

## ПОШИРЕНІСТЬ ІШЕМІЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

**А. М. Лобода**, канд. мед. наук, доцент,  
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

*У статті досліджується частота ішемічної нефропатії у доношених новонароджених Сумської області. Встановлено, що поширеність ішемічної нефропатії серед них становить 4,99 на 1000 новонароджених. Сироваткові концентрації креатиніну та сечовини, які використовуються як діагностичні тести порушення функції нирок у новонароджених, є недосконалими. Тому необхідні пошук та раціональне застосування новітніх біохімічних маркерів ушкодження нирок.*

**Ключові слова:** гіпоксія, новонароджені, нирки, поширеність.

*В статье изучается частота ишемической нефропатии у доношенных новорожденных Сумской области. Выявлено, что распространенность ишемической нефропатии среди них составляет 4,99 на 1000 новорожденных. Сывороточные концентрации креатинина и мочевины, которые используются в качестве диагностических тестов нарушения функции почек у новорожденных, являются несовершенными. Поэтому необходимы поиск и рациональное применение новейших биохимических маркеров повреждения почек.*

**Ключевые слова:** гипоксия, новорожденные, почки, распространенность.

### ВСТУП

Гіпоксія плода і новонародженого – одна з основних проблем сучасної перинатології, що обумовлено поширеністю патології та тяжкістю проявів і ускладнень [1]. Гіпоксичне ураження різних органів і систем у гострому періоді призводить до порушення їх функціонування в інші вікові періоди, знижує адаптаційні можливості дитячого організму [2].

Частота асфіксії новонароджених коливається від 1 до 1,5 у різних країнах світу [3,4]. Її наявність і вираженість залежать від гестаційного віку та маси тіла при народженні. Провідними ланками патогенезу гіпоксії є енергетичний дефіцит у клітинах, метаболічні зрушення, зміна внутрішньоорганного кровотоку. Розвиток ультраструктурних, метаболічних, електрофізіологічних і низки інших порушень призводить до загибелі клітин (апоптозу). Внаслідок глобальних порушень обмінних процесів, що розвиваються у разі гіпоксичних станів плода і немовляти, в патологічний процес утягується не тільки ЦНС дитини, але й весь організм у цілому. Толерантність новонароджених дітей до впливу ушкоджуючих факторів різна. Тому за порівняно однакових умов у всіх дітей розвиваються неоднозначні наслідки. Під впливом гіпоксії порушується функція основних життєво важливих систем організму: серцево-судинної, дихальної, травної, імунної, але ступінь вираженості цих ушкоджень є індивідуальним.

В умовах гіпоксії відбувається перерозподіл плодового кровотоку з переважним кровопостачанням життєво важливих органів і спазм периферичних судин, у першу чергу судин нирок [5]. Морфофункціональна незрілість нирок у дітей в періоді новонародженості обумовлює високу ймовірність їх ураження з ушкодженням ниркової тканини [6].

Зростання цікавості дослідників до перинатальної нефрології обумовлене збільшенням кількості уроджених та спадкових нефропатій у новонароджених, зростанням хронічних захворювань нирок та

інвалідизації дітей внаслідок перенесеної патології в неонатальному періоді, латентним перебігом уражень органів сечової системи у новонароджених [6,7].

#### МЕТА РОБОТИ

Оцінити поширеність органних ушкоджень, в першу чергу ураження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично – ішемічним ураженням ЦНС.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано дані літератури в базах авторефератів Росії та України, в базі даних Medline стосовно органних уражень у новонароджених, що перенесли гіпоксію. Глибина пошуку інформації – 7 років.

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб доношених новонароджених дітей, що перебували на лікуванні у відділенні патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні впродовж 2009 року.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота уражень органів та систем у разі асфіксії новонароджених суттєво відрізняється за даними різних авторів. Отримані в ході проведення літературного пошуку дані, присвячені органній патології, згруповано в таблиці 1.

