

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет
Медичний інститут

УДК 618.33-005.4-06:[616.61-005.4:616.152-097-074]-053.2(043.3)

Бабій Олександр Романович
Діагностичне значення визначення прозапальних цитокінів у
новонароджених з ішемічною нефропатією

14.01.10-педітрія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступня магістра

Науковий керівник:

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

Маркевич Віталій Едуардович

Суми – 2013

Зміст

Перелік умовних позначень

Вступ

Розділ 1 Огляд літератури

1.1 Актуальність

1.2 Ішемічна нефропатія

1.3 Характеристика цитокінів

1.4 Роль цитокінів в імунній відповіді

Розділ 2 Методи дослідження

Розділ 3 Клінічна характеристика обстежених дітей

Розділ 4 Результати власних досліджень

Висновки

Список використаної літератури

Перелік умовних позначень

ІН- ішемічна нефропатія

Б-2МГ- Бета-2-мікроглобулін

ГКГ- головний комплекс гітосумістності

ФНП- фактор некрозу пухлин

ІЛ-1-Інтерлейкін-1

ІЛ-6-Інтерлейкін-6

ІЛ-10-Інтерлецкін-10

Вступ

Актуальність теми

Гіпоксія плода і новонародженого – одна з основних проблем сучасної перинатології, що обумовлене поширеністю патології та тяжкістю проявів і ускладнень. Гіпоксичне ураження різних органів і систем у гострому періоді призводить до порушення їх функціонування в інші вікові періоди, знижує адаптаційні можливості дитячого організму.

В умовах гіпоксії відбувається перерозподіл плодового кровотоку з переважним кровопостачанням життєво важливих органів і спазм периферичних судин, у першу чергу, судин нирок. Морфофункціональна незрілість нирок у дітей в періоді новонародженості обумовлює високу імовірність їх ураження з ушкодженням ниркової тканини.

Внаслідок гіпоксичного ураження відбувається зростання рівня цитокінів, які відповідають за формування універсальної запальної реакції на ушкодження. Прозапальні цитокіни впливають на функціонування всіх органів і систем організму, що приймають участь в регуляції гомеостазу, в т.ч. на нирки.

Мета і задачі дослідження

Метою дослідження є визначення вмісту про- та протизапальних цитокінів в сироватці крові у новонароджених з ішемічною нефропатією, що виникла внаслідок асфіксії при народженні.

Зазначена мета реалізована шляхом вирішення наступних *задач*:

1. Дослідити вміст та з'ясувати діагностичну цінність визначення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну – 1, інтерлейкіну – 6, фактору некрозу пухлин) в сироватці крові новонароджених з ішемічною нефропатією.
2. Дослідити вміст протизапального цитокіну (інтерлейкін – 10) в сироватці крові новонароджених з ішемічною нефропатією.

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

Предмет дослідження – вміст інтерлейкінів (інтерлейкіну – 1, інтерлейкіну – 6, інтерлейкіну – 10, фактору некрозу пухлин) у сироватці крові 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 інтерлейкінів у сироватці крові 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).

Розділ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Розділ 1.1 Актуальність

Патологічний перебіг вагітності та пологів у жінок негативно впливає на плід, підвищує ризик розвитку захворювань у дитини в неонатальному періоді та у подальшому. Провідним чинником у формуванні патології немовлят служить асфіксія та гіпоксія, в умовах яких відбувається перерозподіл кровотоку з переважним кровопостачанням життєво важливих органів і спазм периферичних судин. У разі асфіксії можуть уражатися практично всі органи та тканини, однак найбільш часто страждають центральна нервова система (ЦНС), нирки, серцево - судинна, кровотворна та дихальна системи [1, 2, 3].

Ураження нирок є найбільш розповсюдженою органною патологією у новонароджених, що перенесли асфіксію. Ішемічна нефропатія (ІН) погіршує перебіг сомато- неврологічних захворювань, може сприяти формуванню тяжкої івалідизації та летальності. Крайнім проявом ІН є гостра ниркова недостатність. Діагностика ураження нирок у малюків з асфіксією може бути утруднена внаслідок тяжкого стану дитини та відсутності типової клінічної симптоматики. Своєчасне виявлення патології нирок у малюків в критичному стані є досить важливим для призначення адекватної терапії [4, 5, 6].

За даними [The Medical journal of New England(Великобританія)] частота ІН в 2010 р. склала 45%, в 2011 р. - 40,5%, в 2012 р.- 38%. У США дані мали наступний характер – у 2010 р.-23%, у 2011р.-19% новонароджених перенесли ІН. Ураження нирок на тлі асфіксії серед новонароджених в Україні в 2009 р. мали - 38% дітей, в 2010 - 52%, в 2011 - 43%. У 2009 році було проведено дослідження в Сумській області щодо поширеності ішемічної нефропатії. Ураження нирок мали 25% новонароджених, що знаходилися на лікуванні в Сумській обласній дитячій клінічній лікарні.

Розділ 1.2 Ішемічна нефропатія

Ішемічна нефропатія – транзиторне порушення функції нирок, що розвивається при ішемії ниркової тканини. Недостатнє кровопостачання нирок може виникати при відкритому артеріальному протоці і гіповолемії великого кола кровообігу, а також при різних інфекційних захворюваннях [7, 8]. Розрізняють три ступеня тяжкості ішемічної нефропатії: при I ступені тяжкості практично відсутні клінічні прояви, концентрація креатиніну плазми підвищується помірно (до 130 мкмоль/л); при II ступені можливі пастозність або невеликі набряки, на тлі нормального або підвищеного діурезу концентрація креатиніну плазми наростає (вище 130 мкмоль/л); для III ступеня характерний набряковий синдром, іноді виникають анасарка, оліго- або анурія, продовжує підвищуватися концентрація креатиніну плазми (олігоанурична стадія гострої ниркової недостатності) [9, 10, 11].

При клінічних дослідженнях у дітей виявлено, що до 1 місяця життя клінічні симптоми ІН зберігались більше, ніж у половини – 57,9% новонароджених з III ступенем тяжкості, майже у половини – 41,5% з II ступенем та більше 30% з I ступенем ІН після проведеного лікування у стаціонарі [12, 13].

Основними факторами, що сприяють розвитку ІН у новонароджених дітей, є асфіксія та, як наслідок, гіпоксія як у пренатальному періоді, так і після народження [14, 15]. Ступінь гіпоксично- ішемічного ураження нирок визначається тяжкістю та тривалістю впливу патологічного чинника, а також зрілістю організму новонародженого та наявністю супутньої соматичної патології. Прогноз захворювань органів сечової системи залежить від ранньої діагностики [16, 17].

ІН у новонароджених дітей слід розглядати як захворювання нирок незапального характеру, що є наслідком гострої інтранатальної гіпоксії і метаболічних порушень [18]. Ураження нирок, переважно їх тубулярного відділу, при ІН є зворотними у разі припинення дії пошкоджуючого фактора

[19, 20]. У зв'язку з тим, що ІН розвивається у новонароджених на фоні важкої соматичної патології, вона часто пропускається неонатологами і не фіксується документально.

