

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

**САВРУН ТЕТЯНА ІГОРІВНА**

УДК:616-037-084:616.152.21:616.61:616-053.32

**КЛІНІКО–ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПОКСИЧНОЇ  
НЕФРОПАТІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ**

14.01.10 – Педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Вінниця – 2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Яблонь Ольга Степанівна,**  
Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,  
завідувач кафедри педіатрії № 1

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Шунько Єлизавета Євгеніївна,**  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.  
Шупика МОЗ України, завідувач кафедри неонатології
  
- доктор медичних наук, професор **Павлишин Галина Андріївна,**  
державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний  
медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,  
завідувач кафедри педіатрії №2.

Захист дисертації відбудеться «25 червня» 2014 року  
об 11 годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 при  
Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова  
МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького  
національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України  
(21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «21» травня 2014 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої Вченої ради  
д. мед.наук, професор

Токарчук Н.І.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В Україні з 2001 року спостерігається позитивна динаміка народжуваності, показники захворюваності та смертності новонароджених мають тенденцію до зниження (Шунько Є.Є., 2012). Водночас, зберігається високий рівень захворюваності недоношених дітей. Саме вони зумовлюють значну частину перинатальної та неонатальної смертності, мають високу захворюваність у неонатальному періоді.

У структурі захворюваності новонароджених провідна роль належить гіпоксії та асфіксії, які у випадку важкого перебігу супроводжуються синдромом поліорганної недостатності (СПОН). Аналіз СПОН показав, що в більшості дітей домінуючими є симптоми дихальної недостатності в поєднанні з неврологічною симптоматикою та ознаками ниркової та серцево-судинної недостатності (Александрович Ю.С., Паршин Є.В., 2011). Нирки – один із найбільш чутливих органів-мішеней при поліорганній недостатності, зумовленій перинатальною гіпоксією. Своєрідний перебіг захворювань нирок у недоношених новонароджених спричинений морфологічною та функціональною незавершеністю розвитку всіх органів та систем до моменту народження. Часто відсутні помітні клінічні прояви нефропатії в новонароджених внаслідок їх неспецифічності, зустрічаються латентні форми, які пізно діагностуються та призводять до формування хронічної патології нирок та хронічної ниркової недостатності уже в ранньому віці. З іншого боку, у новонароджених відзначається висока пластичність, що дозволяє при ранній діагностиці і своєчасному втручанні запобігти несприятливим віддаленим наслідкам (Чугунова О.Л., 2006). Недостатньо вивчені особливості адаптації сечової системи недоношених новонароджених утруднюють диференціацію нефропатій та синдромів дезадаптації (Яблонь О.С., 2008).

Гостра ниркова недостатність (ГНН) є найважчим проявом порушення функції нирок. В Україні щорічно реєструється більше 80 випадків ГНН у дітей. При цьому вік 70% пацієнтів не досягає 4-х років (Шейман Б. С., 2013). У віковій групі новонароджених летальність від ГНН становить від 14 до 73% залежно від наявності чи відсутності супутніх вроджених вад розвитку (Korolkar R., 2011; Bolat F., 2013).

В Україні відсутні дані щодо епідеміології, структури та частоти захворюваності сечової системи в новонароджених. Не досліджувалися особливості діагностики ниркової патології недоношених новонароджених, її вплив на зростання патології сечової системи у дітей. Разом з тим, зберігається високий рівень захворювань сечової системи в дітей різних вікових груп (Багдасарова І.В., 2013; Куликова Н.Ю., 2011). Останні епідеміологічні дослідження показують, що частота захворювань сечової системи серед дітей коливається в межах від 5,4 до 34,2% (Папаян А.В., Стяжкіна І.С., 2006; Безрук В. В., 2011).

Багато захворювань нирок у старшому віці є пролонгованою патологією плода і новонародженого (Лобода А.М., Маркевич В.Е., 2012), тому своєчасне її виявлення є проблемою не тільки медичного, але й соціального характеру. Необхідність поглибленого вивчення особливостей ураження сечової системи у новонароджених спричинена зростанням хронічних захворювань нирок (Іванов Д.Д., 2008) та інвалідизацією дітей, збільшенням кількості вроджених, спадкових та медикаментозно зумовлених форм, прихованим перебігом ураження сечової системи в неонатальному періоді (Harambat J., Stralen K.J., 2012). Зростання числа захворювань органів сечової системи у новонароджених пов'язують зі збільшенням частоти вроджених та спадково обумовлених нефропатій, зростанням гінекологічних та соматичних захворювань матерів (Аушева В.Х., Летіфов Г.М., 2007), удосконаленням технологій реанімаційної та інтенсивної допомоги новонародженим, покращанням діагностики в неонатальному періоді. Серед новонароджених, які отримували реанімаційну допомогу при народженні, нефропатії виявляються у 34,2% дітей, причому найчастіше трапляється гіпоксична нефропатія (32%), рідше – інфекція сечової системи (25,5%) та гостра ниркова недостатність (16%), а також вроджені вади розвитку (11,8%), інтерстиційний нефрит (6%), дисметаболічна нефропатія (4%) та інфаркти нирок (3,5%) (Таболін В.А., 2006).

Серед захворювань нирок у новонароджених на особливу увагу заслуговує гіпоксична нефропатія, яка виявляється в переважній більшості дітей, що перенесли критичні стани (95,6%), і її найважчий прояв – гостра ниркова недостатність (Сафіна А.І., 2013). Додатковими чинниками ризику у новонароджених можуть бути поліпрагмазія, перевантаження білковими препаратами, використання нефротоксичних медикаментів (Murki S., 2005; Fanos V., 2009). Надзвичайно схильні до розвитку ураження нирок новонароджені з дуже малою масою тіла, особливо за умови перенесеної гіпоксії та/або асфіксії (Askenazi D.J., 2013; Durkan A., 2010). Гостра ниркова недостатність виявляється у 8% новонароджених дітей, що були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Більшість із них становлять недоношені та/або новонароджені в критичному стані (Tej K. Mattoo, 2009). Неспецифічність клінічних проявів нефропатії у новонароджених потребує пошуку нових інформативних діагностичних тестів та критеріїв, що вказували б на розвиток патологічного процесу в нирковій тканині.

Принципово нові перспективи у вивченні ренальної гемодинаміки пов'язані з використанням доплерографії нирок. Вивчення ренального кровоплину дозволяє найбільш достовірно оцінити важкість ураження нирок. Використання дуплексного доплерівського сканування і доплерографії дозволяє не тільки візуалізувати судини нирок, але і провести кількісну оцінку ниркового кровоплину (Уварова О.В., 2008; Ріга О.А., 2009). Приваблює неінвазивність та безпечність методики.

Разом з тим невідомі доплерографічні критерії гіпоксичної нефропатії в недоношених.

На сьогодні відсутні дані про частоту і структуру патології сечової системи в неонатальному періоді. Недостатньо досліджене питання діагностики та диференціальної діагностики гіпоксичної нефропатії в недоношених новонароджених. Не вивчене діагностичне і прогностичне значення порушень ренального кровоплину. Потребує дослідження ефективність профілактичних і лікувальних заходів щодо гіпоксичної нефропатії в недоношених дітей у неонатальному періоді.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є результатом комплексних досліджень в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503). Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

**Мета роботи:** вдосконалити методи діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу захворювання, стану ниркового кровоплину, лабораторних показників – цистатину С, ліпокаліну та інтерлейкіну-18 з виділенням діагностичних маркерів ушкодження нирок у цієї категорії пацієнтів.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз чинників перинатального ризику виникнення патології сечової системи у дітей.
2. Вивчити особливості клінічного перебігу гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених залежно від маси тіла при народженні.
3. Дослідити параметри ренального кровоплину у недоношених новонароджених з гіпоксичним ушкодженням нирок залежно від маси тіла.
4. Визначити вміст цистатину С в сироватці крові, інтерлейкіну-18 (IL-18) і ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), в сечі та оцінити їх у ролі ранніх маркерів ушкодження нирок у недоношених новонароджених.
5. Дослідити експресію мезенхімального фактору віментину та колагену IV типу, ДНК за Фельгеном у тканині нирок померлих недоношених дітей з гіпоксичною нефропатією.
6. Розробити діагностичний алгоритм гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених.

