

трациклінів та канаміцину левоміцетину без обов'язкового бактеріологічного дослідження сечі та антибіотикограми є не доцільним.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Enterobacter* spp. в хірургічних стаціонарах України в 2010 році / В. В. Лазоришенець [та ін.] // Ліки України. – 2011. – Т.5, №1. – С. 34-38.
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. [Електронний ресурс]. – Режим доступа: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf). (29.01.15). – Назва з екрану.
3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.uazakon.com/documents/date\\_3e/pg\\_gnwfsc.htm](http://www.uazakon.com/documents/date_3e/pg_gnwfsc.htm). (29.01.15). – Назва з екрану.
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». Наказ МОЗ України №593 від 12.12.2004 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041212\\_593.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041212_593.html). (29.01.15). – Назва з екрану.
5. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И. С. Палагин [и соавт.] // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т.14, №4. – С. 280-302.
6. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women / J. W. Warren [et al.]. // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 4, №29. – P. 745758.
7. Guidelines on Paediatric Urology // S. Tekgul, H. Riedmiller, H. S. Dogan, E. Gerharz, P. Hoebeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein: European Society for Paediatric Urology / European Association of Urology 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/21\\_Paediatric\\_Urology.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Paediatric_Urology.pdf). (29.01.15). – Назва з екрану.
8. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (chairman), T. E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Cek, K.G. Naber, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt: European Association of Urology 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/18\\_Urological%20infections\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf). (29.01.15). – Назва з екрану.
9. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection / T. M. Hooton // New Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – P. 10281037.
10. Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections / L. Nicole // Infect. Med. – 2001. – №18. – P. 153162.
11. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-th ed. / B. Rosner. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

Надійшла до редакції 24.04.2015

Прийнята до друку 23.10.2015

© Бабінцева А. Г., 2015

УДК 616.61-002-008.64-072/.079-053.31

БАБІНЦЕВА А. Г.

### БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ НИРКОВИХ ДИСФУНКЦІЙ У КРИТИЧНО ХВОРИХ ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*BABINTSEVA A.*

#### *BIOCHEMICAL MARKERS OF RENAL DYSFUNCTIONS IN CRITICALLY ILL FULL-TERM NEWBORNS*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi*

**Ключові слова:** новонароджений, ниркові дисфункції, протеїнурія, альбумін, імуноглобулін G,  $\alpha_1$ -мікроглобулін,  $\beta_2$ -мікроглобулін.

**Key words:** newborn, renal dysfunctions, proteinuria, albumin, immunoglobulin G,  $\alpha_1$ -microglobulin,  $\beta_2$ -microglobulin.

**Бабінцева Анастасія Генадіївна**

**E-mail: langust76@mail.ru**

**Резюме.** Введение. Доношенные новорожденные дети с клиническими проявлениями тяжелой перинатальной патологии составляют группу высокого риска формирования нарушений функционирования мочевыделительной системы, диагностика которых в раннем неонатальном периоде затруднена.

Целью данной работы было изучение состояния ренальных функций у критически больных доношенных новорожденных на первой неделе жизни путём определения уровня специфических биохимических маркеров в сыворотке крови и моче.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 36 критически больных новорождённых (основная группа) и 37 условно здоровых детей (контрольная группа). Лабораторные методы исследования включали определение уровней креатинина, мочевины, ионов натрия и калия в крови и моче, а также уровней белка, альбумина, иммуноглобулина G,  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\beta_2$ -микроглобулина в моче.

