

УДК 616.61:615.15-076+616-001.8]-053.31

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ЦИТОКІНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК НА ТЛІ АСФІКСІЇ

*Лобода А. М. *, Маркевич В. Е.
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007
(отримано 19.11.2013, опубліковано 15.12.2013)*

У статті вивчені особливості балансу про- і протизапальних цитокінів у доношених дітей, які мають порушення функції нирок на тлі асфіксії при народженні. Обстежено 252 доношених новонароджених із ознаками ушкодження нирок: 102 дитини, які перенесли тяжку асфіксію, та 150 дітей із помірною асфіксією. Рівень інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин α та інтерлейкіну-10 в сироватці крові визначали на 1–2-гу, 7–8-му та 25–30-ту добу життя методом твердофазового імуноферментного аналізу.

Інтерлейкін-6 є найбільш інформативним цитокіном, його рівень підвищується з перших днів життя за наявності порушення функції нирок та залежить від ступеня тяжкості асфіксії. За допомогою визначення вмісту інтерлейкіну -1 β у сироватці крові можна ретроспективно наприкінці неонатального періоду оцінити тяжкість перенесеної асфіксії у новонароджених. Сироватковий рівень інтерлейкіну-10 тісно корелює з рівнем прозапальних цитокінів у перші дні життя в обстежених дітей із порушенням функції нирок унаслідок асфіксії. Характер зв'язку залежить від переважання регуляторних чи супресивних процесів.

Ключові слова: асфіксія, нирки, новонароджений, інтерлейкін, сироватка.

* fafik1313@rambler.ru

Вступ

Імунна система разом з нервовою та ендокринною відповідає за адаптацію дитини до умов позаутробного життя, виконує інтеграційні функції, підтримує гомеостаз організму новонародженого [1].

Стан імунної системи при народженні дитини обумовлений тонким балансом різноспрямованих процесів: підтримкою імунологічної толерантності, що перешкоджає розвитку імунного конфлікту між матір'ю і плодом, та становленням адекватної імунної відповіді, необхідної для захисту організму малюка від різних екзогенних антигенів, формування імунологічних реакцій [2].

Одним із чинників, що забезпечують оптимальне функціонування імунної системи, є баланс про- та протизапальних цитокінів. Після народження у відповідь на надлишкову антигенну стимуляцію відбувається активація прозапальних медіаторів із подальшим включенням протизапальних механізмів, що пригнічують запалення [3].

Порушення вмісту і балансу про- і протизапальних цитокінів відіграють роль у

патогенезі не тільки антиген-опосередкованих реакцій, але і постгіпоксичних ускладнень у новонароджених, що свідчить про універсальність імунних механізмів [4]. З'ясовано, що у новонароджених, які перенесли асфіксію, вміст інтерлейкіну -1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактора некрозу пухлин α (ФНП α), γ -інтерферону прямо корелює із тяжкістю ушкодження ЦНС [5; 6]. Гіпоксія викликає суттєве зростання мРНК, яка відповідає за синтез прозапальних ІЛ-1 β , ФНП α та протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), вже через 3 години після дії патологічного чинника [7].

У разі асфіксії уражається не лише ЦНС, до патологічного процесу досить часто залучаються й інші органи (нирки, серце тощо). Ішемія стимулює проксимальні ниркові каналці до збільшення продукції прозапальних цитокінів [8]. Надмірний рівень останніх може посилювати розвиток ураження нирок і затримувати відновлення. Крім того, потрапляння ниркових цитокінів у системний кровообіг здатне збільшувати їх загальний вміст

у сироватці новонароджених із асфіксією за рахунок потрапляння цих сполук з інших органів (серця, легень і головного мозку). Це досить небезпечно, оскільки потенційно може сприяти розвитку поліорганної недостатності [9]. Високий рівень цитокінів підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра, що може викликати або поглиблювати набряк мозку [10].

Дослідження закономірностей становлення імунної системи після народження дитини надзвичайно важливе, оскільки вони є підґрунтям для її нормального функціонування в подальшому. Перинатальна імунологія поєднує низку аспектів ембріології, фізіології, акушерства, інфекційної патології тощо, формуючи такі напрямки наукового пошуку, як вивчення механізмів імуносупресії, імунологічної толерантності та пам'яті, вплив гіпоксії на імунну систему та ін.

Метою роботи є вивчення особливостей балансу про- і протизапальних цитокінів у доношених новонароджених, які мають порушення функції нирок на фоні асфіксії при народженні. Дослідження питання дозволить удосконалити діагностику зазначеної патології, прогнозувати перебіг та розвиток ускладнень у неонатальному періоді.

