



БАБІНЦЕВА А.Г.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

ФЕРМЕНТУРІЯ ЯК МАРКЕР РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме. Мета — вивчення стану гломерулярної та тубулярної функцій у доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією на основі визначення активності ферментів сечі. **Матеріали та методи.** Обстежено 46 дітей із клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими нирковими функціями (I група), 30 критично хворих дітей зі змінами функціонального стану нирок (IIA група), 22 критично хворі дитини з проявами гострого пошкодження нирок (IIB група) та 45 здорових новонароджених дітей (III група). У сечі визначали рівень креатиніну та активність ферментів: холінестерази, аспартат- та аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, γ -глутамілтрансферази. **Результати.** У дітей I групи обстеження відмічалось збереження фільтраційної функції нирок на фоні лабораторних ознак порушень функціонування каналців. У сечі дітей IIA групи встановлені різноспрямовані зміни активності більшості ферментів сечі. Формування гострого пошкодження нирок у дітей IIB групи асоційовано з максимальною активністю гломерулярних і тубулярних ферментів. **Висновок.** Визначення ферментурії в доношених новонароджених дітей із клінічними проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості надає змогу оцінити глибину пошкодження структурно-функціональних елементів нирок та локалізацію патологічного процесу.

Ключові слова: новонароджені діти, перинатальна патологія, ферментурія.

Робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний університет»: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 — 12.2019 рр.).

Вступ

Перинатальна патологія в новонароджених дітей має мультифакторіальний характер, виникає внаслідок комплексної дії несприятливих антенатальних умов, ускладненого перебігу інтранатального періоду та впливу негативних постнатальних факторів, зумовлює необхідність проведення комплексу ран-

нього терапевтичного втручання в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Пацієнти ВІТН характеризуються поліорганными пошкодженнями, основна увага серед яких традиційно приділяється діагностиці та лікуванню порушень

Адреса для листування з автором:

Бабінцева Анастасія Генадіївна

Кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58000, Україна

E-mail: langust76@mail.ru

© Бабінцева А.Г., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

дихальної, серцево-судинної, нервової та ендокринної систем, а також кишечника. Патологічні симптоми пошкодження нирок у новонароджених дітей не мають яскравої клінічної картини, маскуються загальною тяжкістю соматичної патології та морфофункціональною незрілістю організму, що призводить до несвоечасної діагностики та корекції ренальної дисфункції. Формування гострого пошкодження нирок (ГПН) у структурі синдрому поліорганної недостатності часто призводить до летальних наслідків або глибокої інвалідності в майбутньому [3–5, 10].

Одним із методів оцінки функціонального стану нирок у новонароджених є визначення активності різноманітних ферментів у сечі, що надходять із некротичних, апоптотичних, дисфункціональних клітин епітелію каналців, гломерул та позаниркових джерел [9]. У педіатричній когорті висока діагностична цінність ферментурії показана при обструктивних уропатіях, інфекційних захворюваннях сечовидільної системи, а також гіпоксично-ішемічній та гіпоксично-травматичній енцефалопатії, асфіксії різного ступеня тяжкості, діабетичній та ішемічній нефропатії новонароджених [2, 3, 5–7, 14].

Мета дослідження — вивчення стану гломерулярної та тубулярної функцій у доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією різного ступеня тяжкості на основі визначення активності ферментів сечі на третю добу життя.

Матеріали та методи

Проведено проспективне когортне дослідження на базі міської комунальної медичної установи «Клінічний пологовий будинок № 2» м. Чернівці в період із січня 2014 р. до липня 2015 р. Під час дослідження здійснено комплексне клініко-параклінічне обстеження 143 доношених новонароджених дітей, які були розподілені на чотири групи. Першу групу становили 46 дітей із клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими нирковими функціями. Другу групу — 52 дитини з порушеннями періоду ранньої постнатальної адаптації тяжкого ступеня, із них у 30 дітей спостерігалися зміни функціонального стану нирок (ПА група), у 22 дітей було діагностовано ГПН (ІІБ група). Групу контролю (ІІІ група) становили 45 здорових новонароджених дітей. Критеріями виключення з дослідження були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла менше 2500 г, наявність вроджених вад розвитку сечовидільної системи.

