видільної функції нирок найбільш інформативним є добовий кліренс, але збір добової сечі в неонатальному періоді – досить складна процедура. Більш простим методом є розрахунковий, що базується на застосуванні певних формул, які дозволяють визначити ШКФ на підставі одноразового виміру [20].

Одноразовий вимір концентрації цистатину С в крові дозволяє обчислити значення ШКФ [46].

Отримані в ході дослідження дані використали для розрахунку ШКФ у обстежених новонароджених за формулою А. Grubb [40]. Результати наведено в таблиці 4.1.6.

Виявлено, що новонароджені, які не мали асфіксії в анамнезі, на 1-2 добу життя мають невисоку ШКФ. Це може бути пов'язаним з транзиторними особливостями функціонування сечовидільної системи після народження. До 7-8 доби відбувається достовірне зростання швидкості, яка в подальшому до кінця неонатального періоду залишається сталою. Слід зазначити, що абсолютні значення ШКФ у здорових новонароджених знаходяться на досить низькому рівні і протягом 1 місяця життя не перевищують показник 35 мл/хв. На противагу дітям більш старших вікових груп, підліткам та дорослим вказана ШКФ є фізіологічною і не свідчить про порушення фільтраційної функції [45].

Нирки найбільш часто вражаються у разі асфіксії. Ілюстрацією цього є зниження ШКФ [2]. Помірна та важка асфіксія може сприяти розвитку нефропатії, що проявляється достовірним зменшенням ШКФ вже на 1-2 добу життя.

Таблиця 4.1.6

Швидкість клубочкової фільтрації у доношених новонароджених ( $M \pm m$ ),  
мл/хв

	1-2 доба життя	7-8 доба життя	25-30 доба життя
Група порівняння, n=20	27,64±1,04	35,48±1,73 p <sub>2</sub>	34,14±1,62 p <sub>2</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії, n=75	21,15±0,79 p	20,25±1,28 p	27,79±1,39 p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії, n=75	19,87±1,05 p	17,07±0,59 p, p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>	21,81±0,74 p, p <sub>1</sub> , p <sub>3</sub>

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

Наприкінці раннього неонатального періоду у всіх малюків, що перенесли асфіксію, зафіксовано мінімальні значення ШКФ. При цьому з'являється статистична різниця між групами новонароджених з асфіксією. Найменший рівень, який є вдвічі нижчим від групи порівняння, властивий дітям, що перенесли важку асфіксію.

Як правило, найбільш значні клінічні ознаки ниркової дисфункції також спостерігаються саме протягом раннього неонатального періоду. Це дозволяє провести клініко-лабораторний аналіз показників у новонароджених з

ураженням нирок та розподілити їх залежно від рівня ШКФ та діурезу на олігуричний та неолігуричний варіанти. Саме переважанням серед новонароджених з тяжкою асфіксією олігуричних варіантів ураження нирок пояснюється найнижчі рівні ШКФ у них.

До кінця 1 місяця життя відбувається достовірне зростання ШКФ у дітей, що постраждали внаслідок асфіксії. Але все ж її показник залишається на досить низькому рівні ( $p < 0,05$ ) відносно здорових новонароджених. Крім цього, зберігається і різниця між групами малюків із асфіксією. У разі помірної асфіксії наприкінці неонатального періоду ШКФ є найвищою за весь період спостереження, а внаслідок важкої асфіксії в цей час швидкість лише відновлюється до рівня при народженні.

Оскільки у дітей віком від 8 тижнів до 2 років фізіологічний рівень ШКФ відповідає значенням в діапазоні 60-89 мл/хв. [45], контроль за відновленням ШКФ у дітей із ураженням нирок на тлі асфіксії при народженні має бути частиною їх диспансерного спостереження для попередження формування хронічної ниркової патології.

В подальшому проведено порівняння розрахунку ШКФ на підставі визначення вмісту креатиніну та цистатину С у сироватці крові за формулами [39, 40].

