



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал Свідоцтво про державну реєстрацію
Видається з 2011 р. Серія KB №18106-6906 від 2.09.2011 р.

Засновники: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: "Українські наукові журнали", Національна бібліотека імені В.І.Вернадського, "Международная редакция", Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "УРАН", Open Journal Systems (OJS), Google Scholar, WorldCat, eLIBRARY, Science library index, Directory of Research Journals Indexing, SmartPress, VuzLib, CrossRef

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

Key title: Neonatologîâ, hîrurgîâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hîr. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України
Бойчук Тарас Миколайович – д.м.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Заступники головного редактора:

Іващук О.І. – д.м.н., професор, проректор з наукової роботи та міжнародних відносин Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Наукові консультанти:

Антипкін Ю.Г. – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
Резніков О.Г. – член-кореспондент НАН, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач відділом ендокринології репродукції і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Гречаніна О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»
Дронова В.Л. – д.м.н., перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
Шуцько Є.Є. – д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний неонатолог МОЗ України
Горбатюк О.М. – д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика
Задорожна Т.Д. – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор
неонатальна хірургія – **Лосев О.О.**, д.м.н., професор
акушерство та гінекологія – **Юзько О.М.**, д.м.н., професор
пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор
педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор
медична генетика – **Горовенко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
клінічна фармакологія, патофізіологія – **Ципкун А.Г.**, д.м.н., професор
патоморфологія – **Давиденко І.С.**, д.м.н., професор
етика, деонтологія, перинатальна психологія – **Чебан В.І.**, д.м.н., професор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Паращук Ю.С. (м. Харків, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Папіташвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Поталов В.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Сіморк В.В. (м. Луганськ, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Бокопбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)

Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Арбузова С.Б. (м. Донецьк, Україна)
Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)
Тимченко О.І. (м. Київ, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Алієв М.Х. (м. Баку, Азербайджан)
Геліашвілі Т.Є. (м. Тбілісі, Грузія)
Геруш І.В. (м. Чернівці, Україна)
Гоженко А.І. (м. Одеса, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Мислицький В.Ф. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)
Ткачук С.С. (м. Чернівці, Україна)
Ходоровський Г.І. (м. Чернівці, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Кривецький В.В. (м. Чернівці, Україна)
Макар Б.Г. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Жданович О.І. (м. Київ, Україна)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Писарев А.О. (м. Київ, Україна)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)

Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Притула В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Астахов В.М. (м. Донецьк, Україна)
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Безкаравайний Б.О. (м. Луганськ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Терещенко А.В. (м. Київ, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Косуца Р.Б. (м. Чернівці, Україна)
Регада М.С. (м. Львів, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Решетнікова О.С. (м. Луганськ, Україна)
Купріянова Л.С. (м. Харків, Україна)
Сорокіна І.В. (м. Харків, Україна)

*Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»*

Протокол № 1 від 29 серпня 2017 року

ВИДАВЦІ

**Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»**

РЕДАКЦІЯ

Товариство з обмеженою відповідальністю «РА «Дольче Віта»,
директор Шейко Ірина Петрівна

Адреса: м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47
код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

Контактні телефони: +38 (044) 3313822; +38 (068) 7000053

e-mail: neonatologya@mail.ru

Розрахунковий рахунок 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2,

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Контактні телефони: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті: <http://www.bsmu.edu.ua/>; <http://www.neonatology.com.ua>

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

УДК 616.61/.63-008-092-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.6

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ
У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГІЇ РАНЬОГО
НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

А.Г.Бабінцева

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний
медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. Формування більшості хворобливих станів у дитячому та дорослому віці пов'язано з пролонгацією патологічних процесів, які виникли у періоді антенатального розвитку та новонародженості. Основним пошкоджуючим фактором при розвитку синдромів дизадаптації у новонароджених дітей є гіпоксія. Актуальним є розширення знань щодо патогенетичних ланок постгіпоксичного пошкодження нирок у контексті цілісності організму.

Мета. Встановити патогенетичні ланки формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду.

Матеріали та методи. Проведено клініко-параклінічне обстеження 80 доношених новонароджених дітей, які були розподілені на чотири групи залежно від ступеня тяжкості порушень соматичного й неврологічного статусу та ренальної дисфункції. Застосовано факторний аналіз кореляційних залежностей між основними маркерами ренальної дисфункції з використанням методу головних компонент при повороті вихідних факторних навантажень за допомогою програми Statistica (StatSoft Inc., USA). Лабораторні методи дослідження включали: визначення рівнів креатиніну, сечовини, іонів калію та натрію у сироватці крові та сечі; рівня цистатіну С у сироватці крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном та цистатіном; рівнів ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, загального білка, альбуміну, імуноглобуліну G, $\alpha 1$ -мікроглобуліну, $\beta 2$ -мікроглобуліну у сечі. Обстеження дітей також включало визначення показників прооксидантної системи (інтенсивності окисної модифікації білків у плазмі крові, рівнів малонового діальдегіду в еритроцитах і сечі) та показників антиоксидантної системи захисту (рівнів церулоплазміну та HS-груп у плазмі, активностей каталази, глюкозо-S-трансферази та γ -глутамілтрансферази у плазмі, глутатіонредуктази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах. Досліджено активність ферментів у сечі та їх співвідношення до рівня креатиніну сечі (холінестерази, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, γ -глутамілтрансферази).

Результати та їх обговорення. Методом Кеттеля з визначенням критерію «кам'янистого напісу» встановлено, що шість основних факторів мають значення для розуміння характеру кореляційних залежностей між показниками, які охоплювали 63,3% загальної дисперсії.