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. Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension — SNAP-PE) [12]. Діагностика ГПН у новонароджених проведе-

на згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J.G. Jetton та D.J. Askenazi з урахуванням двох критеріїв: збільшення рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 годин, та/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин [11].

Збір венозної крові проводили о 9:00 з кубітальної вени; збір сечі — з 6:00 до 9:00 у стерильні пластикові сечоприймачі для новонароджених. Зібрану сечу відстоювали при температурі +4 °С протягом 3 годин, центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 об/хв. Підготовлену сечу досліджували в день забору матеріалу або зберігали протягом 1 тижня при температурі +4 °С. У крові визначали рівень креатиніну та сечовини, у сечі — рівень креатиніну та активність ферментів: холінестерази (ХЕ, ЕС 3.1.1.7), аспаратамінотрансферази (АсАТ, ЕС 2.6.1.1), аланінамінотрансферази (АлАТ, ЕС 2.6.1.2), лужної фосфатази (ЛФ, ЕС 3.1.3.1), лактатдегідрогенази (ЛДГ, ЕС 1.1.1.27), γ-глутамілтрансферази (ГГТ, ЕС 2.3.2.2), із використанням стандартних наборів реактивів фірми «Філісіт-діагностика» (м. Дніпропетровськ, Україна). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за модифікованою формулою Шварца: $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = k \cdot d (см) / \text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \cdot 0,0113$, де $k = 0,45$ для доношених новонароджених [1]. Дослідження виконано на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії (зав. кафедри — професор, д.м.н. Геруш І.В.) Буковинського державного медичного університету.

Враховуючи наявність перехідних (транзиторних) станів у новонароджених дітей у перші доби після народження, клініко-параклінічне обстеження дітей здійснили впродовж третьої доби життя.

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків із 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 програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро — Уїлка $> 0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників із нормальним розподілом — з використанням t -критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

Клінічну характеристику груп обстеження подано в табл. 1. Необхідно відмітити, що групи були репрезентативними за представленими показниками,

що підтверджено відсутністю статистично значимої різниці між групами обстеження.

Результати клінічного обстеження дітей при народженні свідчили про зв'язок ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених дітей із низькою оцінкою гострої адаптації за шкалою Апгар. Так, наприкінці першої хвилини життя середня оцінка за шкалою Апгар у дітей I групи обстеження становила $7,10 \pm 0,09$ бала, у дітей ІА групи — $5,70 \pm 0,19$ бала, у дітей ІБ групи — $5,30 \pm 0,35$ бала, у дітей групи контролю — $7,70 \pm 0,06$ бала ($p_{I-III} < 0,05$, $p_{IIA-III} < 0,05$, $p_{IIB-III} < 0,05$, $p_{I-IA} < 0,05$, $p_{I-IB} < 0,05$), наприкінці п'ятої хвилини життя відповідно до груп обстеження даний показник становив $7,90 \pm 0,08$ бала, $6,60 \pm 0,18$ бала, $6,20 \pm 0,36$ бала та $8,80 \pm 0,05$ бала ($p_{I-III} < 0,05$, $p_{IIA-III} < 0,05$, $p_{IIB-III} < 0,05$, $p_{I-IA} < 0,05$, $p_{I-IB} < 0,05$).

Структура основної перинатальної патології в новонароджених дітей I групи обстеження подана у вигляді перинатальних пошкоджень центральної нервової системи (ПП ЦНС) — у 65,2 % випадків (30 дітей), неонатальної жовтяниці — у 17,4 % (8 дітей), гемолітичної хвороби новонароджених — у 18,2 % (4 дітей), асфіксії помірного ступеня — у 6,5 % (3 дітей) та діабетичної фетопатії — у 2,2 % (1 дитина). Основними нозологічними одиницями, що зумовили порушення перебігу постнатальної адаптації тяжкого ступеня в дітей ІА групи, є поєднання асфіксії помірного ступеня та синдрому аспірації меконію — у 26,6 % випадків (8 дітей), асфіксія помірного ступеня — у 23,3 % (7 дітей), ПП ЦНС — у 23,3 % (7 дітей), набряк мозку — у 16,7 % (5 дітей), синдром аспірації меконію — у 2,9 % (2 дітей) та асфіксія тяжкого ступеня — у 3,3 % (1 дитина). Основними захворюваннями, що діагностовано в дітей ІБ групи в ранньому