Відзначимо, що у дітей, які перенесли асфіксію, на 1-2 добу життя розрахована за креатиніном ШКФ не відрізнялася від значення в групі порівняння. Це підтверджує недоцільність використання показника сироваткового креатиніну в цей термін для оцінки ниркової функції. В той же час застосування розрахунку за цистатином С дозволяє виявити достовірне зменшення ШКФ вже на 1-2 добу життя як у разі помірної, так і важкої асфіксії.

Таблиця 4.1.7

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

	1-2 доба життя		7-8 доба життя		25-30 доба життя	
	1	2	1	2	1	2
Група порівняння, n=20	29,97± 2,20	27,64± 1,04	36,28± 3,53	35,48± 1,73 p <sub>2</sub>	46,09± 3,49 p <sub>2</sub>	34,14± 1,62 p <sub>2</sub> , p <sub>4</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок помірної асфіксії, n=75	25,28± 1,80	21,15± 0,79 p, p <sub>4</sub>	19,04± 0,59 p, p <sub>2</sub>	20,25± 1,28 p	33,73± 2,57 p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>	27,79± 1,39 p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
Новонароджені, що мали ураження нирок внаслідок важкої асфіксії, n=75	25,26± 2,06	19,87± 1,05 p, p <sub>4</sub>	15,97± 0,87 p, p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>	17,07± 0,59 p, p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>	27,56± 2,24 p, p <sub>3</sub>	21,81± 0,74 p, p <sub>1</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub>

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння; p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників відносно 1-2 доби життя; p<sub>3</sub> – достовірність різниці показників відносно 7-8 доби життя; p<sub>4</sub> – достовірність різниці показників відносно розрахунку ШКФ за креатиніном.

Наприкінці раннього неонатального періоду у всіх малюків, що перенесли асфіксію, зафіксовано мінімальні значення ШКФ незалежно від обраного методу її розрахунку. При цьому з'являється статистична різниця між групами новонароджених з асфіксією різного ступеня. Найменший рівень, який є вдвічі нижчим від групи порівняння, властивий дітям, що перенесли

важку асфіксію. В цей термін не існує різниці між обраними методами контролю ниркової функції та визначення ШКФ – за креатиніном чи цистатином С. Обидва вони інформативні та надійні.

До кінця 1 місяця життя відбувається достовірне зростання ШКФ у дітей, що постраждали від асфіксії, незалежно від методу розрахунку. Але все ж її показник у разі використання обох методів залишається на досить низькому рівні ( $p < 0,05$ ) відносно здорових новонароджених. Крім цього, зберігається і різниця між групами малюків із асфіксією. Якщо у разі помірної асфіксії наприкінці неонатального періоду ШКФ є найвищою за весь період спостереження, то у разі важкої асфіксії в цей час швидкість лише відновлюється до рівня при народженні.

Статистично вищий показник ШКФ за формулою Schvartz G.J. на 25-30 добу життя у здорових малюків пов'язаний з тим, що вказаний розрахунок не є ідеальним навіть на думку самих авторів і може дійсно дещо завищувати швидкість клубочкової фільтрації у дітей [47].

Обчислення ШКФ на 25-30 добу ілюструє важливість вибору правильного маркера ниркової дисфункції. В цей період виявляється недосконалість розрахунку за креатиніном з використанням формули Schvartz G.J. У малюків із ураженням нирок на тлі помірної асфіксії прослідковується лише тенденція до завищення показника ШКФ, у разі асфіксії важкого ступеня перевищення є статистичним, що може бути небезпечним і провокувати передчасне припинення моніторингу функції нирок.

Таким чином, діагностична цінність визначення цистатину С у сироватці крові новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії є більшою порівняно зі стандартною оцінкою сироваткового рівня креатиніну. Цистатин С належить до ранніх та чутливих показників ниркової дисфункції, оскільки його вміст у сироватці суттєво підвищується вже на 1-2 добу після народження навіть на тлі помірної асфіксії. Протягом неонатального періоду ШКФ, обчислена за сироватковим цистатином С, дозволяє більш точно контролювати ступінь порушення клубочкової фільтрації.

## 4.2. Неінвазивна діагностика порушення функції нирок у новонароджених із асфіксією

Рання діагностика уражень нирок у новонароджених утруднена через відсутність специфічної клінічної симптоматики і недостатню інформативність традиційних методів обстеження [13].