У клінічній картині хворих з ІН відзначається помірний набряковий синдром, збільшення нирок, зменшення частоти сечовипускання. У лабораторному плані ІН характеризується сечовим синдромом у вигляді помірної протеїнурії (від слідів до 0,09 г/л), мікрогематурії (від 3 до 10 в полі зору), уратурії. У загальному і біохімічному аналізах крові – без виражених змін [21, 22]. За даними УЗД нирок відзначається гіпоехогенність пірамідок. Ензимурія у більшості випадків незначна. Відзначається збільшення в сечі ферментів в 1,2-1,5 рази, що вказує на ушкодження тубулярного апарату нирок. Рівень Б-2-МГ в крові та сечі знаходиться на верхній межі норми [23, 24].

Таким чином, у дітей, які перенесли реанімаційні заходи в неонатальному періоді, ІН є однією з найбільш частих форм перинатальної патології. ІН – найбільш легкий варіант розвитку гіпоксично- ішемічного ураження нирок у новонароджених дітей, що підтверджується відсутністю в катамнезі розвитку тяжкого порушення функції нирок у всіх дітей і достатньо високим відсотком (20%) одужання на тлі проведення мембраностабілізуючої та антиоксидантної терапії [25, 26, 27].

Розділ 1.3 Цитокіни та їх характеристика

Цитокіни – це імунорегуляторні пептиди, що продукуються клітинами імунної системи у відповідь на дію антигенів [28, 29]. Мережа цитокінів є важливим інструментом імунної системи, що регулює взаємодію та пов'язує між собою клітини різного типу. Біологічний ефект цитокінів універсальний при дії різних патогенних факторів [30].

Кількість цитокінів та їх відношення між собою відображають динаміку патологічного процесу, активність захворювання та дозволяє

зробити висновки щодо ефективності лікування. В клінічній практиці використовують визначення декількох видів цитокінів [31, 32].

Найчастіше групують цитокіни за механізмом дії:

1. Прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП_α), інтерферон гамма тощо.

2. Протизапальні, що зменшують розвиток запалення (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10).

3. Регулятори клітинного та гуморального імунітету, що мають власні ефекторні функції (цитотоксичні, противірусні) [33].

Діагностичне значення оцінки рівня зазначених медіаторів імунної системи посилюється при визначенні концентрації як про-, так і протизапальних цитокінів в динаміці розвитку патології у хворого з конкретним захворюванням [34, 35].

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) – медіатор гострого та хронічного запалення. Виконує багато функцій: діє на гіпоталамус, викликає лихоманку, стимулює вихід нейтрофілів із кісткового мозку, активує лімфоцити та нейтрофіли.

ІЛ-1 бере участь в специфічному імунному реагуванні, виступаючи як один із головних медіаторів, відповідальних за формування місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді [36].

Встановлений зв'язок між підвищенням ІЛ-1 в сироватці периферичної крові та розвитком перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС у новонароджених, народжених від матерів з гестозом. У підвищеній концентрації ІЛ-1 здатен пошкоджувати клітини ендотелію, збільшувати мікроваскулярну проникливість, викликати активацію системи гемостазу та комплементу, що призводить до активації нейтрофілів та мікросудинного тромбоутворення, наслідком чого може бути порушення функції нирок, розвиток ниркової недостатності.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-

клітинами. Деякі ефекти, що викликає ІЛ-6, схожі з ефектами інших прозапальних цитокінів (ФНП_a, ІЛ-1). ІЛ-6 приймає участь в диференціації В-лімфоцитів, їх дозріванні та трансформації в плазматичні клітини, які синтезують імуноглобуліни [37].

Активний синтез ІЛ-6 розпочинається відразу після дії на клітини бактерій, вірусів, мітогенів, різних медіаторів. Швидка та виражена відповідь на всю групу ендогенних та екзогенних речовин указує на те, що зазначений цитокін відноситься до ранніх медіаторів. Це має велике значення при формуванні швидкої реакції організму на вторгнення патогенів чи при пошкодженні тканин [38, 39].

Інтерлейкін-4 (ІЛ-4) або В-клітинний фактор росту продукується Т-хелперами, а також тканинними базофілами, макрофагами і клітинами строми. Разом з іншими цитокінами викликає проліферацію В-лімфоцитів, регулює секрецію імуноглобулінів [40].

Інтерлейкін-4 перемикає синтез Іg G₁ на синтез Іg Е та Іg G₄, за підтримки інших цитокінів активізує проліферацію тканинних базофілів. Під впливом ІЛ-4 посилюється проліферація В-клітин, підвищується експресія рецепторів до Fc-фрагментів ІgЕ на базофілів, посилюється експресія молекул ГКГ класу II на макрофагах і В-клітинах.

Основними біологічними функціями інтерлейкіна-4 є наступні:

- протизапальний цитокін, що знижує синтез інтерлейкінів-1, 6, 8, фактора некрозу пухлин;
- інгібування цитотоксичної активності Т-клітин, макрофагів;
- перемикає синтез імуноглобуліну G₁ на синтез імуноглобуліну G₄ і імуноглобуліну Е;
- сприяння проліферації тканинних базофілів;
- стимуляція проліферацію В-клітин [41].

Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) – це протизапальний цитокін. Його продукують моноцити, макрофаги, активовані Т-хелпери. Інтерлейкін-10 або супресорний фактор синтезують, переважно, Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу.

ІЛ-10 здатний пригнічувати функцію моноцитів, Т-хелперів 1-го типу та НК- клітин, знижувати продукцію гама-інтерферону, ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП_a. Крім того, здатен впливати на проліферацію тканинних базофілів і В-лімфоцитів.

Інтерлейкін-10 є важливим регулятором продукції цитокінів, що в більшості випадків визначає направленість імунної реакції. Під дією ІЛ-10 пригнічується клітинна та посилюється гуморальна відповідь [42].

Фактор некрозу пухлин (ФНП) – прозапальний цитокін, який виділяється лімфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, природними кілерами, Т-лимфоцитами та макрофагами [43]. Ефекти ФНП залежать від його концентрації. В низьких концентраціях він діє як пара- та аутокринний регулятор імунозапальної реакції проти травми та інфекції. У середніх концентраціях при надходженні в кров діє як гормон та викликає пірогенний ефект, стимулює утворення фагоцитів, збільшує згортання крові, знижує апетит. У високих концентраціях його знаходять при сепсисі, як наслідок виникнення септичного шоку через зниження тканинної перфузії, артеріального тиску, внутрішньосудинного тромбозу та різкого падіння глюкози в крові [44].

У ФНП виділяють декілька механізмів дії:

- цитотоксична дія на клітини пухлин;
- стимуляція утворення лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксанів;
- імуномодельючі, про- та протизапальні ефекти [45].

Розділ 1.4 Роль цитокінів у імунній відповіді

Цитокіни мають плейотропні біологічні ефекти на різні типи клітин, приймають участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції після взаємодії патогенів з мембранними Toll-рецепторами з наступним синтезом прозапальних цитокінів [46].

Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, що беруть участь у реакціях запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію і епітелію, а потім на Т- та В-лімфоцити. В межах імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках. Прикладом цитокінової регуляції специфічного імунітету служить диференціювання і підтримання балансу між Т-лімфоцитами хелперами 1-го і 2-го типів. У разі неспроможності місцевих захисних реакцій цитокіни потрапляють в циркуляцію, і їх дія проявляється на системному рівні, що призводить до розвитку гострофазової відповіді на рівні організму. При цьому цитокіни діють практично на всі органи і системи, що беруть участь у регуляції гомеостазу, в т.ч. нирки [47].