неонатальному періоді, були ПП ЦНС — у 27,3 % випадків (6 дітей), асфіксія помірного ступеня — у 118,2 % (4 дітей), набряк мозку — у 18,2 % (4 дітей), поєднання асфіксії помірного ступеня та аспірації меконію — у 13,4 % (3 дітей), асфіксія тяжкого ступеня — у 9,1 % (2 дітей), поєднання асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — у 9,1 % (2 дітей) та синдром аспірації меконію — у 4,5 % (1 дитина). У новонароджених дітей групи контролю перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації був задовільним.

Результати загальноприйнятого клініко-параклінічного обстеження показали, що в новонароджених дітей II групи обстеження спостерігалися ознаки порушень функціонування нирок, що статистично значимо частіше відмічалися в дітей із проявами ГПН. Так, набряковий синдром розвинувся в 5 критично хворих дітей без ознак ГПН (16,7 % випадків) та 9 новонароджених із проявами ГПН (40,9 %) ($p < 0,05$); патологічну лейкоцитурію діагностовано в 5 дітей (16,7 %) ІА групи та 10 дітей (45,4 %) ІБ групи ($p < 0,05$); еритроцитурію — відповідно в 3 (10,0 %) та 7 дітей (31,8 %) ($p < 0,05$); протеїнурію — відповідно в 6 (20,0 %) та 11 дітей (50,0 %) ($p > 0,05$); циліндрурію — відповідно в 4 (13,3 %) та 6 дітей (27,3 %) ($p > 0,05$). При обстеженні дітей I та II груп не встановлено відхилень від фізіологічної норми за даними показниками.

З метою об'єктивної оцінки стану ренальних функцій у дітей груп обстеження проведено аналіз класичних біохімічних маркерів (рівні креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також ШКФ за креатиніном) у третю добу життя, результати якого подано в табл. 2.

Під час роботи проведено визначення активності ферментів у сечі доношених новонароджених ді-

Таблиця 1. Клінічна характеристика дітей груп обстеження ($M \pm m$)

Показник	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Гестаційний вік, тиждень	$38,20 \pm 1,46$	$39,00 \pm 1,05$	$38,70 \pm 1,31$	$38,30 \pm 2,44$
Стать, n (%): — хлопчики — дівчатка	25 (55,6) 20 (44,4)	24 (52,2) 22 (47,8)	16 (53,3) 14 (46,7)	14 (63,6) 8 (36,3)
Маса тіла, г	$3390,00 \pm 46,51$	$3405,20 \pm 41,41$	$3390,6 \pm 54,3$	$3381,50 \pm 91,54$
Довжина тіла, см	$52,30 \pm 0,22$	$53,60 \pm 0,21$	$53,30 \pm 0,33$	$52,90 \pm 0,48$

Таблиця 2. Показники біохімічного спектра сироватки крові дітей груп обстеження в третю добу життя ($M \pm m$)

Показник	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Креатинін, мкмоль/л	$28,2 \pm 1,41$	$38,60 \pm 2,54^*$	$43,30 \pm 2,56^{*,\circ}$	$69,30 \pm 5,23^{*,\circ,\#}$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$77,4 \pm 3,6$	$70,10 \pm 4,81$	$58,40 \pm 4,45^{*,\circ}$	$35,50 \pm 3,01^{*,\circ,\#}$
Сечовина, ммоль/л	$2,60 \pm 0,16$	$3,20 \pm 0,15^*$	$3,60 \pm 0,24^{*,\circ}$	$5,6 \pm 0,5^{*,\circ,\#}$

Примітки: * — статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; ° — статистично значимі відмінності між I та ІА групами спостереження, $p < 0,05$; ° — статистично значимі відмінності між I та ІБ групами спостереження, $p < 0,05$; # — статистично значимі відмінності між ІА та ІБ групами спостереження, $p < 0,05$.

тей із перинатальною патологією різного ступеня тяжкості для встановлення глибини пошкодження структурно-функціональних елементів нирок та локалізації патологічного процесу. Результати додаткових методів дослідження сечі в дітей основних груп та групи контролю подано в табл. 3, 4. Слід зауважити, що в роботі встановлено абсолютну активність ферментів у сечі, але з урахуванням нестабільності екскреції даних біологічно активних речовин протягом доби також визначено співвідношення до рівня креатиніну сечі, що виділяється з організму з постійною швидкістю [5].