Пошук нових маркерів, вивчення їх чутливості і специфічності в клінічних багатоцентрових дослідженнях продовжується і сьогодні. Найбільш перспективним біомаркерами ушкодження нирок є: нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18, ушкоджуюча нирки молекула-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) цистатин С тощо [5, 7].

Інтерлейкін 18 (ІЛ-18) – прозапальний цитокін, який відіграє важливу роль в імунній відповіді Т-хелперів 1 типу (Th1), завдяки здатності індукувати продукцію  $\gamma$ -інтерферону Т-клітинами та НК-клітинами [12].

У новонароджених групи порівняння рівень ІЛ-18 в сечі був невисоким впродовж 1-го місяця життя. Мінімальний вміст цитокіну в сечі відзначався наприкінці 1-го тижня життя ( $p < 0,05$ ), в подальшому його кількість зростала до рівня при народженні.

У новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії протягом всього неонатального періоду вміст ІЛ-18 перевищував показники здорових дітей. На 1-2 добу життя вміст ІЛ-18 в сечі був майже в 4,5 раза вищим ( $p < 0,05$ ) у разі помірної та у 9 разів вищим ( $p < 0,05$ ) у разі тяжкої асфіксії. Таким чином, ІЛ-18 сечі може бути раннім предиктором ниркової дисфункції у новонароджених, які зазнавали впливу асфіксії. Значний вміст ІЛ-18 в сечі у дітей з тяжкою асфіксією свідчить про суттєве ушкодження епітелію проксимальних ниркових каналців.

Таблиця 4.2.1

Динаміка вмісту інтерлейкіну-18 в сечі новонароджених упродовж неонатального періоду ( $M \pm m$  та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл



	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n=75	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n=75	Група порівняння, n=20
1-2 доба життя	30,55 ± 2,62 ДІ 25,29 – 35,81 р, р <sub>1</sub>	14,56 ± 0,83 ДІ 12,89 – 16,23 р	3,29 ± 0,20 ДІ 2,86 – 3,71
7-8 доба життя	21,65 ± 2,38 ДІ 16,87 – 26,43 р, р <sub>1</sub> , р <sub>2</sub>	9,75 ± 0,19 ДІ 9,37 – 10,13 р, р <sub>2</sub>	1,68 ± 0,28 ДІ 1,09 – 2,26 р <sub>2</sub>
25-30 доба життя	8,65 ± 0,67 ДІ 7,31 – 9,99 р, р <sub>2</sub>	8,1 ± 0,27 ДІ 7,57 – 8,63 р, р <sub>2</sub> , р <sub>3</sub>	2,93 ± 0,12 ДІ 2,68 – 3,17 р <sub>3</sub>

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

Подальша динаміка ІЛ-18 в сечі була подібною в обох групах дітей з асфіксією. Вміст цитокіну у них знижувався на третину до кінця першого тижня життя ( $p < 0,05$ ), але залишався статистично вищим від групи порівняння. При цьому зберігалася різниця між групами новонароджених з асфіксією, що вказує на залежність вираженості ушкодження ниркових каналців від ступеня тяжкості асфіксії.

Наприкінці неонатального періоду рівень цитокіну був однаковим у обстежених групах дітей з асфіксією та більш, ніж в 3,5 рази перевищував вміст в групі порівняння. Отже, після перенесеної асфіксії каналцева дисфункція зберігається досить тривало.