Дія цитокінів на ЦНС призводить до зміни поведінкових реакцій, секреції більшості гормонів. Крім того, цитокіни впливають на синтез гострофазових білків у печінці, експресію генів ростових і диференціюючих факторів, іонний склад плазми [48].

На рівні організму цитокіни здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та іншими системами і служать для їх залучення в організацію і регуляцію єдиної захисної реакції. Цитокіни виступають у ролі організуючої системи, яка формує і регулює весь комплекс патофізіологічних зрушень при надходженні патогенів чи дії негативних чинників на організм [49].

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 інтерлейкінів 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 37⁰С 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 - 20⁰С протягом 20-30 діб.

Рівень про- та протизапальних інтерлейкінів в сироватці оцінювали методом твердофазового імуноферментного аналізу. 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 на аналізаторі „Stat Fax 303 Plus” (США).

Використовували набори реактивів „ІФА-інтерлейкін-1 β ”, „ІФА-інтерлейкін-6” виробництва „УкрмедДон” (Україна) та „ІФА-ФНО”, „ІФА-інтерлейкін-10” виробництва „НВО Імунотех” (Росія).

2.3. Статистичні методи

Статистична обробка результатів отриманих даних здійснювалася за допомогою програми Excel та Statistica 6.1. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень. Визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середнє квадратичне відхилення (σ), медіану та довірчий інтервал для середнього. 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 $p < 0,05$ [50].

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 ($45 \pm 11,41$)%.

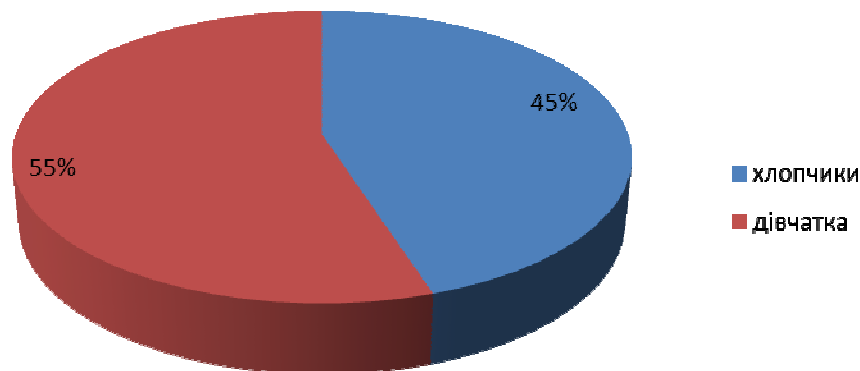


Рис 3.1.1. Розподіл дітей групи порівняння за статтю

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 хвилини. 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 ± 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 ± 5)% дитина.

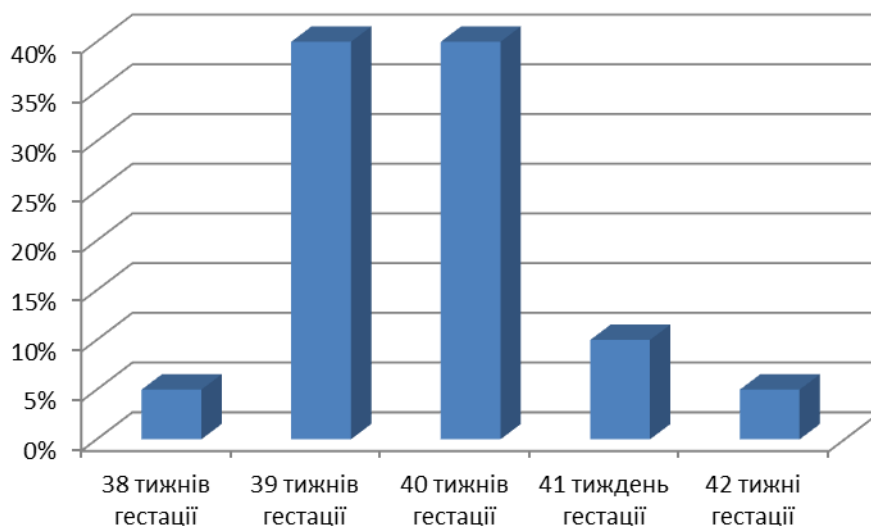


Рис 3.1.2. Розподіл дітей групи порівняння за терміном гестації

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

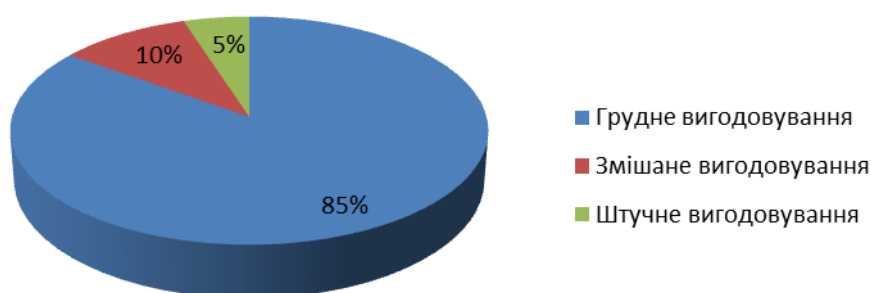


Рис 3.1.3. Розподіл дітей групи порівняння за типом вигодовування

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 ± 5)% дитини, ангіопатія сітківки – у 1 (5 ± 5)% новонародженого, функціональні порушення травлення – у 2 ($10 \pm 6,88$)% дітей, постнатальна гіпотрофія 1 ступеня – у 1 (5 ± 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 [36].

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 ± 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. Заміжними 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 ± 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 ± 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, %	Паличкаядерні, %	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 ¹² /л	Лейкоцити, *10 ⁹ /л	Тромбоцити, *10 ⁹ /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 ¹² /л	Лейкоцити, *10 ⁹ /л	Тромбоцити, *10 ⁹ /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 ± 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 ± 3)% випадках, дистрес плода – 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 ($35,33 \pm 3,92$)%.

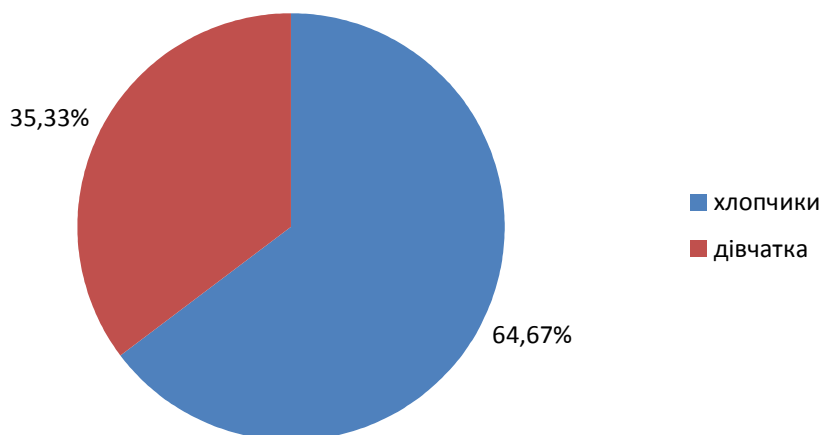


Рис 3.2.1. Розподіл дітей з асфіксією та порушенням функції нирок за статтю

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 таб. 3.2.1.