Обговорення

Результати дослідження класичних маркерів ре-нальної дисфункції показали, що збільшення ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених новонароджених дітей супроводжувалося статистично значимо більшими рівнями креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також статистично значимо меншим рівнем ШКФ. Так, незважаючи на відсутність клінічних патологічних симптомів ниркової дисфункції, у дітей І групи обстеження порівняно зі здоровими новонародженими відмічено більш висо-

кий рівень сироваткових креатиніну та сечовини, що може свідчити про напруження процесів адаптації ре-нальної системи в дітей даної групи. У новонароджених дітей з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня та порушеннями функціонального стану нирок (ІА група) порівняно з попередньою групою обстеження були більш високі рівні даних показників у сироватці крові та менша ШКФ. Відповідно, подальше формування ГПН у критично хворих новонароджених (ІБ група) супроводжувалося максимальними рівнями креатиніну та сечовини у сироватці крові та мінімальною ШКФ на третю добу життя, що вказує на суттєві порушення ниркових функцій у дітей даної групи.

Необхідно відмітити, що згідно з існуючими рекомендаціями [11] у 5 дітей (22,7 % випадків) ІБ групи обстеження встановлення діагнозу ГПН у динаміці спостереження проведено на основі збільшення рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень через 48 годин; у 12 дітей (54,6 %) — рівня по-годинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин, у 5 дітей (22,7 %) — поєднання обох критеріїв. Відповідно, олігоурічний тип ГПН супроводжу-

Таблиця 3. Показники активності ХЕ, АсАТ та АлАТ сечі в дітей груп спостереження на першому тижні життя ($M \pm m$)

Показники	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Креатинін сечі, ммоль/л	1,08 \pm 0,06	0,96 \pm 0,05	1,40 \pm 0,06*. [°]	0,90 \pm 0,04 [#]
ХЕ, мкмоль/(л • с)	17,40 \pm 1,05	13,90 \pm 0,99	13,70 \pm 1,17*	25,60 \pm 2,51 ^{#, °, *}
ХЕ/креатинін сечі	19,90 \pm 1,96	16,80 \pm 1,65*	9,30 \pm 0,93*. [°]	29,60 \pm 2,91 ^{#, °, *}
АсАТ, мкмоль/(мл • год)	2,40 \pm 0,11	2,90 \pm 0,13*	3,60 \pm 0,25*. [°]	4,20 \pm 0,34 ^{°, *}
АсАТ/креатинін сечі	2,50 \pm 0,17	3,10 \pm 0,14*	2,70 \pm 0,23	4,8 \pm 0,4 ^{#, °, *}
АлАТ, мкмоль/(мл • год)	1,20 \pm 0,06	1,40 \pm 0,07*	1,70 \pm 0,09*. [°]	2,30 \pm 0,23 ^{#, °, *}
АлАТ/креатинін сечі	1,30 \pm 0,11	1,60 \pm 0,11	1,30 \pm 0,09	2,60 \pm 0,03 ^{#, °, *}

Примітка: * — статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; [°] — статистично значимі відмінності між I та IIA групами спостереження, $p < 0,05$; [°] — статистично значимі відмінності між I та IIB групами спостереження, $p < 0,05$; [#] — статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами спостереження, $p < 0,05$.

Таблиця 4. Показники активності ЛФ, ЛДГ та ГГТ сечі в дітей груп спостереження на першому тижні життя ($M \pm m$)

