

УДК 616.61-001-074-076:577.112.017]-053.31



БАБІНЦЕВА А.Г.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЛІПОКАЛІНУ СЕЧІ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ, ПРИ ГОСТРОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКОЮ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме. Метою роботи було встановити діагностичну та прогностичну цінність ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, при гострому пошкодженні нирок у доношених новонароджених дітей із проявами тяжкої перинатальної патології. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 новонароджених, з яких у 65 дітей спостерігалися порушення функціонального стану нирок, у 30 дітей було діагностовано гостре пошкодження нирок. Установлено високу чутливість (100 %) та специфічність (91,4 %) визначення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі при діагностиці гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених новонароджених дітей. Висока діагностична цінність даного показника підтверджена діагностичною точністю (94,7 %) та високим індексом AUROC (0,97); висока прогностична цінність — високими значеннями прогностичної цінності позитивного результату (88,0 %) та негативного результату (100,0 %). Пороговим рівнем ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, який свідчить про формування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології, встановлено значення вище 589 мкг/г креатиніну. З урахуванням високої прогностичної та діагностичної цінності авторами рекомендовано використання даного методу ідентифікації гострого пошкодження нирок у практиці відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Ключові слова: доношені новонароджені діти, гостре пошкодження нирок, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, креатинін.

Вступ

З урахуванням фатальних наслідків гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених дітей за умов тяжкої перинатальної патології, а також недостатньої високої діагностичної та прогностичної цінності класичних критеріїв ренальної дисфункції (рівня сироваткового креатиніну та погодинного діурезу) діяльність науковців усього світу спрямована на пошук нових маркерів раннього пошкодження нирок [4, 6, 9]. Бажаними характеристиками ідеального маркера є ідентифікація ниркового пошкодження на ранніх стадіях, прогнозування тяжких форм патологіч-

ного процесу, визначення локалізації (гломерулярний, тубулярний або поєднаний рівень) та диференціація типу ГПН (пре-, пост-, ренальний), а також забезпечення моніторингу ефективності терапевтичних втручань [14]. На сучасному етапі найбільш перспективними маркерами ГПН у

Адреса для листування з автором:
Бабінцева Анастасія Геннадіївна
E-mail: langust76@mail.ru

© Бабінцева А.Г., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

дорослих людей, дітей старшого віку та новонароджених є цистатин С та молекула пошкодження нирки-1 у сироватці крові, а також ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, та інтерлейкін-18 у сечі [9].

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (ліпокалін-2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), є одним поліпептидним ланцюжком, що складається з 178 амінокислотних залишків та має молекулярну масу 22 кДа. Уперше показник був ідентифікований як компонент специфічних нейтрофільних гранул. У подальшому встановлено, що він експресується багатьма тканинами, у тому числі епітеліальними клітинами проксимальних каналців нирок [2, 11, 14]. За даними сучасної літератури, підвищений синтез ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у пошкоджених тканинах, з одного боку, обумовлений, активацією процесів апоптозу, з іншого — сприяє підвищенню виживання травмованих клітинних структур. При несприятливих умовах (гіпоксія, інфекція, травма) ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, зв'язується з ферментом, що має назву «желатиназа нейтрофілів» («нейтрофільна колагеназа IV типу») або «матриксна металопротеїназа-9» (ММП-9). Даний фермент належить до родини залізовмісних протеолітичних ферментів, синтезується в більшості тканин та руйнує позаклітинний білковий матрикс. У нормі ММП-9 забезпечує контрольоване ремоделювання сполучної тканини та/або обмін сполучного тканинного матриксу. При патології ММП-9 специфічно гідролізує колаген базальних мембран, беручи участь у генералізації процесів інвазії та метастазування [2]. Крім того, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, взаємодіє з кількома іншими рецепторами та лігандами (фактор росту гепатоцитів, позаклітинні протеїнінази), які беруть участь у ряді біологічних реакцій, таких як проліферація клітин та їх диференціювання [6, 11].