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	$3533 \pm 60,85$	$3484,57 \pm 49,58$	$3571,41 \pm 62,75$
Довжина тіла, см	$51,65 \pm 0,3$	$52,35 \pm 0,23$	$52,09 \pm 0,24$
Окружність голови, см	$34,59 \pm 0,35$	$34,77 \pm 0,16$	$35,28 \pm 0,18$ p ₁
Окружність грудної клітки, см	$33,86 \pm 0,32$	$33,63 \pm 0,19$	$34,33 \pm 0,22$ p ₁

Примітка. p₁ - достовірність відносно показників у новонароджених з помірною асфіксією та порушенням функції нирок (p<0,05).

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).

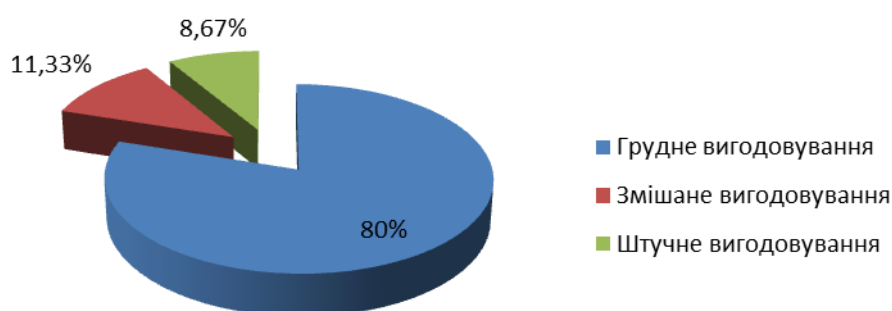


Рис 3.2.2. Розподіл дітей з асфіксією та порушенням функції нирок за типом вигодовування

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

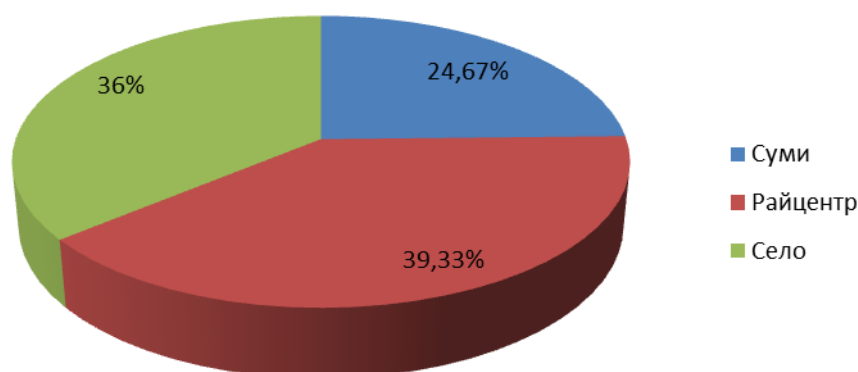


Рис 3.2.3. Розподіл дітей з асфіксією та порушенням функції нирок за адресою проживання

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 ($42,67 \pm 5,75$)% дітей, судомний синдром був у 6 ($8 \pm 3,15$)% новонароджених, поєднання синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та судомного синдрому спостерігалось у 15 ($20 \pm 4,65$)% дітей, синдром пригнічення – у 8 ($10,67 \pm 3,59$)%, поєднання синдрому пригнічення та судомного синдрому – у 9 ($12 \pm 3,78$)%, гідроцефальний та судомний синдром – у 2 ($2,67 \pm 1,87$)%, поєднання гідроцефального, судомного та синдрому пригнічення – у 2 ($2,67 \pm 1,87$)% новонароджених. набряк мозку спостерігався у 26 ($34,67 \pm 5,53$)% дітей цієї групи.

У дітей з помірною асфіксією та ішемічним порушенням функції нирок ураження ЦНС проявлялося: у 42 ($56 \pm 5,77$)% випадках – синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості; у 19 ($25,33 \pm 5,06$)% – 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 ($22,67 \pm 3,43$)% новонароджених цієї групи. Затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) за гіпотрофічним типом мали 3 ($2 \pm 1,15$)% 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 ₁
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 ₁
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 ₁
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 ₁

Примітки: p - достовірність різниці відносно показників у здорових новонароджених (p < 0,05); p₁ - 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. 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 і 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 ¹² /л	5,63 ± 0,52	5,37 ± 0,1	5,42 ± 0,07
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	13,07 ± 1,68	13,49 ± 0,57	15,98 ± 0,92
			p ₁
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	310 ± 75,57	254,77 ± 6,3	268,44 ± 6,4

Примітка. p₁ - 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
			p, p ₁
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); p₁ - 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±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 ¹² /л	5,38 ± 0,2	5,16 ± 0,08	5,14 ± 0,09
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	10,66 ± 0,86	11,48 ± 0,48	12,38 ± 0,57
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	317,69 ± 16,58	343,15 ± 10,32	377,8 ± 11,57
			p, p ₁

Примітки: p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (p<0,05); p₁ - 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.

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.

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 ¹² /л	4,86 ± 0,18	4,65 ± 0,08	4,61 ± 0,08
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	8,25 ± 0,88	9,07 ± 0,34	9,23 ± 0,34
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	339,21 ± 19,04	370,65 ± 11,87	369,11 ± 12

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 ₁
Загальний білок, г/л	62,04 ± 2,02	58,7 ± 1,04	53,86 ± 0,95 p, p ₁
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); p₁ - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії (p<0,001).

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. 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 3.2.8

Середні рівні ($M \pm m$) 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 ¹
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 ($p < 0,001$); p₁ - достовірність різниці відносно новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії ($p < 0,01$).

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. Відзначалося статистичне підвищення рівня креатиніну у дітей з

порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії відносно малят, що перенесли помірну асфіксію.

Таблиця 3.2.9

Середні рівні ($M \pm m$) 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 ¹
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 ($p < 0,01$); p₁ - 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.

На 1-2 добу життя спостерігалось статистичне зниження рівня С1 у дітей з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксіїю 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 3.2.10

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 р, р ₁
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 р	139,8 ± 0,72 р

Примітка. р - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (р<0,05); р₁ - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії (р<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.

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 ₁
Cl, ммоль/л	111,39 ± 3,32	111,42 ± 1,16	104,37 ± 0,91 p, p ₁
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 ₁

Примітка. p - достовірність різниці відносно здорових новонароджених (p<0,05); p₁ - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії (p<0,001).

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

Таблиця 3.2.12

**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.

Таблиця 3.2.13

Середні рівні ($M \pm m$) 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 ₁
Діастолічний А/Т	38,57 ± 1,72	40,64 ± 0,83	32,09 ± 0,94 р, р ₁
Середній А/Т	52,86 ± 2,11	51,71 ± 1,27	44,3 ± 0,94 р, р ₁

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.

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

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 ± 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.

Таблиця 3.2.14

Рівень погодинного діурезу у обстежених дітей (мл/кг/год) ($M \pm m$)

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

Примітка. р - достовірність різниці відносно здорових новонароджених ($p < 0,01$); р₁ - достовірність різниці відносно показників у новонароджених з порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії ($p < 0,05$).