Показники	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Креатинін сечі, мкмоль/л	1079,90 \pm 60,54	964,9 \pm 46,6	1403,60 \pm 61,33*. [°]	900,30 \pm 41,94 [#]
ЛФ, нмоль/(л • с)	925,70 \pm 73,93	1112,60 \pm 58,15*	1181,90 \pm 82,71*	1474,30 \pm 57,36 ^{#, *, °}
ЛФ/креатинін сечі	0,90 \pm 0,08	1,24 \pm 0,09*	0,89 \pm 0,07 [°]	1,66 \pm 0,09 ^{*, #, °}
ГГТ, нмоль/(л • с)	744,2 \pm 28,8	904,90 \pm 37,24*	1201,50 \pm 47,98*. [°]	890,23 \pm 53,44 ^{*, #}
ГГТ/креатинін сечі	0,80 \pm 0,05	1,00 \pm 0,05*	0,90 \pm 0,04	1,06 \pm 0,05 ^{*, #}
ЛДГ, МОД/л	5595,30 \pm 61,26	5221,30 \pm 77,84*	5233,50 \pm 84,14*	5242,10 \pm 109,54*
ЛДГ/креатинін сечі	5,90 \pm 0,36	6,00 \pm 0,39	4,00 \pm 0,21*. [°]	6,10 \pm 0,39 [#]

Примітки: * — статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; [°] — статистично значимі відмінності між I та IIA групами спостереження, $p < 0,05$; [°] — статистично значимі відмінності між I та IIB групами спостереження, $p < 0,05$; [#] — статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами спостереження, $p < 0,05$.

вався порівняно фізіологічним рівнем сироватково-го креатиніну, що пояснює відсутність критичних значень рівнів даного показника в дітей ІБ групи обстеження.

Під час проведеної роботи в сечі дітей груп обстеження в третю добу життя вивчено активність холінестерази (ЕС 3.1.1.7) — єдиного ферменту, що характеризує інтенсивність процесів фільтрації та відображує стан гломерулярного апарату й ступінь його пошкодження [4, 7, 14]. Результати дослідження показали виражені тенденції до меншої активності даного ферменту в сечі доношених новонароджених дітей із клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група) порівняно зі здоровими дітьми. Мінімальна активність ХЕ відмічена у сечі новонароджених дітей, які зазнали впливу тяжких несприятливих перинатальних факторів та характеризувалися порушеннями функціонального стану нирок (ІА група). Дані зміни активності ферменту ХЕ можуть бути пов'язані, з одного боку, напруженням становлення гломерулярних функцій у здорових новонароджених дітей на фоні відносного дефіциту об'єму циркулюючої крові та, з іншого боку, відносним збереженням механізмів фільтрації в дітей представлених двох груп обстеження на фоні забезпечення фізіологічних потреб у рідині шляхом інфузійної терапії та медикаментозної корекції метаболічних порушень. У дітей ІБ групи спостереження формування ГПН поєднано зі статистично значимо більшою ренальною екскрецією ХЕ порівняно з новонародженими як групи контролю, так і І та ІА груп спостереження. Це свідчить про розвиток синдрому підвищеної гломерулярної проникливості та порушення процесів фільтрації (утворення первинної сечі) у дітей даної групи спостереження. У роботі відмічено аналогічний характер змін коефіцієнта співвідношення активності ХЕ до рівня креатиніну сечі між дослідними групами з мінімальними значеннями даного показника в дітей ІА групи та максимальними значеннями — у новонароджених дітей ІБ групи спостереження.

Під час проведеного дослідження діагностовано односпрямований характер змін абсолютної активності АсАТ (ЕС 2.6.1.1) відповідно до зростання ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених новонароджених дітей, максимальні значення якої відмічено в групі дітей із проявами тяжкої ренальної дисфункції (ІБ група). Даний фермент є маркером порушень енергетичного клітинного метаболізму, що пов'язано з його участю в процесах утилізації глюкози та відповідною мітохондріальною локалізацією даного ферменту [4, 5]. Також встановлено статистично значимо більший коефіцієнт співвідношення активності АсАТ до рівня креатиніну сечі в дітей із порушеннями процесів постнатальної адаптації тяжкого ступеня та проявами ГПН (ІБ група) порівняно зі здоровими новонародженими та з дітьми І та ІА груп спостереження. Підвищення

активності даного ферменту в сечі може вказувати на глибокі функціональні й структурні пошкодження каналцевого апарату нирок, що пов'язано з суттєвими порушеннями енергетичних процесів. Визначено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між ступенем тяжкості перинатальної патології та абсолютною активністю АсАТ у сечі ($r = 0,50$, $p < 0,05$), співвідношенням АсАТ/креатинін сечі ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