На сьогодні численні клінічні дослідження та систематичні огляди демонструють, що ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, необхідно розглядати як надійний діагностичний та прогностичний біомаркер при пошкодженні нирок, у тому числі у когорті новонароджених дітей [7, 16]. Але залишаються невирішеними питання встановлення референтних значень для різних груп пацієнтів з урахуванням віку, статі, етнічної приналежності та супутньої патології, а також відсутня потужна доказова база щодо більшої ефективності даної діагностичної моделі порівняно зі стандартами клінічної практики, особливо з урахуванням економічної доцільності [11].

Мета дослідження — встановити діагностичну та прогностичну цінність ліпокаліну сечі, асоці-

йованого з желатиназою нейтрофілів, при ГПН нирок у доношених новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 критично хворих доношених новонароджених, з яких у 65 дітей спостерігалися порушення функціонального стану нирок (І група), у 30 дітей було діагностовано ГПН (ІІ група). Групу контролю для порівняння параклінічних показників становили 30 доношених умовно здорових новонароджених дітей (ІІІ група). Дослідження здійснено на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) комунальних медичних установ м. Чернівців «Міський клінічний пологовий будинок № 1» та «Міський клінічний пологовий будинок № 2» за період 2013–2015 роки. 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 Буковинського державного медичного університету.

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. Установлення тяжкості порушень соматичного та неврологічного статусів проведено з використанням шкали гострої фізіології новонароджених — Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE) [12]. Критерієм відбору до груп дослідження була максимальна оцінка за шкалою SNAPPE більше 15 балів під час перебування у ВІТН.

Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi [10] з урахуванням двох критеріїв: зростання 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.

Стан ренальних функцій оцінювали шляхом визначення у сироватці крові рівнів креатиніну та сечовини з використанням реактивів фірми ТОВ НВП «Філісіт-діагностика» (м. Дніпропетровськ). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за модифікованою формулою Шварца: $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = k \cdot d (см) / креатинін сироватки (мкмоль/л) \cdot 0,0113$, де $k = 0,45$ для доношених новонароджених [1].

Забір сечі проводився з 6:00 до 9:00 в пластикові контейнери за допомогою сечоприймачів із подальшим зберіганням при температурі +4 °С. Рівень ліпокаліну, асоційованого з же-

латиназою нейтрофілів, у сечі визначали за допомогою хемілюмінесцентного імунологічного аналізу на імунохімічному аналізаторі Architect i2000SR Abbot з використанням реагентів Abbot (Ірландія). З урахуванням добової лабільності сечової екскреції ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, проведено розрахунок співвідношення його абсолютного рівня до рівня креатиніну в сечі [8]. Одиниці вимірювання представлено в мкг/г креатиніну, граничним значенням є рівень < 85 мкг/г креатиніну. Визначення сечових рівнів креатиніну та ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, а також математичний розрахунок їх співвідношення здійснено в умовах лабораторії Gemeinschaftslabor Cottbus (Німеччина).

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

Для статистичного аналізу результатів використано програми Statistica (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). 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 кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стюдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Для визначення діагностичної та прогностичної цінності сироваткового креатиніну, ШКФ, ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve — ROC) із розрахунком таких показників: площі під ROC-кривою (area under ROC — AUROC), порогового значення показника, 95% довірчого інтервалу, а також чутливості (sensitivity — Se), специфічності (specificity — Sp), прогностичної цінності позитивного (positive predictive value — PPV) та негативного (negative predictive value — NPV) результатів, відношення правдоподібності позитивного (positive likelihood ratio — PLR) та негативного (negative likelihood ratio — NLR) результатів, поширеності (disease prevalence — Ps) та точності результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка антропометричних та гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження є репрезентативними. Так, середня маса тіла при народженні в дітей I групи становила $3353,00 \pm$

$\pm 64,03$ г; у новонароджених II групи — $3475,00 \pm \pm 123,64$ г, $p > 0,05$. Середня довжина тіла дітей становила відповідно $53,30 \pm 0,33$ см та $53,20 \pm 0,47$ см, $p > 0,05$. Хлопчики превалювали в усіх групах обстеження: відповідно 44 дитини (67,7 % випадків) та 19 дітей (70,0 % випадків).