**Результаты и обсуждение.** У новорожденных основной группы обследования, в сравнении с детьми контрольной группы, в сыворотке крови определены статистически значимо более высокие уровни креатинина ( $p < 0,01$ ) и мочевины ( $p < 0,001$ ) на фоне более низкой скорости клубочковой фильтрации ( $p < 0,05$ ) и уровня ионов калия ( $p < 0,01$ ), а также в моче – статистически более низкий уровень креатинина ( $p < 0,01$ ), более высокие уровни мочевины ( $p < 0,001$ ) и ионов натрия ( $p < 0,05$ ). Оценка показателей протеинограммы мочи у детей основной группы, в сравнении с новорожденными группы контроля, позволила установить статистически значимо более высокие уровни белка ( $p < 0,01$ ), альбумина ( $p < 0,01$ ), иммуноглобулина G ( $p < 0,05$ ),  $\alpha_1$ -микроглобулина ( $p < 0,01$ ) и  $\beta_2$ -микроглобулина ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Критически больные доношенные новорожденные с перинатальной патологией, находящиеся на лечении в отделении интенсивной терапии, пребывают в условиях комплексного влияния потенциально нефротоксических факторов (гипоксии, реоксигенации-реперфузии, инфекции, искусственной вентиляции легких, инфузионной, инотропной, трансфузионной и антибактериальной терапии). Тяжесть общего состояния, морфо-функциональной незрелость организма, полиорганная недостаточность в результате основной перинатальной патологии «маскируют» ренальные симптомы и осложняют диагностику нарушений функций почек. Установленные биохимические изменения у критически больных новорождённых требуют своевременной диагностики для коррекции лечебных мероприятий на этапе интенсивной терапии с целью профилактики развития тяжелой почечной патологии и хронической почечной недостаточности в будущем.

**Summary.** Introduction. Full-term newborns with clinical signs of severe perinatal pathology constitute a high risk group of the formation of urinary system functional disorders, the diagnostic of which in the early neonatal period is complicated.

Objective of the research was to study the condition of renal functions in critically ill full-term newborns during the first week of their life by means of detection of specific biomarkers level in the blood serum and urine.

Materials and methods. A comprehensive clinical-paraclinical examination of 36 critically ill newborns (the main group) and 37 conditionally healthy newborns (the control group) has been conducted. Laboratory methods of examination included detection of the levels of creatinine, urea, sodium and potassium ions in the blood and urine, as well as protein, albumin, immunoglobulin G,  $\alpha_1$ -microglobulin and  $\beta_2$ -microglobulin in urine.

Results and discussion. The neonates of the main group as compared to the control one presented statistically significant higher levels of creatinine ( $p < 0,01$ ) and urea ( $p < 0,001$ ) in the blood serum against the ground of lower glomerular filtration rate ( $p < 0,05$ ) and the level of potassium ions ( $p < 0,01$ ); in the urine – statistically significant lower level of creatinine ( $p < 0,01$ ), higher levels of urea ( $p < 0,001$ ) and sodium ions ( $p < 0,05$ ). Evaluation of urine proteinogram in the main group of newborns as compared to the control group enabled to find statistically significant higher levels of protein ( $p < 0,01$ ), albumin ( $p < 0,01$ ), immunoglobulin G ( $p < 0,05$ ),  $\alpha_1$ -microglobulin ( $p < 0,01$ ),  $\beta_2$ -microglobulin ( $p < 0,01$ ).

Conclusions. Critically ill full-term newborns with perinatal pathology receiving treatment in the Intensive Care Unit are under conditions of a complex influence of potentially nephrotoxic factors (hypoxia, reoxygenation-reperfusion, infection, artificial lung ventilation, infusion, inotropic, transfusion and antibacterial therapy). Severity of general condition, morpho-functional immaturity of the organism, multiple organ failure due to underlying perinatal pathology “obscure” renal symptoms and complicate the diagnostics of renal function disorders. The biochemical changes found in critically ill newborns require timely diagnostics to correct therapeutic measures on the stage of intensive therapy with the aim to prevent the development of severe renal pathology and chronic renal failure in future.

**ВСТУП.** Одним з важливих завдань неонатології та дитячої нефрології є вирішення питань прогнозування та діагностики порушень функціонального стану нирок у новонароджених дітей, що при відсутності надання своєчасної та адекватної допомоги можуть призвести до смертності та глибокої інвалідності у подальшому житті [1, 5, 7, 8]. Пацієнти неонатальних відділень інтенсивної терапії є групою високого ризику щодо розвитку гострого пошкодження нирок – патологічного стану, який є одним з проявів синдрому поліорганної невідповідності та у більшості випадків розвивається в асоціації з іншими системними ураженнями:

сепсисом, асфіксією, вродженими вадами розвитку тощо [2, 5, 6, 9]. Умови функціонування нирок у дітей даної групи погіршують прояви морфо-функціональної незрілості при народженні та необхідність застосування потенційно нефротоксичних методів терапевтичних втручань [9, 12].

