

УДК: 616.61-008.6-074-092-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.4

*А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець,
О.В. Макарова*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАЛОНОВОГО
АЛЬДЕГІДУ СЕЧІ ЯК МАРКЕРУ РЕНАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме

Вступ. Одним з механізмів патологічного оксидативного стресу в новонароджених дітей є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів мембран. Малоновий альдегід (МА) – вторинний продукт, який використовується як індикатор процесів пероксидації ліпідів та, відповідно, маркер пошкоджень клітинних мембран. Але на даний момент механізми, які визначають органі особливості пероксидації ліпідів і білків, а також стійкість до ішемічного пошкодження нирок, вивчені недостатньо та потребують подальшого розвитку.

Мета дослідження. Визначити діагностичну цінність МА сечі як маркеру ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеню тяжкості.

Матеріал і методи дослідження. Проведено одноцентрове когорте проспективне дослідження з включенням 41 доношеної дитини з порушеннями загального стану помірного ступеня тяжкості (I група); 36 доношених дітей із порушеннями загального стану тяжкого ступеня без гострого пошкодження нирок (IIA група); 30 доношених дітей із порушеннями загального стану тяжкого ступеня з гострим пошкодженням нирок (IIB група) та 40 здорових дітей (III група). Визначення рівня МА у сечі проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою наприкінці 3 доби життя.

Результати дослідження. Встановлено відсутність діагностичної цінності негативного тесту з визначенням МА сечі при виявленні ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості. Про це свідчив AUROC 0,53 (95% ДІ 0,50; 0,65, $p > 0,05$) при пороговому значенні показника $\leq 9,57$ мкмоль/л.

Продемонстровано дуже добру дискримінуючу здатність визначення рівня МА у сечі при діагностиці порушень функціонального стану нирок у дітей, які мали прояви порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня. Це підтверджено AUROC 0,81 (95% ДІ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговому значенні показника $\geq 9,58$ мкмоль/л; специфічністю 97,6% (95% ДІ 87,1%; 99,9%), прогностичною цінністю позитивного результату 95,7% (95% ДІ 75,7%; 99,4%) та відношення правдоподібності позитивного результату 25,1 (95% ДІ 3,55; 76,7).

При діагностиці гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених новонароджених дітей встановлена добра якість діагностичної моделі з визначенням рівня МА у сечі. Про це свідчив AUROC 0,80 (95% ДІ 0,66; 0,89, $p < 0,05$) при пороговому значенні показника $\geq 12,9$ мкмоль/л; специфічністю 91,4% (95% ДІ 76,9%; 98,2%), прогностична цінність позитивного результату 85,7% (95% ДІ 66,2; 94,9%) та відношення правдоподібності позитивного результату 7,0 (95% ДІ 2,28; 21,5).

Висновки. Враховуючи важливість реакцій патологічного оксидативного стресу у формуванні синдромів дизадаптації, запропоновано використання якості одного з можливих маркерів ренальної дисфункції у новонароджених дітей, який відображує стан процесів пероксидації ліпідів у ниркових структурах та ступінь їх пошкодження, визначення рівня МА у сечі.

Ключові слова: доношений новонароджений; перинатальна патологія; гостре пошкодження нирок; оксидативний стрес; малоновий альдегід сечі.

Вступ

У 1988 році О. D. Saugstad було запропоновано в неонатології концепцію «вільнорадикальних захворювань» – групи різноманітних патологічних станів, основною причиною формування яких є патологічний оксидативний стрес (ОС). До захворювань даної групи відносять бронхолегеневу дисплазію/хронічні захворювання легень, внутрішньошлункові крововиливи, перивентрикулярну лейкомаляцію, неонатальну енцефалопатію, ретинопатію недоношених дітей, некротичний ентероколіт та неонатальні ренальні дисфункції [8, 10, 13]. Групою високого ризику щодо розвитку представлених нозологічних одиниць є не лише діти, які народилися передчасно, а й доношені новонароджені, які розвивалися за несприятливих внутрішньоутробних умов [9].

