

Abstract

Loboda A. M. *, Markevich V. E.
 Sumy State University,
 2 Rymkogo-Korsakova St., Sumy,
 Ukraine, 40007

THE DIAGNOSTIC VALUE OF MARKERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND KIDNEY INJURY IN NEONATES UNDERGOING ASPHYXIA

The article is devoted to the study a diagnostic value of early markers of CNS (neuron specific enolase (NSE)) and kidney injury (cystatin C) in neonates undergoing asphyxia.

The study involved 75 full-term neonates with kidney disturbance: 45 children undergone severe asphyxia, and 30 children with moderate asphyxia. Comparison group consisted of 20 healthy children. Serum concentration of NSE and cystatin C measured on 1–2nd, 7–8th and 25–30th days of life by ELISA.

A significant level of NSE (above 29.5 ng/ml) is the early confirmation of the diagnosis of asphyxia. NSE content, which is above 56.2 ng/ml (1–2th days of life), is critical to predict the renal dysfunction development.

Increased cystatin C level after birth is an early and universal feature of hypoxic damage of the kidneys, as its serum level increases rapidly and reliably even at moderate asphyxia. The degree of kidney damage, depending on the severity of the asphyxia can be determined by the serum cystatin C level from the end of the early neonatal period. Detection of high concentrations of neurospecific proteins in serum at the late neonatal period requires monitoring of serum cystatin C.

Key words asphyxia, neuron specific enolase, cystatin C, kidney, newborn.

Corresponding author: * fafik1313@rambler.ru

Резюме

Лобода А. М. *, Маркевич В. Е.,
 Сумський державний
 університет,
 вул. Римського-Корсакова, 2,
 Суми, Україна, 40007

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ НИРОК ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ АСФІКСІЮ

Стаття присвячена вивченню діагностичного значення ранніх маркерів ураження ЦНС (нейроспецифічна енолаза(НСЕ)) та нирок (цистатин С) у новонароджених, які перенесли асфіксію.

Обстежено 75 доношених новонароджених: 45 дітей, які перенесли тяжку асфіксію та мали ураження нирок, та 30 дітей із помірною асфіксією. Групу порівняння становили 20 здорових немовлят. Концентрацію біосполук у сироватці крові досліджували на 1–2-гу, 7–8-му та 25–30-ту доби життя методом твердофазового імуноферментного аналізу.

Для раннього підтвердження діагнозу асфіксії значущим є рівень НСЕ вище 29,5 нг/мл. Вміст НСЕ на 1–2-гу добу життя вище 56,2 нг/мл є критичним для прогнозування розвитку ниркової дисфункції.

Підвищення рівня цистатину С після народження є ранньою та універсальною ознакою гіпоксичного ушкодження нирок, оскільки його вміст у сироватці швидко та достовірно зростає навіть на тлі помірної асфіксії. Ступінь вираженості ураження нирок залежно від тяжкості перенесеної асфіксії можна визначити за рівнем сироваткового цистатину С, починаючи з кінця раннього

неонатального періоду. Виявлення підвищеного вмісту нейроспецифічного білка в сироватці крові наприкінці неонатального періоду вимагає контролю показника цистатину С.

Ключові слова: асфіксія, нейроспецифічна енoлаза, цистатин С, нирки, новонароджений.

Резюме

Лобода А. Н.*,
Маркевич В. Э.,
Сумський державний
університет,
ул. Римського-Корсакова, 2,
Сумы, Україна, 40007

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АСФИКСИЮ

Статья посвящена изучению диагностического значения ранних маркеров поражения ЦНС (нейроспецифическая энoлаза (НСЭ)) и почек (цистатин С) у новорожденных, перенесших асфиксию.

Обследовано 75 доношенных новорожденных: 45 детей с нарушением функции почек, перенесших тяжелую асфиксию, и 30 детей с умеренной асфиксией. Группу сравнения составили 20 здоровых детей. Концентрацию биосоединений в сыворотке крови изучали на 1–2-е, 7–8-е и 25–30-е сутки жизни методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для раннего подтверждения диагноза асфиксии значимым является уровень НСЭ выше 29,5 нг/мл. Содержание НСЭ на 1–2-е сутки жизни выше 56,2 нг / мл является критическим для прогнозирования развития почечной дисфункции.