За даними літератури, класичні біохімічні маркери ренальних дисфункцій, зокрема рівень креатиніну та сечовини сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації у дітей першого тижня життя не мають достатньо високої діагностичної цінності. Це зумовлює необхідність пошуку ранніх сучасних маркерів, які дозволять не лише своєчасно

діагностувати, але й прогнозувати розвиток ниркових порушень у дітей від народження [6, 9, 10].

Перспективними методами прогнозування та діагностики ренальних порушень в усіх вікових когортах є визначення рівня різних білкових фракцій у сечі хворих з метою встановлення глибини та функціонального рівня пошкодження нирок [4, 12, 13]. За даними [4], розрізняють наступні механізми патологічної протеїнурії: 1) втрата властивостей гломерулярного фільтру відносно заряду білків; 2) втрата властивостей гломерулярного фільтру відносно розміру білків; 3) порушення функції проксимальних каналців щодо реабсорбції білків; 4) протеїнурія «перевантаження».

Існування у гломерулярній мембрані фільтру для заряджених частинок обумовлено необхідністю не допустити проходження білків з негативним зарядом. Якщо даний механізм не працює, розвивається масивна протеїнурія з проходженням великої кількості альбуміну та трансферину, але не імуноглобуліну G. Цей вид патології носить назву селективної протеїнурії, яка характерна для нефропатій з мінімальними змінами. При втраті бар'єрних властивостей клубочків відносно розміру частинок, що часто супроводжується порушеннями фільтраційних функцій відносно заряду, у сечі виявляються у значній кількості, окрім альбуміну та трансферину, також імуноглобулін G. Даний вид протеїнурії має назву неселективної протеїнурії. Порушення функцій проксимальних каналців призводить до зміни процесів реабсорбції білків, які були профільтровані, зі збільшенням кількості білків з малою молекулярною масою. При цьому спостерігаються інші патологічні прояви порушень функцій каналців, у тому числі, зменшення здатності реабсорбувати глюкозу, бікарбонат, калій тощо. Причинами каналцевої протеїнурії можуть бути як вроджені тубулоінтерстиціальні захворювання, так і пошкодження каналцевого нефротелію медикаментами, інфекційними агентами, імунними комплексами тощо [3, 4, 13].

Встановлення характеру протеїнурії у хворих новонароджених, поряд з визначенням класичних маркерів ренальних дисфункцій, надасть змогу проводити оцінку ниркових функцій з високою діагностичною точністю та здійснювати своєчасну патогенетично обумовлену корекцію медикаментозного лікування.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** вивчення стану ренальних функцій у критично хворих доношених новонароджених на першому тижні життя шляхом визначення рівня специфічних біохімічних маркерів у сироватці крові та сечі.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У ході дослідження проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 64 доношених новонароджених, які були розподілені на основну (I) та контрольну (II) групи. Основну групу склали 36 критично хворих дітей, які отримали лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Групу контролю склали 37 умовно здорових до-

ношених дітей, які перебували у палатах сумісного перебування матерів та новонароджених. Оцінку тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension – SNAP-PE) [11]. Критеріями виключення з дослідження були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла менше 2500 г, первинні захворювання сечовивідної системи.