Одним із механізмів патологічного ОС є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран у новонароджених, яка викликана відносною гіпероксією під час народження, збіль-

шенням вмісту всіх класів ліпідів у мембранах клітин, значним вмістом у них поліненасичених жирних кислот – субстрату для ПОЛ [9]. Малоновий альдегід (МА) є добре відомим вторинним продуктом ПОЛ, який використовується як індикатор процесів пероксидації ліпідів і, отже, як маркер пошкоджень клітинних мембран [3, 4, 7, 11]. Але на даний момент механізми, які визначають органі особливості пероксидації ліпідів і білків, а також стійкість до ішемічного пошкодження нирок, особливо в когорті новонароджених дітей, вивчені недостатньо та потребують подальшого розвитку [6].

Мета дослідження. Визначити діагностичну цінність МА сечі як маркеру ренальної дисфункції в доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості.

Матеріал і методи дослідження. Проведено одноцентрове когорте проспективне дослідження, у ході якого здійснено комплексне клініко-параклінічне обстеження 147 доношених новонаро-

джених дітей, з яких I групи дослідження складала 41 дитина з порушеннями загального стану помірного ступеня тяжкості; ІА підгрупу – 36 дітей із порушеннями загального стану важкого ступеня без гострого пошкодження нирок (ГПН); ІБ підгрупу – 30 дітей із порушеннями загального стану важкого ступеня з ГПН; ІІІ групи (контрольну) – 40 здорових дітей.

Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [12]. Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes [14]. Критеріями виключення були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла при народженні менше 2500 г, природжені вади розвитку сечової системи.

Для скринінгового обстеження новонароджених дітей груп дослідження щодо наявності параклінічних ознак ренальної дисфункції проведено визначення рівнів креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за модифікованою формулою Шварца: ШКФ (мл/хв/1,73м²) = k · d (см) / креатинін сироватки (мкмоль/л) · 0,0113, де k=0,45 для доношених новонароджених [1]. Визначення рівня МА у сечі проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою після попереднього центрифугування середовища [2]. Дослідження виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії БДМУ.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка >0,05 при кількості досліджень ≥30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використан-

ням t-критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при p<0,05.

З метою вивчення діагностичної та прогностичної цінності МА сечі проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC) з розрахунком наступних показників: площі під ROC-кривою (area under ROC, AUROC), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), ступеня достовірності та порогового значення показника (cut-off level). Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів також включав розрахунок чутливості (ЧТ), специфічності (СП), прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР), прогностичної цінності негативного результату (ПЦНР), відношення правдоподібності позитивного результату (ВППР) та відношення правдоподібності негативного результату (ВПНР) із застосуванням чотирипольної таблиці [Goncalves L, 2014].

Обстеження дітей проводилося з дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України №690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України №523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка гестаційного віку, антропометричних показників та гендерних ознак показала, що групи були репрезентативними (табл.1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей груп дослідження, n (%), M±m

Показник	ІІІ група (n=40)	І група (n=41)	ІІ група	
			ІІА група (n=36)	ІІБ група (n=30)
Гестаційний вік, тижні	38,1±1,56	39,0±1,55	38,7±1,41	38,4±2,41
Маса тіла, г	3396,0±46,58	3405,8±40,15	3384,4±55,3	3396,4±86,74
Довжина тіла, см	52,1±0,21	52,8±0,21	53,3±0,33	52,6±0,38
Хлопчики, n (%)	25 (62,5)	24 (58,5)	20 (55,6)	18 (60,0)