Встановлено, що в основі формування ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з синдромами дизадаптації полягають комплексні взаємопов'язані механізми порушення рівноваги між стрес-індукуючими та стрес-лімітуючими системами. При цьому, за умов кисневого голодування помірного ступеня тяжкості відмічено активізацію захисних сил організму, дія яких спрямована на стабілізацію гемодинамічних та нейро-ендокринних механізмів, активацію метаболічних процесів, що сприяє збереженню сталості основних вітальних функцій, у тому числі, сечовидільної системи. Умови тяжкої гіпоксії супроводжуються глибокими метаболічними розладами з виснаженням енергетичного й пластичного клітинного пулу та розвитком патологічного оксидативного стресу, які призводять до руйнування анатомічної цілісності гломерулярного та тубулярного ниркових апаратів, пошкодження клітинних структур ниркового епітелію. Враховуючи концепцію «цілісності» організму, значні порушення функціонального стану головного екскреторного органу асоційовано з подальшим розвитком синдрому ендогенної інтоксикації та накопиченням кінцевих продуктів обміну, що поглиблює наслідки постгіпоксичного пошкодження з формуванням синдрому поліорганної недостатності.

Висновки. Умови кисневої недостатності поряд з ініціацією реакцій патологічного пологового оксидативного стресу призводять до глибоких порушень взаємовідносин між прооксидантними та антиоксидантними компонентами, дисбалансу іонного гомеостазу, змін метаболічної рівноваги з порушеннями енергетичного та пластичного забезпечення клітинних функцій, з подальшим запуском процесів апоптозу та/або некрозу. Це зумовлює органічні зміни ниркових структурних елементів та втрату їх функціональної активності з порушення механізмів гломерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції та секреції на тлі патологічних змін ренальної гемодинаміки та дисбалансу гормонального гомеостазу. Розуміння основних патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених дітей першого тижня життя сприятимуть удосконаленню шляхів терапевтичної корекції, що спрямовано на усунення патологічних проявів та попередження ускладнень у майбутньому.

Ключові слова: доношена новонароджена дитина; сечовидільна система; гостре пошкодження нирок; патогенез; багатофакторний кореляційний аналіз.

Вступ

Формування більшості хворобливих станів у дитячому та дорослому віці пов'язано з пролонгацією патологічних процесів, які виникли у періоді антенатального розвитку та новонародженості. Негативний вплив на ембріо- та фетогенез мають екстрагенітальна патологія вагітних жінок, інфекційні захворювання сечо-статевої системи, шкідливі звички, низький соціальний статус та ускладнення перебігу гестаційного періоду тощо. Порушення адаптаційних процесів також спо-

стерігається у дітей, які народилися за умов несприятливого перебігу інтранатального періоду, а також у стані асфіксії. Новонароджені з перинатальною патологією потребують тривалого та коштовного виходжування, реабілітаційного лікування та спостереження у подальшому. [1]

Основним пошкоджуючим фактором при розвитку синдромів дизадаптації у новонароджених дітей є гіпоксія – типовий патологічний процес, який ускладнює перебіг різних захворювань інфекційної та неінфекційної природи. Незважаючи на чисельність ініціюючих механізмів розви-

тку гіпоксії, які призводять до розладів системної гемодинаміки, регіонального кровоплину, мікроциркуляції, змін кількісного та якісного складу крові, активності ферментів тканинного дихання, результуючими метаболічними зрушеннями є недостатність окисно-відновних процесів та енергозабезпечення тканин. [2]

Актуальними є вивчення питань патогенезу ренальних пошкоджень у новонароджених дітей, термінальна стадія яких у вигляді гострого пошкодження нирок (ГПН), є складовою частиною синдрому поліорганної недостатності (СПОН), що значно ускладнює перебіг постнатальної адаптації [3-7]. Розуміння та розширення знань щодо патогенетичних ланок постгіпоксичного пошкодження нирок у контексті цілісності організму надасть змогу удосконалити методи терапевтичної корекції синдрому дизадаптації у новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду, знизити показники смертності, захворюваності та інвалідності у подальшому житті.

Мета дослідження

Встановити деякі патогенетичні механізми формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали та методи

Проведено клініко-параклінічне обстеження 80 доношених новонароджених дітей, які були розподілені на чотири групи залежно від ступеня тяжкості порушень соматичного та неврологічного статусу та ренальної дисфункції. Так, першу групу дослідження склали 20 здорових новонароджених, другу групу – 20 дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості, третю групу – 20 дітей з проявами перинатальної патології важкого ступеня без ознак ГПН, четверту групу – 20 критично хворих дітей з проявами ГПН.

Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension – SNAP-PE) [8]. Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно рекомендацій міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi [6].

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар та визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції. Лабораторні методи дослідження включали: визначення рівнів креатиніну, сечовини, іонів калію та натрію у сироватці крові та сечі; рівня цистатіну С у сироватці крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном [9] та цистатіном С [10]; рівнів ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, загального білка, альбуміну, імуноглобуліну G, $\alpha 1$ -мікроглобуліну ($\alpha 1$ -МГ), $\beta 2$ -мікроглобуліну ($\beta 2$ -МГ) у сечі.

Обстеження дітей також включало визна-

чення показників прооксидантної системи (інтенсивності окисної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові, рівнів малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах і сечі) та показників антиоксидантної системи захисту (рівнів церулоплазміну (ЦП) та HS-груп у плазмі, активностей каталази (КТ), глюкозо-S-трансферази (GST) та γ -глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі, глутатіон-редуктази (ГР) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) в еритроцитах. Досліджено активність ферментів у сечі та їх співвідношення до рівня креатиніну сечі (холінестерази (ХЕ/креатинін), аспартатамінотрансферази (АсАТ/креатинін), аланінамінотрансферази (АлАТ/креатинін), лужної фосфатази (ЛФ/креатинін), лактатдегідрогенази (ЛДГ/креатинін), γ -глутамілтрансферази (ГГТ/креатинін)). Дослідження проведено у перші доби життя дітей, використано мікрометодики з необхідністю забору крові у кількості 0,5-1,0 мл. Забір крові та сечі проводили зранку, при олігоурічному типі ГПН – після відновлення діурезу.

Аналізи виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, а також німецько-української лабораторії «Букінтермед» (Чернівці, Україна) за участі лабораторії «Gemeinschaftslabor Cottbus» (Коттбус, Німеччина).