Обстеження дітей проводили на третю добу життя після попереднього отримання письмової згоди батьків. Дослідили зразки крові, які отримували з периферичної вени з дотриманням правил асептики та антисептики у 9.00 годин ранку, зразки сечі – у стерильні пластикові сечоприймачі з 6.00 до 9.00 години ранку. Біохімічний аналіз крові та сечі здійснили в умовах Україно-Німецької лабораторії «Букінтермед» (м.Чернівці, Україна) та лабораторії Gemeinschaftslabor Cottbus (м.Коттбус, Німеччина). Для визначення у крові та сечі рівня креатиніну використали ензиметричний метод, рівня сечовини – кінетичний метод, рівня іонів натрію та калію – метод потенціометрії. Для визначення у сечі рівня білка застосували метод зв'язування забарвлених речовин, рівня альбуміну – методом імунотурбодиметрії, рівнів імуноглобуліну G,  $\alpha_1$ -мікроглобуліну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну – методом нефелометрії. Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) проводили за формулою Шварца (1976):  $ШКФ (мл/хв/1.73м^2) = k \cdot d (см) / \text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \cdot 0,0113$ , де  $k=0,45$  для доношених новонароджених [1].

Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів дослідження використано програму Statistica 8 (StatSoft Inc., USA). Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначено за методом кутового перетворення Фішера «φ». За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка  $>0,05$ ) застосовано параметричний метод статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m); при відсутності нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка  $<0,05$ ) – непараметричні методи статистики з визначенням медіани (Me) й інтерквартильного розмаху [ $L_q$  – нижній квартиль;  $U_q$  – верхній квартиль]. Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проводили з використанням t-критерію Ст'юдента, двох вибірок з ненормальним розподілом – Mann-Whitne U test (M-W). Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України №523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики БДМУ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЙХ ОБГОВОРЕННЯ.** Результати дослідження показали однорідність груп порівняння щодо гестаційного віку, антропометричних показників при народженні та гендерних ознак. Так, середній гестаційний вік дітей основної групи склав  $38,28 \pm 1,15$  тижнів, дітей контрольної групи –  $38,14 \pm 1,96$  тижнів,  $p > 0,05$ . Середня маса тіла при народженні у дітей I-ої групи склала  $3286,80 \pm 504,76$  г, у дітей II-ої групи –  $3374,87 \pm 442,87$  г,  $p > 0,05$ ; середня довжина тіла – відповідно  $53,68 \pm 2,33$  см та  $53,24 \pm 2,54$  см,  $p > 0,05$ . Хлопчики превалювали як у I-й, так і у II-й групах (відповідно 24 дитини (66,7% випадків) та 25 дітей (67,5% випадків),  $p > 0,05$ ).

Оцінка тяжкості порушень загального стану у новонароджених основної групи за неонатальною шкалою гострої фізіології SNAP-PE у середньому склала  $54,0 \pm 2,11$ . При цьому, у стані тяжкої асфіксії народилося 6 дітей (16,7%), у стані помірної асфіксії – 2 дітей (5,6%). Стан 14 новонароджених даної групи (38,9%) при народженні був розцінений як задовільний, але погіршився у динаміці за рахунок наростання патологічної неврологічної симптоматики з розвитком явищ набряку головного мозку. Важкі дихальні розлади на фоні синдрому аспірації меконію розвинулися у 10 дітей (27,8%), вродженої пневмонії – у 4 дітей (11,1%) даної групи. У 14 новонароджених (38,9%) діагностовано прояви морфо-функціональної незрілості. Необхідно відмітити, що у всіх дітей I-ої групи перебіг основного захворювання був ускладнений формуванням синдрому поліорганної невідповідності з розвитком дихальної та серцево-судинної недостатностей, гастро-інтестинальними розладами, порушеннями функціонування центральної та периферичної нервової системи, розладами гемостазу тощо.

Аналіз клініко-параклінічних даних показав, що у критично хворих новонароджених було діагностовано наступні ознаки, які можна було розцінити як прояви ниркової патології: надмірна прибавка маси тіла – у 24 дітей (49,8%), набряковий синдром – у 13 дітей (36,1%), олігоурія (рівень щоденного діурезу менше 1 мл/кг/год) – у 7 дітей (19,4%), альбумінурія – у 16 дітей (44,4%), еритроцитурія – у 10 дітей (27,8%), лейкоцитурія – у 19 дітей (52,8%), оксалурія – у 17 дітей (47,2%), циліндрурія – у 4 дітей (11,1%).