Під час дослідження проведена оцінка ранньої постнатальної адаптації дітей груп порівняння. Наприкінці першої хвилини життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали була відмічена в 6 дітей (9,2 % випадків) I групи та в 5 дітей (16,7 % випадків) II групи, $p > 0,05$; 4–6 балів — відповідно в 35 дітей (56,0 % випадків) та у 12 дітей (40,0 % випадків), $p > 0,05$. Наприкінці п'ятої хвилини життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали була відмічена в 4 дітей (6,2 % випадків) I групи та в 5 дітей (16,7 % випадків) II групи, $p < 0,05$; 4–6 балів — відповідно в 29 дітей (44,6 % випадків) та в 7 дітей (23,3 % випадків), $p > 0,05$. Необхідно відмітити, що 23 дитини (35,3 % випадків) у I групи та 12 дітей (40,0 % випадків) II групи народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар, але їх стан значно погіршився впродовж перших годин життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики.

Структура основної перинатальної патології в новонароджених груп порівняння була представлена асфіксією тяжкого ступеня в 3,1 % випадків у I групі та в 6,7 % випадків у II групі ($p > 0,05$), асфіксією помірного ступеня — відповідно в 16,9 та 10,0 % випадків ($p > 0,05$), синдромом аспірації меконію — відповідно в 6,2 та 3,3 % випадків ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — відповідно в 3,1 та 6,7 % випадків ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії помірного ступеня та аспірації меконію — відповідно в 18,5 та 10,0 % випадків ($p > 0,05$), набряком мозку — відповідно у 24,6 та 26,7 % випадків ($p > 0,05$), неонатальною енцефалопатією — відповідно у 23,1 та 26,7 % випадків ($p > 0,05$), синдромом дихальних розладів — відповідно в 4,6 та 10,0 % випадків ($p > 0,05$).

Слід відмітити, що, незважаючи на відсутність статистично значимої різниці щодо частоти нозологічних форм захворювань між порівнюваними групами, у дітей II групи формування ГПН проходило на тлі більш вираженого ступеня тяжкості перинатальної патології, зокрема клінічних проявів поліорганного пошкодження. Так, перебіг основного захворювання був ускладнений розвитком артеріальної гіпотензії в 32,3 % пацієнтів I групи та в 66,7 % II групи ($p < 0,05$), розладами мікроциркуляції, що характеризувалися позитивним симптомом «білої плями», — відповідно в 23,1 та 70,0 % випадків ($p < 0,05$), гастроінтестинальними розладами — відповідно в 36,9 та 66,7 % випадків ($p < 0,05$), геморагічним синдромом — відповідно в 7,7 та 30 % випадків ($p < 0,05$). Порушення функціонування нервової системи у вигляді судомного синдрому спостерігалося в 10,8 % випадків I групи та 40,0 % випадків II групи ($p < 0,05$).

Результати загальноприйнятого клініко-пара-клінічного обстеження показали, що в новонароджених дітей обох груп обстеження спостерігалися ознаки порушень функціонування нирок, що статистично значимо частіше відмічалися в дітей із проявами ГПН. Так, набряковий синдром розвинувся в 7 критично хворих дітей без ознак ГПН (10,8 % випадків) та в 9 новонароджених із проявами ГПН (30 % випадків), $p < 0,05$; добове збільшення маси тіла більше 5 % наприкінці другої доби життя спостерігалось відповідно в 2 дітей (3,1 % випадків) та в 7 дітей (23,3 % випадків), $p < 0,05$. Крім того, патологічна лейкоцитурія діагностована в 10 дітей (15,4 % випадків) I групи та в 14 дітей (46,7 % випадків) II групи, $p < 0,05$; еритроцитурія — відповідно в 3 дітей (4,6 % випадків) та в 6 дітей (20,0 % випадків), $p < 0,05$; протеїнурія — відповідно в 9 дітей (13,8 % випадків) та в 7 дітей (23,3 % випадків), $p > 0,05$; циліндрурія — відповідно у 3 дітей (4,6 % випадків) та у 8 дітей (26,6 % випадків), $p < 0,05$.

Згідно з чинними рекомендаціями [10] встановлення діагнозу ГПН у 10 дітей II групи (33,3 % випадків) проведено на основі зростання рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 годин, у 7 дітей (23,4 % випадків) — рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин, у 13 дітей (43,3 % випадків) — поєднання обох критеріїв. Результати нашого дослідження підтверджують дані інших авторів про достатньо високу частоту розвитку неолігуричного типу ГПН у новонароджених дітей, що часто призводить до пізньої діагностики даного стану, неадекватної корекції лікування та високої смертності в ранньому неонатальному періоді [10].