Повышение уровня цистатина С после рождения является ранним и универсальным признаком гипоксического повреждения почек, поскольку его сывороточный уровень быстро и достоверно повышается даже при умеренной асфиксии. Степень выраженности поражения почек в зависимости от тяжести перенесенной асфиксии можно определить по уровню сывороточного цистатина С, начиная с конца раннего неонатального периода. Вывявление повышенного содержания нейроспецифического белка в сыворотке крови в конце неонатального периода требует контроля показателя цистатина С.

Ключевые слова: асфиксия, нейроспецифическая энoлаза, цистатин С, почки, новорожденный

Автор відповідальний за листування: * fafik1313@rambler.ru

Вступ

В Україні після Чорнобильської катастрофи радПеринатальна асфіксія, або неонатальна гіпоксія-ішемія, виникає внаслідок недостатнього надходження кисню до плода, відсутності адекватного газообміну в легенях відразу після народження, що призводить до порушення самостійного дихання, розвитку метаболічних порушень [1; 2]. Частота виявлення асфіксії новонароджених, за даними різних авторів, коливається в межах 1–1,5 % [3–5]. Щорічно у світі народжуються в стані асфіксії близько 4 млн дітей, із них 840 тис. помирають, ще стільки ж надалі страждають від постійних розладів центральної нервової системи [6].

Одним із критеріїв, що враховується для встановлення діагнозу асфіксії (Американська асоціація педіатрії (ААР) та Американський коледж акушерства та гінекології (ACOG)), є наявність поліорганної дисфункції [7]. Падіння напруги кисню в крові нижче 40 мм рт. ст. включає так званий «ішемічний рефлекс», що викликає централізацію кровообігу та розвиток ішемії шкіри, легень, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, заради забезпечення функції життєво важливих органів (серця, мозку, наднирників). При подальшій нестачі кисню порушується також і функція останніх [8].

Діагностика перинатальних уражень ЦНС базується на комплексній оцінці клінічних проявів та інструментальних даних (нейросонографія, комп'ютерна томографія,

електроенцефалографія тощо), які не завжди надають вичерпну інформацію щодо тяжкості ураження нервової системи.

Перспективним методом оцінки стану ЦНС є імуоферментне визначення нейроспецифічних білків. Унаслідок гіпоксії виникає альтерація нейрональних мембран, що супроводжується підвищенням рівня у крові нейроспецифічних білків, зокрема нейроспецифічної енолази (НСЕ). Вона є найбільш раннім маркером гіпоксично-ішемічного ураження нервової тканини [9]. Визначення активності НСЕ дає можливість, з одного боку, підтвердити діагноз перинатального ураження ЦНС, з іншого – встановити ступінь тяжкості ушкодження [9–11].

Нирки досить чутливі до кисневого голодування. Ниркова дисфункція може виникати упродовж 24 годин після ішемічного епізоду, якщо він є тривалим, то може провокувати розвиток коркового некрозу [12]. Частота ураження нирок унаслідок асфіксії становить від 20 до 70 % [8; 12; 13].

Рання діагностика порушення ниркової функції важлива у дітей, що перенесли асфіксію, оскільки дозволяє вчасно коригувати обмін рідини і електролітів для забезпечення стабільності внутрішнього середовища. Найбільш точним маркером порушення ниркової функції є сироватковий вміст цистатину С [14]. Останній із постійною швидкістю утворюється в організмі незалежно від віку, статі, маси тіла. Рівень його підвищується за наявності ниркової патології [14].

На сьогодні відсутні дослідження, які б паралельно вивчали маркери асфіксії та ураження нирок у новонароджених, що обумовлює актуальність роботи.

Мета дослідження – з'ясувати діагностичне значення ранніх маркерів ураження ЦНС (НСЕ) та нирок (цистатин С) у новонароджених, що перенесли асфіксію. Дослідити наявність залежності між ступенем тяжкості перенесеної асфіксії та вираженістю ниркової дисфункції.