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 значній частині 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 склали 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

БАЛАНС ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК НА ФОНІ АСФІКСІЇ

Імунна система, разом з нервовою та ендокринною, відповідає за адаптацію дитини до умов позаутробного життя, виконує інтеграційні функції, підтримує гомеостаз організму новонародженого [51].

Стан імунної системи при народженні дитини обумовлений тонким балансом різноспрямованих процесів: підтримкою імунологічної толерантності, що перешкоджала розвитку імунного конфлікту між матір'ю і плодом, та становленням адекватної імунної відповіді, необхідної для захисту організму малюка від різних екзогенних антигенів, формування імунологічних реакцій [52].

Одним з чинників, що забезпечують оптимальне функціонування імунної системи, є баланс про- та протизапальних цитокінів. Після народження у відповідь на надлишкову антигенну стимуляцію відбувається активація прозапальних медіаторів з подальшим включенням протизапальних механізмів, що пригнічують запалення [53].

Порушення вмісту і балансу про-і протизапальних цитокінів відіграють роль у патогенезі не тільки антиген-опосередкованих реакцій, але і постгіпоксичних ускладнень у новонароджених, що свідчить про універсальність імунних механізмів [54]. З'ясовано, що у новонароджених, які перенесли асфіксію, вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактору некрозу пухлин α (ФНП α), γ -інтерферону прямо корелює з важкістю ушкодження ЦНС [55, 56]. Гіпоксія викликає суттєве зростання мРНК, яка відповідає за синтез прозапальних ІЛ-1 β , ФНП α та протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), вже через 3 години після дії патологічного чинника [57].

При асфіксії уражається не тільки ЦНС, в патологічний процес досить часто залучаються і інші органи (нирки, серце тощо). Ішемія стимулює проксимальні ниркові каналі до збільшення продукції прозапальних цитокінів [58]. Надмірний рівень останніх може посилювати розвиток ураження нирок і затримувати відновлення. Крім того, потрапляння ниркових цитокінів в системний кровообіг здатно збільшувати їх загальний вміст у сироватці новонароджених з асфіксією за рахунок потрапляння цих сполук з інших органів (серця, легень і головного мозку). Це досить небезпечно, оскільки потенційно може сприяти розвитку поліорганної недостатності [59]. Високий рівень цитокінів підвищує проникність гемато-енцефалічного бар'єру, що може викликати або поглиблювати набряк мозку [60].

Дослідження закономірностей становлення імунної системи після народження дитини надзвичайно важливе, оскільки вони є підґрунтям для її нормального функціонування в подальшому. Перинатальна імунологія поєднує низку аспектів ембріології, фізіології, акушерства, інфекційної патології тощо, формуючи такі напрямки наукового пошуку, як вивчення механізмів імуносупресії, імунологічної толерантності та пам'яті, вплив гіпоксії на імунну систему та ін.

Вміст ІЛ-1 β у новонароджених дітей групи порівняння знаходився в межах фізіологічних коливань показника (2,17-21,8 пг/мл) [51, 61]. Протягом неонатального періоду рівень ІЛ-1 β у здорових дітей був сталим. Слід відзначити, що у 25%, 30% та 45% новонароджених групи порівняння на 1-2, 7-8 та 20-30 доби життя відповідно цитокін в крові не визначався.

У новонароджених, що мали порушення функції нирок, незалежно від ступеня тяжкості асфіксії, відзначали підвищення рівня ІЛ-1 β в сироватці крові на 1-2 добу життя в 2,5 рази ($p < 0,05$).

На 7-8 добу життя у новонароджених, що мали порушення функції нирок на тлі помірної асфіксії, вміст ІЛ-1 β в сироватці досягав максимального рівня. Він був достовірно вищим відповідного показника на 1-2 добу життя та перевищував ($p < 0,05$) рівень у групі порівняння. Новонароджені з

порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії в цей термін мали найвищий рівень ІЛ-1 β в сироватці крові. Він у 1,5 рази перевищував концентрацію у дітей з помірною асфіксією ($p < 0,05$), в 3,3 рази вміст на 1-2 добу життя ($p < 0,05$) та майже у 8 разів показник у групі порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Динаміка вмісту інтерлейкіну-1 β в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n=50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірною асфіксії, n=50	Група порівняння, n=20
1-2 доба життя	29,65 \pm 4,68 ДІ 20,25 – 39,05 р	27,27 \pm 2,32 ДІ 22,60 – 31,94 р	11,33 \pm 2,27 ДІ 6,58 – 16,08
7-8 доба життя	96,36 \pm 6,17 ДІ 83,96 – 108,76 р, р ₁ , р ₂	62,18 \pm 2,58 ДІ 57,01 – 67,36 р, р ₂	12,13 \pm 2,69 ДІ 6,49 – 17,78
25-30 доба життя	66,66 \pm 5,21 ДІ 56,19 – 77,13 р, р ₁ , р ₂ , р ₃	49,09 \pm 3,23 ДІ 42,59 – 55,59 р, р ₂ , р ₃	9,09 \pm 2,47 ДІ 3,93 – 14,26

Примітки: р – достовірність показників відносно групи порівняння; р₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників відносно 1-2 доби життя; р₃ – достовірність показників відносно 7-8 доби життя.

Наприкінці неонатального періоду відбувалося достовірне зниження рівня ІЛ-1 β в сироватці крові в обох групах обстежених дітей, але все ж його вміст в 5-6 разів перевищував показник у групі порівняння. Слід зауважити, що різниця між групами дітей з асфіксією за рівнем ІЛ-1 β зберігалася і на 25-30 добу життя – концентрація його була статистично вищою у немовлят з порушенням функції нирок внаслідок тяжкої асфіксії.

Таблиця 4.2

Динаміка вмісту інтерлейкіну-6 в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n=50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n=50	Група порівняння, n=20
1-2 доба життя	61,23 \pm 6,39 ДІ 48,38 – 74,08 р, р ₁	40,95 \pm 3,09 ДІ 34,74 – 47,16 р	10,21 \pm 1,84 ДІ 6,37 – 14,06
7-8 доба життя	57,29 \pm 5,72 ДІ 45,79 – 68,78 р, р ₁	21,03 \pm 1,61 ДІ 17,79 – 24,26 р, р ₂	12,17 \pm 1,22 ДІ 9,63 – 14,72
25-30 доба життя	33,96 \pm 3,99 ДІ 25,94 – 41,98 р, р ₁ , р ₂ , р ₃	16,28 \pm 1,32 ДІ 13,63 – 18,93 р, р ₂ , р ₃	8,15 \pm 1,19 ДІ 5,67 – 10,64 р ₃

Примітки: р – достовірність показників відносно групи порівняння; р₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників відносно 1-2 доби життя; р₃ – достовірність показників відносно 7-8 доби життя.

Таким чином, підвищення рівня ІЛ-1 β у дітей з асфіксією в перші дні після народження є універсальною реакцією на кисневу недостатність та не залежить від її тяжкості. В подальшому показник відрізняється в групах дітей, що мали порушення функції нирок внаслідок асфіксії різного ступеня. Отже за допомогою визначення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові можна ретроспективно наприкінці неонатального періоду оцінити тяжкість перенесеної асфіксії.