У ході дослідження встановлено частоту призначення окремих видів терапевтичних втручань у дітей основної групи. Так, 36 дітям (100,0%) проводилася штучна вентиляція легень з кисневою дотацією та комплексна інфузійна терапія, у тому числі з включенням потенційно нефротоксичних препаратів. Антибіотики амноглікозидного ряду були призначені 36 дітям (100%), препарати для парентерального живлення – 36 новонародженим (100%), інотропні препарати – 30 дітям (83,3%), сечогінні – 12 дітям (33,3%), протисудомні та/або нейроплегіки – 20 дітям (55,6%), препарати крові – 9 дітям (36%) даної групи.

Новонароджені контрольної групи знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями, отримували виключно грудне вигодовування. У 10 дітей (29,4%) даної групи при проведенні загального аналізу сечі було діагностовано мікроальбумінурію, транзиторну мікрولةйкоцитурію та оксалурію, що розцінено як прояви «перехідних» станів новонародженого.

Дослідження біохімічних маркерів функціонального стану сечовивідної системи показало, що у критично хворих дітей спостерігаються як зміни гломерулярної фільтрації, так і порушення каналцевої реабсорбції та секреції (табл. 1 та 2).

Таблиця 1

**Біохімічні показники сироватки крові у дітей груп обстеження**

Показники	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=37)	M-W test, r
Креатинін, мкмоль/л	50,0* [43,0; 71,0]	43,0 [41,0; 44,0]	0,002
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	42,22* [29,7; 51,87]	49,09 [47,07; 49,57]	0,013
Сечовина, ммоль/л	4,37* [4,0; 7,1]	2,95 [2,6; 3,09]	<0,001
Натрій, ммоль/л	141,0 [136,0; 145,0]	138,0 [136,0; 140,0]	0,084
Калій, ммоль/л	4,44* [4,1; 5,12]	4,83 [4,66; 5,48]	0,000

Примітка. \* - рівень значущості різниці показників між групами обстеження при  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

**Біохімічні показники сечі у дітей груп обстеження**

Показники	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=37)	M-W test, r
Креатинін, мкмоль/л	1590,0* [857,0; 2452,0]	3113,0 [1200,0; 3810]	0,007
Сечовина, ммоль/л	40,7* [24,0; 96,5]	23,3 [12,0; 34,2]	<0,001
Натрій, ммоль/л	24,9* [22,0; 40,4]	17,5 [9,5; 27,5]	0,045
Калій, ммоль/л	23,1 [13,0; 24,1]	17,6 [8,3; 19,9]	0,056

Примітка. \* - рівень значущості різниці показників між групами обстеження при  $p < 0,05$ .

Так, у новонароджених основної групи, порівняно з дітьми контрольної групи, відмічено більш високий рівень креатиніну у сироватці крові та уповільнення ШКФ і менший рівень екскреції креатиніну, що вказує на порушення процесів гломерулярної фільтрації у дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології. При цьому, у критично хворих дітей, порівняно зі здоровими новонародженими, визначено більш високий рівень сечовини як у сироватці крові, так і у сечі. Крім того, у новонароджених I-ої групи виявлено більшу концентрацію іонів натрію у сечі, що свідчить

про підвищення інтенсивності його екскреції на фоні порушення процесів реабсорбції на рівні проксимальних канальців. Також у хворих дітей, порівняно зі здоровими новонародженими, відмічено меншу концентрацію іонів калію у сироватці крові та тенденцію до зростання рівня цих іонів у сечі, що може свідчити про порушення функціонування дистальних канальців нирок.

У ході нашого дослідження було проведено аналіз показників окремих білкових фракцій у сечі дітей груп порівняння (табл. 3).

Таблиця 3

## Показники протеїнограми сечі у дітей груп обстеження

Показники	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=37)	M-W test, r
Білок, мг/л	251,0* [116,0; 623,0]	101,0 [43,0; 115,0]	<0,001
Альбумін, мг/л	36,0* [18,0; 126,0]	11,0 [5,0; 14,0]	<0,001
Імуноглобулін G мг/л	2,85* [0,91; 5,56]	1,81 [0,3; 3,84]	0,045
$\alpha_1$ -мікроглобулін, мг/л	9,96* [5,83; 52,2]	4,06 [3,0; 4,89]	<0,001
$\beta_2$ -мікроглобулін, мг/л	71,2* [43,0; 107,0]	19,4 [11,0; 34,9]	<0,001

Примітка. \* - рівень значущості різниці показників між групами обстеження при  $p < 0,05$ .