*Таблиця 1 – Частота ураження внутрішніх органів при асфіксії новонароджених*

Дослідник, рік проведення	Кількість обстежених дітей	Ураження ССС	Ураження нирок	Ураження ШКТ	Гепатопатія
Козлова О.М., 2003 [8]	106, доношені	52,8	67	35,8	39,6
P. Shah, 2004 [9]	144, доношені	62	70	---	85
Gupta B.D., 2005 [3]	70, доношені	---	47,1	---	---
Філімоненкова Н.А., 2005 [10]	132, доношені	65,2	---	---	---
Домбровська Н.В., 2006 [11]	120, доношені	70	---	60,8	---
Aggarwal A., 2006 [4]	25 новонароджених з гестаційним віком > 34 тиж.	---	56	---	---
Барановська С. В., 2007 [12]	74, недоношені різного гестаційного віку	58,3-66,7	---	---	---
Соколовська М.А., 2008 [13]	267, доношені	61,8	74,5	63,3	46,1

Наведена інформація свідчить, що у здебільшого цікавість дослідників зосереджена на вивченні патології серцево-судинної системи, ушкодження інших органів значно менше з'являються в центрі уваги, а дослідження, що присвячені лише патології нирок, взагалі поодинокі.

У періоді новонародженості найбільш часто відзначається транзиторне порушення функції нирок, яке за несприятливих умов може призводити

до розвитку ішемічної нефропатії (ІН) та гострої ниркової недостатності (ГНН).

Ішемічна нефропатія характеризується ішемічним ушкодженням ниркових клубочків і каналців, обумовленим гіперперфузією нирок на тлі загальної гіповолемії, гіповолемії великого кола кровообігу, стресової централізації кровообігу тощо. Як правило, ураження нирок при асфіксії новонароджених не є ізольованим, а поєднується з ураженням інших органів (ЦНС, дихальної, серцево-судинної, травної).

ІН I ступеня розвивається в 14,8, ІН II ступеня – у 56,5, ІН III ступеня – у 24,3 немовлят, що перебувають у критичному стані. У хворих, що не перебувають у критичному стані, ІН I ступеня відзначається в 40,6, ІН II ступеня – у 18,9 випадків; ІН III ступеня в цієї групи немовлят, як правило, не виникає [14].

Дослідження Andreoli S.P. (2004) свідчать, що поширеність ураження функції нирок у новонароджених у критичному стані становить від 8 до 24, при цьому смертність коливається від 10 до 61 [15].

Залежно від вираженості порушення функції нирок ІН поділяють на 3 ступеня:

I ступінь – рівень креатиніну в плазмі крові 89–130 мкмоль/л, рівень сечовини в плазмі крові 8–17,7 ммоль/л, олігурія не більше 24 год.;

II ступінь (неолігурична форма ГНН) – рівень креатиніну в плазмі крові більше 130 мкмоль/л, рівень сечовини в плазмі крові більше 16,7 ммоль/л, діурез нормальний чи підвищений або олігурія не більше 24 год.;

III ступінь (олігурична форма ГНН) – рівень креатиніну в плазмі крові більше 130 мкмоль/л, рівень сечовини в плазмі крові більше 16,7 ммоль/л, олігурія більше 24 год. або анурія [16,17].

Крім того, ІН може мати віддалені несприятливі наслідки у вигляді розвитку хронічної хвороби нирок, хронічної ниркової недостатності та смерті пацієнта [18].

Проаналізовано 718 карт стаціонарних хворих доношених новонароджених дітей, що перебували на лікуванні у відділенні патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні впродовж 2009 року. У відділенні лікувалися всі малюки області, які народилися в критичному стані внаслідок асфіксії або їх стан порушувався через короткий проміжок часу після народження.

Шляхом спрямованого відбору вибрано 203 випадки (28,3) з асфіксією в анамнезі, які перебували у відділенні з приводу гіпоксично-ішемічного, гіпоксично-геморагічного ураження центральної нервової системи різного ступеня тяжкості. Інші фактори, що могли спричинити порушення стану новонароджених, були виключені з відбору.

Критерії виключення з відбору: поліцитемія, гемолітична та геморагічна хвороби новонароджених, гостра хірургічна патологія, що потребувала корекції в неонатальному періоді, гнійний менінгіт, пневмонії новонароджених, інфекції сечовивідних шляхів, вроджені вади розвитку (серця, шлунково-кишкового тракту, нирок), аритмії в неонатальному періоді, множинні уроджені вади розвитку, хромосомні аномалії.

ІН діагностували у дітей при порушенні функції нирок – рівень креатиніну в плазмі крові більше 89 мкмоль/л, рівень сечовини в плазмі крові більше 8 ммоль/л, олігурія (діурез менше 1 мл/кг/год).