Під час дослідження проведена оцінка функціонального стану нирок у дітей груп порівняння на основі визначення рівня класичного (сироваткового креатиніну з наступним математичним розрахунком ШКФ) та сучасного (ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів) маркерів ренальних дисфункцій. Так, рівень сироваткового креатиніну в дітей із клінічними проявами функціональних порушень нирок на тлі тяжкої перинатальної патології становив $69,40 \pm 3,29$ мкмоль/л, у критично хворих дітей з ознаками ГПН — $83,40 \pm 3,99$ мкмоль/л, у здорових новонароджених — $52,60 \pm 2,47$ мкмоль/л ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,05$); ШКФ — відповідно $34,00 \pm 1,77$ мл/хв/1,73 м², $26,50 \pm 1,28$ мл/хв/1,73 м² та $52,30 \pm 2,38$ мл/хв/1,73 м² ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,05$). Рівень ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у хворих дітей I групи обстеження становив $371,80 \pm 25,58$ мкг/г креатиніну, у новонароджених II групи — $729,60 \pm 16,65$ мкг/г креатиніну, у дітей групи контролю — $67,70 \pm 6,76$ мкг/г креатиніну ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,05$).

Для встановлення діагностичної та прогностичної цінності рівня сироваткового креатиніну

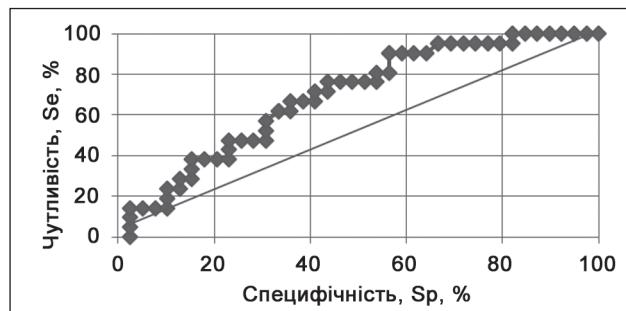


Рисунок 1. ROC-крива для креатиніну сироватки крові

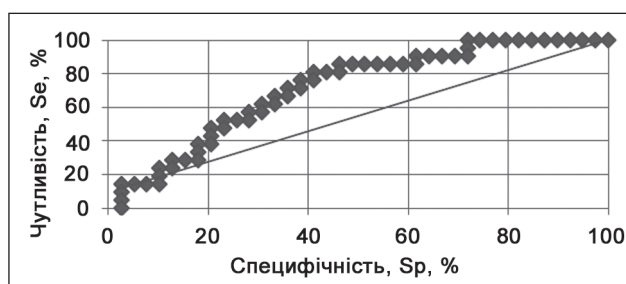


Рисунок 2. ROC-крива для швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном сироватки крові

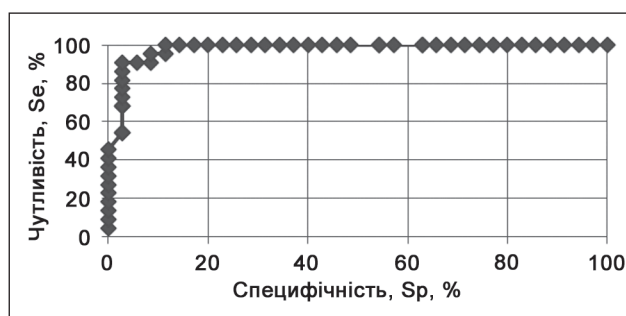


Рисунок 3. ROC-крива для ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів

та ШКФ, а також рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, щодо формування ГПН у доношених новонароджених дітей із тяжкою перинатальною патологією нами проведено аналіз операційних характеристичних кривих (ROC) із визначенням відповідних статистичних показників. Результати продемонстровано на рис. 1–3.

У табл. 1 подано результати аналізу операційних характеристичних кривих для креатиніну сироватки крові, ШКФ та ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у доношених новонароджених дітей щодо діагностики та прогнозування ГПН у ранньому неонатальному періоді.