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові здорових людей коливається в межах 10-15 пг/мл [62]. У новонароджених групи порівняння протягом усього першого місяця життя вміст зазначеного цитокіну знаходився у вказаному коридорі. При цьому нульових значень показника у здорових дітей зафіксовано не було. Максимальний рівень ІЛ-6 спостерігався на 7-8 добу життя, після чого достовірно знижувався до кінця неонатального періоду.

Найвищі концентрації ІЛ-6 в сироватці крові у новонароджених з порушенням функції нирок спостерігали на 1-2 добу життя. Його вміст більше, ніж в 4 та 6 разів при помірній та важкій асфіксії відповідно, перевищував показник дітей групи порівняння. При цьому вже з перших днів життя рівень ІЛ-6 в сироватці новонароджених, що мали ниркову дисфункцію на тлі тяжкої асфіксії, був достовірно вищим від вмісту у малюків з помірною асфіксією. Зазначена статистична різниця між групами дітей з асфіксією та порушенням функції нирок зберігалася протягом усього першого місяця життя.

На 7-8 добу життя у малюків, що мали порушення функції нирок на тлі помірної асфіксії, вміст ІЛ-6 в сироватці достовірно знизився майже вдвічі. На противагу цьому у новонароджених іншої групи вміст цитокіну залишався високим. Отже, тяжка асфіксія викликає більш тривалу стимуляцію продукції ІЛ-6, його рівень був стабільно високим протягом усього раннього неонатального періоду.

В подальшому до кінця першого місяця життя в усіх обстежених дітей вміст ІЛ-6 в сироватці знижувався. Але найбільш високим він зберігався у

малюків з порушенням функції нирок внаслідок тяжкої асфіксії, перевищуючи рівень здорових дітей більш, ніж в 4 рази. Вміст біосполуки у новонароджених з помірною асфіксією та порушенням функції нирок був достовірно нижчим, ніж в попередній групі, але в 2 рази перевищував показник групи порівняння.

Таким чином, ІЛ-6 в сироватці у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії зростає до максимуму досить рано – вже на 1-2 добу життя (на відміну від ІЛ-1 β). Крім того, його вміст залежить від тяжкості перенесеної асфіксії – малюки з нефропатією, що перенесли тяжку асфіксію, протягом усього першого місяця життя мали достовірно вищу концентрацію інтерлейкіну в сироватці крові.

У новонароджених групи порівняння вміст ФНПа в сироватці знаходився в фізіологічних межах (0-6 пг/мл) [61] протягом усього періоду спостереження. Зазвичай ФНПа визначається в сироватці лише у 50% здорових осіб [61], але у нашому дослідженні він був виявлений у всіх обстежених здорових новонароджених, що може бути пояснено індукцією продукції цитокіну внаслідок пологового стресу. Протягом неонатального періоду рівень ФНПа у здорових новонароджених суттєво не змінювався.

На 1-2 добу життя у новонароджених з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії відбувалося достовірно зростання вмісту ФНПа в сироватці крові. В цей термін концентрація цитокіну сягала найвищих значень. Все ж у новонароджених, що перенесли тяжку асфіксію і мали порушення ниркової функції, його рівень на 25% ($p < 0,001$) перевищував відповідний показник при помірній асфіксії.

В динаміці в обох групах малюків з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії спостерігали достовірно зниження вмісту ФНПа: спочатку на 30% до кінця 1 тижня життя, потім ще на 36-39% до кінця першого місяця життя. При цьому суттєвих відмінностей за рівнем ФНПа між зазначеними групами дітей не зафіксовано, але він перевищував значення у дітей групи порівняння навіть наприкінці неонатального періоду.

Таблиця 4.3

Динаміка вмісту фактору некрозу пухлин α в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n=50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n=50	Група порівняння, n=20
1-2 доба життя	$13,19 \pm 0,63$ ДІ 11,92 – 14,46 p, p ₁	$9,87 \pm 0,68$ ДІ 8,50 – 11,24 p	$2,16 \pm 0,32$ ДІ 1,48 – 2,84
7-8 доба життя	$8,81 \pm 0,82$ ДІ 7,17 – 10,45 p, p ₂	$6,84 \pm 0,68$ ДІ 5,48 – 8,20 p, p ₂	$2,64 \pm 0,31$ ДІ 1,99 – 3,29
25-30 доба життя	$5,59 \pm 0,53$ ДІ 4,52 – 6,65 p, p ₂ , p ₃	$4,14 \pm 0,47$ ДІ 3,19 – 5,09 p, p ₂ , p ₃	$1,69 \pm 0,41$ ДІ 0,83 – 2,55

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

Отже, сироватковий вміст ФНПа у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії зростає досить рано (на 1-2 добу життя) і в цей термін є специфічним (відрізняється залежно від тяжкості перенесеної

асфіксії). В подальшому специфічність біосполуки втрачається, а концентрація в сироватці прогресивно зменшується.

Інтерлейкін 10 (ІЛ-10) протизапальний цитокін, який продукується Т-клітинами (Th2) і може розглядатися як антагоніст ряду інших цитокінів. Він пригнічує продукцію інтерферону, проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНПа.

Таблиця 4.4

Динаміка вмісту інтерлейкіну-10 в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n=50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n=50	Група порівняння, n=20
1-2 доба життя	13,18 \pm 1,03 ДІ 11,11 – 15,25 р	11,36 \pm 0,54 ДІ 10,27 – 12,45 р	1,42 \pm 0,29 ДІ 0,81 – 2,01
7-8 доба життя	16,34 \pm 0,96 ДІ 14,40 – 18,28 р, р ₁ , р ₂	11,03 \pm 0,64 ДІ 9,74 – 12,32 р	1,45 \pm 0,37 ДІ 0,67 – 2,23
25-30 доба життя	3,94 \pm 0,26 ДІ 3,41 – 4,47 р, р ₂ , р ₃	3,62 \pm 0,27 ДІ 3,08 – 4,16 р, р ₂ , р ₃	1,19 \pm 0,26 ДІ 0,65 – 1,74

Примітки: р – достовірність показників відносно групи порівняння; р₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників відносно 1-2 доби життя; р₃ – достовірність показників відносно 7-8 доби життя.

У здорових новонароджених рівень сироваткового ІЛ-10 був невисоким і сталим протягом усього неонатального періоду.

У новонароджених із ураженням нирок внаслідок асфіксії на 1-2 добу життя спостерігається майже 10-кратне підвищення рівня ІЛ-10 в сироватці. Це може бути відповіддю на суттєве збільшення сироваткового вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α). Можливо, в цей проміжок часу стимуляція продукції ІЛ-10 пов'язана з високим вмістом ФНП α , оскільки відомо, що синтез ІЛ-10 збільшується через 24-48 год. після такої стимуляції [63].

В ранньому неонатальному періоді рівень ІЛ-10 у новонароджених з нирковою дисфункцією на тлі помірної асфіксії залишався сталим. В той же час він достовірно зростав у дітей, що перенесли тяжку асфіксію і мали порушення функції нирок. Збереження високого рівня ІЛ-10 або навіть його подальше збільшення обумовлені зростанням вмісту прозапальних цитокінів в сироватці (особливо ІЛ-1 β).