Аналіз відібраної групи дозволив встановити, що ІН спостерігалася у 51 з 203 новонароджених (25,1). При цьому 19,7 (40) склали малюки, у яких ІН виникала на тлі тяжкої асфіксії та 5,4 (11) – з помірною асфіксією. Встановлена за результатами цих попередніх ретроспективних досліджень частота ІН є в 2-3 рази меншою від наведених у літературі. Це пов'язано з наявністю досить жорстких критеріїв виключення при

плануванні даного дослідження та недосконалістю існуючих критеріїв діагностики нефропатії у новонароджених.

Враховуючи загальну кількість новонароджених у Сумській області в 2009 р. – 10228 осіб, частота ІН серед доношених новонароджених становила 4,99 на 1000 новонароджених. Відомо, що внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія посідають перше місце в структурі захворюваності новонароджених. ІН виникає внаслідок гіпоксії, обтяжує її перебіг, а поширеність ІН може бути порівняна з такими незалежними станами у новонароджених, як інфекції, специфічні для перинатального періоду, уроджені пневмонії та внутрішньочерепні крововиливи.

Як біохімічні ознаки ІН розглядаються сироваткові концентрації креатиніну та сечовини [6,15]. Маркерні біохімічні показники серед дітей обох груп з ІН були подібними. Середній рівень креатиніну в сироватці крові при тяжкій асфіксії становив  $(105,89 \pm 4,58)$  мкмоль/л, при помірній –  $(102,49 \pm 6,12)$  мкмоль/л. Вміст сечовини в сироватці крові при тяжкій асфіксії був  $(10,31 \pm 0,64)$  ммоль/л, при помірній –  $(9,99 \pm 0,93)$  ммоль/л. Вищезгадані параметри порівнювалися з аналогічними у новонароджених, які перенесли гіпоксію, але не мали ознак ІН, та показниками дітей групи порівняння. Встановлено, що вміст сечовини та креатиніну за наявності ІН у малюків був достовірно вищим, ніж на тлі гіпоксії без ураження нирок та у здорових дітей. Отже, зміни рівня азотовмісних сполук у сироватці дійсно відображає наявність ушкодження ниркової тканини.

*Таблиця 2 – Вміст сечовини та креатиніну в сироватці крові дітей з ІН*

	Новонароджені, які мали ІН внаслідок тяжкої асфіксії, n=40	Новонароджені, які мали ІН внаслідок асфіксії середнього ст., n=11	Новонароджені з гіпоксією без ІН, n=35	Група порівняння, n=20
Сечовина, ммоль/л	$10,31 \pm 0,64$ , p, p <sub>1</sub>	$9,99 \pm 0,93$ , p, p <sub>1</sub>	$4,93 \pm 0,28$	$5,86 \pm 0,54$
Креатинін, мкмоль/л	$105,89 \pm 4,58$ , p, p <sub>1</sub>	$102,49 \pm 6,12$ , p, p <sub>1</sub>	$75,13 \pm 2,46$	$71,61 \pm 11,17$
<i>Примітки: p – достовірність різниці показників відносно новонароджених із гіпоксією без ІН (p&lt;0,05); p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників відносно групи порівняння (p&lt;0,05)</i>				

Але зазначені маркери мають і низку недоліків: їх сироваткові концентрації залишаються незмінними до того часу, поки не загине 25-50 функціонуючих нефронів, і підвищуються лише через 24-36 год. після ушкодження нирки; вміст креатиніну залежить від м'язової маси, отже, відрізняється у дітей різного гестаційного віку; при низькій швидкості клубочкової фільтрації каналцева секреція креатиніну буде також низькою, а його вміст не відбиватиме реального стану функції нирок [19]. Тому нагальною є потреба пошуку більш чутливого та незалежного показника.

#### ВИСНОВКИ

1. Частота ІН серед доношених новонароджених становила 4,99 на 1000 новонароджених.
2. Поширеність ІН може бути порівняна з такими незалежними станами у новонароджених, як інфекції, специфічні для перинатального періоду, уроджені пневмонії та внутрішньочерепні крововиливи.
3. Якісна діагностика ІН у новонароджених неможлива без застосування новітніх біохімічних маркерів ушкодження нирок.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗРОБОК

Недосконалість існуючих систем ранньої діагностики порушення функції нирок у новонароджених в критичному стані на тлі гіпоксії вимагає пошуку більш чутливих маркерів, рівень яких змінюється через короткий проміжок часу після ушкодження нирок. Такими маркерами можуть бути цистатин С, інтерлейкін-18 тощо.