Встановлено, що у критично хворих новонароджених спостерігається більш високий рівень екскреції з сечею як загального білка, так і окремих білкових сполук на третю добу життя, порівняно зі здоровими дітьми.

У сечі новонароджених основної групи обстеження, порівняно з дітьми групи контролю, відмічено достовірно більш високі рівні маркерів, які характеризують стан процесів гломерулярної фільтрації: альбуміну та імуноглобуліну G. Альбумін (Alb, MW 69 kDa) – білок з середньою молекулярною масою, який синтезується у гепатоцитах, його головними функціями є підтримка онкотичного тиску та транспортування інших речовин. Гломерулярний бар'єр у нормі пропускає незначну кількість альбуміну за рахунок його середньої молекулярної маси та негативного заряду, а здорові проксимальні тубулярні клітини реабсорбують більшу кількість профільтрованого альбуміну. Імуноглобулін G (IgG, MW 150 kDa) – білок з високою молекулярною масою, який продукується активними лімфоцитами та циркулює у плазмі як компонент гуморальної імунної системи, за фізіологічних умов він не проникає через непошкоджену клубочкову мембрану та не визначається у сечі здорових людей [4,10].

Суттєва сечова екскреція альбуміну та імуноглобуліну G за умов тяжкої перинатальної патології свідчить про розвиток неселективної протеїнурії з втратою бар'єрних властивостей клубочків відносно розміру та заряду частинок, що фільтруються. Морфологічно основою функціональних порушень гломерулярного фільтру, з втратою здатності диференціювати білки відносно заряду, є пошко-

дження тонких ніжок подоцитів, які переплітаються одна з одною, зливаються та формують безперервний шар цитоплазми, що покриває базальну мембрану клубочків. Основними патологічними механізмами, які призводять до порушення клубочкового бар'єру щодо розміру частинок, є пошкодження структурних складових гломерулярної мембрани протеолітичними ферментами та активними формами кисню, активація клітин запалення та накопичення різноманітних білків безпосередньо у стінці фільтру [2,4,13].

У сечі критично хворих новонароджених, порівняно зі здоровими дітьми, також визначено збільшення рівнів маркерів канальцевої дисфункції:  $\beta_2$ -мікроглобуліну та  $\alpha_1$ -мікроглобуліну, які відносять до групи білків з низькою молекулярною масою.  $\beta_2$ -мікроглобулін ( $\beta_2$ -MG, MW 11,8 kDa) – білок, який складається зі 100 амінокислотних залишків з одним дисульфідним зв'язком у положенні 25-87. Даний білок синтезується більшістю ядромісних клітин, міститься у біологічних рідинах у вигляді вільного мономера (98%) та у комплексі з антигенами гістосумісності I класу (2%) на поверхні всіх зрілих клітин, окрім еритроцитів та трофобластів плаценти. Основним органом екскреції  $\beta_2$ -мікроглобуліну є нирки, при цьому за фізіологічних умов білок повністю фільтрується через гломерулярну мембрану та до 99,9% реабсорбується клітинами проксимальних канальців з подальшим руйнуванням у лізосомах до рівня амінокислот. Екскреція  $\beta_2$ -мікроглобуліну не залежить від рівня діурезу, а основною причиною підвищення його рівня у сечі є порушення канальцевої реабсорбції та катаболізму даного білка.  $\alpha_1$ -мікроглобулін

( $\alpha_1$ -MG, MW 26-33 kDa) – білок, який складається з 167 амінокислот, синтезується в печінці, половина його циркулює у складі комплексу імуноглобуліну А. Вільні форми  $\alpha_1$ -мікроглобуліну фільтруються клубочками та реабсорбуються в проксимальних канальцях. На відміну від  $\beta_2$ -мікроглобуліну, даний білок більш стійкий у широкому діапазоні рН сечі, що визначає його високу діагностичну цінність. Різноманітні патологічні впливи, у тому числі гіпоксія, реперфузія-реоксигенація, інфекції, медикаментозне навантаження, призводять до порушення процесів реабсорбції білків з низькою молекулярною масою тіла клітинами нефротелю та, відповідно, збільшення їх рівня у сечі [2,3,4,13].