*Об'єкт дослідження* – гіпоксична нефропатія у недоношених новонароджених дітей.

*Предмет дослідження* – чинники ризику та клінічні прояви гіпоксичної нефропатії, особливості ренального кровоплину, маркери ушкодження: цистатин С, ІІ-18, ліпокалін, морфологічні та імуногістохімічні особливості нирок недоношених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії, підходи до підвищення ефективності діагностики.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні та аналітико-статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше виділені ранні маркери ушкодження нирок у недоношених новонароджених – цистатин С в сироватці крові, інтерлейкін-18, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), в сечі. Удосконалено інструментальну діагностику порушень ниркового кровоплину, що призводить до ГНН.

Уперше шляхом вивчення та зіставлення особливостей клінічного перебігу гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених залежно від маси тіла при народженні, особливостей показників ренального кровоплину, лабораторних показників, зокрема цистатину С в сироватці крові, інтерлейкіну-18 і ліпокаліну в сечі, показано діагностичне і прогностичне значення зазначених показників як ранніх маркерів ушкодження нирок у недоношених дітей. Доведено їх тісний зв'язок із показниками ниркового кровоплину, креатиніном, діурезом.

Шляхом ретроспективного дослідження показано роль недоношеності у виникненні захворювань сечової системи у дітей. Встановлені чинники ризику гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених залежно від маси тіла на момент народження.

Показано, що реалізація чинників, які зумовлюють перинатальну гіпоксію, спричинює суттєві порушення ниркового кровоплину на тлі ознак морфологічної незрілості та при тривалій дії супроводжується структурними змінами, що ведуть до фіброзного переродження паренхіми нирки ще в неонатальному періоді. Виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни дозволяють трактувати їх як підґрунтя для формування хронічної ниркової патології в дітей.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Проведені клініко-лабораторні та морфологічні дослідження дозволили здобути нові дані та розширити уявлення щодо патогенетичних особливостей перебігу гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених залежно від маси тіла при народженні.

Рекомендовано з метою діагностики гіпоксичної нефропатії проводити доплерометричне дослідження ниркового кровоплину з визначенням показників Vmax, Vmin, IR та PI, які корелюють з показниками біохімічних маркерів ушкодження нирок, а саме з рівнем цистатину С, ліпокаліну та ІІ-18.

Продемонстрована доцільність визначення цистатину С в сироватці крові, інтерлейкіну-18 і ліпокаліну в сечі для ранньої (на 3-4 день життя) діагностики гіпоксичної нефропатії. Зазначені показники володіють високою чутливістю (80-90%) та специфічністю (54,3-83,6%).

Запропоновано алгоритм дій щодо ранньої діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати досліджень впроваджено в роботу відділень інтенсивної терапії новонароджених та відділень для недоношених новонароджених Тернопільської обласної клінічної дитячої лікарні, Харківської обласної дитячої лікарні, Львівської комунальної міської клінічної дитячої лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької міської лікарні «Центр матері та дитини».

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано вітчизняну та зарубіжну літературу за темою дисертації, обрано напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, розроблено дизайн та методологію дослідження, обрано комплекс лабораторно-інструментальних методів дослідження, проведено набір хворих та їх об'єктивне обстеження.

Автором особисто проведені клінічні спостереження, проаналізовані результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, статистичні звіти та медична документація. Дисертантом особисто проведено аналіз, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовані всі положення, висновки, практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, доповіді.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень та основні положення дисертації були оприлюднені та обговорені на наукових засіданнях кафедри педіатрії №1 (Вінниця, 2010, 2011, 2012, 2013 рр.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Проблеми впровадження принципів доказової медицини в клінічну педіатрію та неонатологію» (Вінниця, 2009); науковій конференції молодих учених з міжнародною участю (Вінниця, 2010); VIII конгресі педіатрів України (Київ, 2012); науково-практичному симпозіумі «Проблеми та перспективи розвитку допомоги новонародженим» (Харків, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Якість і безпека медичної допомоги новонародженим: питання, реальність і стратегія розвитку» (Полтава, 2013).

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи опубліковано в 9 наукових працях, в тому числі 4 статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК при МОН України, 1 стаття – в іноземному виданні, решта праць – у матеріалах з'їздів, конференцій, конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 162 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів, висновків та

рекомендацій. Робота ілюстрована 20 таблицями, 27 рисунками. Список використаної літератури містить 247 джерел, з яких 66 робіт кирилицею та 181 робота латиницею, що становить 30 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 140 недоношених новонароджених дітей. Критеріями включення до основних груп дослідження були: недоношеність (гестаційний вік новонародженого менше 37 тижнів), наявність чинників ризику пре- і перинатального гіпоксичного ушкодження організму (оцінка за Апгар на 1 хвилині 1-3 бали або 4 бали, які в динаміці на 5 хвилині життя не досягли 6 балів) та ознак гіпоксичного ушкодження сечової системи (клінічні, ультразвукові, біохімічні – підвищення рівня креатиніну в сироватці крові).

Критеріями виключення із дослідження були: вроджені вади розвитку, в т.ч. сечової системи, пологова травма, генетичні синдроми, випадки доведеної внутрішньоутробної інфекції.

Для вивчення особливостей перебігу гіпоксичної нефропатії залежно від маси тіла при народженні недоношені новонароджені були розподілені на 2 групи:

1 група – діти з масою тіла при народженні < 1500 г, n = 65;

2 група – діти з масою тіла при народженні > 1500 г, n = 50.

До групи порівняння залучено 25 недоношених новонароджених з масою тіла >1500г, які народилися без гіпоксії та ознак ушкодження нирок.

В ході роботи використані такі методи дослідження: клініко-анамнестичні (вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів, даних об'єктивного дослідження), лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні), інструментальні (доплерометрія), морфологічні та імуногістохімічні.

В комплексне обстеження дітей входило визначення у сироватці крові рівня загального білка, білірубину, калію, натрію, хлору, цукру, креатиніну, сечовини за загальноприйнятими методиками.

Проби крові для визначення біохімічних та імуноферментних показників були отримані на 3-4 добу життя дітей при проведенні протокольних обстежень шляхом пункції периферійних вен у кількості 0,5 мл, що не загрожувало здоров'ю та життю дитини. Всі маніпуляції проводили після отримання поінформованої згоди матері дитини. Проби сечі були отримані в тому ж віці шляхом катетеризації сечового міхура, яка проводилася за клінічними показами для контролю діурезу важкохворих дітей, що отримували інтенсивну терапію.

Спеціальні біохімічні дослідження включали визначення рівня сироваткового креатиніну, цистатину С в сироватці крові, рівня ІІ-18 та ліпокаліну в сечі імуноферментним методом з використанням наборів “Human Cystatin C ELISA Kit” (Biorbyt, England), “Human Interleukin 18 ELISA Kit” (MyBioSource, USA), “Human Lipocalin-2 Immunoassay Kit” (Biorbyt, Hong Kong) у відповідності до інструкцій фірм-виробників.



Також було проведено ретроспективний аналіз 1308 історій хвороби дітей, що перебували на стаціонарному лікуванні з приводу захворювань сечової системи. Аналіз проводили, виходячи з того, доношеною чи недоношеною народилася дитина. При оцінці перинатального анамнезу нами враховувались такі чинники, як недоношеність, патологічний перебіг вагітності та пологів, маса тіла при народженні.

Під час проведення проспективного дослідження 23 недоношені новонароджені померли внаслідок тяжкої перинатальної гіпоксії та глибокої морфофункціональної незрілості, що становило 16,4%. Проведено імуногістохімічне дослідження нирок померлих дітей з визначенням експресії мезенхімального фактору Vimentin за допомогою моноклональних антитіл (Monoclonal Mouse Anti-Swine Vimentin, Clone:V9), виявлення інтенсивності реакції на колаген IV типу за допомогою первинних і вторинних Kit моноклональних антитіл до антигену колагену IV типу (Monoclonal Mouse Anti-Human Collagen IV, Clone: CIV 22), визначення ДНК за Фельгеном.