Порушення загального стану помірного ступеня тяжкості у дітей I групи дослідження були зумовлені такими основними нозологічними одиницями: перинатальними пошкодженнями ЦНС (ППЦНС) – у 51,2% випадків, гемолітичною хворобою новонароджених – у 24,4% випадків, неонатальною жовтяницею – у 7,3% випадків, дихальними розладами – у 7,3% випадків, асфіксією помірного ступеня – у 4,9% випадків, діабетичною фетопатією – у 4,9% випадків. Основні захворювання, які зумовили розвиток тяжких порушень перебігу раннього неонатального періоду у дітей ІА підгрупи, представлено ППЦНС у 36,0% випадків, поєднанням асфіксії помірного ступеня

та синдрому аспірації меконія (САМ) – у 22,2% випадків, асфіксією помірного ступеня – у 25,0% випадків, САМ – у 5,6% випадків, дихальними розладами – у 5,6% випадків, поєднанням асфіксії важкого ступеня та САМ – у 2,8% випадків, асфіксією важкого ступеня – у 2,8% випадків. Розвиток СПОН у критично хворих дітей ІБ підгрупи спричинили ППЦНС у 36,7% випадків, поєднання асфіксії помірного ступеня та САМ – у 20,0% випадків, асфіксія помірного ступеня – у 16,7% випадків, поєднання асфіксії важкого ступеня та САМ – у 10,0% випадків, асфіксія важкого ступеня – у 10,0% випадків, САМ – у 3,3% випадків та дихальні розлади – у 3,3% випадків. Усі діти ІБ

підгрупи характеризувалися формуванням ГПН на першому тижні життя.

Середня оцінка за шкалою NTISS у дітей I групи складала $5,1 \pm 0,19$ бали, у дітей ІА підгрупи – $11,5 \pm 0,33$ бали, у дітей ІБ підгрупи – $15,0 \pm 0,56$ бали, $pI-IA < 0,05$, $pI-IB < 0,05$, $pIA-IB < 0,05$.

З метою об'єктивної оцінки стану ренальних функцій у дітей груп дослідження проведено аналіз традиційних біохімічних маркерів (рівнів креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також ШКФ за креатиніном) на третю добу життя (табл.2).

Таблиця 2

Показники біохімічного спектру сироватки крові дітей груп дослідження на третю добу життя, $M \pm m$

Показник	III група (n=40)	I група (n=41)	II група	
			IIA група (n=36)	IIB група (n=30)
Креатинін, мкмоль/л	$42,3 \pm 1,41$	$54,3 \pm 2,19^*$	$54,1 \pm 2,52^*$	$69,8 \pm 4,82^{* \diamond \#}$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$52,8 \pm 2,21$	$39,1 \pm 1,52^*$	$37,4 \pm 2,18^*$	$30,1 \pm 1,15^{* \diamond \#}$
Сечовина, ммоль/л	$2,8 \pm 0,12$	$3,5 \pm 0,11^*$	$3,9 \pm 0,32^*$	$7,7 \pm 0,51^{* \diamond \#}$

Примітка: * - статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

◊ - статистично значимі відмінності між I та IIA групами дослідження, $p < 0,05$;

◊ - статистично значимі відмінності між I та IIB групами дослідження, $p < 0,05$;

- статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами дослідження, $p < 0,05$.

Необхідно відзначити, що у доношених новонароджених дітей I групи дослідження, порівняно зі здоровими дітьми, визначено більш високий рівень сироваткових креатиніну та сечовини на фоні меншої ШКФ, що може свідчити про напруження процесів адаптації ренальної системи. Новонароджені діти з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня без ГПН (ІА підгрупа), порівняно з попередньою групою обстеження, характеризувалися тенденціями до більш високих рівнів даних показників у сироватці крові та меншої ШКФ. Відповідно, подальше формування ГПН у критично хворих новонароджених (ІБ підгрупа) супроводжувалося максимальними рівнями креатиніну та сечовини в сироватці крові та мінімальною ШКФ на третю добу життя, що вказує на суттєві порушення ниркових функцій у дітей даної групи.