Матеріали та методи

Обстежено 75 доношених новонароджених (гестаційний вік 38–41 тиж.) із ушкодженням нирок. Немовлят було розподілено на 2 групи: 1-ша – 45 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, 2-га – 30 дітей з помірною асфіксією. Групу

порівняння становили 20 немовлят, що не мали асфіксії при народженні.

Кров забирали на 1–2-гу добу життя, наприкінці раннього неонатального періоду (7–8-ма доба життя) та в кінці першого місяця життя (25–30-та доба).

Дослідження було схвалено комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету та відповідає принципам, позначеним у Гельсінській декларації (Br. Med.J., 1964; p. 177), з подальшими доповненнями.

Порушення функції нирок діагностували у разі підвищення рівня креатиніну в плазмі крові більше 89 мкмоль/л, вмісту сечовини в плазмі крові більше 8 ммоль/л, наявності олігурії (діурез менше 1 мл/кг/год) [12; 13]. Діагноз помірної чи тяжкої асфіксії встановлювали згідно з діагностичними критеріями, зазначеними в Наказі МОЗ України від 08.06.2007 № 312 „Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим”.

Вміст цистатину С у сироватці оцінювали методом твердофазового імуоферментного аналізу з використанням набору реактивів „Cystatin С” фірми „BioVendor” (Чехія). Активність нейроспецифічної енолази визначали імуоферментним методом за допомогою набору реактивів „NSE-ИФА-Бест” фірми „Вектор-Бест” (Росія). Вимірювання проводили на аналізаторі „Stat Fax 303 Plus” (США). Принцип методу побудований на взаємодії моноклональних антитіл та антигенних детермінант молекул біосполук (НСЕ, цистатину С). Кількість комплексів антиген - антитіло, що утворилася при цьому, визначають за допомогою індикаторного компонента, в ролі якого використовували кон'югант пероксидази хрому із стрептовідином. Інтенсивність забарвлення визначалася в мікропланшетах на спектрофотометрі при довжині хвилі 405 та 630 нм.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми Excel та Statistica 6.1. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень [15]. Визначали середньоарифметичне (М), похибку середньоарифметичного (m), довірчий інтервал, медіану, верхній та нижній квартилі. 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 вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

У здорових новонароджених на 1–2-гу добу життя вміст НСЕ у сироватці був невисоким та знаходився в межах референтних значень показника [16]. Упродовж неонатального періоду у цих немовлят рівень енолази статистично не змінювався (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст НСЕ у сироватці крові доношених новонароджених ($M \pm m$) та довірчий інтервал (ДІ), нг/мл

| | 1–2-га доба життя | 7–8-ма доба життя | 25–30-та доба життя |
|---|---|--|---|
| Група порівняння, n = 20 | 14,29 ± 1,75 ДІ 10,62 – 17,95 | 12,59 ± 1,06 ДІ 10,38 – 14,81 | 11,49 ± 1,15 ДІ 9,08 – 13,89 |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок помірної асфіксії, n = 30 | 41,37 ± 2,88 ДІ 35,47 – 47,27 p | 23,45 ± 1,76 ДІ 19,84 – 27,06 p, p ₂ | 17,88 ± 1,18 ДІ 15,46 – 20,29 p, p ₂ , p ₃ |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок тяжкої асфіксії, n = 45 | 75,78 ± 4,23 ДІ 67,25 – 84,31 p, p ₁ | 57,54 ± 4,11 ДІ 49,25 – 65,82 p, p ₁ , p ₂ | 30,38 ± 2,28 ДІ 25,79 – 34,99 p, p ₁ , p ₂ , p ₃ |