## SUMMARY

*We study the frequency of ischemic nephropathy in full-term newborns of Sumy region. Revealed that the prevalence of ischemic nephropathy among them was 4.99 per 1000. Serum concentrations of creatinine and urea, which are used as diagnostic tests of renal dysfunction in neonates aren't efficient. Therefore research and rational application of new biochemical markers of kidney damage are necessary.*

**Key words:** hypoxia, newborns, kidneys, prevalence.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шабалов Н. П. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. К. Ярославский, Д. А. Ходов, В. А. Любименко. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368 с.
2. Философова М.С. Постнатальное формирование здоровья детей и подростков, перенесших перинатальную патологию. Диагностика и профилактика его нарушений / М. С. Философова // Вестник Ивановской мед. академии. - 2000. - № 3-4. - С.48-52.
3. Gupta B. D. Renal Failure in Asphyxiated Neonates / B. D. Gupta, P. Sharma, J. Bagla, M. Parakh, J.P. Soni // Indian Pediatrics. - 2005. - Vol. 42. - P. 928-934.
4. Aggarwal A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / Aggarwal A., Kumar P., Chowdhary G., Majumdar S., Narang A. // J. Trop. Pediatr. - 2005. - Vol. 51. - P. 295-299.
5. Hankins G. D. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy / G. D. Hankins, S. Koen, A.F. Gei et al. // Obstet. Gynecol. - 2002. - Vol. 99. - P.688-691.
6. Папаян А. В. Неонатальная нефрология / А. В. Папаян, И. С.Стяжкина. - Спб.: Питер, 2002. - 448 с.
7. Панова Л. Д. Патология органов мочевой системы у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (перинатальные факторы риска, клинико-физиологическая характеристика, диагностика, лечение, профилактика): автореферат дис.... доктора медицинских наук: 14.01.08 - педиатрия / Л. Д. Панова; Башкирский государственный медицинский университет. - Уфа, 2010. - 46 с.
8. Нарушения функций почек у новорожденных, перенесших гипоксию : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. М. Козлова. - Нижегородская государственная медицинская академия. - Н. Новг., 2003. - 20 с.
9. Shah P. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene, M. Perlman // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. - 2004. - Vol. 89. - P. 152-155.
10. Стан ендотелійзалежних чинників та їх корекція під впливом метаболічної терапії у новонароджених з гіпоксичним пошкодженням міокарда : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.10 / В. А. Філімоненкова; Крим. держ. мед. ун-т ім. С. І. Георгієвського. - Сімф., 2005. - 20 с.
11. Метаболічна терапія поліорганних уражень гіпоксично-ішемічного генезу у дітей раннього віку: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.10 / Н. В. Домбровська; Одес. держ. мед. ун-т. - О., 2006. - 19 с.
12. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию: автореферат дис.... кандидата медицинских наук: 14.00.09; 14.00.06 / С. В. Барановская; Сибирский государственный медицинский университет (Томск), НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (Томск). - Томск, 2007. - 22 с.
13. Факторы риска и профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких: автореферат дис.... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / М. А. Соколовская; Сибирский государственный медицинский университет (Томск). - Томск, 2008. - 21 с.
14. Куликова Н. Ю. Клинические проявления тяжелой ишемической нефропатии доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии / Н. Ю. Куликова, Т. В. Чаша, Н. В. Сахарова // Материалы III ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины и VI съезда РАСПМ «Современная перинатология: организация, технологии и качество», Москва 29-30 сентября 2008 г. // Вопросы практической педиатрии. - 2008. - Т. 3, №5. - С.31.
15. Andreoli S.P. Acute renal failure in the newborn / S.P. Andreoli // Semin. Perinatol. - 2004. - № 8. - P. 112-123.

16. Ишемическая нефропатия у новорожденных, клиничко – лабораторная характеристика, прогнозирование и ранняя диагностика / Куликова Н. Ю., Чаша Т. В., Можяева А. Н., Кузьменко Г. Н., Ситникова О. Г. // Здоровье ребенка. – 2010. – №2(23).– С. 104-107.
17. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. для практикующих врачей / [В. И. Кулаков, В. Н. Серов, П. Р. Абакарова и др.]; под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М.: Литтерра, 2005. – 1151 с.
18. Lo L. J. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. / L. J. Lo, A. S. Go, G. M. Chertow et al. // Kidney Int. – 2009. – Vol. 76(8). – P. 893 -899.
19. Askenazi D.J. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 265-274.

*Надійшла до редакції 6 липня 2011 р.*