Статистичну обробку всіх здобутих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми Microsoft Excel, Windows XP. Обробка даних проводилась методом варіаційної статистики шляхом обчислення таких статистичних величин, як середня арифметична статистичної сукупності ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середня помилка середньої арифметичної ( $m$ ). Оцінка достовірності різниці між двома середніми величинами визначалась за критерієм Стюдента  $t$ , між двома відносними величинами – за методом кутового перетворення Фішера ( $f$ ). Для опису кількісних ознак були представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка [25; 75%]. Для ствердження достовірності різниці враховувалася загальноприйнята в медичних наукових дослідженнях величина вірогідності безпомилкового прогнозу ( $p$ ). Достовірність різниці між порівнюваними середніми величинами вважалась суттєвою у випадку  $p < 0,05$ . Для встановлення зв'язку між досліджуваними показниками використовувався кореляційний аналіз ( $r$ ) з обчисленням рангової кореляції Спірмена.

**Результати досліджень та їх обговорення.** З метою встановлення впливу передчасного народження та перинатальної гіпоксії на формування патології сечової системи у дітей проведено ретроспективний аналіз 1308 історій хвороби дітей, що перебували на лікуванні в педіатричному відділенні №1 Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу захворювань сечової системи. Проведений аналіз засвідчив, що серед дітей з патологією сечової системи доношеними народилося 1205 дітей, або 92,1%, а передчасно народилося 103 дитини, що становило 7,9%. Встановлено, що у дітей, які народилися недоношеними, у 1,5 раза частіше, ніж у доношених, виникав гострий гломерулонефрит, у 2 раза – хронічний гломерулонефрит, у 4,8 раза –

хронічний цистит, достовірно частіше – хронічний пієлонефрит (36,8%,  $p < 0,05$ ), тубулоінтерстиціальний нефрит (7,7%,  $p < 0,05$ ).

Серед недоношених дітей, які були госпіталізовані з патологією сечової системи, внутрішньоутробну гіпоксію та асфіксію в перинатальному періоді перенесли 61,1% дітей, що достовірно перевищувало показники внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії в загальній популяції дітей, які народилися передчасно (15,3%,  $p < 0,05$ ). Отримані нами дані свідчать, що морфо-функціональна незрілість нирок у недоношених дітей у поєднанні з перенесеною внутрішньоутробною гіпоксією та асфіксією значно (в 4 рази) підвищують ризик розвитку патології сечової системи у дітей старшого віку.

Вивчення особливостей клінічних проявів гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених показало, що в перші дні життя виразні набряки спостерігалися у 12 (18,5±4,8%) новонароджених 1 групи, у 8 (16,0±5,1%) новонароджених другої групи та були відсутні у недоношених дітей групи порівняння. Локальні набряки та пастозність відзначалися у 50,7±6,2% новонароджених з 1 групи, у 38±6,8% новонароджених другої групи та у 4,0±2,9% дітей із групи порівняння ( $p < 0,05$ ). На другому тижні життя набряковий синдром зберігався у дітей з 1 групи у 1,5 рази частіше, ніж у 2 групі, і був відсутній у недоношених із групи порівняння. Показники діурезу в перші дні життя були в межах вікової норми, проте виявлялися достовірно нижчими у дітей основних груп (2,45±0,18 мл/кг/год у 1 групі та 2,55±0,19 мл/кг/год у 2 групі), ніж у групі порівняння (3,46±0,10 мл/кг/год),  $p < 0,05$ .

На другому тижні життя показники діурезу зросли і в дітей 1 групи достовірно перевищували погодинний діурез дітей групи порівняння – 4,36±0,21 мл/кг/год ( $p < 0,05$ ). У дітей 2 групи діурез також збільшився (3,87±0,13 мл/кг/год), але показник суттєво не відрізнявся від величини у дітей групи порівняння (3,88±0,10 мл/кг/год,  $p > 0,05$ ).

Разом з тим, у 21 (32,3±5,8%) дитини з 1 групи та у 12 (24,0±6,0%) дітей з 2 групи діурез на 3-5 добу становив  $< 2$  мл/кг/год., олігоанурія відзначалася ще у 7,6±3,2% та у 2,0±1,7% новонароджених 1 і 2 груп відповідно. На 5-7 добу життя спостерігалася тенденція до поліурії у 16 (24,6±5,3%) новонароджених 1 групи і в 6 (12,0±4,5%) новонароджених 2 групи, яка зберігалась упродовж другого тижня у 18,0±4,7% та 4,0±2,7% дітей відповідно.

При проведенні комплексного об'єктивного обстеження недоношених дітей, залучених до дослідження, нами проводилося щоденне вимірювання артеріального тиску. Середній артеріальний тиск (САТ) у дітей 1 групи становив 37,8±0,7 мм рт.ст. і був достовірно нижчим, ніж у дітей групи порівняння (41,6±0,5 мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ). У дітей 2 групи САТ становив 39,6±0,7 мм рт.ст., без достовірної різниці з групою порівняння.

При аналізі сечового синдрому в половини дітей основних груп виявлено легку протеїнурію (0,130-0,5 г/л). Помірна протеїнурія ( $< 2$  г/л) спостерігалася в 7,7±3,3% дітей 1 групи і в 10,0±4,2% дітей 2 групи.

Значну протеїнурію ( $> 2$  г/л) діагностовано у  $3,1 \pm 2,1\%$  та у  $2,0 \pm 1,7\%$  дітей 1 та 2 груп відповідно. Мікрогематурія спостерігалася в кожній третій дитині –  $29,2 \pm 5,6\%$  дітей 1 групи та в  $30,0 \pm 6,4\%$  дітей 2 групи. У новонароджених, які перенесли тяжку асфіксію з подальшим розвитком ДВЗ синдрому, спостерігалась макрогематурія в  $7,7 \pm 3,3\%$  і в  $4,0 \pm 2,7\%$  дітей 1 та 2 груп відповідно.

У дітей з гіпоксичною нефропатією виявлялася удвічі більша частота гіпоглікемії ( $16,9 \pm 4,6\%$  і  $16,0 \pm 5,1\%$  дітей) проти  $8,0 \pm 5,4\%$  у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Гіперглікемія спостерігалась у дітей 1 групи в 1,7 разів частіше, ніж у дітей другої групи ( $13,8 \pm 4,2\%$  і  $8,0 \pm 3,8\%$ ), тоді як у групі порівняння відхилень показника цукру в бік гіперглікемії не було ( $p < 0,05$ ). Достовірні відмінності виявлені щодо показника рівня калію, який був достовірно вищим у дітей 2 групи ( $4,6 \pm 0,1$  ммоль/л проти  $4,2 \pm 0,1$  ммоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Також встановлено достовірно нижчі показники загального рівня білка сироватки крові у дітей 1 і 2 групи, ніж у дітей групи порівняння ( $42,4 \pm 0,8$  г/л і  $44,9 \pm 1,3$  г/л проти  $47,0 \pm 0,5$  г/л,  $p < 0,05$ ). Аналіз показників креатиніну сироватки крові виявив достовірне підвищення цього показника у дітей основних груп ( $107,4 \pm 6,9$  мкмоль/л та  $98,5 \pm 4,6$  мкмоль/л проти  $73,7 \pm 2,5$  мкмоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Середні показники сечовини в сироватці крові були в межах норми, разом з тим у дітей основних груп вони в 1,5 рази перевищували середній показник групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Ультразвукове дослідження нирок дітей 1 групи на першому тижні життя показало дифузні зміни з підвищенням ехогенності паренхіми в 62 ( $95,4 \pm 2,5\%$ ) новонароджених, у 20 ( $30,1 \pm 5,6\%$ ) дітей вони супроводжувалися пієлоектазією. Наприкінці другого тижня життя виявлені ультразвукові зміни мали місце в  $50,8 \pm 6,2\%$  дітей. У 2 групі дітей дифузні зміни з підвищенням ехогенності паренхіми нирок на першому тижні життя виявлені в 41 ( $83,0 \pm 5,3\%$ ) дитини, у 9 ( $18,0 \pm 5,4\%$ ) виявлено пієлоектазією. В динаміці зазначені зміни зберігались у 17 ( $34,0 \pm 6,6\%$ ) дітей, у т.ч. у 3 ( $6,0 \pm 3,3\%$ ) зберігалася пієлоектазія. При ультразвуковому дослідженні нирок у всіх дітей спостерігалася фетальна дольчатість нирок, пов'язана з передчасним народженням і морфологічною незрілістю нирок.

