РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНА

Ахундова А.А.

Функциональное состояние почек у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Азербайджанский Медицинский Университет
(Азербайджан, Баку)

doi: 10.18411/gdsn-25-12-2019-07

idsp: scienceconf-25-12-2019-07

Известно, что нарушение адаптационно-гомеостатических функций фетоплацентарного комплекса может вызвать изменения внутриутробного состояния плода, его гипоксию и формирование синдрома задержки внутриутробного развития [1].

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – это системное нарушение созревания и развития всех органов и систем ребенка, поэтому постнатально ЗВУР может проявиться недостаточностью функции любого органа или системы, в том числе почек у новорожденного ребенка[2].

Как известно, новорожденные с ЗВУР, вследствие воздействия различных патологических факторов, пребывают в состоянии хронической внутриутробной гипоксии. Это означает, что фактор гипоксии воздействует на них более длительный период, и приводит к ожидаемым результатам. Согласно Manalich R. Et al., у детей с задержкой развития при рождении бывает меньшее число нефронов, что приводит к гипертрофии и гиперfiltrации резидуальных нефронов. Почка, работающая в режиме гиперfiltrации, на фоне других патологических состояний, вкуче с хронической гипоксией и асфиксией, бывает более уязвима к действию различных патологических факторов [3].

Цель исследования - изучение функционального состояния почек у новорожденных, родившихся с ЗВУР.

Материалы и методы исследования. Клинико-лабораторное обследование было проведено у 81 новорожденных. Из них 33 новорожденных были с ЗВУР, 20 доношенных новорожденных перенесших асфиксию в родах, и 28 недоношенных новорожденных, соответствующие гестационному возрасту, из группы сравнения. Обследованные новорожденные дети были разделены на 3 группы: в 1-ю группу включены -15 доношенных новорожденных с ЗВУР (МГВ), и 20 доношенных новорожденных перенесших асфиксию. У всех детей данной группы гестационный возраст составлял 37-42 недель. 2-ю группу составили 13 недоношенных новорожденных, соответствующих гестационному возрасту (СГВ) и 8 новорожденных малых для гестационного возраста (МГВ). Срок гестации в этой группе составлял 33-36 недель. И в 3-ю группу вошли новорожденные с гестационным возрастом 29-32 недели, из них 15 недоношенных новорожденных соответствующих ГВ, и 10 недоношенных новорожденных с ЗВУР(МГВ).

Для изучения функционального статуса почек у новорожденных с ЗВУР, определяли мочевую концентрацию биомаркеров повреждения почки KIM-1 и NGAL, а также Цистатин С в плазме крови для определения гломерулярной фильтрации. Пробы мочи и крови для определения данных биомаркеров были собраны двухкратно в 1-3-й и 7-10-й дни жизни. Моча собиралась с 6:00 до 9:00 утра, забор образцов крови проводился в середине данного временного промежутка времени из периферических вен в количестве 2 миллилитров.

Уровни биомаркеров определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), NGAL с использованием набора реактивов компании «RayBiotech, Inc» (США), KIM-1 – с использованием набора реактивов компании Arqutis Medical, Bio Assay Works, а Цистатин С в сыворотке крови с использованием набора реактивов «Human Cystatin C ELISA» фирмы «BioVendor» (Чехия).

Результаты и их обсуждение. При оценке состояния почек у новорожденных малых к гестационному возрасту установлено, что концентрация KIM-1 в этой подгруппе новорожденных на первые сутки жизни достоверно превышает показатель подгруппы новорожденных, соответствующих гестационному возрасту. (Таблица 1)