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Для статистичного аналізу результатів використано програми Statistica (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $> 0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для встановлення ймовірних ланок патогенезу формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей використано багатофакторний кореляційний аналіз параклінічних показників ренальної дисфункції з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

Результати та їх обговорення

У роботі представлено результати факторного аналізу (Factor Analysis) кореляційних залежностей між основними маркерами ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості з використанням методу головних компонент (Principal Components) при повороті вихідних факторних навантажень (Varimax Row). Методом Кеттеля з визначенням критерію «кам'янистого насипу» (Screen plot) встановлено,

що шість основних факторів мають значення для розуміння характеру кореляційних залежностей між показниками, які охоплювали 63,3% загальної дисперсії.

До фактору 1, що мав найбільше значення та включав 22,4% загальної дисперсії, увійшли показники, які відображають порушення функціонального стану гломерулярної мембрани (підвищення сечової екскреції альбуміну ($r=0,65$) і пониження виділення креатиніну ($r=-0,49$) з сечею) та ниркових каналців (підвищення рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів ($r=0,65$) у сечі, підвищення рівнів сечовини ($r=0,54$) та іонів натрію ($r=0,52$) у сироватці крові). Даний фактор також включав показники, зміна рівнів яких свідчить про суттєві порушення про- та антиоксидантних взаємовідносин: збільшення рівня МДА ($r=0,50$) у сечі, інтенсивності ОМБ ($r=0,62$) у плазмі, рівнів МДА ($r=0,78$) в еритроцитах при одночасному зменшенні рівнів ГР ($r=-0,81$) в еритроцитах та КТ ($r=-0,79$) у плазмі крові.

Фактор 2, що включав 13,6% загальної дисперсії, характеризував порушення процесів каналцевої реабсорбції у вигляді підвищення сечової екскреції $\beta 2$ -МГ ($r=0,53$) та сечовини ($r=0,63$), а також виснаження потужності системи антиоксидантного захисту організму, про що свідчило зниження активностей GST ($r=-0,59$) та ГГТ ($r=-0,55$) у плазмі, активності Гл6ФДГ в еритроцитах, рівнів ЦП ($r=-0,77$) та HS-груп ($r=-0,64$) у плазмі крові.

Фактор 3, який становив 10,7% від загальної дисперсії, відображав порушення основних ниркових функцій на клітинному рівні у вигляді збільшення коефіцієнтів співвідношення активності сечових ферментів до рівня креатиніну сечі, а саме ХЕ/креатинін ($r=0,77$), АсАТ/креатинін ($r=0,81$), АлАТ/креатинін ($r=0,74$), ЛФ/креатинін ($r=0,79$), ЛДГ/креатинін ($r=0,71$).

Фактор 4, який включав 7,5% від загальної дисперсії, характеризував порушення процесів гломерулярної фільтрації, про що свідчив підвищений рівень цистатину С у сироватці крові ($r=0,88$) та зменшення ШКФ за цистатином С ($r=-0,89$), а

також підвищений рівень альбуміну ($r=0,47$) та $\alpha 1$ -МГ ($r=0,43$) у сечі.

Фактор 5, що становив 4,5% від загальної дисперсії, відображав зміни загальноприйнятих «класичних» маркерів ренальної дисфункції: збільшення рівня сироваткового креатиніну ($r=0,74$) та зменшення ШКФ за креатиніном ($r=-0,73$), а також зменшення виділення із сечею іонів калію ($r=-0,59$).

До фактору 6, що також включав 4,5% від загальної дисперсії, увійшли показники, зміна сечової екскреції яких свідчить про порушення як гломерулярного фільтру (підвищення рівнів білку ($r=0,72$), $\alpha 1$ -МГ ($r=0,57$) та імуноглобуліну G ($r=0,74$) у сечі), так і каналцевого епітелію (підвищення рівня іонів натрію у сечі).

Результати власних досліджень, у тому числі факторного аналізу кореляційних залежностей параклінічних показників, та дані сучасної наукової літератури засвідчили, що формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених дітей на тлі перинатальної патології характеризується як порушеннями функцій, що пов'язані з сечоутворенням (екскреторної, осмо-, волюмо-, іонорегулюючих та підтримки кислотно-основного обміну), так й інкреторної функції (зміна секреції реніну, еритропоєтину, урокінази, вітаміну Д). Патологічні зміни основних гомеостатичних функцій нирок зумовлені порушеннями погодженої взаємодії основних ниркових процесів: клубочкової фільтрації, реабсорбції та секреції [11-13]. При цьому, проведені дослідження показали, що першочергово при несприятливих умовах помірного ступеня тяжкості проходить пошкодження саме тубулярного апарату, а формування ГПН зумовлено поєднаним ураженням каналців та гломерулярної мембрани. Основні патогенетичні механізми формування порушень функціонального стану сечовидільної системи у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації, але характеризувалися порушенням перебігом періоду ранньої постнатальної адаптації, представлено на рис. 1.

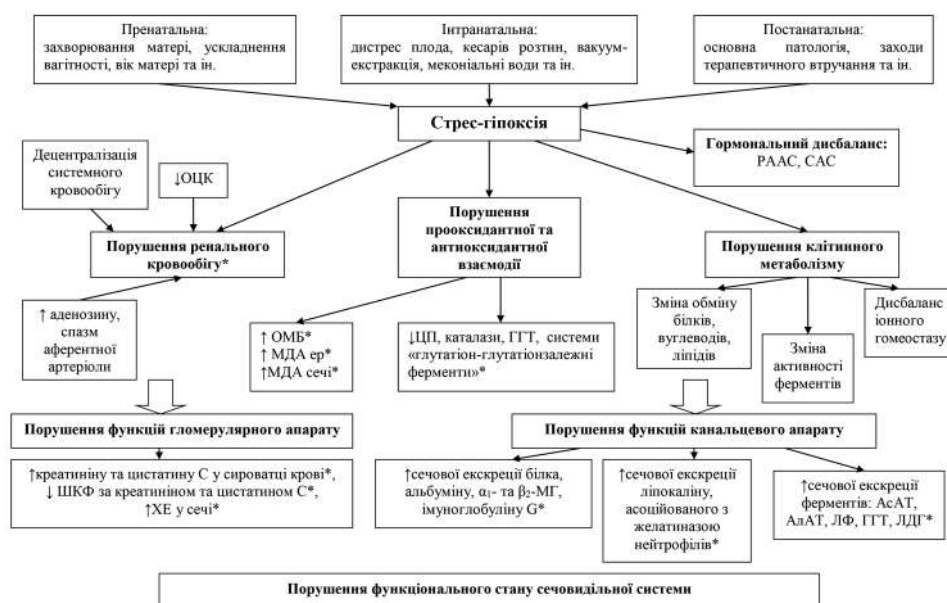


Рис. 1. Деякі ланки патогенезу порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей

* - результати власних досліджень

За даними літератури, універсальним патогенетичним фактором розвитку полісистемних пошкоджень, у тому числі ренальних, у новонароджених дітей є гіпоксія [5, 13, 14]. Характерними особливостями гіпоксичного синдрому є надлишкове накопичення проміжних продуктів гліколізу, ліполізу, протеолізу, розвиток метаболічного ацидозу з наступними вторинними неспецифічними метаболічними та функціональними зсувами, які поглиблюють ступінь тяжкості перебігу основного захворювання. Внаслідок надлишкового утворення іонів H^+ за умов кисневої недостатності виникає підвищення проникливості лізосомальних мембран та розвиток деструктивних процесів у тканинах під дією лізосомальних гідролаз. Останні ініціюють утворення ейказоноїдів та простаноїдів, у процесі взаємного перетворення яких продукуються вільні радикали [15].

Безпосередньою причиною надлишкового утворення вільних радикалів при гіпоксії є блокада кінцевої ланки дихального ланцюга у мітохондріях, втрата електронів на шляху до цитохром оксидази, що призводить до одноелектронного відновлення кисню з утворенням його активних форм. Посилюється трансформація ксантин-гірогенази у ксантинооксидазу, яка ініціює утворення супероксидного аніон-радикалу; на фоні антигенної стимуляції макро- та мікрофагами обов'язково вмикається лейкоцитарний механізм активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [16]. Патологічний пологовий оксидативний стрес (ОС) супроводжується накопиченням значної кількості активних форм кисню, які спричинюють руйнування фосfolіпідних та білкових складових клітинних мембран, структурну деградацію білків-ферментів та запуск процесів некрозу та/або апоптозу [17, 18]. Результати власних досліджень підтвердили, що формування ренальної дисфункції у хворих новонароджених дітей супроводжується неспецифічною надмірною активацією прооксидантної системи з підвищенням інтенсивності ОМБ та накопиченням продуктів ПОЛ (МДА) поряд з виснаженням більшості компонентів АОСЗ, у тому числі системи «глутатіон-глутатіонзалежні ферменти». Надмірна сечова екскреція МДА у дітей з проявами перинатальної патології свідчить, що клітинами-мішенями для кисневих радикалів є як недостатньо структурно та функціонально зрілі клітини гломерулярної мембрани, так і каналцевий нирковий епітелій.

Одним з провідних патогенетичних факторів ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей є порушення сталості ниркового кровообігу та втрата механізмів його авторегуляції [6]. Кисневе голодування, яке розпочинається у період антенатального розвитку та триває у постнатальний період, призводить до централізації кровоплину у критично хворих новонароджених із протекцією головного мозку, серця, наднирників та обмеженням постачання кисню й поживних речовин до нирок, шкіри, кишечника. При цьому, гіпоксичні умови спричинюють накопичення значної кількості активного метаболіту аденозину, який утворюється внаслідок розпаду аденозинтрифосфату (АТФ) або аденозиндифосфату (АДФ). Аденозин належить до числа вазоак-

тивних молекул, які мають дилатуючу дію щодо більшості судин, у тому числі й мезентеріальних, але він одночасно викликає аденозин-триггерну прегломерулярну вазоконстрикцію з обмеженням ниркового кровозабезпечення та є посередником зворотнього тубуло-гломерулярного ефекту (tubulo-glomerular feedback). Звуження (спазм) аферентної артеріоли та/або розширення еферентної артеріоли зумовлюють мінімальний градієнт гідростатичного тиску та, відповідно, недостатній внутрішньоклубочковий тиск, що призводить до падіння ШКФ [19, 20].

Зменшення ШКФ у критично хворих новонароджених також зумовлено зниженням гідростатичного тиску внаслідок падіння артеріального тиску на фоні шоку, недостатності кровообігу, зменшення об'єму циркулюючої крові; підвищення тиску в капсулі клубочків, що спостерігається при сповільненій реабсорбції рідини у проксимальній частині каналців нефронів, закупорці просвіту каналців циліндрами та некротичними масами [12]. Крім того, патологічний ОС призводить до зміни складу клубочкового фільтру, у тому числі зменшення кількості, площі та діаметру пор, збільшення товщини клубочкової мембрани, зміни її фізико-хімічних властивостей. При виражених гіпоксичних умовах проходить повна загибель функціонуючих клубочків, що також зумовлює критичне зменшення ШКФ у новонароджених дітей [11, 21].

Порушення структури клубочкової мембрани супроводжується розширенням пор та змінами її фізико-хімічних властивостей з втратою бар'єрної функції щодо розміру та заряду білків [11, 12]. Результати власних досліджень показали, що за умов перинатальної патології помірного ступеня у доношених дітей розвивається селективна протеїнурія зі збільшенням у сечі рівнів загального білку та альбуміну, формування ГПН супроводжується проявами неселективної протеїнурії з додатковою підвищеною сечовою екскрецією імуноглобуліну G.