Враховуючи дані сучасної літератури, у ході роботи вивчено рівень МА у сечі як можливого маркеру патологічного ОС, який відображує стан процесів пероксидації ліпідів у ниркових структурах [4, 6]. Так, у групі здорових новонароджених дітей (III група) на першому тижні життя рівень

МА у сечі склав $9,04 \pm 0,44$ мкмоль/л. У пацієнтів ВІТН з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (I група), порівняно з групою контролю, відмічено тенденцію до меншого рівня даного показника, який склав $8,64 \pm 0,09$ мкмоль/л ($pI-III > 0,05$). При поглибленні тяжкості загального стану новонароджених та ступеня ниркової дисфункції відмічено статистично значимо більший рівень МА у сечі, який у дітей ІА підгрупи дослідження склав $10,2 \pm 0,3$ мкмоль/л ($pIA-I < 0,05$). Формування ГПН у критично хворих новонароджених дітей супроводжувалося суттєвим прискоренням процесів ВРО ліпідів, про що свідчило статистично значиме збільшення рівня МА у сечі дітей ІБ підгрупи, який дорівнював $13,0 \pm 0,6$ мкмоль/л ($pIB-I < 0,05$, $pIB-III < 0,05$, $pIA-IB < 0,05$).

Для встановлення діагностичної та прогностичної цінності рівня МА у сечі щодо встановлення ренальної дисфункції у новонароджених з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості нами проведено аналіз ROC-кривих з визначенням відповідних статистичних показників. Результати продемонстровано у табл.3 та на рис.1-3.

Таблиця 2

Результати аналізу ROC-кривих та операційні характеристики МА сечі у дітей груп дослідження

Показники		I група проти III групи	IIA група проти I групи	IIB група проти IIA групи
Порогове значення, мкмоль/л		9,57	9,58	12,9
AUROC	M	0,52	0,81	0,78
	95% дІ	0,50; 0,65	0,71; 0,91	0,66; 0,89
P (AUC)		0,398	<0,001	<0,001
ЧТ, %	M	97,6	61,1	60,0
		87,1; 99,9	43,5; 76,9	40,6; 77,3
СП, %	M	37,5	97,6	91,4
	95% дІ	22,7; 54,2	87,1; 99,9	76,9; 98,2
пцпр, %	M	61,5	95,7	85,7
		55,6; 67,2	75,7; 99,4	66,2; 94,9
пцнр, %	M	93,8	74,0	72,7
	95% дІ	67,5; 99,1	65,4; 81,2	62,9; 80,7
ВППР	M	1,56	25,1	7,0
	95% дІ	1,22; 1,99	3,55; 176,7	2,28; 21,5

ВППР	М	0,07	0,40	0,44
		0,01; 0,47	0,26; 0,60	0,28; 0,69

У ході проведеного дослідження встановлено відсутність діагностичної цінності негативного тесту з визначенням МА у сечі при виявленні ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей

з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група дослідження). Про це свідчив AUROC 0,53 (95% ДІ 0,50; 0,65, $p > 0,05$) при пороговому значенні показника $\leq 9,57$ мкмоль/л.