Встановлено, що середні розміри нирок у дітей 1 групи були такими: права нирка –  $16,49 \pm 0,28$  мм на  $33,53 \pm 0,58$  мм, ліва –  $16,9 \pm 0,29$  мм на  $33,21 \pm 0,52$  мм. У 2 групі дітей нирки мали такі розміри: права нирка –  $19,39 \pm 0,48$  мм на  $39,65 \pm 0,66$  мм, ліва –  $19,42 \pm 0,53$  мм на  $39,10 \pm 0,7$  мм. Достовірних відмінностей з розмірами нирок контрольної групи недоношених дітей (права нирка –  $18,16 \pm 0,34$  мм на  $36,44 \pm 0,64$  мм, ліва нирка –  $18,72 \pm 0,39$  мм на  $36,76 \pm 0,66$  мм) не було встановлено.

При проведенні дуплексного сканування встановлено, що максимальна систолічна швидкість потоку в стовбурі ниркової артерії ( $V_{max}$ ) у дітей 1 та 2 групи була меншою ( $32,35 \pm 2,7$  –  $35,62 \pm 3,2$  см/с), ніж у дітей контрольної групи, і для дітей 1 групи ця відмінність була достовірною

( $p < 0,05$ ). Кінцева діастолічна швидкість потоку ( $V_{\min}$ ) в досліджуваних групах суттєво не відрізнялася у дітей основних груп та групи порівняння. Слід зазначити, що швидкісні показники у 90% обстежуваних пацієнтів були знижені в порівнянні з нормативними даними, характерними для доношених новонароджених порівняно з літературними даними (Ольхова, 2004). Показники кровоплину в правій та лівій нирках не мали суттєвих відмінностей. Середні показники індексу резистентності не відрізнялися у дітей основних груп та групи порівняння. Разом з тим у 19 ( $29,3 \pm 5,6\%$ ) дітей 1 групи та в 12 ( $24,0 \pm 6,4\%$ ) дітей 2 групи відзначалося зниження індексу резистентності менше 0,6, що свідчило про вазодилатацію і, можливо, про артеріовенозне шунтування. Пульсаційний індекс у дітей 1 та 2 групи ( $0,88 \pm 0,1$  і  $0,98 \pm 0,1$ ) достовірно відрізнявся від показників групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Неспецифічність клінічних проявів гіпоксичної нефропатії у новонароджених вимагає пошуку нових інформативних діагностичних тестів та критеріїв, що вказували б на розвиток патологічного процесу в нирковій тканині. На сьогодні не існує чітких предикторів ушкодження нирок у новонароджених. Концентрація креатиніну в сироватці крові має багато ознак ідеального маркера для оцінки функції нирок. У нормі креатинін синтезується приблизно з однаковою швидкістю, визначати його концентрацію легко і недорого. Проте цей метод має суттєві недоліки. На сироватковий рівень креатиніну можуть впливати екстраренальні фактори, стать, вік, маса тіла пацієнта, нутритивний статус. Крім того, зростання його вмісту в сироватці крові відбувається досить пізно – після втрати ниркою приблизно половини функціонуючих нефронів (Simon J, 2011).

У перші дні життя показник креатиніну у дітей 1 групи становив  $107,4 \pm 6,96$  мкмоль/л, у дітей 2 групи –  $98,54 \pm 4,69$  мкмоль/л, що достовірно перевищувало показник групи порівняння. Разом з тим лише у дітей, які згодом померли, його показник був підвищеним ( $233,2 \pm 9,2$ ). У динаміці наприкінці 1 тижня життя у недоношених 1 групи його вміст становив  $212,84 \pm 6,78$  мкмоль/л і в 4 рази перевищував показник дітей групи порівняння ( $66,57 \pm 3,45$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). У дітей 2 групи показник креатиніну був у 3 рази вищим за показник групи порівняння ( $212,92 \pm 7,39$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ).

Тобто, в перші дні життя на тлі найбільшої тяжкості стану після перенесеної гіпоксії, яка клінічно проявлялася симптомами поліорганної недостатності та ураження нирок зокрема, показник креатиніну в сироватці крові не відображав об'єктивної картини порушення функції нирок. Його значення зросло більш ніж у 2 рази лише через тиждень, коли під впливом проведеної терапії загальний стан більшості дітей основних груп покращився.

Разом з тим у групі дітей, які померли від тяжкої асфіксії та її ускладнень, показник креатиніну в сироватці крові в середньому становив

233,65±29,23 мкмоль/л, що достовірно перевищувало показники групи порівняння ( $p<0,01$ ).

Дослідження цистатину С у сироватці крові показало, що його вміст найвищим був у недоношених новонароджених 1 групи і становив Ме 2,50 [2,14; 3,26] нг/мл, дещо нижчі показники мали діти 2 групи – Ме 1,89 [1,49; 2,45] нг/мл, але вони достовірно перевищували показники групи порівняння – Ме 0,62 [0,52; 0,77] нг/мл, ( $p<0,01$ ). Дані представлено на рисунку 1.

Як видно на рисунку 1, у дітей із гіпоксичною нефропатією вміст цистатину С був високим і перевищував показник групи порівняння у 4 рази у дітей з масою тіла < 1500 г та майже у 3 рази в дітей з масою тіла > 1500 г.

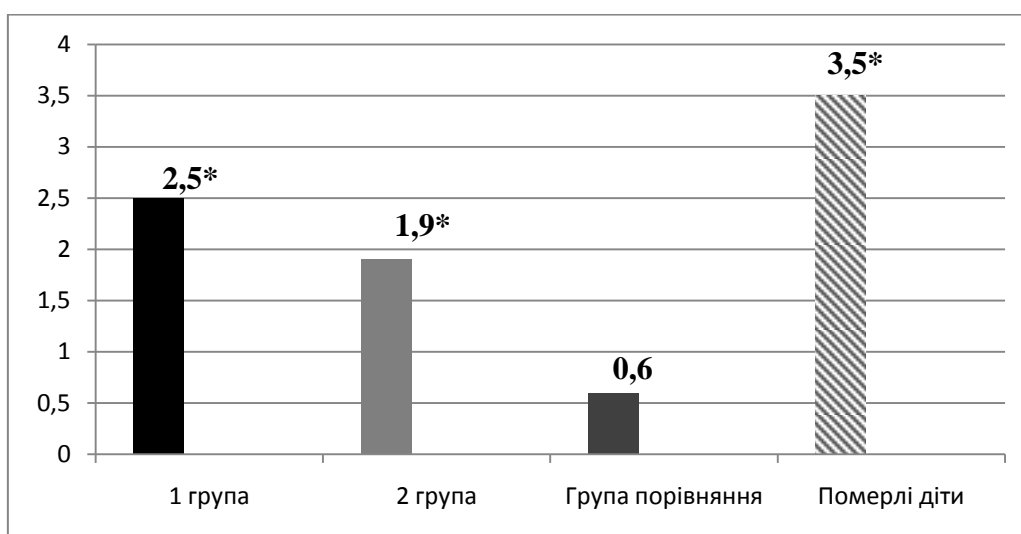


Рис.1. Вміст цистатину С у сироватці крові недоношених новонароджених із гіпоксичною нефропатією, нг/мл

Пошук нових діагностичних технологій у недоношених новонароджених обмежений ризиком ятрогенної анемії при дослідженні показників крові. Тому ми звернули увагу на методики дослідження маркерів у сечі.