Порушення фільтраційних механізмів у клубочках призводить до затримки виведення з організму продуктів азотистого обміну та підвищення їх концентрації у крові, у подальшому – розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Гіперазотемія ниркового походження зумовлена накопиченням у крові сечовини, сечової кислоти, креатиніну, а також фенолів, індолу, скатолу. Крім того, у результаті порушення функції клубочків затримується виведення фосфатів, сульфатів та органічних кислот, які зменшують лужний резерв крові та спричинюють розвиток ацидозу (ренального азотемічного ацидозу). У критично хворих дітей дані метаболічні порушення поєднані з респіраторним ацидозом/алкалозом, особливо на тлі дихальної недостатності тяжкого ступеня та застосування вентиляційної підтримки з додаванням кисню [12-14].

Несприятливі перинатальні умови, основними патогенетичними механізмами яких є гіпоксія та ОС, призводять до порушення функціонального стану каналців нефронів у новонароджених дітей. При цьому, найбільш чутливими до ішемії та дії прооксидантних агентів є проксимальні від-

ділі нефронів, оскільки вони містять найбільшу кількість лізосом. Тубулярні пошкодження супроводжуються дегенерацією та коагуляційними некрозами канальцевих епітеліальних клітин, набуханням тубулярного епітелію, відставанням епітеліоцитів від основної мембрани канальців, руйнуванням та втратою облямівки тубулярних епітеліоцитів. Це зумовлює дилатацію канальців, інтерстиціальний набряк із відокремленням канальців один від одного. Некроз/апоптоз епітеліальних клітин, їх відшарування від базальної мембрани викликає закупорку канальців мертвими клітинами, лейкоцитами, продуктами розпаду клітин та циліндрами. Руйнування анатомічної цілісності ниркових канальців призводить до тубулярної дисфункції, яка супроводжується порушеннями процесів реабсорбції амінокислот, електролітів, води, осмотично активних речовин тощо [12].

У доношених новонароджених дітей з порушеннями процесів постнатальної адаптації продемонстровано розвиток проксимальної канальцевої протеїнурії у вигляді підвищення сечової екскреції альбуміну та дрібнодисперсних білків ($\alpha 1$ - та $\beta 2$ -МГ). При цьому, альбуміни сечі, перебуваючи у комплексі з вільними жирними кислотами, не мають змоги транспортуватися шляхом утворення піноцитозного пухирця у середину пошкодженого нефроепітеліоциту та, відповідно, розщепитися до амінокислот під дією лізосомальних протеаз, що спричинює порушення одного з важливих шляхів оновлення білків у організмі [12]. Підвищена сечова екскреція білків посилює гіпопротеїнемію, яка є наслідком недостатнього надходження білків ззовні та порушення процесу їх ендогенного печінкового синтезу, та, відповідно, зменшення онкотичного тиску до рівня недостатнього для адекватної клубочкової фільтрації, а також розвитку гіпопротеїнемічних набряків [7, 14].

Власні результати показали, що за умов перинатальної патології у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації, також порушується функціонування дистального відділу канальців, що супроводжується надмірним виділенням із сечею ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів. Гіпоксичні умови стимулюють синтез «плазменної» фракції даного білка, основним джерелом якої є печінка, легені, нейтрофіли, макрофаги та інші клітини імунної системи. Представлена білкова фракція є компонентом гострої фази запальної відповіді, має бактеріостатичну дію, гальмує розвиток інфекцій за рахунок зв'язування бактеріальних сидерофорів, які насичені залізом. «Сечова» фракція ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, зумовлена пошкодженням проксимальних канальців та зменшенням реабсорбції «плазменної» фракції, а також підвищенням синтезом *de novo*. Киснева недостатність викликає значну активацію синтезу мРНК, яка кодує даний білок, у висхідному коліні петлі Генле та збірних трубках [22, 23]. З одного боку, надмірна сечова екскреція ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, носить захисний характер. Промоторна область, яка регулює експресію гена даного білка, має ділянку зв'язування з різними факторами, у тому числі NF- κ B, який активується у ниркових ка-

налях після гострого пошкодження та відіграє центральну роль у забезпеченні виживання пошкоджених ренальних клітин, їх подальшої проліферації. З іншого боку, біологічна активність ліпокаліну опосередковується засобами облігації з конкретними поверхневими рецепторами, включаючи 24p3R, brain-type organic cation transporter та megalin multiscavenger complex, які знайдені в основному на мембрані щіткової облямівки у клітинах ниркових канальців. Після взаємодії з цими рецепторами, він проникає у середину епітеліоциту як самостійний білок та здатний захоплювати клітинне залізо, експортувати його у міжклітинний простір, що призводить до виснаження клітинних пулів заліза та, за певних умов, може призвести до загибелі клітини [24]. Пошкодження епітелію дистального відділу канальців є основною причиною порушень процесів ниркової секреції, у тому числі водневих іонів, сечовини, сечової кислоти, креатину, креатиніну, медикаментозних препаратів (антибіотиків) тощо [25].

Патологічні зміни механізмів гломерулярної фільтрації та канальцевої реабсорбції й секреції призводять до порушень іонного гомеостазу, перерозподілу електролітів між поза- та внутрішньоклітинними просторами з накопиченням іонів магнію та калію у позаклітинному, а натрію та хлору – у внутрішньоклітинному просторі. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до втрати даного електроліту з сечею, що викликає компенсаторне зростання дистального транспорту й активацію механізму тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію в сечі на *macula densa* дистального нефрону. Це зумовлює активацію ренін-альдостерон-ангіотензинової системи (РААС), як наслідок – спазм аферентної артеріоли, обмеження фільтраційної фракції іонів натрію та ШКФ, а також ішемію кіркової речовини нирок з активацією реакцій патологічного ОС із вторинним пошкодженням проксимальних канальців. Крім того, активація внутрішньониркової РААС призводить до зростання викиду ангіотензину II, який у мозковій речовині нирок стимулює вазоконстрикцію еферентної артеріоли, призводячи до порушення відтоку крові, розвитку венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу [12, 26]. Дані патологічні процеси супроводжуються порушенням волемічного гомеостазу, клінічним проявом якого є збільшення вмісту води у внутрішньо- та позаклітинному просторі з наступним розвитком набрякового синдрому, у тому числі, набряку мозку та легень.