Таблица 1

Уровень KIM-1 в сравниваемых группах

Показатель	Группа	Групповые показатели среднее $\pm\delta$	Р	Подгруппы	Групповые показатели среднее $\pm\delta$	Р
KIM-1, 1-3 сутки	1-ая, n=35	1,12 $\pm$ 0,135	* <0,001	СГВ, n=20	1,06 $\pm$ 0,20	* - 0,89
				МГВ, n=15	1,19 $\pm$ 0,14	
	2-ая, n=21	1,015 $\pm$ 0,113	^0,653	СГВ, n=13	0,80 $\pm$ 0,11	^ - 0,2
				МГВ, n=8	1,32 $\pm$ 0,22	
	3-ья, n=25	0,837 $\pm$ 0,125	¶<0,001	СГВ, n=15	0,70 $\pm$ 0,11	¶ - 0,82
				МГВ, n=10	1,10 $\pm$ 0,29	
KIM-1, 7-10 сутки	1-ая, n=35	1,38 $\pm$ 0,12	*-0,02	СГВ, n=20	0,70 $\pm$ 0,076	* <0,001
				МГВ, n=15	1,97 $\pm$ 0,146	
	2-ая, n=21	0,97 $\pm$ 0,11	^ -0,26	СГВ, n=13	0,84 $\pm$ 0,17	^ - 0,729
				МГВ, n=8	1,11 $\pm$ 0,125	
	3-ья, n=25	0,63 $\pm$ 0,09	¶<0,001	СГВ, n=15	0,56 $\pm$ 0,08	¶ - 0,906
				МГВ, n=10	0,88 $\pm$ 0,22	

СГВ- соответствующие гестационному возрасту, МГВ- малые для гестационного возраста

*-достоверность разницы между подгруппами 1-ой группы

^ -достоверность разницы между подгруппами 2-ой группы

¶-достоверность разницы между подгруппами 3-ей группы

В динамике уровень этого маркера у СГВ новорожденных резко уменьшается, в то время как у новорожденных малых к гестационному возрасту остается на высоких цифрах, статистически значимо, превышая значения СГВ подгруппы. Полученные нами данные совпадают с результатами М. Комиановски и соавторов, демонстрирующих высокие значения KIM-1 в группе доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития [4]

Во 2-ой и 3-ей группе уровень этого маркера в МГВ подгруппе, несмотря на некоторое снижение в динамике раннего неонатального периода достоверно превышает таковой в СГВ подгруппе, как при 1-ом, так и при 2-ом измерении.

Анализ значений NGAL в моче свидетельствует в пользу более тяжелого поражения почек в группе глубоконедошенных детей, имеющих наиболее высокие значения NGAL на 7-10 сутки жизни. Мочевая концентрация этого маркера у доношенных новорожденных к концу 1-ой недели жизни несколько ниже значений недоношенных детей, без достоверного характера этой разницы (Таблица 2).

Таблица 2

Уровень uNGAL в сравниваемых группах

Показатель	Группа	Групповые показатели среднее±δ	P	Подгруппы	Групповые показатели среднее±δ	P
uNGAL 1-3 сутки	1-ая, n=35	111,9±7,9	*- 0,96	СГВ, n=20	129,9±15,7	*-0,01
				МГВ, n=15	101,4±8,0	
	2-ая, n=21	131,9±12,0	^ – 0,96	СГВ, n=13	120,1±14,4	^–0,04
				МГВ, n=8	163,1±19,4	
	3-ья, n=25	126,2±10,8	¶ – 0,932	СГВ, n=15	109,2±15,7	¶–0,03
				МГВ, n=10	150,5±11,1	
uNGAL 7-10 сутки	1-ая, n=35	113,6±12,1	* – 0,97	СГВ, n=20	149,5±27,9	*-0,19
				МГВ, n=15	95,7±9,9	
	2-ая, n=21	127,9±14,5	^ – 0,963	СГВ, n=13	112,6±24,7	^–0,59
				МГВ, n=8	151,5±16,4	
	3-ья, n=25	145,1±10,7	¶ – 0,82	СГВ, n=15	130,4±21,8	¶–0,962
				МГВ, n=10	169,8±4,0	

СГВ- соответствующие гестационному возрасту, МГВ- малые для гестационного возраста

*-достоверность разницы между подгруппами 1-ой группы

^–достоверность разницы между подгруппами 2-ой группы

¶–достоверность разницы между подгруппами 3-ей группы

Анализ мочевой концентрации NGAL в отличие от данных тех же авторов (Monika Kamianowska et al.) показал, что данный показатель на 1-3 сутки жизни достоверно выше в подгруппе новорожденных, соответствующих гестационному возрасту в группе доношенных новорожденных, что по-видимому обусловлено зрелостью иммунной системы и адекватностью воспалительных реакции в ответ на перинатальный стресс (Таб. 2) [4]. В противоположность доношенным в обеих подгруппах недоношенных новорожденных достоверно высокие значения NGAL выявлены у новорожденных с ЗВУР. К 7-10 суткам эта разница не имеет статистическую значимость. В литературе до настоящего времени отсутствуют сведения об уровне uNGAL у недоношенных новорожденных с ЗВУР, однако существуют сведения, свидетельствующие о зависимости высокой концентрации данного маркера в моче от массы тела у новорожденных с МГВ и низкой массой тела при рождении [5].