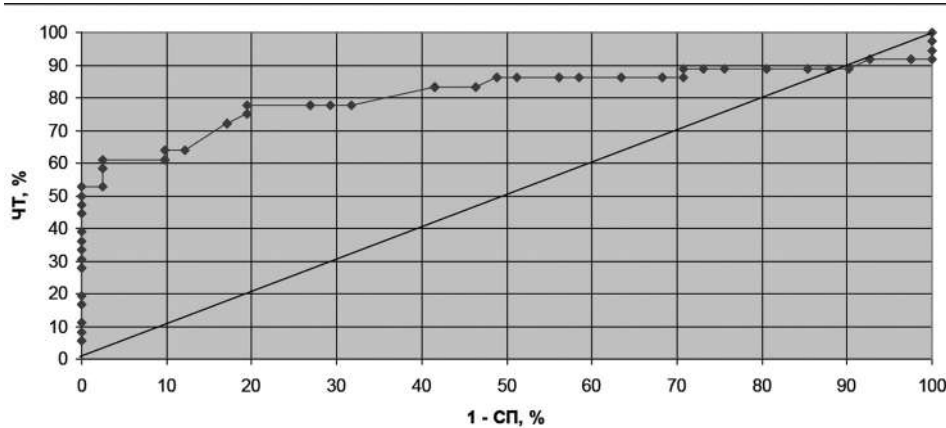


Рис.1. Діагностичне значення МА сечі у встановленні порушень функціонального стану нирок у дітей І групи дослідження

Необхідно зауважити, що даний метод лабораторної діагностики показав дуже добру дискримінуючу здатність при діагностиці ренальної дисфункції у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації та мали прояви порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня без ознак ГПН (ІА підгрупа). Про це свідчило значення AUROC 0,81 (95% ДІ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговому значенні показника $\geq 9,58$ мкмоль/л. Представлена

модель характеризувалася високою СП (97,6%; 95% ДІ 87,1%; 99,9%) та високою ПЦПР (95,7%; 95% ДІ 75,7%; 99,4%). При цьому, ВППР склала 25,1 (95% ДІ 3,55; 176,7), тобто для даної моделі вірогідність позитивного результату у новонародженого з перинатальною патологією тяжкого ступеню приблизно у 25 разів вище вірогідності негативного результату у дитини з порушеннями постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості.

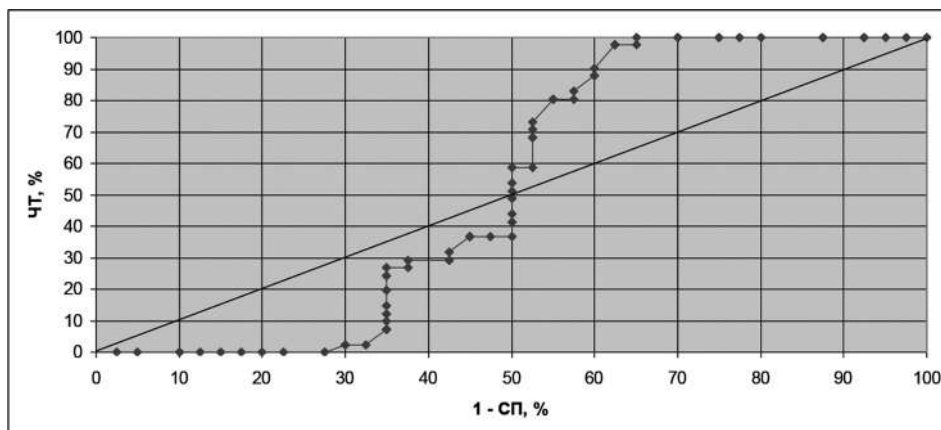


Рис.2. Діагностичне значення МА сечі у встановленні порушень функціонального стану нирок у дітей ІІА підгрупи дослідження

При діагностиці ГПН у доношених новонароджених дітей (ІБ підгрупа) встановлено добру якість діагностичної моделі з визначенням рівня МДА у сечі (при пороговому значенні $\geq 12,9$ мкмоль/л AUROC склав 0,80; 95% ДІ 0,66; 0,89, $p < 0,05$). Це підтверджено високою СП (91,4%; 95% ДІ 76,9%; 98,2%) та ПЦПР (85,7%; 95% ДІ 66,2%; 94,9%), а також ВППР, який склав 7,0 (95% ДІ 2,28; 21,5).

маркерів ренальної дисфункції у новонароджених дітей, який відображує стан процесів пероксидації ліпідів у ниркових структурах та ступінь їх пошкодження, визначення рівня МА у сечі.