На клітинному рівні киснева недостатність призводить до порушення енергетичного обміну, що супроводжується зменшенням внутрішньоклітинного АТФ з наступним пригніченням основного ферменту гліколізу – фосфофруктокінази. Активація анаеробного гліколізу частково компенсує енергетичну недостатність, але призводить до накопичення лактату, спричинює розвиток ацидозу, активацію або пригнічення ферментативних реакцій [27]. Руйнування мембран внутрішньоклітинних органел та зовнішніх клітинних мембран тубулярного епітелію зумовлює вихід ферментів у сечу. Результати власних досліджень показали,

що за несприятливих перинатальних умов у доношених новонароджених дітей відмічається підвищена екскреція як поверхневих ферментів «щиткової облямівки» (ЛФ, ГГТ), так і цитозольних (АсАТ, ЛДГ) та мітохондріальних (АсАТ) ензимів. Враховуючи механізми дії та внутрішньоклітинну локалізацію вказаних ферментів встановлено, що гіпоксичні стани призводять до порушення процесів транспортування глюкози, амінокислот та пептидів через цитоплазматичні та зовнішні клітинні мембрани епітеліоцитів на фоні виснаження гліколітичного шляху відновлення енергетичного балансу, що супроводжується глибокими порушеннями клітинного метаболізму [28, 29].

Формування ренальної дисфункції у хворих новонароджених дітей поглиблюється на тлі застосування потенційно нефротоксичних терапевтичних втручань, до яких відносяться як медикаментозні препарати (антибіотики аміноглікозидного та цефалоспоринового рядів, інотропні, сечогінні, протисудомні, препарати крові тощо), так і заходи реанімаційної допомоги (штучна вентиляція легенів). Так, аміноглікозиди спричиняють інгібування метаболізму фосфоліпідів за рахунок порушення функцій мітохондрій з наступним накопиченням реактивних метаболітів кисню, активуючи механізми вільнорадикального апоптозу, порушують синтез протеїнів у ендоплазматичному ретикулумі та функції натрій-калієвого насосу. Препарати позитивної інотропної дії (добутамін та допамін) у високих дозах призводять до розладів ренальної гемодинаміки внаслідок перерозподілу крові на фоні системної гіпотензії або спазму аферентної артеріоли з подальшим некрозом нирок. Призначення петльового діуретику – лазіксу (фуросеміду) на фоні енергетичного дефіциту та зниженої спроможності його активного транспорту до петлі Генле зумовлює феномен «рикошету» з постдіуретичною затримкою натрію, а також безпосереднє руйнування каналцевих епітеліоцитів, що опосередковано порушеннями транспорту кальцію. Проведення традиційної інвазивної штучної вентиляції легенів, застосування препаратів, які діють на центральну нервову систему (сібазон, натрію оксидутират, тіопентал натрію) також впливають як на стан центральних гемодинамічних процесів, так і локальних механізмів регуляції кровообігу нирок у критично хворих новонароджених [6, 13, 14, 30].

Таким чином, в основі формування ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з синдромами дизадаптації полягають комплексні взаємопов'язані механізми порушення рівноваги між стрес-індукуючими та стрес-лімітуючими системами. При цьому, за умов кисневого голодування помірного ступеня тяжкості відмічено активацію захисних сил організму, дія яких спрямована на стабілізацію гемодинамічних та нейро-

ендокринних механізмів, активацію метаболічних процесів, що сприяє збереженню сталості основних вітальних функцій, у тому числі, сечовидільної системи. Умови тяжкої гіпоксії супроводжуються глибокими метаболічними розладами з виснаженням енергетичного й пластичного клітинного пулу та розвитком патологічного ОС, які призводять до руйнування анатомічної цілісності гломерулярного та тубулярного ниркових апаратів, пошкодження клітинних структур ниркового епітелію. Враховуючи концепцію «цілісності» організму, значні порушення функціонального стану головного екскреторного органу асоційовано з подальшим розвитком синдрому ендогенної інтоксикації та накопиченням кінцевих продуктів обміну, що поглиблює наслідки постгіпоксичного пошкодження з формуванням синдрому поліорганної недостатності.

Висновки

1. Умови кисневої недостатності, поряд з ініціацією реакцій патологічного пологового ОС, призводять до глибоких порушень взаємовідносин між прооксидантними та антиоксидантними компонентами, дисбалансу іонного гомеостазу, змін метаболічної рівноваги з порушеннями енергетичного та пластичного забезпечення клітинних функцій, з подальшим запуском процесів апоптозу та/або некрозу, які зумовлюють втрату функціональної активності та органічні зміни ниркових структурних елементів.

2. Патологічні зміни ренальної гемодинаміки, дисбаланс гормональної ланки, зміни проникливості клубочкової мембрани та цілісності каналцевого епітелію на тлі структурно-функціональної незрілості викликають порушення механізмів гломерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції та секреції, які супроводжуються зниженням ШКФ, патологічною селективною або неселективною протеїнурією з надмірним виділенням загального білку, альбуміну, імуноглобуліну G, α 1- та β 2-мікроглобулінів, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та внутрішньоклітинних ферментів (АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЛДГ).

3. Розуміння основних патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених дітей першого тижня життя сприятиме удосконаленню шляхів терапевтичної корекції, що спрямовано як на усунення патологічних проявів, так і попередження ускладнень у майбутньому.

Перспективи подальших досліджень

передбачають необхідність вивчення додаткових патогенетичних ланок формування ренальної дисфункції у новонароджених дітей, у тому числі, нейро-ендокринних та імунологічних, а також вивчення їх взаємозв'язків з основними стрес-індукуючими та стрес-лімітуючими механізмами.

Література

1. Знаменська ТК, Шунько ЄЄ, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Пріоритети національного плану дій з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна жінка, кожна дитина». Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(1):5-11.
2. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012;3:1043-50. doi: 10.4236/abb.2012.327127.
3. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. 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. *Crit Care*. 2011 Jun 10;15(3):R146. doi: 10.1186/cc10269.

4. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatric Nephrology*. 2013 Mar;28(3):485-92. doi: 10.1007/s00467-012-2357-8.