Таблиця 4.5

Коефіцієнт кореляції Спірмена, розрахований для рівня ІЛ-10 та прозапальних цитокінів в сироватці крові протягом неонатального періоду у здорових новонароджених

	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ФНП α
1-2 доба життя	-0,084	-0,253	-0,122
7-8 доба життя	-0,074	-0,336	-0,052
25-30 доба життя	-0,254	0,343	0,266

До кінця першого місяця життя вміст протизапального цитокіну достовірно знижувався у всіх обстежених дітей, але все ще втричі перевищував відповідний показник у здорових новонароджених.

Отже, високі рівні ІЛ-10, з одного боку, пов'язані з високим рівнем прозапальних цитокінів, а з іншого – можуть мати імуносупресивний вплив.

Для з'ясування взаємовідносин між про- та протизапальними цитокінами проведено кореляційний аналіз.

Здоровим новонародженим властивим є наявність слабого негативного зв'язку між ІЛ-10 та прозапальними цитокінами протягом раннього неонатального періоду. Можливо, це є компенсаторною реакцією на підвищення рівня прозапальних цитокінів внаслідок пологового стресу. Наприкінці першого місяця життя зберігається слабка негативна кореляція відносно ІЛ-1 β , який є одним з основних регуляторів імунної відповіді. В той же час, кореляція відносно ІЛ-6 та ФНП α змінюється на позитивну, хоча і не досягає статистичних величин.

Таблиця 4.6

Коефіцієнт кореляції Спірмена, розрахований для рівня ІЛ-10 та прозапальних цитокінів в сироватці крові протягом неонатального періоду у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії

	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ФНП α
1-2 доба життя	-0,526 p<0,05	-0,515 p<0,05	-0,207
7-8 доба життя	0,089	0,225	0,422
25-30 доба життя	0,024	0,045	0,181

У новонароджених, які мали порушення функції нирок внаслідок помірної асфіксії, спостерігали наявність статистичної негативної кореляції на 1-2 добу життя між ІЛ-10 та ІЛ-1 β , ІЛ-6. Щодо ФНП α зв'язок також був

негативним, але слабким і не достовірним. Високі рівні ІЛ-10 в цей термін необхідні для обмеження надмірної продукції прозапальних цитокінів, що спричинена асфіксією при народженні. Можливо, даний механізм є не досить ефективними або швидко виснажується, що призводить до зміни характеру кореляції. Починаючи з раннього неонатального періоду вона стає позитивною для всіх прозапальних цитокінів, але не досягає достовірної сили.

Таблиця 4.7

Коефіцієнт кореляції Спірмена, розрахований для рівня ІЛ-10 та прозапальних цитокінів в сироватці крові протягом неонатального періоду у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії

	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ФНПа
1-2 доба життя	0,485 p<0,05	0,459 p<0,05	-0,614 p<0,05
7-8 доба життя	0,206	0,499 p<0,05	-0,011
25-30 доба життя	0,381	0,165	0,265

У дітей, що перенесли тяжку асфіксію та мали ниркову дисфункцію, відзначали статистичну позитивну кореляцію щодо ІЛ-1 β та ІЛ-6, зв'язок між ІЛ-10 та ФНПа був достовірним, негативним, помірної сили. В динаміці першого місяця життя зберігався позитивний тип зв'язку відносно ІЛ-10 та ІЛ-1 β , ІЛ-6, але поступово втрачалася достовірність. Кореляція між ІЛ-10 та ФНПа наприкінці раннього неонатального періоду ще була негативною, але слабкою, в подальшому її характер змінювався на позитивний.

Таким чином, діагностичне значення прозапальних цитокінів відрізняється. Найбільш інформативною сполукою є ІЛ-6, рівень якого підвищується з перших днів життя за наявності порушення функції нирок в

результаті асфіксії. Крім того, вміст даного цитокіну дозволяє диференціювати тяжкість перенесеної асфіксії. Оскільки рівень ІЛ-1 β починає суттєво зростати лише наприкінці раннього неонатального періоду, його краще застосовувати для ретроспективної оцінки тяжкості перенесеної асфіксії. Навпаки, вміст ФНПа саме в перші дні життя відрізняється залежно від тяжкості асфіксії. Тому при обстеженні новонароджених діагностична цінність визначення ІЛ-6 в сироватці крові може бути порівняна з визначенням пари цитокінів ІЛ-1 β та ФНПа.

Концентрація протизапального ІЛ-10 протягом неонатального періоду відображає ступінь напруження регуляторних процесів у малюків з асфіксією.

ВИСНОВКИ

1. ІЛ-6 є найбільш інформативним цитокином, його рівень підвищується з перших днів життя за наявності порушення функції нирок та залежить від ступеня тяжкості асфіксії.
2. За допомогою визначення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові можна ретроспективно наприкінці неонатального періоду оцінити тяжкість перенесеної асфіксії у новонароджених.
3. Оскільки сироватковий вміст ФНПа у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії зростає вже на 1-2 добу життя, його доцільно використовувати для ранньої діагностики.
4. Сироватковий рівень ІЛ-10 тісно корелює з рівнем прозапальних цитокінів у першу дні життя у обстежених дітей з порушенням функції нирок внаслідок асфіксії. Характер зв'язку залежить від переважання регуляторних чи супресивних процесів.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Шабалов Н. П. Неонатология : учебн. Пособие : В 2 т. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. стр.134-136
2. Polin R.A. Fetal and neonatal secrets/spitzer-Philadelphia-2007.
3. Баум М. Становление функции почек//детская нефрология:Пер с англ.//-м Практика-2006 г.стр.230-231
4. Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного : пособие для врачей. — М., 2003.-141с.
5. Gupta B.D., Renal failure in asphyxiated neonates//Indian pediatrics.- 2005.p.37-39
6. Вандер А. Физиология почек : пер. с англ. СПб. : Питер, 2000.стр.49-51.
7. Нестерова Ю. В. Поражение почек при гипоксических повреждениях центральной нервной системы у новорожденных детей : автореф. дис. . канд. мед. наук. — Самара, 1999.стр.13-15
8. Козлова Е. Н. Нарушения функции почек, перенесших гипоксию : авто-реф. дис. . канд. мед. наук. —Н. Новгород, 2003.стр.14-15
9. Баранов А. А., Сергеева Т. В. Достижения и перспективы развития нефрологии детского возраста // Вопр. современной педиатрии. — 2007. — № 6. —стр.100-102
10. Руководство по неонатологии / под ред. Г. В. Яцык. — М. : МИА, 1998.стр.80-82
11. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов и др.. — М. : Медицина, 1990.стр.57-60
12. Чугунова О. Л. Клинические особенности, ранняя диагностика и лечение заболеваний почек у новорожденных детей : автореф. дис. . канд. мед. наук. — М, 1995.стр.15-18
13. Баранов А. А., Сергеева Т. В. Достижения и перспективы развития нефрологии детского возраста // Вопр. современной педиатрии. — 2007.стр.67-69

- 14.Болезни новорожденных детей/Под ред..В.В.Чемоданова,М.С.Филосовой,Иваново,2003 г. стр.352.
15. Вербцкий В. И. Нефрология детского возраста. —М., 1988.стр.67
- 16.Рогаткин С.О.Клинико-нейросонографические и иммунологические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных различного гестационного возраста:Дисс.канд.мед.наук./Москва,1993 г.стр.13-14
- 17.Дегтярев Д. Н. Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста : автореф. дис. . д-ра мед. наук. — М., 1999.стр.13-17
18. Дементьев А. А. Функциональная характеристика почек у здоровых детей и детей с перинатальной гипоксией : автореф. дис. . канд. мед. наук. — М., 1998.стр.20-21
- 19.Динамическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде / В. А. Таболин и др. // Педиатрия. — 2000.стр.30-31
20. Маковецкая В. А., Козлова Т. В. К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1—2.стр.19-23
- 21.Байбарин Е.Н.Нарушение функции почек при критических состояниях у новорожденных детей:Дисс.-М-1999 г.стр.15-16
- 22.Игнатова М. С. Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты) // Нефрология и диализ. — 2004.стр.46-48
- 23.Сукало А.В.Оценка состояния функции почек у новорожденных детей:Мед.рекоменд.-Минск-1999 г.стр.45-46
24. Игнатова М. С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогресси-рования болезней почек у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2005.стр.23-25
- 25.Вельтищев Ю. Е., Игнатова М. С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий). — М. : ЗАО «ДЕМИКОН», 1996.