Вміст ліпокаліну в сечі новонароджених 1 групи становив Ме 96,03 [38,6; 131,23] нг/мг креатиніну (визначеного в сечі). Цей показник у 3 рази перевищував вміст ліпокаліну дітей групи порівняння Ме 25,9 [8,24; 44,64] нг/мг креатиніну, ( $p<0,01$ ). У дітей 2 групи цей показник становив Ме 75,10 [31,24; 126,6] нг/мг креатиніну, у 2,5 рази перевищуючи вміст у сечі дітей групи порівняння ( $p<0,01$ ), рисунок 2.

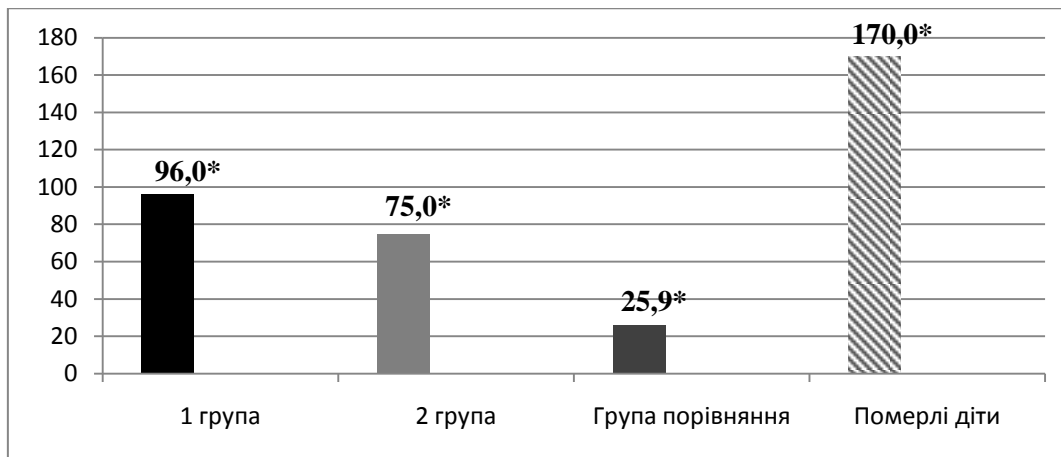


Рис. 2. Вміст ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, в сечі недоношених дітей, нг/мг креатиніну.

Показник інтерлейкіну-18 в сечі новонароджених 1 групи становив Ме 27,98 [25,49; 29,51] пг/мг креатиніну, достовірно перевищував дані, отримані в дітей групи порівняння Ме 17,41 [13,96; 18,78] нг/мг креатиніну,  $p < 0,01$ . У недоношених 2 групи цей показник був дещо нижчим – Ме 22,0 [19,6; 25,63] пг/мг креатиніну, достовірно перевищував вміст інтерлейкіну в сечі дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Дані представлено на рисунку 3.

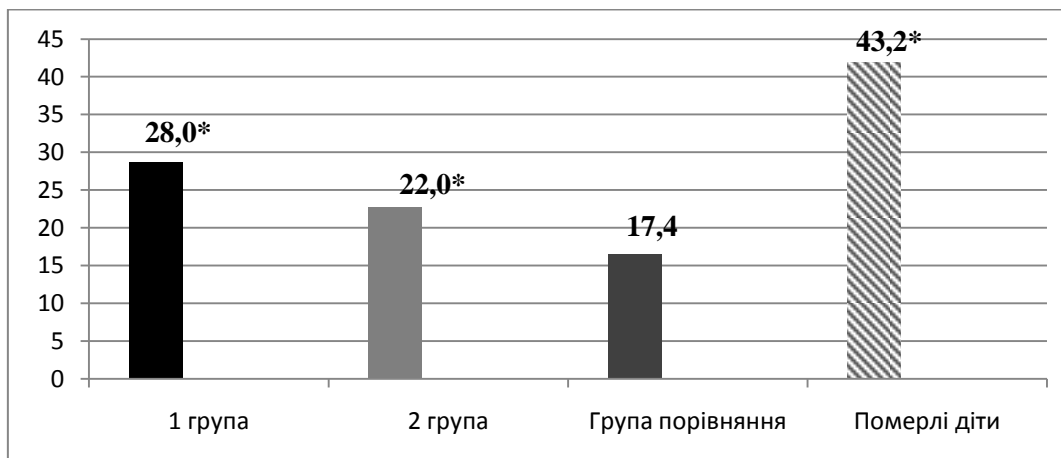


Рис. 3. Вміст інтерлейкіну-18 в сечі недоношених дітей, пг/мг креатиніну.

Для підтвердження ролі цистатину С в сироватці, ІЛ-18 і ліпокаліну в сечі у недоношених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії, в ролі ранніх маркерів ураження нирок нами проведено аналіз зазначених показників у групі дітей, що були обстежені в ранньому неонатальному періоді та померли. Встановлено, що вміст цистатину С в сироватці крові на 3-4 день життя становив Ме 3,45 [2,86; 4,52] нг/мл, що достовірно перевищувало показники дітей, які вижили ( $p < 0,05$ ), та в 5,2 раза перевищувало показник дітей групи порівняння (рис. 1). Вміст ліпокаліну в сечі новонароджених, які померли, становив Ме 170,01 [144,02; 176,92] нг/мг креатиніну і достовірно (майже у 2 рази)

перевищував показники дітей, які вижили ( $p < 0,05$ ), та в 5,8 рази перевищував показник дітей групи порівняння (рис. 2). Вміст інтерлейкіну-18 в сечі новонароджених, що померли від гіпоксичної нефропатії, становив  $Me\ 43,24\ [35,96; 47,73]$  пг/мг креатиніну і достовірно перевищував показники дітей, які вижили ( $p < 0,05$ ), та у 2,5 рази перевищував показник дітей групи порівняння (рис. 3). Важкість ураження нирок у дітей, які померли, за показниками вмісту цистатину С в сироватці, ІЛ-18 і ліпокаліну в сечі достовірно перевищувала ступінь ураження нирок у новонароджених, які вижили.

Наступним етапом роботи було встановлення взаємозв'язків між показниками вмісту цистатину С в сироватці, ІЛ-18 і ліпокаліну в сечі та клінічними і параклінічними показниками ушкодження нирок у недоношених новонароджених. У ході аналізу встановлено, що досліджувані маркери ураження нирок не залежали від показника креатиніну (лише цистатин С мав прямий кореляційний зв'язок середньої сили,  $r_{xy} = +0,47$ ). Цистатин С також мав сильний кореляційний зв'язок з ліпокаліном ( $r_{xy} = +0,66$ ) та середній з інтерлейкіном-18 ( $r_{xy} = +0,48$ ).

Натомість слабкі кореляційні зв'язки маркери ушкодження мали з клінічними проявами (оцінка за Апгар на 1 і 5 хвилини, наявність набрякового синдрому та діурезом, протеїнурією). В той же час встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої виразності між цистатином С та  $V_{max}$  ( $r_{xy} = -0,58$ ) та ліпокаліном і  $V_{max}$  ( $r_{xy} = -0,64$ ). Такої ж сили і спрямованості визначався зв'язок між  $V_{min}$  та цистатином С ( $r_{xy} = -0,51$ ), а ліпокалін мав сильний зворотний зв'язок із зазначеним показником кровоплину. ІЛ-18 із середньою силою залежав від індексу резистентності ( $r_{xy} = +0,53$ ) та пульсаційного індексу ( $r_{xy} = -0,50$ ), тоді як цистатин С та ліпокалін слабо корелювали із зазначеними індексами.

Прогноз виживання недоношених дітей, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії, є досить складним завданням для клініцистів, головним чином через відсутність науково обґрунтованих прогностичних критеріїв. Тому ми, використавши статистичні підходи, дослідили діагностичну цінність цистатину С в сироватці, ІЛ-18 і ліпокаліну в сечі за критеріями чутливості та специфічності. Встановлено, що цистатин С мав показник чутливості 90%, специфічності 54,3%, ліпокалін у сечі – показник чутливості 80% та специфічності 64,3%, ІЛ-18 – чутливість 80% та специфічність 83,6.