5. Ottonello G, Dessì A, Neroni P, Trudu ME, Manus D, Fanos V. Acute kidney injury in neonatal age. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2):030246. doi: 10.7363/030246.

6. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):463-7. doi: 10.1542/peds.2014-3819.

7. Libório AB, Branco C, Torres de Melo CB. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/601568/> doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601568>.

8. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993 Mar;91(3):617-23.

9. Багдасарова ІВ, Фоміна СП. Хронічна ниркова хвороба та стан замісної терапії в Україні. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;1:3-7.

10. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1420-31.

11. Shayman JA. *Renal pathophysiology*. New York: Lippincott-Raven; 2010.

12. Гоженко АІ, Кравчук АВ, Никитенко ОП, Москоленко ОМ, Сірман ВМ. Функціональний нирковий резерв: монографія. Одеса: Фенікс; 2015. 182 с.

13. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's the Kidney*. Elsevier, 2016. 3024 p.

14. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute kidney injury urine biomarkers in very low-birth-weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11.

15. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress in neonatology: a review. *Repord Domest Anim*. 2014 Feb;49(1):7-16. doi: 10.1111/rda.12230.

16. Diaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Prados S, de Paco C, Ocon O, et al. A New Approach to Oxidative Stress and Inflammatory Signaling during Labour in Healthy Mothers and Neonates. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ece6/1fcc3fd3d26a3ca0274cef0e506809bf9a83.pdf> doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178536>.

17. Шунько ЄС, Тіщенко ВК, Омельченко ЛВ, Стрижак СК. Окисна модифікація білків плазми крові у новонароджених. *Здоров'я жінки*. 2011;2:195-201.

18. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ, et al. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/358375/> doi: 10.1155/2014/358375..

19. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the Kidney. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(200):391-412. doi: 10.1007/978-3-642-13443-2_15.

20. Tumburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A Prospective Assessment of the Effect of Aminophylline Therapy on Urine Output and Inflammation in Critically Ill Children. *Front Pediatr*. 2014 Jun 12;2:59. doi: 10.3389/fped.2014.00059.

21. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2013 Mar;28(3):477-84. doi: 10.1007/s00467-012-2331-5.

22. Smertka M, Wroblewska J, Suchojad A, Majcherczyk M, Jadamus-Niebroj D, Owsianka-Podlesny T, et al. Serum and urinary NGAL in septic newborns. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/717318/> doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717318>.

23. Tabel Y, Elmas A, Ipek S, Karadag A, Elmas O, Ozyalin F. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants. *Amer J Perinatol* 2014;31(2):167-74. doi: 10.1055/s-0033-1343770.

24. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Feb 15;50(9):1505-17. doi: 10.1515/cclm-2011-0814.

25. Essajee F, Were F, Admani B. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Asphyxiated Neonates: a Prospective Cohort Study. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1189-96. doi: 10.1007/s00467-014-3035-9.

26. Alge JL, Karakala N, Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, et al. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb 7;8(2):184-93. doi: 10.2215/CJN.06280612.

27. Шунькина ГЛ. Биохимические аспекты диагностики нарушений функций почек у новорожденных детей, перенесших гипоксию [диссертация]. Нижний Новгород; 2011. 24 с.

28. Lisowska-Mujak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29(4):357-65. doi: 10.1159/000309421.

29. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction. *J Nephropharmacol*. 2013;2(2):23-5.

30. Davidovic-Plavic B, Vujic T, Uletilovic S, Predojevic-Samardzic J, Malcic D, Sanicanin Z. Urinary activities of proximal tubule enzymes in neonates treated with gentamicin. *JMB*. 2010;29(1):44-7. doi: 10.2478/v10011-010-0002-2.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ
РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА**

А.Г.Бабинцева

**Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме

Введение. Формирование большинства болезненных состояний в детском и взрослом возрасте связано с пролонгацией патологических процессов, возникших в периоды антенатального развития и новорожденности. Основным повреждающим фактором при развитии синдромов дизадаптации у новорожденных детей является гипоксия. Актуальным является расширение знаний о патогенетических звеньях постгипоксического повреждения почек в контексте целостности организма.

Цель. Установить патогенетические звенья формирования нарушений функционального состояния мочевыделительной системы у доношенных новорожденных детей при патологии раннего неонатального периода.

Материалы и методы. Проведено клинико-параклиническое обследование 80 доношенных новорожденных детей, которые были распределены на четыре группы в зависимости от степени тяжести нарушений соматического и неврологического статусов, а также ренальной дисфункции. Использовано факторный анализ корреляционных зависимостей между основными маркерами ренальной дисфункции с использованием метода главных компонент при повороте исходных факторных нагрузок с помощью программы Statistica. Лабораторные методы исследования включали: определение уровней креатинина, мочевины, ионов калия и натрия в сыворотке крови и моче; уровня цистатина С в сыворотке крови с расчётом скорости клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину С; уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, общего белка, альбумина, иммуноглобулина G, α 1-микроглобулина, β 2-микроглобулина в моче. Обследование детей также включало определение показателей прооксидантной системы (интенсивности окислительной модификации белков, уровня малонового диальдегида в эритроцитах и моче) и показателей антиоксидантной системы защиты (уровней церулоплазмينا и HS-групп в плазме, активности каталазы, глюкозо-S-трансферазы и γ -глутамилтрансферазы в плазме, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. Исследована активность ферментов в моче и их отношение к уровню креатинина мочи (холинэстеразы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы).

Результаты и их обсуждение. Методом Кеттеля с определением критерия «каменистой насыпи» установлено шесть основных факторов, имеющих значение для понимания характера корреляционных зависимостей между показателями с охватом 63,3% общей дисперсии.