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння;

p₁ – достовірність різниці показників відносно новонароджених з помірною асфіксією;

p₂ – достовірність різниці показників відносно 1–2-ї доби життя;

p₃ – достовірність різниці показників відносно 7–8-ї доби життя

У дітей, які перенесли помірну асфіксію, на 1–2-гу добу життя рівень НСЕ втричі перевищував показник здорових дітей ($p < 0,001$) (табл. 1). Наприкінці раннього неонатального періоду спостерігали зменшення інтенсивності альтернативних процесів у нервовій системі. Вміст НСЕ у сироватці у цей термін знижувався більше ніж на 40 % ($p < 0,001$), але залишався статистично вищим від значення у дітей групи порівняння ($p < 0,001$). На 25–30-ту добу життя спостерігали подальше зниження рівня нейроспецифічного білка в сироватці у новонароджених із помірною асфіксією. Однак вміст НСЕ залишався вищим ($p < 0,01$) щодо групи порівняння, що свідчило про збереження нестабільності клітинних мембран нейроцитів та тривалий негативний вплив асфіксії.

У новонароджених, які постраждали від тяжкої асфіксії, показники НСЕ у сироватці крові упродовж усього неонатального періоду достовірно перевищували відповідні значення як у групі порівняння, так і при помірній асфіксії (табл. 1). Таким чином, визначення НСЕ дозволяє диференціювати новонароджених із асфіксією за ступенем тяжкості. Аналіз інтерквартильного розподілу сироваткового показника НСЕ на 1–2-гу добу життя (табл. 2) показує, що для раннього підтвердження

діагнозу асфіксії значущим є рівень НСЕ вище 29,5 нг/мл.

У той самий час вміст НСЕ у сироватці до 54,5 нг/мл ілюструє вплив помірної асфіксії, зростання показника вище зазначеного рівня властиве для тяжкої асфіксії.

Таблиця 2

Медіана, верхній та нижній квартилі значення НСЕ у сироватці крові на 1–2-гу добу життя, нг/мл

| | Медіана | Нижній квартиль | Верхній квартиль |
|--|---------|-----------------|------------------|
| Група порівняння | 14,45 | 7,20 | 20,60 |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок помірної асфіксії | 37,90 | 29,50 | 54,50 |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок тяжкої асфіксії | 76,80 | 56,20 | 89,30 |

У подальшому методом випадкового відбору для визначення вмісту цистатину С в сироватці обрано кожен третю дитину з основних груп та половину з групи порівняння. Встановлено, що у новонароджених групи порівняння сироватковий вміст цистатину С на 1–2-гу добу життя не виходив за межі фізіологічних значень [17]. До кінця раннього неонатального періоду відбувалося достовірне

зниження даного показника більш ніж на 10 % ($p < 0,01$). У подальшому його вміст залишався сталим до кінця 1-го місяця життя (табл. 3).

На 1–2-гу добу життя у разі помірної асфіксії концентрація цистатину С зростала більше ніж у 2 рази ($p < 0,001$) порівняно з немовлятами без асфіксії, що є проявом порушення процесів клубочкової фільтрації.

Наприкінці раннього неонатального періоду у дітей із помірною асфіксією зафіксовано максимальні рівні сироваткового цистатину С, що свідчило про збереження ниркової дисфункції. У подальшому відзначалося достовірне зниження показника на 17 % ($p < 0,01$), що могло бути ілюстрацією деякого відновлення клубочкової фільтрації до кінця 1-го місяця життя. Завершення неонатального періоду характеризувалося статистично вищим вмістом цистатину С у сироватці при помірній асфіксії, ніж у дітей групи порівняння.

Тяжка асфіксія при народженні викликає суттєве зростання вмісту цистатину С у сироватці. На 1–2-гу добу життя його рівень перевищував у 2,4 рази ($p < 0,001$) відповідне значення у здорових дітей. При цьому не спостерігалось суттєвої різниці в концентрації цистатину С у разі помірної та тяжкої асфіксії. Отже, підвищення рівня цистатину С після народження є ранньою та універсальною ознакою гіпоксичного ушкодження нирок. Крім того, цистатин С належить до досить чутливих показників ниркової дисфункції, оскільки його

вміст у сироватці швидко та достовірно зростає навіть на тлі помірної асфіксії.

На 7–8-му добу життя новонародженим, які перенесли тяжку асфіксію, властиві найвищі рівні цистатину С у сироватці крові. Вміст зазначеної біосполуки на 10 % перевищував показник у випадку помірної асфіксії ($p < 0,05$) та був утричі вищим ($p < 0,001$) від значення у немовлят без асфіксії.