2. Представлена діагностична модель продемонструвала дуже добру дискримінуючу здатність при діагностиці порушень функціонального стану нирок у дітей, які мали прояви порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня (AUROC 0,81 (95% ДІ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговому значенні показника $\geq 9,58$ мкмоль/л; СП 97,6% (95% ДІ 87,1%; 99,9%), ПЦПР 95,7% (95% ДІ 75,7%; 99,4%) та ВППР 25,1 (95% ДІ 3,55; 76,7);

Висновки

1. Враховуючи важливість реакцій патологічного ОС у формуванні синдромів дизадаптації, пропонується використання у якості одного з можливих

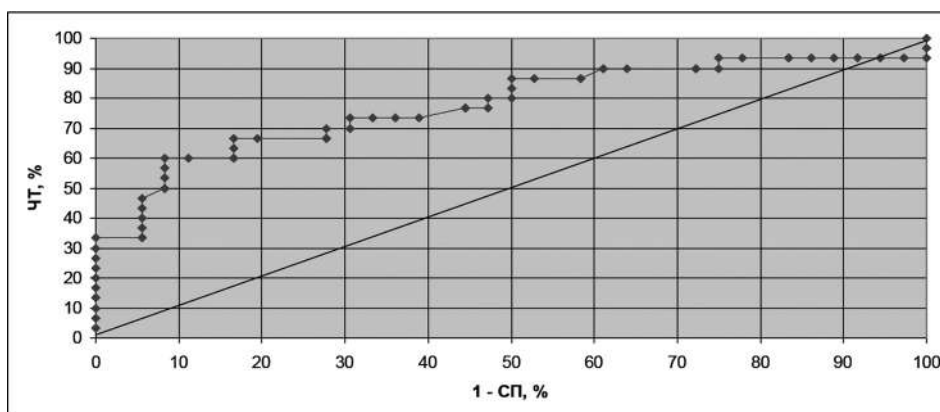


Рис.3. Діагностичне значення МА сечі у встановленні ГПН у дітей ІІБ підгрупи дослідження

3. При діагностиці ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей встановлена добра якість діагностичної моделі з визначенням рівня МА у сечі, що підтверджено AUROC 0,80 (95% ДІ 0,66; 0,89, $p < 0,05$) при пороговому значенні показника $\geq 12,9$ мкмоль/л; СП 91,4% (95% ДІ 76,9%; 98,2%), ПЦПР 85,7% (95% ДІ 66,2; 94,9%) та ВППР 7,0 (95% ДІ 2,28; 21,5).

Перспективи подальших досліджень спрямовані на пошук нових патогенетично обумовлених напрямків лікування доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією, у тому числі, для попередження патологічних наслідків патологічного ОС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Багдасарова ІВ, Фоміна СП. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;1:3-7.
2. Коробейников ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989;7:8-10.
3. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2014[cited 2021 Sep 7];2014:360438. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/360438/> doi:10.1155/2014/360438
4. Cui X, Gong J, Han H, He L, Teng Y, Tetley T, et al. Relationship between free and total malondialdehyde, a well-established marker of oxidative stress, in various types of human biospecimens. *J Thorac Dis.* 2018;10(5):3088-97. doi:10.21037/jtd.2018.05.92
5. Goncalves L, Subtil A, Oliveira MR, de Zea Bermudez P. ROC curve estimation: an overview. *REVSTAT - Statistical Journal* [Internet]. 2014[cited 2021 Aug 12];12(1):1-20. Available from: <https://www.ine.pt/revstat/pdf/rs140101.pdf>
6. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová E. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2020[cited 2021 Sep 9];2020:5478708. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/5478708/> doi: 10.1155/2020/5478708
7. Jain S, Nair A, Shrivastava C. Evaluation of oxidative stress marker malondialdehyde level in the cord blood of newborn infants. *Intern J Scientific Study.* 2015;3(6):73-6. doi: 10.17354/ijss/2015/396
8. Katti K, Ayasolla KR, Iurcotta T, Potak D, Codipilly C, Weinberger B. Lipid peroxidation products as predictors of oxidant-mediated disease in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 6];1-6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1869934?journalCode=ijmf20> doi: 10.1080/14767058.2020.1869934
9. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress in neonatology: a review. *Report Domest Anim.* 2014;49(1):7-16. doi: 10.1111/rda.12230
10. 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(7):1043-50. doi: 10.4236/abb.2012.327127
11. Pimentel VC, Pinheiro FV, Kaefer M, Moresco RN, Moretto MB. Assessment of uric acid and lipid peroxidation in serum and urine after hypoxia-ischemia neonatal in rats. *Neurol Sci.* 2011;32(1):59-65. doi:10.1007/s10072-010-0393-3
12. 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;91(3):617-23.
13. Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2010;38(6):571-7. doi: 10.1515/JPM.2010.108
14. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*[Internet]. 2015[cited 2021 Oct 7];136(2):e463-73. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/2/e463/33766/Neonatal-Acute-Kidney-Injury?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2014-3819