**ВИСНОВКИ.** Критично хворі доношені новонароджені діти з перинатальною патологією, які отримують лікування у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, розвиваються в умовах впливу комплексу несприятливих потенційно нефротоксичних факторів (гіпоксії, реоксигенації-реперфузії, інфекції, штучної вентиляції легень, інфузійної, інотропної, трансфузійної та антибактеріальної терапії тощо). Тяжкість загального стану дитини, морфо-функціональна незрілість систем організму, поліорганна неспроможність через основну причину перинатальної патології «маскує» ренальні симптоми та утруднює діагностику порушення функції нирок. Дослідження рівнів креатиніну, сечовини, калію та натрію сироватки та сечі, окремих білкових сполук в сечі (зокрема альбуміну, імуноглобуліну G,  $\alpha_1$ -мікроглобуліну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну) підтверджують наявність ренальних змін за рахунок пошкодження як клубочків, так і канальцевого апарату. Встановлені біохімічні зміни у критично хворих новонароджених потребують своєчасної діагностики для корекції лікувальних заходів на етапі інтенсивної терапії з метою попередження розвитку тяжкої ниркової патології та формування хронічної ниркової недостатності у майбутньому.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** спрямовані на продовження вивчення змін рівню альбуміну, імуноглобуліну G,  $\alpha_1$ -мікроглобуліну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сечі у доношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді для діагностики ступеню порушень, а катamnестичне спостереження за такими дітьми дозволить окреслити їх прогностичну цінність щодо розвитку хронічної хвороби нирок

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова І. В. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні [Електронний ресурс] / І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015.

№1(45). – Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n45/Bagdasarova.pdf>

2. Криштафович А. А. Характеристика функціональних порушень почек у новонароджених при гіпоксической энцефалопатии / А. А. Криштафович, К. У. Вильчук // Известия национальной академии Беларуси. Серия медицинских наук. - 2012. - № 4. - С. 54-63.
3. О диагностической значимости определения  $\beta_2$ -микроглобулина (обзор литературы) / Е. В. Екимова, В. Г. Колодько, М. Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 7-13.
4. Шейман А. Джеймс. Патологическая физиология почки: пер. с англ. / Джеймс А. Шейман. – М.: «Издательство БИНОМ», 2010. – 206 с.
5. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study / O. Alkandari, K. A. Eddington, A. Hyder [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, №3. – P. 1-12.
6. Askenazi J. David. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D. J. Askenazi, N. Ambalavanan, S. L. Goldstein // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 265–274.
7. Etiology and outcome of acute kidney injury in children / A. Duzova, A. Bakkaloglu, M. Kalyoncu [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25. – P. 1453–61.
8. Gopal G. Acute Kidney Injury (AKI) in perinatal asphyxia / G. Gopal // Indian. J. Pharm. Biol. Res. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 60-65.
9. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / D. T. Selewski, J. R. Charlton, J. G. Jetton [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136. – P.e463-e473. – Режим доступу: [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3819](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3819)
10. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age / D. P. Boer, Y. B. de Rijke, W. C. Hop [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25. – P. 2107-2113.
11. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D. K. Richardson, J. E. Gray, M. C. McCormick [et al.] // Pediatrics. – 1993. – Vol. 91 (3). – P. 617-623.
12. Sweetman D. U. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy / D. U. Sweetman, E. J. Molloy // Eur. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 172. – P. 305-316.
13. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs / J. De Loor, S. Daminet, P. Smets [et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 2013. – Vol. 27. – P. 998–1010.

Надійшла до редакції 22.10.2015

Прийнята до друку 23.11.2015