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

Наприкінці першого місяця життя у дітей, які мали ураження нирок унаслідок тяжкої асфіксії, відбувається достовірне зниження вмісту цистатину С відносно 7–8-ї доби ($p < 0,001$). Однак рівень цистатину С у сироватці залишався ще достовірно вищим не тільки від такого у немовлят групи порівняння, але і від новонароджених із помірною асфіксією.

Аналіз розподілу даних сироваткового вмісту цистатину С на 1–2-гу добу життя на квартилі (табл. 4) дозволяє підтвердити висновок про розвиток ниркової дисфункції у новонароджених незалежно від ступеня тяжкості асфіксії. Показник сироваткового цистатину С вище 2630 нг/мл можна використовувати як ранній маркер ураження нирок у дітей, які постраждали від асфіксії.

Таблиця 3

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

| | 1–2-га доба життя | 7–8-ма доба життя | 25–30-га доба життя |
|--|---|--|---|
| Група порівняння, n = 10 | 1233,17 ± 30,01 ДІ 1174,34 – 1291,99 | 1069,8 ± 30,89 ДІ 1009,26 – 1147,95 | 1094,4 ± 31,76 ДІ 1032,14 – 1174,78 |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок помірної асфіксії, n = 10 | 2788,2 ± 64,63 ДІ 2661,53 – 2951,73 P | 2865,6 ± 108,26 ДІ 2653,42 – 3059,29 p | 2378,6 ± 66,39 ДІ 2248,47 – 2546,59 P, P ₂ , P ₃ |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок тяжкої асфіксії, n = 15 | 2936,27 ± 101,37 ДІ 2737,58 – 3250,41 p | 3173,33 ± 65,35 ДІ 3045,26 – 3375,84 P, P ₁ | 2730,29 ± 57,62 ДІ 2617,36 – 2852,26 P, P ₁ , P ₃ |

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння;

p₁ – достовірність різниці показників відносно новонароджених із помірною асфіксією;

p₂ – достовірність різниці показників відносно 1–2-ї доби життя;

p₃ – достовірність різниці показників відносно 7–8-ї доби життя

Таблиця 4

Медіана, верхній та нижній квартилі значення цистатину С в сироватці крові на 1–2-гу добу життя, нг/мл

| | Медіана | Нижній квартиль | Верхній квартиль |
|--|---------|-----------------|------------------|
| Група порівняння | 1208,0 | 1184,0 | 1252,0 |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок помірної асфіксії | 2722,0 | 2632,0 | 2988,0 |
| Новонароджені, які мали ураження нирок унаслідок тяжкої асфіксії | 2746,0 | 2630,0 | 3308,0 |

Кореляційний аналіз показав, що у новонароджених групи порівняння упродовж першого місяця життя не зафіксовано статистичної залежності між вмістом НСЕ та цистатином С у сироватці крові (табл. 5).

У той самий час у всіх новонароджених із асфіксією вже на 1–2-гу добу життя спостерігали наявність позитивної кореляції. Зв'язок був сильним та статистично значущим у дітей, які мали порушення функції нирок унаслідок тяжкої асфіксії. Зазначені зміни свідчать про подібність негативного впливу асфіксії на нервову систему та нирки, що проявляється паралельним зростанням рівнів як НСЕ, так і цистатину С у сироватці.

Таблиця 5

Коефіцієнт кореляції Спірмена вмісту цистатину С та НСЕ в сироватці крові в динаміці неонатального періоду

| | Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії | Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії | Група порівняння |
|---------------------|---|---|------------------|
| 1–2-га доба життя | 0,682 p < 0,05 | 0,321 | 0,147 |
| 7–8-ма доба життя | 0,414 | 0,500 | 0,091 |
| 25–30-та доба життя | 0,673 p < 0,05 | 0,717 p < 0,05 | –0,103 |

p – достовірність показника кореляції

Позитивний зв'язок зберігався між зазначеними показниками в динаміці раннього неонатального періоду та наприкінці першого місяця життя. На 25–30-ту добу кореляція була достовірною в обох групах дітей, які перенесли асфіксію.