У науковій роботі встановлено статистично значиме підвищення абсолютної активності АлАТ (ЕС 2.6.1.2) у сечі доношених новонароджених дітей зі збільшенням ступеня тяжкості соматичної патології на першому тижні життя. До того ж формування тяжкої ренальної дисфункції асоційовано з максимальними значеннями як абсолютної активності АлАТ у сечі, так і співвідношення абсолютної активності ферменту до рівня креатиніну сечі. За даними літератури, АлАТ знаходиться в цитозолі клітин нефротелію та є головним ферментом, що свідчить про глибокі пошкодження структурних елементів проксимальних каналців [13]. Підвищення активності АлАТ пов'язано з його компенсаторною участю в аланінглюкозному шляху при помірних проявах гіпоксії, унаслідок чого утворюється піруват (приймає участь у глюконеогенезі) та глутамат (використовується в ліпогенезі). У загальній когорті доношених новонароджених дітей між ступенем тяжкості перинатальної патології та абсолютною активністю АлАТ визначено позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня ($r = 0,49$, $p < 0,05$), співвідношенням АлАТ/креатинін сечі — слабкий позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

У результаті проведеного дослідження встановлено статистично значимо більш високу активність ЛФ (ЕС 3.1.3.1) у сечі доношених новонароджених дітей із проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості, порівняно зі здоровими новонародженими, із максимальним значенням абсолютної ензиматичної активності при формуванні ГПН. Аналіз характеру змін коефіцієнта співвідношення активності ЛФ/креатинін сечі також показав найбільший рівень даного показника в критично хворих новонароджених із проявами тяжкої ренальної дисфункції порівняно як зі здоровими дітьми, так і з пацієнтами ВІН із порівняно збереженими функціями нирок. Даний фермент, що в нирках знаходиться в корковому шарі, щільно фіксований на матриксі мембран щіткової облямівки нефротелію, на біохімічному рівні приймає участь у функціонуванні системи транспорту глюкози через клітинну мембрану за рахунок її дефосфорилювання. Активність ЛФ у сечі збільшується при ураженні проксимальних звивистих каналців нирок, що свідчить про неглибокі пошкодження клітин нефротелію [3, 5, 8]. Між ступенем тяжкості порушень постнатальної адаптації та абсолютною активністю ЛФ у сечі визначено позитивний кореляційний зв'язок се-

редньої сили ($r = 0,46$, $p < 0,05$), співвідношенням ЛФ/креатинін сечі — слабкий позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Результати наукової роботи показали різноспрямований характер змін абсолютної активності ГТТ (ЕС 2.3.2.2) у сечі та коефіцієнта співвідношення активності ГТТ/креатинін сечі щодо формування тяжкої ренальної дисфункції в доношених новонароджених. Так, у дітей із порушеннями процесів постнатальної адаптації різного ступеня тяжкості порівняно з контрольною групою відмічено статистично значимо більш високу активність даного ферменту. Але в критично хворих новонароджених із проявами ГПН порівняно з дітьми з порушеннями функціонального стану нирок діагностована статистично значимо менша абсолютна активність ГТТ при статистично значимо більш високому коефіцієнті співвідношення активності ГТТ/креатинін сечі. ГТТ також є маркером пошкодження цілісності цитомембран клітин нефротелію проксимальних звивистих каналців та, частково, низхідної частини петлі Генле. Фермент приймає участь у транспорті амінокислот та пептидів у клітину у формі гамма-глутамілпептидів. Даний транспортний механізм характеризується високою продуктивністю, але споживає більше енергії. Збільшення активності ГТТ у сечі спостерігається на ранніх етапах пошкодження нирок, оскільки даний фермент знаходиться більш поверхнево порівняно з іншими [3, 8, 10]. Кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості перинатальної патології в доношених дітей та абсолютною активністю ГТТ мають позитивний характер середньої сили ($r = 0,40$, $p < 0,05$), співвідношенням активності ГТТ/креатинін сечі — слабкий позитивний характер ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