Матеріали і методи

Обстежено 252 доношених новонароджених із гестаційним віком 38–41 тиж. і ознаками ушкодження нирок. Немовлят розділили на 2 групи: 1-ша – 102 дитини, які перенесли тяжку асфіксію, 2-га – 150 дітей із помірною асфіксією. Групу порівняння становили 20 немовлят, що не мали асфіксії при народженні. В дослідження були включені діти, які упродовж 2008–2011 рр. перебували у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених Сумського обласного перинатального центру, Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, відділенні патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні.

Кров забирали на 1–2-гу добу життя, наприкінці раннього неонатального періоду (7–8-ма доба життя) та в кінці першого місяця життя (25–30 доба).

Дослідження було схвалено комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету та відповідає принципам, позначеним у Гельсінській декларації (Br. Med.J., 1964; р. 177), із подальшими доповненнями.

Порушення функції нирок діагностували за умови підвищення рівня креатиніну крові більше 89 мкмоль/л, сечовини крові більше 8 ммоль/л, показника діурезу менше 1 мл/кг/год [11]. Діагноз помірної та тяжкої асфіксії встановлювали згідно із „Протоколом з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим” (Наказ МОЗ України від 08.06.2007 № 312).

Рівень інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, ФНП α та інтерлейкіну-10 у сироватці крові визначали на 1–2-гу, 7–8-му та 25–30-ту доби життя методом твердофазового імуноферментного аналізу на апараті „Stat Fax 303 Plus” (США). Використовували набори реактивів „ІФА-інтерлейкін-1 β ”, „ІФА-інтерлейкін-6” виробництва „УкрмедДон” (Україна) та „ІФА-ФНО”, „ІФА-інтерлейкін-10” виробництва „НВО ІмуноТех” (Росія).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft, США). Оскільки отримані дані не відповідали нормальному закону розподілу, застосовували непараметричні методи статистики, а саме двовибірковий критерій Уїлксона. Для перевірки зв'язку між перемінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Прогностичне значення вмісту інтерлейкінів у сироватці оцінювали за допомогою методу множинної регресії. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Вміст ІЛ-1 β у новонароджених дітей групи порівняння перебував у межах фізіологічних коливань показника (2,17–21,8 пг/мл) [1; 12]. Упродовж неонатального періоду рівень ІЛ-1 β у здорових дітей був сталим. Необхідно зазначити, що у 25, 30 та 45 % новонароджених групи порівняння на 1–2-гу, 7–8-му та 20–30-ту доби життя відповідно цитокін у крові не визначався.

У новонароджених, що мали порушення функції нирок, незалежно від ступеня тяжкості асфіксії відзначали підвищення рівня ІЛ-1 β у сироватці крові на 1–2-гу добу життя в 2,5 рази ($p < 0,05$).

На 7–8-му добу життя у новонароджених, що мали порушення функції нирок на тлі помірної асфіксії, вміст ІЛ-1 β у сироватці досягав максимального рівня. Він був достовірно вищим за відповідний показник на 1–2-гу добу життя та перевищував ($p < 0,05$) рівень у групі порівняння. Новонароджені з

порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії у цей термін мали найвищий рівень ІЛ-1 β у сироватці крові. Він у 1,5 раза перевищував концентрацію у дітей з помірною асфіксією ($p < 0,05$), у 3,3 раза – вміст на 1–2-гу добу життя ($p < 0,05$) та майже у 8 разів показник у групі порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка вмісту інтерлейкіну-1 β у сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 102	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 150	Група порівняння, n = 20
1–2-га доба життя	29,65 \pm 4,68 ДІ 20,25 – 39,05 р	27,27 \pm 2,32 ДІ 22,60 – 31,94 р	11,33 \pm 2,27 ДІ 6,58 – 16,08
7–8-ма доба життя	96,36 \pm 6,17 ДІ 83,96 – 108,76 р, р ₁ , р ₂	62,18 \pm 2,58 ДІ 57,01 – 67,36 р, р ₂	12,13 \pm 2,69 ДІ 6,49 – 17,78
25–30-та доба життя	66,66 \pm 5,21 ДІ 56,19 – 77,13 р, р ₁ , р ₂ , р ₃	49,09 \pm 3,23 ДІ 42,59 – 55,59 р, р ₂ , р ₃	9,09 \pm 2,47 ДІ 3,93 – 14,26