Обговорення

Клінічна оцінка ступеня тяжкості перинатальної асфіксії та діагностика органних уражень мають деякі обмеження, пов'язані з лікуванням пацієнта. Зокрема, штучна вентиляція легень, застосування седативних, знеболювальних, вазопресорів, діуретиків стабілізують стан пацієнта, попереджають судомні, відновлюють тиск та діурез, але роблять немовля млявим, впливають на його рефлекторну активність, утруднюють оцінку становлення вітальних функцій, що вимагає більше уваги приділяти лабораторним маркерам.

НСЕ є гліколітичним ферментом, який каталізує перетворення 2-фосфогліцерату в фосфоенолпіруват [18]. Ензим синтезується нейронами та гліальними клітинами мозку [16; 18]. У ході дослідження встановлено, що навіть помірної асфіксії спричиняє зростання рівня НСЕ в сироватці крові вже на 1–2-гу добу життя. Підвищення рівня НСЕ пов'язано, з одного боку, з недостатньою забезпеченістю мозку киснем, унаслідок чого зростає інтенсивність гліколітичних процесів у нейронах, а з іншого – із нестабільністю нейрональних мембран та порушенням резистентності гемато-енцефалічного бар'єра [10; 19]. У разі тяжкої асфіксії вплив негативних чинників та проникність клітинних мембран збільшуються, що проявляється найвищим сироватковим рівнем НСЕ.

Таким чином, визначення вмісту НСЕ у сироватці в перші дні після народження має діагностичне значення для ранньої оцінки ступеня тяжкості ураження головного мозку ще до розвитку неврологічної симптоматики та вирішення питання про призначення патогенетичної терапії. Збереження високої концентрації НСЕ в сироватці крові упродовж неонатального періоду, особливо наприкінці його, може бути маркером деструктивних змін у нервовій системі та прогностично несприятливою ознакою формування стійких негативних змін [20]. Деякі дослідники вважають, що моніторингу рівня НСЕ упродовж перших 24 год. життя достатньо як для оцінки ступеня тяжкості ураження мозку, так і для прогнозу [21].

Нирки регулюють водно-електролітний та кислотно-лужний баланс, артеріальний тиск та системну гемодинаміку. Їх дисфункція внаслідок асфіксії може обтяжувати перебіг

ураження головного мозку та інших органів. Тому моніторинг функції нирок у немовлят, що перенесли асфіксію, є необхідним.

У нашому дослідженні встановлено, що рівень цистатину С суттєво зростає вже на 1–2-гу добу життя у новонароджених з асфіксією і не залежить від її тяжкості. Оскільки статистична позитивна кореляція між рівнями цистатину С та НСЕ у цей термін встановлена у разі тяжкої асфіксії, необхідно зазначити, що вміст НСЕ вище 56,2 нг/мл є специфічним не лише для підтвердження діагнозу асфіксії, але і критичним для прогнозування розвитку ниркової дисфункції. Тому слід рекомендувати визначення сироваткового вмісту цистатину С немовлятам, які перенесли тяжку асфіксію та мають високий показник НСЕ у сироватці.

Ступінь вираженості ураження нирок залежно від тяжкості перенесеної асфіксії можна визначити за рівнем сироваткового цистатину С, починаючи з кінця раннього неонатального періоду.

Наявність високого рівня цистатину С наприкінці першого місяця життя навіть у разі помірної асфіксії свідчить про збереження суттєвих змін клубочкової фільтрації, незважаючи на стабілізацію основних показників життєдіяльності. Тому названа категорія новонароджених потребує моніторингу ниркових функцій у подальшому для запобігання формуванню стійких порушень і виникнення патології нирок.

Зважаючи на наявність сильної позитивної кореляції між НСЕ та цистатином С на 25–30-ту добу життя, необхідно зауважити про подібність несприятливого впливу асфіксії як на нервову систему, так і на нирки, навіть у разі її помірної тяжкості. Тому виявлення підвищеного вмісту нейроспецифічного білка в сироватці крові наприкінці неонатального періоду вимагає також контролю показника цистатину С.