Таким чином, здобуті нами дані свідчать про те, що показники вмісту цистатину С в сироватці, ІЛ-18 і ліпокаліну в сечі є ранніми і чутливими маркерами пошкодження нирок у недоношених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. На відміну від сироваткового креатиніну, вже на 3-4 день життя спостерігається суттєве достовірне зростання вмісту досліджуваних показників. Аналіз здобутих даних свідчить, що недоношені з дуже малою масою тіла та більшим ступенем морфофункціональної незрілості переносять глибше ушкодження нирок

внаслідок перенесеної перинатальної гіпоксії, про що свідчить залежність досліджуваних маркерів від маси тіла при народженні.

З метою встановлення морфологічних та імуногістохімічних особливостей нирок у недоношених новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, в ході наукового дослідження проведено аналіз 16 випадків смерті недоношених новонароджених. Зіставлення клінічних та морфологічних даних проводилося на підставі вивчення історій хвороби та протоколів патологоанатомічного дослідження.

Залежно від особливостей перебігу перинатального періоду та гестаційного віку померлих дітей було розподілено на 3 групи:

1 група – недоношені діти 27-29 тижнів гестації, які народилися в стані важкої асфіксії – 7 дітей;

2 група – недоношені діти 23-25 тижнів гестації, які народилися з глибокою морфофункціональною незрілістю – 5 дітей;

3 група (порівняння) – недоношені діти 27-29 тижнів гестації, які народилися без асфіксії та померли внаслідок множинних вроджених вад розвитку шлунково-кишкової системи – 4 дитини.

Аналіз даних гістологічного дослідження тканин нирок виявив у дітей 1 групи нерівномірний розвиток клубочків, гломерулярний шар характеризувався нерівномірним зменшенням товщини. У серединній частині кори окремі клубочки або їх групи не виявлялися. При проведенні гістологічного дослідження в більшості спостережень (90%) були виявлені вогнища фіброзу, фуксинофілії. Множинні фіброзні зміни виявлялися навколо клубочків, але були особливо виразні навколо судин. У 1 групі дослідження, у порівнянні з 2 та 3 групами, були найбільші зміни ядер клубочків з ознаками апоптозу. Апоптозний індекс у клубочках становив 40%, у стромі – 20%. При проведенні імуногістохімічного дослідження з моноклональними антитілами в 1 групі дослідження була виявлена виразна експресія до мезенхімального фактору віментину в структурах стінок судин. Спостерігалися потовщення стінок судин, незрілість венозних судин та порушення архітектоніки, що свідчить не лише про незрілість структур нирки, але й про процеси епітеліально-мезенхімальної трансформації під впливом пошкоджувальної дії гіпоксії.

У 2 групі досліджень у всіх спостереженнях переважали незрілі структури з вогнищами каналців незрілого типу, які займали більшу частину площі. Також характерним для цієї групи було субкапсулярне розташування незрілих клубочків і нейрогенної бластемі, що оточувала їх. Незрілі клубочки склали гломерулогенну зону кори, ширина якої зменшувалась зі збільшенням гестації.

Відзначались нерівномірність рядів клубочків, кістозні розширення вивідних каналців, а також проникнення нейрогенної зони в дефінітивну, де разом із нормально розвинутими нефронами часто виявлялися ембріональні клубочки. Імуногістохімічні реакції з МКАТ до колагену IV типу в недоношених дітей даної групи були знижені. При



цьому експресія колагену IV типу 1-2 бали відзначалася в базальних мембранах капсули Шумлянського-Боумена, а також каналців. Апоптозний індекс у клубочках і стромі нирок був достовірно меншим.

Аналіз гістологічних даних у 3 групі дослідження виявив мікроегніщеві зміни в структурах нирок, які не носили дифузного й поширеного характеру, порівняно з 1 і 2 групами, де вони переважали.

Таким чином, реалізація чинників, які зумовлюють перинатальну гіпоксію, призводить до суттєвих порушень ниркового кровообігу на тлі ознак морфологічної незрілості та при тривалій дії супроводжується структурними змінами, що мають наслідком фіброзне переродження паренхіми нирки ще в неонатальному періоді. Виявлені морфологічні зміни дозволяють трактувати їх як підґрунтя для формування хронічної ниркової патології у дітей, котрі народилися передчасно та зазнали впливу перинатальної гіпоксії.

На підставі власних досліджень та даних літератури ми склали схему патогенезу гіпоксичного ушкодження нирок у недоношених новонароджених, представлену на рис. 4.

Нирки є одним із органів-мішеней при перинатальній гіпоксії, оскільки у недоношених новонароджених суттєвим чинником є їх морфологічна та функціональна незрілість. Більшість недоношених і маловагих дітей починають життя з неповною кількістю незрілих нефронів. Вони потім піддаються впливу різних чинників, які можуть перешкодити запрограмованому розвитку нирок або викликати додаткові втрати нефронів. Зокрема, це гемодинамічні порушення, нефротоксичні ліки, інфекції, не-оптимальне харчування. Гостре ушкодження нирок, яке виникає в неонатальному періоді, може бути значним фактором ризику для розвитку ХХН. Відповідно до гіпотези Бреннера (Luusckx V.A., Brenner B.M., 2005), у пацієнтів зі знизеним числом нефронів може розвиватися гіперфільтрація, що призводить до затримки натрію, гіпертонії, загибелі нефронів і ХХН за рахунок вторинного координаційного сегментарного гломерулосклерозу. Оскільки перше покоління дітей, які вижили в епоху застосування сурфактантів, досягає повноліття, ризик ХХН ще не був точно визначений (Wilson-Costello D. et al., 2005). На думку дослідників цієї проблеми, не виключено, що вже існує невизнана епідемія ХХН (Carmody J.B., Charlton J.R., 2013).

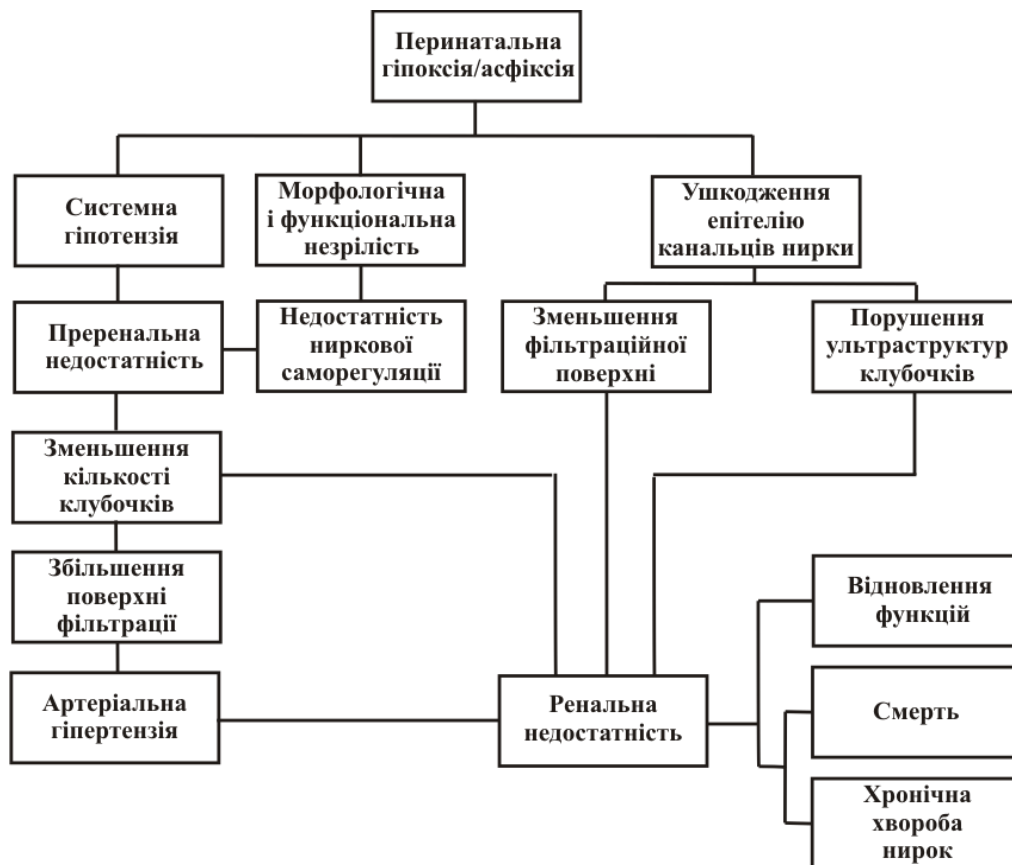


Рис. 4. Схема патогенезу гіпоксичного ушкодження нирок у недоношених дітей.