Примітка: р – достовірність показників стосовно групи порівняння; р₁ – достовірність показників стосовно новонароджених із помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників щодо 1–2-ї доби життя; р₃ – достовірність показників щодо 7–8-ї доби життя

Наприкінці неонатального періоду відбувалося достовірне зниження рівня ІЛ-1 β у сироватці крові в обох групах обстежених дітей, але все ж його вміст у 5–6 разів перевищував показник у групі порівняння. Треба зазначити, що різниця між групами дітей з асфіксією за рівнем ІЛ-1 β зберігалася і на 25–30-ту добу життя – концентрація його була статистично вищою у немовлят із порушенням функції нирок унаслідок тяжкої асфіксії.

Таким чином, підвищення рівня ІЛ-1 β у дітей з асфіксією в перші дні після народження є універсальною реакцією на кисневу недостатність. У подальшому показник відрізняється в групах дітей, що мали порушення функції нирок унаслідок асфіксії різного ступеня. Отже, за допомогою визначення вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові можна ретроспективно наприкінці неонатального періоду оцінити тяжкість перенесеної асфіксії.

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові здорових людей коливається в межах 10–15 пг/мл [12]. У новонароджених групи порівняння упродовж усього першого місяця життя вміст зазначеного цитокіну знаходився у зазначеному коридорі.

При цьому нульових значень показника у здорових дітей зафіксовано не було. Максимальний рівень ІЛ-6 спостерігався на 7–8-му добу життя, після чого достовірно знижувався до кінця неонатального періоду.

Таблиця 2

Динаміка вмісту інтерлейкіну-6 в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1–2-га доба життя	61,23 \pm 6,39 ДІ 48,38 – 74,08 р, р ₁	40,95 \pm 3,09 ДІ 34,74 – 47,16 р	10,21 \pm 1,84 ДІ 6,37 – 14,06
7–8-ма доба життя	57,29 \pm 5,72 ДІ 45,79 – 68,78 р, р ₁	21,03 \pm 1,61 ДІ 17,79 – 24,26 р, р ₂	12,17 \pm 1,22 ДІ 9,63 – 14,72
25–30-та доба життя	33,96 \pm 3,99 ДІ 25,94 – 41,98 р, р ₁ , р ₂ , р ₃	16,28 \pm 1,32 ДІ 13,63 – 18,93 р, р ₂ , р ₃	8,15 \pm 1,19 ДІ 5,67 – 10,64 р ₃

Примітка: р – достовірність показників стосовно групи порівняння; р₁ – достовірність показників стосовно новонароджених з помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників стосовно 1–2-ї доби життя; р₃ – достовірність показників стосовно 7–8-ї доби життя

Найвищі концентрації ІЛ-6 у сироватці крові у новонароджених із порушенням функції нирок спостерігали на 1–2-гу добу життя. Його вміст більше ніж у 4 та 6 разів при помірній та тяжкій асфіксії відповідно перевищував показник дітей у групі порівняння. При цьому вже з перших днів життя рівень ІЛ-6 у сироватці новонароджених, що мали ниркову дисфункцію на тлі тяжкої асфіксії, був достовірно вищим від вмісту у немовлят із помірною асфіксією. Зазначена статистична різниця між групами дітей з асфіксією та порушенням функції нирок зберігалася упродовж усього першого місяця життя.

На 7–8-му добу життя у немовлят, що мали порушення функції нирок на тлі помірної асфіксії, вміст ІЛ-6 у сироватці достовірно знизився майже вдвічі. На противагу цьому у новонароджених іншої групи вміст цитокіну залишався високим. Отже, тяжка асфіксія викликає більш тривалу стимуляцію продукції ІЛ-6, його рівень був стабільно високим упродовж усього раннього неонатального періоду.

У подальшому до кінця першого місяця життя в усіх обстежених дітей вміст ІЛ-6 у сироватці знижувався. Але найбільш високим він зберігався у немовлят із порушенням функції нирок унаслідок тяжкої асфіксії, перевищуючи рівень у здорових дітей більш ніж у 4 рази. Вміст біосполуки у новонароджених із помірною асфіксією та порушенням функції нирок був достовірно нижчим, ніж у попередній групі, але в 2 рази перевищував показник групи порівняння.