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАЛОНОВОГО АЛЬДЕГИДА МОЧИ КАК МАРКЕРА РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.Г. Бабинцева, Ю.Д. Годованец, Е.В. Макарова

Буковинский государственный медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)

Резюме

Вступление. Одним из механизмов патологического оксидативного стресса у новорожденных детей является интенсификация пероксидного окисления липидов мембран. Малоновый альдегид (МА) – вторичный продукт, используемый в качестве индикатора процессов пероксидации липидов и, соответственно, маркер повреждения клеточных мембран. Но на данный момент механизмы, определяющие органые особенности пероксидации липидов и белков, а также устойчивость к ишемическому повреждению почек, недостаточно изучены и нуждаются в дальнейшем развитии.

Цель исследования. Определить диагностическую ценность МА мочи как маркера ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией разной степени тяжести.

Материал и методы исследования. Проведено одноклеточное когортное проспективное исследование с включением 41 доношенного ребенка с нарушениями общего состояния умеренной степени тяжести (I группа); 36 доношенных детей с нарушениями общего состояния тяжелой степени без острого повреждения почек (II группа); 30 доношенных детей с нарушениями общего состояния тяжелой степени с острым повреждением почек (IIБ группа) и 40 здоровых детей (III группа). Определение уровня МА в моче проводили посредством реакции с тиобарбитуровой кислотой в конце 3-х суток жизни.

Результаты исследования. Установлено отсутствие диагностической ценности отрицательного теста с определением МА мочи при выявлении ренальной дисфункции у доношенных новорожденных с проявлениями перинатальной патологии умеренной степени тяжести. Об этом свидетельствовал AUROC 0,53 (95% ДИ 0,50; 0,65, $p > 0,05$) при пороговом значении показателя $\leq 9,57$ мкмоль/л.

Продемонстрирована очень хорошая дискриминирующая способность определения уровня МА в моче при диагностике нарушений функционального состояния почек у детей, которые имели проявления нарушений постнатальной адаптации тяжелой степени. Это подтверждено AUROC 0,81 (95% ДИ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговом значении показателя $\geq 9,58$ мкмоль/л; специфичность 97,6% (95% ДИ 87,1%; 99,9%), прогностической ценностью положительного результата 95,7% (95% ДИ 75,7%; 99,4%) и отношением правдоподобия положительного результата 25,1% (95% ДИ 3,55; 76,7).

При диагностике острого повреждения почек у критически больных доношенных новорожденных установлено хорошее качество диагностической модели с определением уровня МА в моче. Об этом свидетельствовал AUROC 0,80 (95% ДИ 0,66; 0,89, $p < 0,05$) при пороговом значении показателя $\geq 12,9$ мкмоль/л; специфичность 91,4% (95% ДИ 76,9%; 98,2%), прогностическая ценность положительного результата 85,7% (95% ДИ 66,2; 94,9%) и отношение правдоподобия положительного результата 7,0 (95% ДИ 2,28; 21,5).