При оценке уровня Цистатина С в зависимости от гестационного возраста достоверных различий между уровнем этого показателя в крови на 1-3 сутки жизни мы не выявили. В динамике концентрация Цистатина С в крови у доношенных новорожденных имеет некоторую тенденцию к снижению, в группах детей, родившихся преждевременно, наоборот незначительное повышение. Хотя достоверно показатели 1-3-х и 7-10-х суток внутри групп не отличались, мы выявили статистически значимое различие в отношении уровня этого показателя между доношенными и недоношенными новорожденными на 7-10 сутки жизни ($p_{1-2}=0,011$ – между 1-ой и 2-ой, $p_{1-3}=0,017$ – между 1-ой и 3-ей группой). Сведения о содержании Цистатина С, по данным различных исследователей носят неоднозначный характер. Так Li Y и соавторы также выявили зависимость плазменной концентрации данного вещества от гестационного возраста, тогда как результаты, полученные Cruzado и соавт. указывают, что повышение уровня этого маркера по мере снижения гестационного возраста не имело достоверного характера [6,7].

Таблица 3

Концентрации Цистатина С (мг/л) в моче у новорожденных с ЗВУР в зависимости от гестационного возраста в динамике неонатального периода

		Среднее	Стд. Ошибка	95% доверительный интервал для среднего		Р
				Нижняя граница	Верхняя граница	
Цистатин С 1-3 сут	СГВ, n=20	0,6550	0,015810	,62260	,68748	
	МГВ, n=15	0,6676	0,024977	,60346	,73187	*-0,999
	СГВ, n=13	0,6684	0,026494	,61158	,72522	
	МГВ, n=8	0,6522	0,037462	,53303	,77147	#-0,990
	СГВ, n=15	0,6255	0,025880	,56588	,68523	
	МГВ, n=10	0,7420	,014311	,70521	,77879	¶-0,043
Цистатин С 7-10 сут	СГВ, n=20	0,5939	0,016143	,56011	,62769	
	МГВ, n=15	0,6025	0,024698	,53901	,66599	*-1,0
	СГВ, n=13	0,6732	0,027315	,61420	,73222	
	МГВ, n=8	0,6554	0,042967	,53610	,77470	#-0,99
	СГВ, n=15	0,6300	0,023944	,56845	,69155	
	МГВ, n=10	0,7200	0,017889	,67402	,76598	¶-0,369

СГВ- соответствующие гестационному возрасту, МГВ- малые для гестационного возраста

*-достоверность разницы между подгруппами 1-ой группы

#-достоверность разницы между подгруппами 2-ой группы

¶-достоверность разницы между подгруппами 3-ей группы

При сравнении уровня Цистатина С у новорожденных в зависимости от соответствия массы тела гестационному возрасту, достоверные отличия получены только лишь между подгруппами 3-ей группы. У новорожденных с ЗВУР уровень этого маркера, отражающего функциональный статус клубочков, статистически значимо превышает аналогичный показатель новорожденных, антропометрические данные соответствуют гестационному возрасту. Учитывая, что количество клубочков пропорционально массе тела новорожденного, полученные нами результаты являются вполне логичным. Отсутствие этой закономерности в 1-ой и 2-ой группе, по-видимому, обусловлено тем, что к 33-36 неделе внутриутробного развития, процесс образования новых нефронов завершается, что сопровождается увеличением функциональной емкости и резервных возможностей почек новорожденных (таблица 3).

Таким образом, результаты наших исследований позволяют предположить, что чем более выражена внутриутробная задержка развития, тем более происходит нарушение почечной функций у этих новорожденных, и использование биомаркеров почечного поражения- KIM-1, NGAL и Цистатин С для определения функционального статуса у недоношенных новорожденных и новорожденных с ЗВУР на ранней стадии ишемической нефропатии является целесообразным и позволяет нам наладить адекватное лечение и предотвратить развитие острой почечной недостаточности.

Выводы. Почки новорожденных с задержкой внутриутробного развития демонстрируют большую уязвимость тубулярного аппарата и клубочковой фильтрации

почек по сравнению с недоношенными с массой, соответствующей гестационному возрасту, что подтверждает высокую чувствительность почек к неблагоприятным факторам антенатального периода, редуцирующим внутриутробно рост плода.

1. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights Pediatr. 2016; 10: 67–83.
2. Franco M. C. P., Oliveira V., Ponzio B., et al. Influence of Birth Weight on the Renal Development and Kidney Diseases in Adulthood: Experimental and Clinical Evidence Int J Nephrol. 2012; 2012: 608025
3. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. Kidney International. 2000;58(2):770–773.
4. Kamianowska M., et al. The Tubular Damage Markers: Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin and Kidney Injury molecule-1 in newborns with Intrauterine Growth Restriction. // Neonatology 2019; 115:169–174)
5. Cruzado B.L. et al. Serum Cystatin C level in preterm newborns in our setting.// Nefrologia. 2015;35(3):296–303
6. Li Y., Fu C., Zhou X. [et al] Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates // Pediatr Nephrol. – 2012. - №27(5). – P.851–860.

Ахундова Н.Э.

Особенности гормональных изменений у женщин с гипертиреозом и с синдромом гиперандрогении репродуктивного возраста

*Азербайджанский Медицинский Университет
(Азербайджан, Баку)*

doi: 10.18411/gdsn-25-12-2019-08

idsp: scienceconf-25-12-2019-08

Аннотация

Цель исследования – изучить особенности гормональных изменений у женщин с субклинической формой тиреотоксикоза и ГА.

Клинический материал и методы исследования: Всем больным с тиреотоксикозом и синдромом гиперандрогении (ГА) были определены показатели фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреостимулирующего (ТСГ) гормонов, пролактина (Прл), эстрадиола (E_2), эстрогена (E_1), общего тестостерона ($T_{общ}$), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), свободного трийодтиронина ($T_{3своб}$), свободного тироксина ($T_{4своб}$), глобулина связывающего полового гормона (ГСПГ), андростендиона, антимюллерового гормона.

Результаты исследования: Было установлено, что у больных с гипертиреозом и синдромом ГА отмечается существенное увеличение уровней ФСГ ($7,9 \pm 0,74$ мМЕ/мл), ЛГ ($17,2 \pm 1,31$ мМЕ/мл), ЛГ/ФСГ ($2,48 \pm 0,11$), эстрогена ($137,6 \pm 5,92$ нг/мл), 17-ОП ($1,1 \pm 0,09$ нг/мл), $T_{общ}$ ($2,86 \pm 0,24$ нг/мл), Ан ($3,7 \pm 0,17$ нг/мл), ДГЭА-С ($3,32 \pm 0,28$ пг/мл), $T_{3своб}$ ($4,46 \pm 0,14$ пг/мл), $T_{4своб}$ ($2,53 \pm 0,13$ нг/мл), а также снижение показателей ТСГ ($0,39 \pm 0,003$ мМЕ/мл), E_2 ($49,86 \pm 4$ пг/мл), ГСПГ ($49,65 \pm 1,2$ нмоль/л) ($P < 0,05$). Комплексная патогенетическая терапия включающая на первом этапе лечение гипертиреоза тирозолом 5-10 мг/сут, в течение 3 месяца с подбором индивидуальной дозы, с последующим лечением синдрома гиперандрогении с препаратами комбинированной оральной контрацепции, что позволило снизить показатели ЛГ ($9,17 \pm 0,84$ мМЕ/мл), ЛГ/ФСГ ($1,36 \pm 0,07$), эстрогена ($114,0 \pm 3,74$ нг/мл), 17-ОП ($0,78 \pm 0,03$ нг/мл), $T_{3своб}$ ($2,87 \pm 0,07$ пг/мл), $T_{4своб}$ ($1,48 \pm 0,05$ нг/мл), Ан ($2,64 \pm 0,008$ нг/мл), ДГЭА-С ($2,15 \pm 0,14$ пг/мл), $T_{общ}$ ($1,32 \pm 0,1$ нг/мл) и увеличить показатели E_2 ($69,46 \pm 2,58$ пг/мл), ГСПГ ($59,59 \pm 2,8$ нмоль/л) и ТСГ ($1,79 \pm 0,16$ мМЕ/мл).

Комплексная патогенетическая терапия восстанавливает менструальную и генеративную функции женщин с гипертиреозом и синдромом гиперандрогении.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, синдром гиперандрогении, репродуктивный период