Таким чином, ІЛ-6 у сироватці у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії зростає до максимуму досить рано – вже на 1–2-гу добу життя (на відміну від ІЛ-1 β). Крім того, його вміст залежить від тяжкості перенесеної асфіксії – немовлята з нефропатією, що перенесли тяжку асфіксію, упродовж усього першого місяця життя мали достовірно вищу концентрацію інтерлейкіну в сироватці крові.

Таблиця 3

Динаміка вмісту фактора некрозу пухлин α у сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1–2-га доба життя	13,19 \pm 0,63 ДІ 11,92 – 14,46 р, р ₁	9,87 \pm 0,68 ДІ 8,50 – 11,24 р	2,16 \pm 0,32 ДІ 1,48 – 2,84
7–8-ма доба життя	8,81 \pm 0,82 ДІ 7,17 – 10,45 р, р ₂	6,84 \pm 0,68 ДІ 5,48 – 8,20 р, р ₂	2,64 \pm 0,31 ДІ 1,99 – 3,29
25–30-та доба життя	5,59 \pm 0,53 ДІ 4,52 – 6,65 р, р ₂ , р ₃	4,14 \pm 0,47 ДІ 3,19 – 5,09 р, р ₂ , р ₃	1,69 \pm 0,41 ДІ 0,83 – 2,55

Примітка: р – достовірність показників стосовно групи порівняння; р₁ – достовірність показників стосовно новонароджених із помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників стосовно 1–2-ї доби життя; р₃ – достовірність показників стосовно 7–8-ї доби життя

У новонароджених групи порівняння вміст ФНПа у сироватці перебував у фізіологічних межах (0–6 пг/мл) [12; 13] упродовж усього періоду спостереження. Як правило, ФНПа визначається в сироватці лише у 50 % здорових осіб [6; 12], але у нашому дослідженні він був виявлений у всіх обстежених здорових новонароджених, що може бути пояснено індукцією продукції цитокіну внаслідок пологового стресу. Упродовж неонатального періоду рівень ФНПа у здорових новонароджених суттєво не змінювався.

На 1–2-гу добу життя у новонароджених із порушенням функції нирок унаслідок асфіксії відбувалося достовірно зростання вмісту ФНПа у сироватці крові. Але термін концентрація цитокіну сягала найвищих значень. Все ж у новонароджених, що перенесли тяжку асфіксію і мали порушення ниркової функції, його рівень на 25 % ($p < 0,001$) перевищував відповідний показник у разі помірної асфіксії.

У динаміці в обох групах немовлят із порушенням функції нирок унаслідок асфіксії спостерігали достовірно зниження вмісту ФНПа: спочатку на 30 % до кінця 1-го тижня життя, потім ще на 36–39 % до кінця першого місяця життя. При цьому суттєвих відмінностей за рівнем ФНПа між зазначеними групами дітей не зафіксовано, але він перевищував значення у дітей групи порівняння навіть наприкінці неонатального періоду.

Отже, сироватковий вміст ФНПа у новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії зростає досить рано (на 1–2-гу добу життя) і в цей термін є специфічним (відрізняється залежно від тяжкості перенесеної асфіксії). У подальшому специфічність біосполуки втрачається, а концентрація в сироватці прогресивно зменшується.

Таблиця 4

Динаміка вмісту інтерлейкіну-10 у сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1–2-га доба життя	13,18 \pm 1,03 ДІ 11,11 – 15,25 р	11,36 \pm 0,54 ДІ 10,27 – 12,45 р	1,42 \pm 0,29 ДІ 0,81 – 2,01
7–8-ма доба життя	16,34 \pm 0,96 ДІ 14,40 – 18,28 р, р ₁ , р ₂	11,03 \pm 0,64 ДІ 9,74 – 12,32 р	1,45 \pm 0,37 ДІ 0,67 – 2,23
25–30-та доба життя	3,94 \pm 0,26 ДІ 3,41 – 4,47 р, р ₂ , р ₃	3,62 \pm 0,27 ДІ 3,08 – 4,16 р, р ₂ , р ₃	1,19 \pm 0,26 ДІ 0,65 – 1,74

Примітка: р – достовірність показників стосовно групи порівняння; р₁ – достовірність показників стосовно новонароджених з помірною асфіксією; р₂ – достовірність показників стосовно 1–2-ї доби життя; р₃ – достовірність показників стосовно 7–8-ї доби життя

Інтерлейкін 10 (ІЛ-10) – протизапальний цитокін, який продукується Т-клітинами (Th2) і може розглядатися як антагоніст ряду інших цитокінів. Він пригнічує продукцію інтерферону, проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує

секрецію активованими моноцитами ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП α [14].