Установлено, что в основе формирования ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с синдромами дизадаптации находятся комплексные взаимосвязанные механизмы нарушений равновесия между стресс-индуцируемыми и стресс-лимитирующими системами. При этом, при кислородном голодании умеренной степени отмечена активация защитных сил организма, действие которых направлено на стабилизацию гемодинамических и нейро-эндокринных механизмов, активацию метаболических процессов, что способствует

**PATHOGENIC ASPECTS
OF FUNCTIONAL DISORDERS
OF THE URINARY SYSTEM
IN TERM NEONATES
WITH PATHOLOGY
OF EARLY NEONATAL PERIOD**

A.G. Babintseva

**Higher State Educational Establishment
of Ukraine «Bukovinian
State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary

Introduction. Formation of the majority of disease conditions in childhood and adulthood is associated with prolongation of pathological processes occurring in the periods of antenatal development and neonatal period. The main damaging factor in the development of disadaptation syndrome in neonates is hypoxia. Increase of knowledge concerning pathogenic links of post-hypoxic damage of the kidneys in the context of the body integrity is rather topical.

Objective: to determine pathogenic links promoting formation of functional disorders of the urinary system condition in term neonates with pathology of early neonatal period.

Materials and methods. Clinical-paraclinical examination of 80 term neonates has been carried out. The infants divided into four groups depending on the severity degree of disorders of the somatic and neurologic status and renal dysfunction. We used factor analysis of correlation dependences between the main markers of renal dysfunction was applied using the method of principal components in case of a turn of the primary varimax row by means of Statistica Program. Laboratory methods of examination included detection of the levels of creatinine, urea, potassium, sodium in the blood serum and urine; the level of cystatin C in the blood serum with calculation of glomerular filtration rate by creatinine and cystatin C; neutrophil gelatinase-associated lipocalin, total protein, albumin, immunoglobulin G, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin in urine. Examination of infants included also detection of indices of the pro-oxidant system (intensity of oxidative modification of proteins in the blood, malonic dialdehyde in erythrocytes and urine), and antioxidant defense system (ceruloplasmin, HS-groups in plasma, catalase, glucose-S-transferase and γ -glutamyl transferase in plasma, glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in erythrocytes. Activity of enzymes in urine was investigated and their ratio to the level of creatinine in urine (cholinesterase, aspartate aminopeptidase, alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, γ -glutamyl transpeptidase).

Results and discussion. By means of Kettel method with detection of «Screen plot» criterion it determined six major factors which are important in understanding the character of correlation dependences between the indices involving 63.3% of general dispersion.

Complex interrelated mechanisms of equilibrium disorders between stress-induced and stress-limited systems were found to be in the basis of formation of renal dysfunction in term neonates with disadaptation syndrome. At the same time, under conditions of moderate oxygen starvation activation of defense mechanisms of the body is detected, their action is directed to stabilization of hemodynamic and neuro-endocrine mechanisms, activation of metabolic processes promoting maintenance of the stability of the major vital functions including those of the urinary system. Severe hypoxia is associated with deep metabolic disorders with exhaustion of energy and plastic cellular pool and development of pathologic oxidative stress resulting in to destruction of anatomical integrity of the glomerular and tubular renal apparatus, damage of the

ет стабільності основних витальних функцій, в том числі, мочевидільної системи. Умовія тяжілої гіпоксії супроводжуються глибокими метаболічними расстройствами с истощением энергетического и пластического клеточного пула и развитием патологического оксидативного стресса, которые приводят к разрушению анатомической целостности гломерулярного и тубулярного почечного аппарата, повреждению клеточных структур почечного эпителия. Учитывая концепцию «целостности» организма, значительные нарушения функционального состояния главного экскреторного органа ассоциированы с дальнейшим развитием синдрома эндогенной интоксикации и накоплением конечных продуктов обмена, что усугубляет последствия постгипоксического повреждения с формированием синдрома полиорганной недостаточности.

Выводы. Умовія кислородної недостаточності, вместе с инициацией реакций патологического оксидативного стресса, приводят к глубоким нарушениям взаимосвязи между прооксидантными и антиоксидантными компонентами, дисбалансу ионного гомеостаза, изменениям метаболічического равновесия с нарушением энергетического и пластического обеспечения клеточных функций с дальнейшим запуском процессов некроза/апоптоза. Это обуславливает органические изменения почечных структурных элементов и потерю их функциональной активности с нарушением механизмов гломерулярной фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции на фоне патологических изменений ренальной гемодинамики и дисбаланса гормонального гомеостаза. Понимание основных патогенетических звеньев формирования ренальной дисфункции у новорождённых в первую неделю жизни будет способствовать усовершенствованию методов терапевтической коррекции, направленных на лечение патологических проявлений и предупреждение осложнений в будущем.

Ключевые слова: доношенний новорождённый ребёнок; мочевидільная система; острое повреждение почек; патогенез; многофакторный корреляционный анализ.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Генадіївна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон:

+380506662230

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Контактная информация:

Бабинцева Анастасия Геннадьевна - к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г., Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон:

+380506662230

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Contact Information:

Babintseva A. - Ph.D., Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: 2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Contact phone:

+380506662230

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

cellular structures of the kidney epithelium. Considering the conception of the body «integrity» considerable disorders of the functional state of the main excretory organ are associated with further development of endogenous intoxication syndrome and accumulation of final metabolic products, which intensifies the consequences of port-hypoxia lesion with the formation of syndrome of multiple organ failure.

Conclusions. Conditions of oxygen starvation together with initiation of reaction of pathologic delivery oxidative stress result in deep disorders of interrelations between pro-oxidant and anti-oxidant components, imbalance of ionic homeostasis, changes of metabolic equilibrium with disorders of energy and plastic supply of the cellular functions, further initiation of the processes of apoptosis and/or necrosis. These stipulate organic changes of the renal structural elements and loss of their functional activity with disorders of the mechanisms of glomerular filtration, tubular reabsorption and secretion against the ground of pathological changes of the renal hemodynamics and imbalance of hormonal homeostasis. Understanding of the main pathogenic links of renal dysfunction formation in neonates of the first week of their life can enable to improve the ways of therapeutic correction directed to the elimination of pathological signs and prevention of complications in future.

Key words: Term Neonate; Urinary System; Acute Kidney Injury, Pathogenesis, Multi-Factorial Correlation Analysis.

Надійшло до редакції 14.07.2017
Підписано до друку 18.09.2017