Висновки

1. Показник НСЕ у сироватці крові у разі перевищення його рівня у 29,5 нг/мл слід використовувати для раннього встановлення діагнозу перинатального ураження ЦНС унаслідок асфіксії.
2. Наявність позитивної кореляції між рівнями НСЕ та цистатину С на 1–2-гу добу життя у разі тяжкої асфіксії дозволяє передбачити виникнення ниркової дисфункції у випадку зростання показника НСЕ у сироватці вище 56,2 нг/мл.

3. З кінця раннього неонатального періоду показник вмісту цистатину С у сироватці крові свідчить про ступінь ураження нирок залежно від тяжкості асфіксії.

Перспективи подальших досліджень

Тубулярна ензимурія може засвідчити наявність ушкодження каналців набагато раніше, ніж стандартні параметри оцінки ренальної функції. Тому дослідження рівня ферментів є перспективним напрямком ранньої діагностики патології нирок у разі асфіксії. Найбільш чутливими ферментами вважаються цитозольні, зокрема лактатдегідрогеназа, а також ензими, що локалізуються у внутрішньоклітинних органелах, – γ -глутаміл-транспептидаза.

References (список літератури)

1. Shabalov NP, Liubimenko VA, Palchik AB, Yaroslavskii VK. *Asfiksiiia novorozhdenykh* [Neonatal asphyxia]. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2003, 368 p.
2. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, Neira-Pena T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *The Epma Journal*. 2011;2(2):211–230.
3. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive behavioural development after asphyxia at term birth. *DEV SCI*. 2006;9(4):350–358.
4. Palsdottir K, Dagbjartsson A, Thorkelsson T, Hardardottir H. Birth asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy, incidence and obstetric risk factors. *Laeknabladid*. 2007;93(9):595–601.
5. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* 2010;86:329–338.
6. Volodin NN, Rogatkin SO. [Modern approaches to the complex therapy of prenatal injuries of the central nervous system in newborns]. *Farmateka*. 2004;1(80):72–82.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists; American Academy of Pediatrics. *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology*. Washington, DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2003, pp. 1–85.

8. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2004;89:152–155.
9. Blennow M, Savman K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001;90:1171–1175.
10. Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001;49(4):502–506.
11. Markevych VE, Petrashenko VO. [Diagnostic markers of perinatal hypoxic and ischemic injury of the central nervous system in premature newborns]. *Perynatologiia i pediatriia.* 2013;1(53):18–23.
12. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal Failure in Asphyxiated Neonates. *Indian Pediatrics.* 2005;42:928–934.
13. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin. Perinatol.* 2004;8:112–123.
14. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010;29:357–365.
15. Zaitsev VM, Lifliandskii VG, Marinkin VI. *Prikladnaia meditsinskaia statistika* [Applied medical statistics]. Saint Petersburg: Foliant Publ., 2003, 432 p.
16. Nebylitsova OV, editor. *Laboratornyi spravochnik “SINEVO”* [“SINEVO” Laboratory manual]. Kyiv: Doctor Media Publ., 2013, 644 p.
17. Velkov VV. [Cystatin C: the new opportunities and new goals for laboratory diagnostics (Part 1)]. *Kliniko-laboratornyi konsilium.* 2010;5(36):23–31.
18. Tkachiuk VA., editor. *Klinicheskaia biokhimiia: uchebnoe posobie* [Clinical biochemistry: textbook. 3rd.]. Moscow: GEOTAR Media Publ., 2008, 454 p.
19. Pokhylko VI. [Clinical and predictive value of estimation the level of neuron-specific enolase acting as a marker to determine severity of hypoxic central nervous system in premature newborns]. *World of Medicine and Biology.* 2008;4:93–96.
20. Celtik C, Acunaş B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004;26(6):398–402.
21. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass P, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *J. Pediatr.* 2012;161(3):434–440. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.047

(received 22.01.2014, published online 15.03.2014)

(отримано 22.01.2014, опубліковано 15.03.2014)