У здорових новонароджених рівень сироваткового ІЛ-10 був невисоким і сталим упродовж усього неонатального періоду.

У новонароджених із ураженням нирок унаслідок асфіксії на 1–2-гу добу життя спостерігається майже 10-кратне підвищення рівня ІЛ-10 у сироватці. Це може бути відповіддю на суттєве збільшення сироваткового вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α). Можливо, у цей проміжок часу стимуляція продукції ІЛ-10 пов'язана з високим вмістом ФНП α , оскільки відомо, що синтез ІЛ-10 збільшується через 24–48 год після такої стимуляції [14; 15].

У ранньому неонатальному періоді рівень ІЛ-10 у новонароджених із нирковою дисфункцією на тлі помірної асфіксії залишався сталим. У той самий час він достовірно зростав у дітей, що перенесли тяжку асфіксію і мали порушення функції нирок. Збереження високого рівня ІЛ-10 або навіть його подальше збільшення обумовлені зростанням вмісту прозапальних цитокінів у сироватці (особливо ІЛ-1 β).

До кінця першого місяця життя вміст протизапального цитокіну достовірно знижувався у всіх обстежених дітей, але все ще втричі перевищував відповідний показник у здорових новонароджених.

Таким чином, високі рівні ІЛ-10, з одного боку, пов'язані з високим рівнем прозапальних цитокінів, а з іншого – можуть мати імуносупресивний вплив.

Для з'ясування взаємовідношень між про- та протизапальними цитокінами проведений кореляційний аналіз.

Для здорових новонароджених властива наявність слабого негативного зв'язку між ІЛ-10 та прозапальними цитокінами упродовж раннього неонатального періоду. Можливо, це є компенсаторною реакцією на підвищення рівня прозапальних цитокінів унаслідок пологового стресу. Наприкінці першого місяця життя зберігається слабка негативна кореляція стосовно ІЛ-1 β , який є одним з основних регуляторів імунної відповіді. У той самий час кореляція стосовно ІЛ-6 та ФНП α змінюється на позитивну, хоча і не досягає статистичних величин. Таким чином, зазначений комплекс

імунологічних змін є проявом стресу у новонароджених у разі фізіологічних пологів.

У новонароджених, які мали порушення функції нирок унаслідок помірної асфіксії, спостерігали наявність статистичної негативної кореляції на 1–2-гу добу життя між ІЛ-10 та ІЛ-1 β , ІЛ-6. Щодо ФНП α зв'язок був слабким і не достовірним. Високі рівні ІЛ-10 у цей термін необхідні для обмеження надмірної продукції прозапальних цитокінів, що спричинена асфіксією при народженні. Можливо, даний механізм є не досить ефективними або швидко виснажується, що призводить до зміни характеру кореляції. Починаючи з раннього неонатального періоду, вона стає позитивною для всіх прозапальних цитокінів, але не досягає достовірної сили.

Таблиця 5

Коефіцієнт кореляції Спірмена, розрахований для рівня ІЛ-10 та прозапальних цитокінів у сироватці крові в динаміці неонатального періоду

		Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені із порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1–2-га доба життя	ІЛ-1 β	0,485*	-0,526*	-0,084
	ІЛ-6	0,459*	-0,515*	-0,253
	ФНП α	-0,614*	-0,207	-0,122
7–8-ма доба життя	ІЛ-1 β	0,206	0,089	-0,074
	ІЛ-6	0,499*	0,225	-0,336
	ФНП α	-0,011	0,422	-0,052
25–30-та доба життя	ІЛ-1 β	0,381	0,024	-0,254
	ІЛ-6	0,165	0,045	0,343
	ФНП α	0,265	0,181	0,266

* Достовірність показника кореляції ($p < 0,05$)

У дітей, що перенесли тяжку асфіксію та мали ниркову дисфункцію, відзначали статистичну позитивну кореляцію щодо ІЛ-1 β та ІЛ-6, зв'язок між ІЛ-10 та ФНП α був достовірним, негативним, помірної сили. В динаміці першого місяця життя зберігався позитивний тип зв'язку стосовно ІЛ-10 та ІЛ-1 β , ІЛ-6, але поступово втрачалася достовірність. Кореляція між ІЛ-10 та ФНП α наприкінці раннього неонатального періоду ще була негативною, але слабкою, в подальшому її характер змінювався на позитивний.