Результати математичного аналізу показали, що класичний маркер ниркової дисфункції — сироватковий креатинін має високу чутливість, але низьку специфічність щодо діагностики ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей. До

Таблиця 1. Результати аналізу ROC-кривих для креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації та ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у доношених новонароджених дітей

Показники	Креатинін сироватки крові	Швидкість клубочкової фільтрації	Ліпокалін сечі, асоційований із желатиназою нейтрофілів
Порогове значення	67,2 мкмоль/л	30,09 мл/хв/1,73 м ²	589 мкг/г креатиніну
Se, %	90,48	23,18	100,0
Sp, %	46,15	41,03	91,43
AUROC	0,69	0,71	0,97
SE (AUC)	0,074	0,073	0,022
P (AUC)	0,038	0,023	< 0,001
95% ДІ (AUROC)	0,55–0,84	0,57–0,86	0,93–1,0
PPV, %	47,5	17,86	88,0
NPV, %	90,0	50,0	100,0
PLR	1,68	0,40	11,67
NLR	0,21	1,86	0,0
Ps, %	35,0	35,0	38,6
Точність, %	62,0	35,0	94,7

того ж значення AUROC, що для сироваткового креатиніну дорівнює 0,69, свідчить про недостатню дискримінуючу здатність даного показника разом із його низькою діагностичною ефективністю (точністю) та недостатньою прогностичною цінністю, особливо стосовно істинно позитивних результатів. Оцінка відповідних показників щодо ШКФ у новонароджених дітей також свідчить про низьку чутливість та специфічність даного критерію при діагностиці ГПН на фоні недостатньої діагностичної ефективності та прогностичної цінності.

Установлені особливості діагностичної та прогностичної цінності сироваткового креатиніну та ШКФ підтверджують дані попередніх досліджень про необхідність критичного ставлення щодо застосування даних показників із метою оцінки ренальних функцій загалом та діагностики ГПН зокрема в когорті новонароджених дітей [1, 4, 10]. Недостатня діагностична та прогностична цінність сироваткового креатиніну може бути пов'язана з певними особливостями обміну даного метаболіту, у тому числі залежністю від рівня материнського креатиніну, маси тіла, статі та гестаційного віку дитини, нутритивного статусу, а також значною каналцевою секрецією та лабораторними похибками при застосуванні методу Яффе при гіпербілірубінемії в критично хворих дітей. Крім того, у новонароджених дітей ГПН достатньо часто маніфестує синдромом оліго-/анурії при порівняно стабільному рівні сироваткового креатиніну, а суттєве зростання останнього спостерігається при загибелі 50 % функціонуючих нефронів [4].

На відміну від класичних маркерів ренальної дисфункції, під час проведеного дослідження встановлено відмінну якість діагностичної моделі із визначенням рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, щодо встановлення ГПН у новонароджених дітей. Це підтверджує високий індекс AUROC для даного маркера, що дорівнює 0,97 та свідчить про його високу дискримінуючу здатність. Також подана діагностична модель характеризується високою чутливістю та специфічністю, прогностичною цінністю позитивного та негативного результатів разом із високою діагностичною точністю. Необхідно відмітити, що проведення даного статистичного аналізу надало змогу визначити порогове значення ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (589 мкг/г креатиніну), який свідчить про формування ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей.

За даними літератури, у відповідь на ренальні пошкодження в людини та лабораторних тваринах рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, різко збільшується у плазмі, нирках та сечі. Екскреція даного білка в сечу зумовлена: 1) пошкодженням проксимальних ниркових каналців та порушенням процесів його реабсорбції та/або 2) підвищенням синтезом ліпокаліну в клітинах дистальних каналців *de novo*. Особливо висока концентрація в сечі спостерігається при прямій секреції з пошкоджених каналців, що зумовлено швидким та значним підвищенням (у 1000 разів) синтезу мРНК, що кодує ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, у лізосомальному

компаратменті висхідного коліна петлі Генле та збірних трубках [2, 11].

Результати проведеного математичного аналізу підтверджують дані сучасних досліджень про високу діагностичну та прогностичну цінність ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, при встановленні ГПН, що показана для новонароджених дітей із проявами тяжкої асфіксії при народженні [7], із вродженими вадами серця, які перенесли оперативне втручання з системою штучного кровотоку [5], передчасно народжених дітей [15], у критично хворих новонароджених [3] та в дітей із проявами септичних процесів [13].