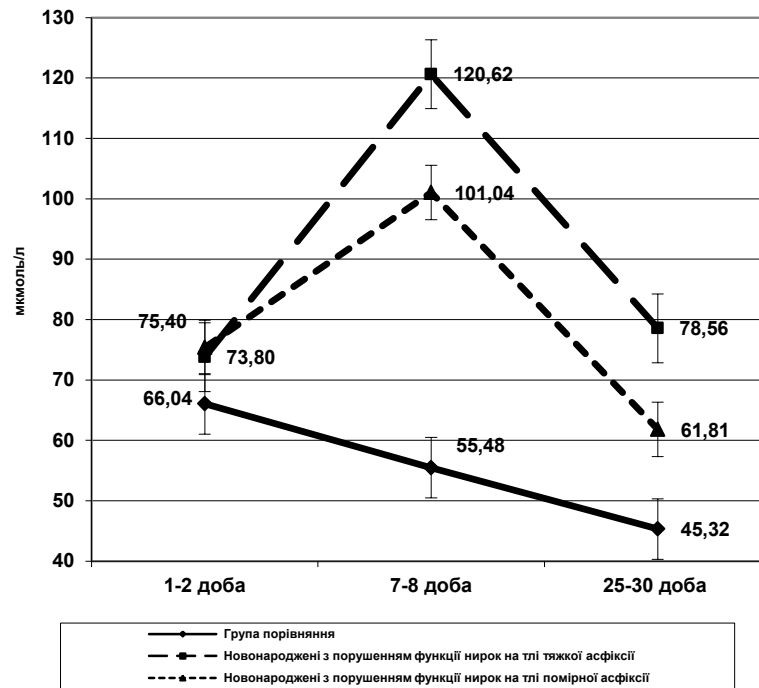


Рис. 4.2.1 Динаміка сироваткового креатиніну у новонароджених ( $M \pm m$ ), мкмоль/л

Отримані результати були порівняні з традиційним методом виявлення порушення функції нирок за показником сироваткового креатиніну.

Оскільки, діагностична цінність визначення ІЛ-18 в сечі та креатиніну в сироватці крові протягом неонатального періоду відрізняється, проведено кореляційний аналіз зазначених показників (таблиця 4.2.2).

У дітей групи порівняння слабкий негативний зв'язок відзначався протягом 1-го тижня життя, лише наприкінці неонатального періоду кореляція посилювалася до помірної, але змінювала напрямок. У новонароджених, які мали порушення функції нирок внаслідок асфіксії, зв'язок був позитивним протягом всього першого місяця життя. Статистичне зростання його сили зафіксовано 7-8 добу життя. Це свідчить, що в цей термін функція нирок може оцінюватися як за креатиніном сироватки, та і за ІЛ-18 сечі. Враховуючи неінвазивність останнього методу, йому слід віддавати перевагу, особливо у новонароджених в критичному стані.

Таблиця 4.2.2

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ІЛ-18 сечі та креатиніну сироватки

	1-2 доба життя	7-8 доба життя	25-30 доба життя
Група порівняння, n=20	-0,286	-0,115	0,471 p<0,05
Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n=75	0,243	0,443 p<0,05	0,188
Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n=75	0,269	0,648 p<0,05	0,183

За допомогою дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено, що на концентрацію ІЛ-18 в сечі, як у дітей групи порівняння, так новонароджених з асфіксією, суттєво впливає вік дитини, але вона не залежить від маси тіла при народженні та статі (таблиця 4.2.3).

Отже, показник сироваткового креатиніну не може використовуватися для ранньої діагностики ураження нирок у новонароджених із асфіксією. З цією метою необхідно застосовувати визначення рівня ІЛ-18 в сечі. В подальшому варто також надавати йому перевагу, що дозволить зменшити частоту діагностичних венепункцій та ятрогенних ускладнень.

Таким чином, підвищений рівень ІЛ -18 в сечі в перші 24-48 год. життя може бути ранньою діагностичною ознакою ураження нирок у новонароджених, що перенесли асфіксію.

Після перенесеної асфіксії ниркова канальцева дисфункція зберігається досить тривало. Про це свідчить підвищений вміст ІЛ-18 в сечі протягом усього неонатального періоду.

Результати дисперсійного аналізу Фрідмана щодо ІЛ-18 сечі та віку, маси тіла та статі новонароджених

	Вік дитини		Маса тіла		Стать	
	$\chi^2$ розрах.	$\chi^2$ критичне	$\chi^2$ розрах.	$\chi^2$ критичне	$\chi^2$ розрах.	$\chi^2$ критичне
Група порівняння	44,46	31,41	1,42	14,06	21,22	32,67
Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії	75,10	67,50	22,23	26,29	15,32	64,01
Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії	90,73	67,50	16,89	26,29	10,43	66,34

У новонароджених, які перенесли асфіксію, показник сироваткового креатиніну не може розглядатися в якості надійного раннього маркера ушкодження нирок

## ВИСНОВКИ

1. У новонароджених, які перенесли асфіксію, показник сироваткового креатиніну не може розглядатися в якості надійного раннього маркера ушкодження нирок, а обчислена на його підставі ШКФ може бути завищеною.