Крім того, проведено аналіз прогностичної значущості раннього визначення вмісту інтерлейкінів у сироватці крові та їх вплив на рівень основних показників, що відображають порушення функції нирок (сироватковий вміст

цистатину С, креатиніну, сечовини та діурез) [11; 16], на 1–2-гу добу життя у новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії. Використовували метод множинної регресії, яка дозволяє проаналізувати зв'язок між кількома незалежними чинниками (так званими регресорами або предикторами) і залежною змінною. Як незалежні предиктори використовувалися рівні інтерлейкінів у сироватці: X1, X2, X3, X4 – вміст ФНПа, ІЛ-6, ІЛ-1 β та ІЛ-10 відповідно. Визначали вплив на залежну змінну (Y) (сироватковий вміст

цистатину С, креатиніну, сечовини та діурез) вищезазначених регресорів.

У таблиці 6 наведені описова статистика змінних X1 – X4 та їх характеристика.

При аналізі впливу на сироватковий вміст цистатину С значення коефіцієнтів парціальної кореляції для ФНПа, ІЛ-6 та ІЛ-10 були статистично достовірними, що свідчить про допустимий рівень взаємодії незалежних змінних між собою. За показником стандартизованого регресійного коефіцієнта (β) найбільш значущими предикторами в порядку зменшення впливу були X2 \rightarrow X1 \rightarrow X4.

Таблиця 6

Характеристика обраних для аналізу предикторів

	Змінні	β	Стандартна помилка β	B	Стандартна помилка B	t	p	Парціальна кореляція
Цистатин С	X1	0,466	0,088	53,85	10,160	5,3006	0,003	0,756 *
	X2	0,571	0,092	6,86	1,101	6,2302	0,004	0,806 *
	X3	0,119	0,095	1,55	1,234	1,2523	0,224	0,264
	X4	-0,282	0,088	-24,64	7,718	-3,1921	0,004	-0,572 *
Діурез	X1	-	0,100	-0,053	0,007	-7,356	0,0003	-0,849 *
	X2	-0,557	0,104	-0,004	0,001	-5,335	0,0004	-0,756 *
	X3	-0,100	0,108	-0,0008	0,0009	-0,922	0,3669	-0,197
	X4	-0,126	0,101	-0,007	0,0055	-1,256	0,2230	-0,264
Креатинін	X1	0,539	0,167	2,670	0,829	3,219	0,0041	0,575*
	X2	-0,075	0,174	-0,038	0,090	-0,427	0,6734	-0,093
	X3	-0,033	0,181	-0,018	0,101	-0,182	0,8574	-0,039
	X4	0,639	0,168	2,392	0,630	3,798	0,0011	0,638*
Сечовина	X1	0,303	0,117	0,297	0,115	2,588	0,017	0,492
	X2	0,719	0,122	0,073	0,012	5,901	0,000	0,789*
	X3	0,129	0,127	0,014	0,014	1,019	0,320	0,217
	X4	-0,089	0,118	-0,066	0,087	-0,753	0,460	-0,162

* Достовірність показника парціальної кореляції ($p < 0,05$)

Коефіцієнти парціальної кореляції між показником діурезу та ФНПа, ІЛ-6 були достовірними. Стосовно діурезу за показником регресійного коефіцієнта найбільш значущими предикторами в порядку зменшення впливу були X1 \rightarrow X2.

Стосовно впливу незалежних регресорів на сироватковий вміст креатиніну, то достовірність відзначали лише для ФНПа та ІЛ-10. При цьому найбільш значущими факторами в порядку зменшення впливу були X4 \rightarrow X1.

На вміст сечовини в сироватці крові у новонароджених із порушенням функції нирок унаслідок асфіксії значущо впливає лише сироватковий вміст ІЛ-6.

Таким чином, найбільш сталими предикторами порушення функції нирок у новонароджених із асфіксією є 2 показники – сироватковий вміст ІЛ-6 та ФНПа, які поєднано впливають на сироватковий цистатин С та

діурез є одними з основних факторів щодо вмісту креатиніну та сечовини в сироватці.

Російські дослідники [3] виявили збільшення концентрації ФНПа, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 в сироватці і запропонували їх визначення як ранніх ознак гіпоксичних змін в організмі новонародженої дитини. Але діагностичне значення прозапальних цитокінів відрізняється. Результати наших досліджень свідчать, що найбільш інформативною сполукою є ІЛ-6, рівень якого підвищується з перших днів життя за наявності порушення функції нирок у результаті асфіксії. Крім того, вміст цього цитокіну дозволяє диференціювати тяжкість перенесеної асфіксії та прогнозувати зміни основних показників, що відображають ниркову дисфункцію (цистатин С, діурез).