На підставі встановлених клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання розроблено алгоритм діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених дітей, який передбачає проведення дослідження ниркового кровоплину в дітей, які народилися недоношеними, зазнали впливу перинатальної гіпоксії та мають клінічні прояви ушкодження нирок (набряки, олігурію, протеїнурію). Порушення ниркового кровоплину (зниження  $V_{max}$  та  $PI$ ) є показом до дослідження цистатину С в крові, ІЛ-18 та NGAL у сечі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії, шляхом оцінки особливостей клінічного перебігу, ниркового кровоплину, визначення діагностичної цінності показників вмісту цистатину С в сироватці крові, інтерлейкіну-18 і ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі, морфологічних змін у нирках у цієї категорії новонароджених.

1. Встановлено, що в дітей, які були госпіталізовані з патологією сечової системи, серед факторів перинатального

ризиком провідне значення мали перинатальна гіпоксія та передчасне народження. У дітей, які народилися недоношеними, у 1,5 рази частіше, ніж у доношених, виникав гострий гломерулонефрит, у 2 рази – хронічний гломерулонефрит, у 4,8 рази – хронічний цистит, достовірно частіше – хронічний пієлонефрит (36,8%,  $p < 0,05$ ), тубулоінтерстиціальний нефрит (7,7%,  $p < 0,05$ ).

2. Клінічними проявами гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених були: набряковий синдром різного ступеня тяжкості, який спостерігався у  $66,7 \pm 5,8\%$  дітей з масою тіла  $< 1500$  г і у  $53,3 \pm 7,1\%$  дітей з масою тіла  $> 1500$  г, олігоанурія у  $7,6 \pm 3,3\%$  дітей, в кінці першого тижня життя спостерігалася тенденція до поліурії у  $23,3 \pm 5,2\%$  новонароджених з масою тіла  $< 1500$  г і у  $13,3 \pm 4,8\%$  новонароджених масою тіла  $> 1500$  г. Протеїнурія різного ступеня мала місце в  $66,4 \pm 5,9\%$  дітей з масою тіла  $< 1500$  г і в  $49,6 \pm 7,1\%$  з масою тіла  $> 1500$  г.

3. За результатами доплерометрії, нирковий кровоплин у недоношених новонароджених з гіпоксичною нефропатією був порушений, зокрема максимальна систолічна швидкість потоку в стовбурі ниркової артерії ( $32,35 \pm 2,7$  –  $35,62 \pm 3,2$  см/с) і пульсаційний індекс ( $0,88 \pm 0,1$  –  $0,98 \pm 0,12$ ) були достовірно нижчі, ніж у дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ). У кожній третій дитині був низьким і індекс резистентності. Більш виразними зазначені порушення були в дітей з масою тіла  $< 1500$  г.

4. У дітей з гіпоксичною нефропатією вміст цистатину С в сироватці крові був високим і перевищував показник групи порівняння в 4 рази в дітей з масою тіла  $< 1500$  г ( $2,50$  [ $2,14$ ;  $3,26$ ] нг/мл,  $p < 0,01$ ) та майже в 3 рази в дітей з масою тіла  $> 1500$  г ( $1,89$  [ $1,49$ ;  $2,45$ ] нг/мл,  $p < 0,01$ ). Вміст ліпокаліну в сечі становив  $96,03$  [ $38,6$ ;  $131,23$ ] –  $75,10$  [ $31,24$ ;  $126,6$ ] нг/мг креатиніну, він у 3-2,5 рази перевищував вміст ліпокаліну у дітей групи порівняння відповідно до маси тіла ( $p < 0,01$ ). Вміст інтерлейкіну-18 в сечі становив  $27,98$  [ $25,49$ ;  $29,51$ ] –  $22,0$  [ $19,6$ ;  $25,63$ ] пг/мг креатиніну в 1 та 2 групі відповідно, достовірно перевищуючи дані дітей групи

порівняння ( $p < 0,01$ ). Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між досліджуваними маркерами та показниками креатиніну, ниркового кровоплину ( $r_{xy} = 0,51-0,73$ ,  $p < 0,05$ ).

5. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження нирок недоношених новонароджених, які зазнали важкої гіпоксії, виявило значні зміни структури нирок. Виявлено збільшення стромальних елементів, удвічі більшу експресію мезенхімального маркера віментину і колагену IV типу, апоптозний індекс у клубочках становив 40% ( $p < 0,05$ ). У тканині нирок дітей із надзвичайно малим терміном гестації виявлено зміни гістоструктури нирок у вигляді нерівномірності гломерулярної зони кори, дистрофічні, диспластичні процеси з порушенням диференціювання гломерул і каналців у дефінітивній зоні, проникнення ембріональних, незрілих клубочків у глибокі шари кори. Виявлені процеси епітеліально-мезенхімальної трансформації є підґрунтям для подальших змін паренхіми нирок у наступні вікові періоди.

6. На підставі встановлених клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання розроблено алгоритм діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених дітей.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки стану ниркового кровоплину у недоношених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії та мають ознаки ураження нирок, необхідно проводити визначення параметрів ниркового кровоплину за допомогою доплерометрії нирок з визначенням  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ , індексу резистентності та пульсаційного індексу.
2. Зниження максимальної систолічної швидкості потоку в стовбурі ниркової артерії ( $V_{max}$ ) менше  $35,62 \pm 3,2$  см/с та пульсаційного індексу (PI) менше 1,0 є інформативними ознаками гіпоксичної нефропатії у недоношених дітей.
3. З метою ранньої діагностики у недоношених новонароджених доцільно на 3-4 день життя визначати в сироватці крові вміст цистатину C, у сечі – вміст ліпокаліну та інтерлейкіну-18, підвищений вміст яких свідчить про гіпоксичну нефропатію.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яблонь О. С. Значення цистатину С, ліпокаліну та інтерлейкіну-18 як ранніх маркерів ниркового ушкодження у недоношених новонароджених / О. С. Яблонь, Т. І. Саврун // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № (Т.17) . – С. 428–432. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку)*
2. Саврун Т. І. Клінічні особливості гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених / Т. І. Саврун // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2013. – №6(76). – С. 10–14.
3. Клініко-морфологічні паралелі у дослідженні нирок недоношених новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію / О. С. Яблонь, Т. Д. Задорожна, Т. І. Саврун, Л. П. Холод // Современная педиатрия. – 2013. – №8(56). – С. 145–150. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку)*
4. Savrun T. I. The problem of hypoxic nephropathy diagnosis in premature infants and its solutions / T. I. Savrun // Curierul medical. – 2013. – Vol. 56(6). – P. 63–67.
5. Яблонь О. С. Вплив недоношеності та перинатальної гіпоксії на розвиток патології сечової системи у дітей / О. С. Яблонь, Т. І. Саврун // Львівський медичний часопис. – 2010. – №1(16). – С. 46–50. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку)*
6. Саврун Т. І. Гіпоксична нефропатія у недоношених новонароджених: проблеми діагностики / Т. І. Саврун // Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи : науково-практична конференція з міжнародною участю, 14 квітня 2011 р. : матеріали конференції. – Чернівці: Медуніверситет, 2011. – С. 132–133.
7. Яблонь О. С. До питання діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених новонароджених / О. С. Яблонь, Т. І. Саврун // Актуальні питання неонатології : V Конгрес неонатологів України з міжнародною участю, 11-12 березня 2012 р. : збірник тез. – Київ, 2012. – С. 78–79. *(Дисертантом особисто*

*проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку)*

8. Яблонь О. С. Особенности почечного кровотока у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, перенесших гипоксию / О. С. Яблонь, Т.И. Саврун // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : VIII междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии, 15-16 ноября 2013 г. : материалы конференции. – Санкт-Петербург : Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова, 2013. – С. 91. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку)*

9. Особливості захворюваності недоношених дітей, які народилися з масою тіла менше 1500 г / О. С. Яблонь, Ю. О. Кислова, О. А. Биковська, Т. І. Саврун // Сучасні проблеми клінічної педіатрії : VI конгрес педіатрів України, 14-16 жовтня 2009 р. : матеріали конгресу. – Київ, 2009. – С. 103–104. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку)*

## АНОТАЦІЯ

**Саврун Т. І. Клініко-патогенетичні особливості гіпоксичної нефропатії у недоношених дітей.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2014.

Дисертація присвячена питанням патогенезу, клінічного перебігу та діагностики гіпоксичної нефропатії на підставі вивчення клініко-анамнестичних, біохімічних та імунологічних показників у недоношених дітей, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії та морфологічних особливостей нирок померлих новонароджених, включених у дослідження. За допомогою комплексного обстеження недоношених дітей визначено особливості клінічного перебігу гіпоксичної нефропатії залежно від маси тіла при народженні. При проведенні доплерографічного дослідження нирок встановлено порушення ниркового кровоплину, а саме – зниження максимальної швидкості потоку в магістральних судинах та зниження пульсаційного індексу, більш виразне у дітей з масою тіла <1500 г при народженні. Доведена доцільність визначення цистатину С в сироватці крові, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та інтерлейкіну-18 у сечі як ранніх маркерів діагностики гіпоксичної нефропатії у недоношених дітей. Проаналізовано зв'язок цистатину С, ліпокаліну та інтерлейкіну-18 з

клінічними проявами гіпоксичної нефропатії, показниками ренального кровоплину та креатиніну сироватки крові.

Результати проведеного морфологічного та імуногістохімічного дослідження нирок померлих недоношених дітей з гіпоксичною нефропатією засвідчили, що виявлені ознаки фіброзної трансформації та апоптозу були більш виразними у дітей з меншим терміном гестації та глибокою морфофункціональною незрілістю.

На основі виявлених клініко-параклінічних та морфологічних особливостей гіпоксичної нефропатії розроблено схему патогенезу гіпоксичного ушкодження нирок у недоношених дітей.

**Ключові слова:** гіпоксична нефропатія, недоношені, цистатин С, ліпокалін, інтерлейкін-18, ренальний кровоплин, апоптоз.

## АННОТАЦІЯ

**Саврун Т.И. Клинико-патогенетические особенности гипоксической нефропатии у недоношенных детей.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2014.

Диссертация посвящена вопросам патогенеза, клинического течения и диагностики гипоксической нефропатии на основании изучения клинико-анамнестических, биохимических и иммунологических показателей у недоношенных детей, подвергшихся воздействию перинатальной гипоксии и морфологических особенностей почек умерших новорожденных, включенных в исследование. С помощью комплексного обследования недоношенных детей определены особенности клинического течения гипоксической нефропатии в зависимости от массы тела при рождении: частота отека синдром, изменение диуреза, выраженность протеинурии. Изучены показатели почечного кровотока у недоношенных детей с гипоксической нефропатией, которые характеризовались достоверным снижением максимальной скорости потока ( $V_{max}$ ) в магистральных почечных артериях меньше  $35,62 \pm 3,2$  см/с и пульсационного индекса (PI) меньше 1,0. Проведена оценка определения уровня цистатина С в сыворотке крови, липокалина и интерлейкина-18 в моче в качестве ранних маркеров диагностики гипоксической нефропатии. Установлено, что у детей с гипоксической нефропатией содержание цистатина С в сыворотке крови было высоким и превышал показатель группы сравнения в 4 раза у детей с массой тела < 1500 г (2,50 [2,14; 3,26] нг/мл) и почти в 3 раза у детей с массой тела > 1500 г (1,89 [1,49; 2,45] нг/мл). Содержание липокалина в моче составляло 96,03 [38,6; 131,23] – 75,10 [31,24; 126,6] нг/мг креатинина, что в 3-2,5 раза превышало содержание липокалина у детей группы сравнения в зависимости от массы тела. Содержание интерлейкина-18 в моче составляло 27,98 [25,49; 29,51] – 22,0 [19,60; 25,63] пг/мг

креатинина, достоверно превышая данные детей группы сравнения. Проанализирована связь исследуемых маркеров с клиническими проявлениями гипоксической нефропатии, уровнем креатинина в сыворотке крови и показателями почечного кровотока.

Результаты проведенного морфологического и иммуногистохимического исследования почек умерших недоношенных детей с гипоксической нефропатией показали, что обнаруженные признаки фиброзной трансформации и апоптоза были более выразительными у детей с меньшим сроком гестации и глубокой морфо-функциональной незрелостью.

На основе выявленных клинико-параклинических особенностей течения заболевания разработан диагностический алгоритм гипоксической нефропатии у недоношенных детей.

**Ключевые слова:** гипоксическая нефропатия, недоношенные, цистатин С, липокалин, интерлейкин-18, почечный кровоток, апоптоз.

## SUMMARY

**Savrun T. I. Clinical and pathogenetic features of hypoxic nephropathy in preterm infants. – Manuscript.**

A thesis for candidate degree in medical sciences, speciality 14.01.10 – «Pediatrics». – Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2014.

The dissertation deals with the pathogenesis, clinical course and diagnostic of hypoxic nephropathy based on the investigation of clinical and anamnestic, biochemical and immunological parameters of preterm infants, who were influenced by perinatal hypoxia and morphological kidney features of deceased newborns also included in the investigation. With a help of complex examination of preterm infants we have found clinical progression of hypoxic nephropathy depending on weight of body at birth. During the Doppler study, interruption of renal blood flow was found, especially decreasing of maximal flowing speed in magistral vessels and decreasing of pulse index, which were more expressed in the group of kids with body weight <1500 g at birth. Definition of Cystatine C in the blood serum, lipokalin, associated with neutrophils gelatinases and urine Interleukin-18 like a marker of early diagnostic of hypoxic nephropathy of preterm infants. Analysed connection of Cystatine C, lipokalin and Interleukin-18 with clinical manifestation of hypoxic nephropathy, renal blood flowing indexes and blood serum creatinin. The results of kidney's morphological and immunehistochemical study of dead preterm infants with hypoxic nephropathy approved that signs of fibrose transformation and apoptosis which were found were more expressed in the group of kids with smaller gestational period and deep morphological immaturity.



Based on discovered clinical, paraclinical and morphological features of hypoxic nephropathy, a pathogenesis scheme of hypoxic kidney damage of preterm infants was devised.

**Key words:** hypoxic nephropathy, preterm infants, Cystatin C, lipokalin, Interleukin-18, renal blood flow, apoptosis.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив  
ГІП – гіпоксично-ішемічне пошкодження  
ГНН – гостра ниркова недостатність  
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання  
ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція  
РДС – респіраторний дистрес-синдром  
САТ – середній артеріальний тиск  
СПОН – синдром поліорганної недостатності  
ХХН- хронічна хвороба нирок  
ЦНС – центральна нервова система  
ШВЛ – штучна вентиляція легень  
Cyst C – цистатин С  
ІЛ-18 – інтерлейкін-18  
ІР – індекс резистентності  
NGAL – ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів  
PI – пульсаційний індекс  
V<sub>max</sub> – максимальна швидкість потоку  
V<sub>min</sub> – мінімальна швидкість потоку