2. Сироватковий цистатин С – ранній та чутливий маркер ушкодження нирок у новонароджених з асфіксією. Розрахована за цим показником ШКФ достовірно характеризує величину клубочкової фільтрації у новонароджених.

3. У дітей з нефропатією, що виникла внаслідок асфіксії, рівень цистатину С достовірно зростає вже на 1-2 добу життя, досягає максимуму до кінця раннього неонатального періоду та зберігається на високому рівні навіть наприкінці 1-го місяця життя.

4. Підвищений рівень ІЛ -18 в сечі в перші 24-48 год. життя може бути ранньою діагностичною ознакою ураження нирок у новонароджених, що перенесли асфіксію.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Сахарова Н. В. Прогнозирование ишемической нефропатии и ее тяжелого течения у доношенных новорожденных, антенатальная профилактика: автореф. дис. на получение научн. степени канд. мед. наук: 14.00.09 / Н. В. Сахарова; Ивановская государственная медицинская академия. – Иваново, 2009. – 22 с.
2. Renal Failure in Asphyxiated Neonatal / B. D. Gupta, P. Sharma, J. Bagia [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2005. – Vol. 42. – P. 928–934.
3. Куликова Н. Ю. Клинико-функциональная характеристика ишемической нефропатии у доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии (механизмы формирования, прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика, коррекция): автореф. дис. на получение научн. степени доктора мед. наук: 14.01.08 / Н. Ю. Куликова; Ивановская государственная медицинская академия. – Иваново, 2011. – 40 с.
4. Чугунова О. Л. Современные методы лабораторной диагностики нефрологической патологии у новорожденных / О. Л. Чугунова, В. И. Вербицкий // *Дет. болезни*. – 2001. – № 1. – С. 16 - 20.
5. 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.
6. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: systematic review / S. G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 1008–1016.
7. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury / P. Devarajan // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2008. – Vol. 2, №4. – P. 387-398.
8. 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.
9. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction / M. Conti, S. Moutereau, M. Zater [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44 (3). – P. 288–291.
10. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate / S. Herget-Rosenthal, J. A. van Wijk, M. Brocker-Preuss [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40. – P. 946–951.
11. Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская [и др.] // *Клиническая нефрология.* – 2011. – № 4. – С. 31–35.
12. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit / C. R. Parikh, E. Abraham, M. Ancukiewicz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – V. 16. – P. 3046–3052.
13. Ишемическая нефропатия у новорожденных, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование и ранняя диагностика / Н. Ю. Куликова, Т. В. Чаша, А. Н. Можаяева [и др.] // *Здоровье ребенка.* – 2010. – № 2. – С. 104–107.
14. Активность холинэстеразы в моче у доношенных новорожденных с ишемической нефропатией / Н. Ю. Куликова, Т. В. Чаша, А. Н. Можаяева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2011. – № 1. – С. 10–12.
15. Чугунова О. Л. Заболевание органов мочевой системы у новорожденных / О. Л. Чугунова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – Том 51. – 2006. – № 2. – С. 18–23.
16. Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой. – 3-е изд., перер. и доп. – М.: ООО «Мед. инф. агенство», 2011. – 696 с.:ил.
17. Антонов А. Г. Гомеостаз новорожденного / Антонов А. Г., Бадюк Е. Е., Тылькиджи Ю. А. – Л: Медицина, 1984. – 184с.

18. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate / L. A. Stevens, J. Coresh, T. Greene [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483.
19. Вельков В. В. Цистатин С – новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики / В. В. Вельков // *Лабораторная диагностика.* – 2011. – № 2(56). – С. 32–65.
20. Диагностическая ценность определения креатинина крови и мочи у новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / С. Л. Нестеров, И. Г. Шиленок, Е. М. Козлова [и др.] // *Нижегородский медицинский журнал.* – 2002. – № 1. – С. 8–12.
21. Вельков В. В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В. В. Вельков, О. И. Резникова // *Лабораторная диагностика.* – 2010. – № 4(54). – С. 59–65.
22. The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. Study Guide / ed. by A. R. Shukla, P. F. Austin, C. D. Anthony Herndon / New York: Informa Healthcare, 2009. – P. 252.
23. Polin R. A. Fetal & neonatal secrets / R. A. Polin, A. R. Spitzer. – 2nd ed. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. – 499 p.
24. Lisowska-Myjak B. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury / B. Lisowska-Myjak // *Blood Purif.* – 2010. – Vol. 29. – P. 357–365.
25. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to 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.
26. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children / H. Finney, D. J. Newman, H. Thakkar [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol. 82 (1). – P. 71–75.
27. Reference values for cystatin C serum concentrations in children / A. Bökenkamp, M. Domanetki, R. Zinck [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 1998. – Vol. 12 (2). – P. 125–129.



28. Dharnidharka V. R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V. R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 221–226.
29. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review / T. B. Andersen, A. Eskild-Jensen, J. Frokiaer [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24 (5). – P. 929–941.
30. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height / A. Bökenkamp, M. Domanetki, R. Zinck [et al.] // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 101 (5). – P. 875–881.
31. Conti M. Absence of Circadian Variations in Urine Cystatin C Allows Its Use on Urinary Samples / M. Conti, M. Zater, K. Lallali // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51 (1). – P. 272–273.
32. Лоцман Э. Детская нефрология. Практическое руководство / Э. Лоцман, А. Н. Цыгин, А. А. Саркисян (ред.). – М.: Литтерра, 2010. – С. 123–125.
33. Interleukin-18, transforming growth factor-beta, and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and susceptibility to primary glomerulonephritis / H. J. Choi, J. H. Cho, J. C. Kim [et al.] // *Tissue. Antigens.* – 2010. – 76 (4). – P. 289–296.
34. Deletion of IL-18 receptor ameliorates renal injury in bovine serum albumin-induced glomerulonephritis / M. Sugiyama, K. Kinoshita, K. Kishimoto [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2008. – 128 (1). – P. 103–108.
35. Association of interleukin-18 promoter polymorphisms with WHO pathological classes and serum IL-18 levels in Chinese patients with lupus nephritis / D. Y. Chen, C. W. Hsieh, K. S. Chen [et al.] // *Lupus.* – 2009. – 18(1). – P. 29–37.
36. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis / C. R. Parikh, A. Jani, V. Y. Melnikov [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – V. 43. – P. 405–414.

37. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S. G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – V. 73. – P. 1008–1016.
38. Сафина А. И. Острая почечная недостаточность у новорожденных [*Электронный ресурс*] / А. И. Сафина, М. А. Даминава // *Практическая медицина. Педиатрия.* – 2011. – № 05 (11). – Режим доступа до журн.: <http://pmarchive.ru/ostraya-pochechnaya-nedostatochnost-u-novorozhdennykh/> – Назва з екрану.
39. Сукало А. В. Оценка состояния функции почек у новорожденных детей: Методические рекомендации / А. В. Сукало, А. К. Ткаченко. – Минск, 1999. – 12 с.
40. 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.
41. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. – Спб.: Фолиант, 2003. – 432 с.
42. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
43. Никитина Ю. М. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – Иваново: МИК, 2004. – 496 с.
44. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns / A. C. Ferreira Novo, L. R. Sadeck, T. S. Okay, C. R. Leone // *Clinics.* – 2011. – Vol. 66, №2. – P. 217-220.
45. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and

- adolescents: Evaluation, classification, and stratification / R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemley [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, №6. – P.1416-1421.
46. Вельков В. В. Цистатин С - новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 1) / В. В Вельков // Клинико - лабораторный консилиум. – 2010. – №5 (36). – С. 23-31.
47. New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Munoz, M. F. Schneider [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, №3. – P. 629-637.