Оскільки рівень ІЛ-1 β починає суттєво зростати лише наприкінці раннього неонатального періоду, його краще

застосовувати для ретроспективної оцінки тяжкості перенесеної асфіксії [15]. На користь цього твердження свідчить і факт відсутності раннього впливу ІЛ-1 β на показники ниркової дисфункції.

Навпаки, вміст ФНПа саме в перші дні життя відрізняється залежно від тяжкості асфіксії, а також найбільш суттєво впливає на показник діурезу та є другим за значущістю фактором стосовно сироваткового цистатину С та креатиніну.

Концентрація протизапального ІЛ-10 упродовж неонатального періоду відображає ступінь напруження регуляторних процесів у немовлят з асфіксією. Така думка підтверджується як експериментальними даними, згідно з якими рівень ІЛ-10 значно зростає у щурів з асфіксією через 2 години після народження [17], так і клінічними дослідженнями [18].

Висновки

1. ІЛ-6 є найбільш інформативним цитокіном, його рівень підвищується з перших днів життя за наявності порушення функції нирок і залежить від ступеня тяжкості асфіксії. Сироватковий вміст ФНПа у новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії зростає вже на 1–2-гу добу життя, тому його доцільно використовувати для ранньої діагностики.
2. За допомогою визначення вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові можна ретроспективно в кінці неонатального періоду оцінити тяжкість перенесеної асфіксії у новонароджених.
3. Сироватковий рівень ІЛ-10 тісно корелює з рівнем прозапальних цитокінів у перші дні життя у обстежених дітей із порушенням функції нирок унаслідок асфіксії. Характер зв'язку залежить від переважання регуляторних чи супресивних процесів.
4. Найбільш сталими предикторами порушення функції нирок у новонароджених з асфіксією є сироватковий ІЛ-6 та ФНПа. Їх вміст суттєво пов'язаний із рівнем цистатину С та діурезом.

Перспективи подальших досліджень

Оскільки прозапальним цитокінам властивий вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, синтез антидіуретичного гормону, перспективним є дослідження взаємозв'язку зазначених цитокінів

із рівнем кортизолу у новонароджених, що мали ураження нирок унаслідок асфіксії.

Список літератури

1. Лебедева О. В. Цитокины как предикторы перинатальных осложнений у глубоко-недоношенных новорожденных / О. В. Лебедева // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 9–13.
2. Струнин О. В. Цитокиновый профиль при коррекции врожденных вад сердца в условиях экстракорпоральной перфузии у детей до року життя / О. В. Струнин, С. В. Сеников, Л. Г. Князьков [та ін.] // Анестезіологія, реаніматологія та перфузіологія. – 2005. – № 1. – С. 49–52.
3. Александрова Ю. Н. Цитокины ІЛ-1 α , ІЛ-2, ІЛ-6, ФНО- α у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксическим поражением ЦНС и менингитом: автореферат дис. канд. мед. наук: 14.01.08 / Ю. Н. Александрова; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2011. – 32 с.
4. Ємець І. М. Цитокиновий статус при складних вадах серця у новонароджених / І. М. Ємець, Г. М. Воробйова, Н. М. Руденко [та ін.] // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – 2010. – Вип. 18. – С. 84–92.
5. Schmitz T. Interleukin-1beta, interleukin-18, and interferon-gamma expression in the cerebrospinal fluid of premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus--markers of white matter damage? / T. Schmitz, A. Heep, F. Groenendaal [et al.] // Pediatr. Res. – 2007. – Vol. 61. – P. 722–726.
6. Aly H. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / H. Aly, M. T. Khashaba, M. El-Ayouty [et al.] // Brain Dev. – 2006. – Vol. 28. – P. 178–182.
7. Nijboer C. Protecting the newborn brain: molecular mechanisms & therapeutic targets. – Rotterdam, 2008. – P. 247.
8. Donnahoo K. K. Early renal ischemia with and without reperfusion activates NF- κ B and increases TNF- α bioactivity in the kidney / K. K. Donnahoo, D. R. Meldrum, R. Shenkar [et al.] // J. Urol. – 2000. – Vol. 163, № 4. – P. 1328–1332.
9. Ko G. J. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient / G. J. Ko, H. Rabb, H. T. Hassoun //