Під час дослідження вивчено сечову екскрецію загальної ЛДГ (ЕС 1.1.1.27), статистично значимо більшу активність якої показано в доношених новонароджених дітей із порушеннями процесів постнатальної адаптації порівняно зі здоровими новонародженими за відсутності статистично значимої різниці відповідно до зростання ступеня тяжкості перинатальної патології. До того ж формування тяжкої ренальної дисфункції в критично хворих дітей супроводжувалося статистично значимо більш високим значенням коефіцієнта співвідношення активності ЛДГ/креатинін сечі порівняно з новонародженими з порушеннями функціонального стану нирок. Даний фермент локалізований у цитоплазмі клітин, при цьому в корковій речовині нирок преvalюють ізоферменти ЛДГ₁ та ЛДГ₂, у мозковому шарі та сосочках — ЛДГ₄ та ЛДГ₅. Збільшення активності цитоплазматичних ферментів вказує на більш глибоке пошкодження та збільшення проникливості клітинних мембран каналців [5]. Ураховуючи, що активація ЛДГ має компенсаторний характер та спрямована на підтримку гліколітичного шляху утворення енергії, можна припустити, що подані зміни ферментурії пов'язані з виснаженням даних

механізмів на фоні значних гіпоксичних пошкоджень нефротелію. При вивченні характеру кореляційних залежностей встановлено слабкий негативний зв'язок між ступенем тяжкості перинатальної патології та абсолютною активністю ЛДГ у загальній когорті новонароджених ($r = -0,26$, $p < 0,05$).

Висновки

1. Визначення ферментурії, у тому числі співвідношення абсолютної активності ферментів до рівня креатиніну сечі, у доношених новонароджених дітей із клінічними проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості надає змогу оцінити глибину пошкодження структурно-функціональних елементів нирок та локалізацію патологічного процесу.

2. У дітей із клінічними проявами порушень процесів постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості та відносно сталими основними вітальними функціями відмічалось збереження фільтраційної функції нирок, про що свідчила статистично значимо менша активність ХЕ, на фоні лабораторних ознак порушень функціонування каналців, на що вказувала статистично значимо більша активність ферментів сечі, порівняно зі здоровими дітьми.

3. У сечі пацієнтів ВІГН, у яких спостерігалися прояви поліорганної недостатності та які мали ознаки порушень функціонального стану нирок, встановлена мінімальна активність ХЕ поряд із різноспрямованими змінами активності більшості ферментів сечі порівняно як із групою контролю, так і з дітьми без проявів поліорганного пошкодження.

4. Формування тяжкої ренальної дисфункції в дітей із клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня асоційовано зі статистично значимо вищою активністю в сечі маркера гломерулярної фільтрації ХЕ, а також поверхневих ферментів щіткової облямівки (ЛФ, ГТТ), цитозолу (АсАТ) та мітохондрій (АсАТ), що свідчить про глибокі пошкодження структур клубочкової мембрани та клітин нефротелію.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на розробку комплексної прогностично-діагностичної моделі для своєчасного встановлення ступеня тяжкості ренальної дисфункції в доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Рецензенти: Є.Є. Шунько — завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., професор, Ю.М. Нечитайло — завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор.

Список літератури

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

зу. — 2015. — № 1(45). — Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n45/Bagdasarova.pdf>

2. Биомаркеры ренального поражения при врожденных пороках развития органов мочевой системы у детей / А.А. Вялова, И.В. Зорин, О.А. Седашкина [и др.] // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 3. — С. 68-75.

3. Диагностическое значение определения ферментурии у новорожденных с ишемической нефропатией / Н.Ю. Куликова, А.Н. Можжаева, Т.В. Чаша [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 25-29.

4. Диагностическое значение ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией почечного аллотрансплантата / М.В. Плетень, А.В. Трайлин, Е.Ф. Ефименко [и др.] // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2013. — № 2. — С. 90-95.

5. Криштафович А.А. Характеристика функциональных нарушений почек у новорожденных при гипоксической энцефалопатии / А.А. Криштафович, К.У. Вильчук // Известия национальной академии Беларуси. Серия медицинских наук. — 2012. — № 4. — С. 54-63.

6. Особливості змін профіброгенного цитокіну TGF- β 1 та умовно реноспецифічних ферментів у сечі дітей з різними клінічними варіантами мегауретера / Л.Я. Мигаль, І.Є. Сербіна, Г.Г. Нікуліна [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2009. — № 4. — С. 77-83.

7. Фомина С.П. Прогнозування несприятливого перебігу гломерулонефриту з нефротичним синдромом у дітей: ензимуричні маркери // С.П. Фомина, І.В. Багдасарова, Л.Я. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 4(40). — С. 14-19.