26. . Клинические особенности диагностики и лечения заболеваний почек у новорожденных и детей раннего возраста / В. А. Таболин и др. // III Конгресс педиатров-нефрологов России. — СПб., 1996.стр.45-48

27. Маковецкая Г. А. Проблемы перинатальной нефрологии // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1996.стр.23-25

28.Дегтярьова М.В. Комплексне дослідження прозапальних цитокінів та функціональний стан лімфоцитів у новонароджених в нормі та патології.,Дис.канд.мед.наук,Москва 1996р.стр.28-29

29. Критерии пренатальной диагностики почечной патологии у новорожденных и детей грудного возраста / О. В. Иванова и др. // Бюл. СО РАМН.1998.стр.23-24

30.Зайцева Н.С,Дегтярьова Д.Н.,Володин Н.Н, Роль ІЛ-1та фактора некроза пухлин у новонароджених в нормі та патології.,Педіатрія 1996р.стр.56-57

31.Сибцева А.С.Биология симейства интерлейкинов,Иммунология.1998;сс.9-17

32.Особенности заболеваний почек у новорожденных // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей / В. А. Таболин и др. / под ред. В. А. Таболина, В. Ф. Демина. — Тамбов, 1994.стр.39-41

33.Клиническая лабораторная дианостика.2003,№12,с 3-12

34.Чугунова О.Л.Современные методы лабораторной діагностики нефрологической патологи у новорожденных//Детс.болезни-2001 г.стр.15-16

35.Гуріна О.І.Клініко-імунохімічна оцінка порушень функцій ГЕБ у недоношених дітей з перинатальними ураженнями ЦНС,Дис.кад.мед наук.,Мочква 1996р.стр.25

36.Danielo C.A.Biological basis for interleukin-1 in disease.blood.1996.v87.pp.2095-2140

37.Bessler H.,Sirota L.,Notti I.,Production of interleukin-1,6 by mononuclear cells of newborn and their mothers.Clin.Exp.Immunol.1999,pp.655-661.

38. The pathophysiological roles of Interleukin-6 in human diseases/Ann.Intern.Med.1998/v.128,pp.12737.
39. Титов В.Н Роль макрофагов в становлении воспаления, действие ИЛ-1, ИЛ-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы. стр.17-19
40. Marks V. Et al/Differential diagnosis by laboratory medicine 2002/Springer Verlag pp.234-240
41. Галактионов В.Г., Иммунология, 2004, Москва, Академия. стр.520.
42. Dinarello C. Proinflammatory cytokines/Chest/200/v118/pp.503-508
43. Насонов Е.Л., Фактор некроза опухоли новая мишень для протизапальной терапії. РМЖ, 2000р. т.8. стр.45-49
44. Darvin T., Tabor D.R., Jacobs R.F., Intravenous immunoglobulin modulates cord blood monocytes tumor necrosis factor production in vitro. Pediatr. 1999y.p.34-35
45. Назаренко Г.И., Кишкун А.Ф., Клиническая оценка результатов лабораторных исследований-М-Медицина, 2006 г. стр.25-30
46. Burtis C., Ashwood E., Bruns., Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics/2006/Elsevier inc/pp.702-708/
47. Юрьева Э. А., Длин В. В. Диагностический справочник нефролога. — М. : Оверлей, 2007. стр.257-260
48. Чернишов В.П., Служкин И.И. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов и естественных киллеров методом проточной цитофлуориметрии у новорожденных. Педиатрия. 2003г. стр.35-36
49. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life / J. E. Robil-lar et al. // Semin. Perinatolog. — 1988.p.35-38
50. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel // С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
51. Лебедева О.В. Цитокины как предикторы перинатальных осложнений у глубоко недоношенных новорожденных / О.В. Лебедева // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – №2. – С.9-13.

52. Струнин О.В. Цитокиновий профіль при корекції вроджених вад серця в умовах екстрокорпоральної перфузії у дітей до року життя / О.В. Струнин, С. В.Сеников, Л.Г.Князьков та інші. //Анестезіологія, реаніматологія та перфузіологія. – 2005. – №1. – С. 49-52.
53. Александрова Ю.Н. Цитокины IL-1 α , IL-2, IL-6, ФНО- α у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксическим поражением ЦНС и менингитом. Автореферат дис... к. мед. наук: 14.01.08 / Ю. Н. Александрова; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2011. – 32 с.
54. Ємець І.М. Цитокиновий статус при складних вадах серця у новонароджених / Ємець І.М., Воробйова Г.М., Руденко Н.М. та ін. // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – 2010. – Вип. 18. – С. 84-92.
55. Schmitz T. Interleukin-1beta, interleukin-18, and interferon-gamma expression in the cerebrospinal fluid of premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus--markers of white matter damage? / Schmitz T., Heep A., Groenendaal F. et al. // *Pediatr. Res.* –2007. – Vol. 61. – P. 722-726.
56. Aly H. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M. et al. // *Brain Dev.* – 2006. – Vol. 28. – P. 178-182.
57. C. Nijboer. Protecting the newborn brain: molecular mechanisms & therapeutic targets. – Rotterdam, 2008. – P. 247.
58. Donnahoo K.K. Early renal ischemia with and without reperfusion activates NF- κ B and increases TNF- α bioactivity in the kidney / Donnahoo K.K., Meldrum D.R., Shenkar R. et al. // *J. Urol.* – 2000/ -- Vol. 163, №4. – P. 1328–1332.
59. Ko G.J. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient / Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T. // *Blood Purif.* – 2009. – Vol. 28, №2. – P. 75–83.

60. Liu M. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain / Liu M., Liang Y., Chigurupati S. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. –2008. – Vol. 19, №7. –P. 1360–1370.
61. Saliba E. Inflammatory mediators and neonatal brain damage / Saliba E., Henrot A.// Biol. Neonate. – 2001. – Vol. 79. – № 3-4. – P.224-227.
62. Рябичева Т.Г. Новые наборы реагентов для определения интерлейкина-1бета и интерлейкина-6/ Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева // Новости "Вектор-Бест" (информационный бюллетень). – 2007. – №2(44). – С. 13-15.
63. Вашурина Т.В. Гломерулярное воспаление и интерлейкин-10 / Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2006. –№ 10. – С. 23-27.