Выводы. Учитывая важность реакций патологического оксидативного стресса в формировании синдромов дизадаптации, предложено использование в качестве одного из возможных маркеров ренальной дисфункции у новорожденных, который отражает состояние процессов пероксидации липидов в почечных структурах и степень их повреждения, определение уровня малонового альдегида в моче.

Ключевые слова: доношенный новорожденный; перинатальная патология; острое повреждение почек; оксидативный стресс; малоновый альдегид мочи.

DIAGNOSTIC VALUE OF MALONIC ALDEHYDE IN URINE AS A MARKER OF RENAL DYSFUNCTION IN FULL-TERM NEONATES WITH PERINATAL PATHOLOGY

A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets, O.V. Makarova

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Introduction. One of the mechanisms of pathologic oxidative stress in neonates is intensification of membrane lipid peroxide oxidation. Malonic aldehyde (MA) is a secondary product used as an indicator of lipid peroxidation processes and therefore a marker of cellular membrane damage. Meanwhile, nowadays the mechanisms determining organ peculiarities of lipid and protein peroxidation as well as resistance to ischemic kidney damage are not studied completely and require further development.

Objective: to determine diagnostic value of MA in urine as a marker of renal dysfunction in full-term neonates with perinatal pathology of various degrees of severity.

Material and methods. One-centered cohort prospective study was carried out including 41 full-term children with disorders of general condition of a moderate degree of severity (I group); 36 full-term children with disorders of general condition of a severe degree without acute kidney damage (IIA group); 30 full-term children with disorders of general condition of a severe degree with acute kidney damage (IIB group) and 40 healthy children (III group). MA level in urine was determined by means of reaction with thiobarbituric acid at the end of the 3rd day of life.

Results. The lack of a negative test diagnostic value with determination of MA in urine was determined when renal dysfunction had been found in full-term neonates with signs of perinatal pathology of a moderate severity. It was evidenced by AUROC 0,53 (95% CI 0,50; 0,65, $p > 0,05$) with a threshold value of the parameter $\leq 9,57$ mcmol/L.

A perfect discriminating ability to determine MA level in urine was demonstrated in diagnostics of disorders of the functional kidney state in children who had signs of severe postnatal adaptation disorders. It was evidenced by AUROC 0,81 (95% CI 0,71; 0,91, $p < 0,001$) with a threshold value of the parameter $\geq 9,58$ mcmol/L; specificity 97,6% (95% CI 87,1%; 99,9%), prognostic value of a positive result 95,7% (95% CI 75,7%; 99,4%) and likelihood ratio of a positive result 25,1 (95% CI 3,55; 76,7).

Diagnostics of acute kidney injury in critically sick term neonates found a proper quality of the diagnostic pattern with determination of MA level in urine. It was evidenced by AUROC 0,80 (95% CI 0,66; 0,89, $p < 0,05$) with a threshold value of the parameter $\geq 12,9$ mcmol/L; specificity 91,4% (95% CI 76,9%; 98,2%), prognostic value of a positive result 85,7% (95% CI 66,2; 94,9%) and likelihood ratio of a positive result 7,0 (95% CI 2,28; 21,5).

Conclusions. Considering the value of reactions of pathologic oxidative stress in the formation of maladjustment syndromes, determination of MA in urine is suggested to be used as one of the possible markers of renal dysfunction in neonates which reflects the state of lipid peroxidation processes in the kidney structures and degree of their damage.

Keywords: Full-term Neonate; Perinatal Pathology; Acute Kidney Injury; Oxidative Stress; Urinary Malonic Aldehyde.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Контактная информация:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Contact Information:

Anastasiya Babintseva – MD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

© А.Г.Бабінцева, Ю.Д.Годованець, О.В.Макарова, 2021

© A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets, O.V. Makarova, 2021

Надійшло до редакції 27.09.2021 р.
Підписано до друку 11.11.2021 р.