8. Assessment of urinary γ -glutamyltransferase and alkaline phosphatase for diagnosis of diabetic nephropathy / José A.M. De

Carvalho, Sílvia J. Piva, Bruna S. Hausen [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2011. — Vol. 412(15-16). — P. 1407-1411. — doi: 10.1016/j.cca.2011.04.015.

9. Lisowska-Myjak B. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury / B. Lisowska-Myjak // Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — P. 357-365.

10. Loboda A.N. The Gamma-Glutamyl Transpeptidase Contents in Serum and Urine in Newborn as an Indicator of Disturbance Kidney Function Due to Asphyxia / A.N. Loboda, V.E. Markevich // CTM. — 2014. — Vol. 6(4). — P. 102-106.

11. Neonatal Acute Kidney Injury / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. 463-473.

12. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick [et al.] // Pediatrics. — 1993. — Vol. 91(3). — P. 617-623.

13. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction / D. Spasovski // Nephropharmacol. — 2013. — Vol. 2(2). — P. 23-25.

14. Urinary Activities of Proximal Tubule Enzymes in Neonates Treated with Gentamicin / B. Davidovic-Plavic, T. Vujic, S. Uletilovic [et al.] // JMB. — 2010. — Vol. 29(1). — P. 44-47. — doi: 10.2478/v10011-010-0002-2.

15. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs / J. De Loor, S. Daminet, P. Smets [et al.] // J. Vet. Intern. Med. — 2013. — Vol. 27. — P. 998-1010.

Отримано 28.09.16, отримано
у виправленому вигляді 31.09.16
Прийнята до друку 04.10.16 ■

Бабинцева А.Г.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна

ФЕРМЕНТУРИЯ КАК МАРКЕР РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме. Цель — изучение состояния гломерулярной и тубулярной функций у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией на основании определения активности ферментов мочи. **Материалы и методы.** Обследовано 46 детей с клиническими проявлениями перинатальной патологии умеренной степени тяжести и относительно сохраненными почечными функциями (I группа), 30 критически больных детей с изменениями функционального состояния почек (IIA группа), 22 критически больного ребенка с проявлениями острого повреждения почек (IIB группа) и 45 здоровых новорожденных детей (III группа). В моче определяли уровень креатинина и активность ферментов: холинэстеразы, аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы. **Результаты.**

У детей I группы отмечалось сохранение фильтрационной функции почек на фоне лабораторных признаков нарушений функционирования канальцев. В моче детей IIA группы установлены разнонаправленные изменения активности большинства ферментов. Формирование острого повреждения почек у детей IIB группы ассоциировано с максимальной активностью в моче гломерулярных и тубулярных ферментов. **Вывод.** Определение ферментурии у доношенных новорожденных детей с клиническими проявлениями перинатальной патологии разной степени тяжести позволяет оценить глубину повреждения структурно-функциональных элементов почек и локализацию патологического процесса.

Ключевые слова: новорожденные дети, перинатальная патология, ферментурия.

Babintseva A.G.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

ENZYMATURIA AS A MARKER OF RENAL DYSFUNCTION IN FULL-TERM NEWBORNS WITH PERINATAL PATHOLOGY

Summary. Objective — to study the condition of glomerular and tubular functions in full-term newborns with perinatal pathology on the basis of detection of activity of enzymes contained in urine. **Materials and methods.** We have examined 46 children with clinical signs of perinatal pathology of a moderate severity and relatively preserved renal functions (I group), 30 critically ill children with changes of the renal functions (IIA group), 22 critically ill children with manifestations of acute renal injury (IIB group) and 45 healthy newborns (III group). The levels of creatinine and enzymatic activity were detected in the urine: cholinesterase, aspartate and alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase. **Results.** The

I group of children were characterized by preservation of renal filtration function against the background of laboratory signs of disorders of the tubular function. In the urine of children from the IIA group, there were found different changes in the activity of most enzymes. Formation of acute kidney injury in children from IIB group is associated with highest activity of glomerular and tubular enzymes. **Conclusion.** Detection of enzymaturia in full-term newborns with clinical signs of perinatal pathology of various severities enables to estimate the depth of disorders of the structural and functional elements of the kidneys and localization of the pathological process.

Key words: newborns, perinatal pathology, enzymaturia.