- Blood Purif. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 75–83.
10. Liu M. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain / M. Liu, Y. Liang, S. Chigurupati [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19, № 7. – P. 1360–1370.
 11. Куликова Н. Ю. Клинико-функциональная характеристика ишемической нефропатии у доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии (механизмы формирования, прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика, коррекция). автореферат дис. доктора мед. наук: 14.01.08 / Н. Ю. Куликова; Ивановская гос. мед. академия. – Иваново, 2011. – 40 с.
 12. Saliba E. Inflammatory mediators and neonatal brain damage / E. Saliba, A. Henrot // Biol. Neonate. – 2001. – Vol. 79, № 3–4. – P. 224–227.
 13. Рябичева Т. Г. Новые наборы реагентов для определения интерлейкина-1β и интерлейкина-6 / Т. Г. Рябичева, Н. А. Варакин, Н. В. Тимофеева // Новости "Вектор-Бест" (информационный бюллетень). – 2007. – № 2 (44). – С. 13–15.
 14. Вашурина Т. В. Гломерулярное воспаление и интерлейкин-10 [Электронный ресурс] / Т. В. Вашурина, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2000. – № 3. Режим доступа: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=5607> – Назва з екрану.
 15. Таболин В. А. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В. А. Таболин, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева [и др.] // Int. J. of Immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – С. 112–122.
 16. Roos J. F. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. / J. F. Roos, J. Doust, S. E. Tett [et al.] // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40, № 5–6. – P. 383–391.
 17. Vlassaks E. Fetal asphyctic preconditioning modulates the acute cytokine response thereby protecting against perinatal asphyxia in neonatal rats [Электронный ресурс] / E. Vlassaks, E. Strackx, J. SH. Vles [et al.] // Journal of Neuroinflammation. – 2013. – Vol. 10:14. Режим доступа: <http://www.jneuroinflammation.com/content/10/1/14> – Назва з екрану.
 18. Okazaki K. Elevation of cytokine concentrations in asphyxiated neonates / K. Okazaki, A. Nishida, M. Kato [et al.] – Neonatology. – 2006. – Vol. 89. – P. 183–189.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИЕ АСФИКСИИ

*Лобода А. Н., Маркевич В. Э.
Сумский государственный университет,
ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007*

В статье изучены особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов у доношенных детей с нарушением функции почек вследствие асфиксии при рождении. Обследовано 252 доношенных новорожденных с признаками повреждения почек: 102 ребенка, которые перенесли тяжелую асфиксию, и 150 детей с умеренной асфиксией. Уровень интерлейкина - 1β, интерлейкина -6, фактора некроза опухоли α и интерлейкина - 10 в сыворотке крови определяли на 1–2-е, 7–8-е и 25–30-е сутки жизни методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Установлено, что интерлейкин -6 является наиболее информативным цитокином, его уровень повышается с первых дней жизни в случае нарушения функции почек и зависит от степени тяжести асфиксии. С помощью определения содержания интерлейкина - 1β в сыворотке крови можно ретроспективно в конце неонатального периода оценить тяжесть перенесенной асфиксии у новорожденных. Сывороточный уровень интерлейкина - 10 тесно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов в первые дни жизни у обследованных детей с нарушением функции почек вследствие асфиксии. Характер связи зависит от преобладания регуляторных или супрессивных процессов.

Ключевые слова: асфиксия, почки, новорожденный, интерлейкин, сыворотка.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF CYTOKINE EVALUATION IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION DUE TO ASPHYXIA AT BIRTH

Loboda A. M., Markevych V. E.

Sumy State University,

2, Rymkogo-Korsakova St., Sumy, Ukraine, 40007

The article examines the features of the balance of pro-and anti-inflammatory cytokines in full-term infants with impaired renal function due to asphyxia at birth. The study involved 252 full-term newborns with signs of kidney damage: 102 children who had severe asphyxia and 150 children with moderate asphyxia. The level of interleukin -1 β , interleukin -6, tumor necrosis factor α and interleukin -10 in serum determined by on the 1–2nd, 7–8th and 25–30th days of life by ELISA.

Interleukin-6 is the most informative cytokine; its level increased in the first days of life in case of impaired renal function and depended on the severity of asphyxia. Determination of interleukin-1 β in serum is necessary for retrospective assess severity of the asphyxia in newborns at the end of neonatal period. Serum level of interleukin-10 is closely correlated with the levels of proinflammatory cytokines in the first days of life in children with impaired renal function due to asphyxia. Character of correlation depends on the prevalence of regulatory or suppressive processes.

Key words: asphyxia, kidneys, newborn, interleukin, serum.