Таким чином, наведені результати свідчать про високу інформативність неінвазивного визначення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі для прогнозування та діагностики ГПН у новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді, що дає змогу рекомендувати застосування даного методу в практиці ВІТН.

Висновки

1. Ліпокалін сечі, асоційований із желатиназою нейтрофілів, порівняно з класичними маркерами ренальних дисфункцій (сироваткового креатиніну та ШКФ) демонструє високу чутливість (100 %) та специфічність (91,4 %) при діагностиці ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей.

2. Висока діагностична цінність даного показника щодо встановлення ГПН підтверджується високою діагностичною точністю (94,7 %) та високим індексом AUROC (0,97) при 95% довірчому інтервалі 0,93–1,0 ($p < 0,001$).

3. Про високу прогностичну цінність вказаного методу діагностики ГПН свідчать високі значення прогностичної цінності позитивного (88,0 %) та негативного результату (100,0 %).

4. Пороговим значенням рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, який свідчить про формування ГПН у доношених критично хворих новонароджених, є 589 мкг/г креатиніну.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на подальше вивчення діагностичної цінності сучасних маркерів ренальної дисфункції в новонароджених дітей із визначенням їх взаємозв'язків та розроблення комплексної діагностично-прогностичної моделі ГПН для даної когорти пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

2. Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилуум. — 2011. — № 2(38). — С. 90–100.

3. Сафина А.И. Диагностическое значение определения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у новорожденных в критических состояниях / А.И. Сафина, М.А. Даминова // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 41–44.

4. Askenazi D. Evaluation and management of critically ill children with acute kidney injury / D. Askenazi // Current Opinion in Pediatrics. — 2011. — Vol. 23, № 2. — P. 201–207.

5. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery [Електронний ресурс] / A. Peco-Antic, I. Ivanisevic, I. Vulicevic et al. // Clinical biochemistry 2013. — Vol. 46, Issue 13–14. — P. 1244–51. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.07.008>

6. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury / P. Devarajan // Nephrology. — 2010. — Vol. 15. — P. 419–28.

7. Essajee F. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Asphyxiated Neonates: a Prospective Cohort Study / F. Essajee, F. Were, B. Admani // Pediatric Nephrology. — 2015. — Vol. 30, Issue 7. — P. 1189–1196.

8. Helmersson-Karlqvist J. Day-to-day variation of urinary NGAL and rational for creatinine correction / J. Helmersson-Karlqvist, J. Årnlöv, A. Larsson // Clinical Biochemistry. — 2013. — Vol. 46, Iss. 1–2. — P. 70–72.

9. Libório A.B. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers [Електронний ресурс] / A.B. Libório, C. Branco, C.B. Torres de Melo // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. — 2014. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601568>

10. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton et al. // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. E463–473. — Режим доступу: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/07/08/peds.2014-3819>

11. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences / A. Clerico, C. Galli, A. Fortunato et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — Vol. 50(9). — P. 1505–1517.

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. Serum and Urinary NGAL in Septic Newborns [Електронний ресурс] / M. Smertka, J. Wroblewska, A. Suchojad et al. // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717318>

14. 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.

15. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants / Y. Tabel, A. Elmas, S. Ipek et al. // The American Journal of Perinatology. — 2014. — Vol. 31, № 2. — P. 167–174.

16. Urine Biomarkers Predict Acute Kidney Injury In Newborns [Електронний ресурс] / David J. Askenazi, R. Koralkar, Hayden E. Hundley et al. // The Journal Of Pediatrics. — 2012. — Vol. 161, Issue 2. — P. 270–275E1. — Режим доступу: <http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jped.2012.02.007>

Рецензенти: завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика д.м.н., професор Є.Є. Шунько, завідувач відділення нефрології та діалізу Олександрівської клінічної лікарні м. Києва І.Л. Кучма

Отримано 25.03.16, отримано у виправленому вигляді 28.03.16, прийнято до друку 29.03.16 ■

Бабинцева А.Г.

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский
университет», г. Черновцы, Украина

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЦЕННОСТЬ ЛИПОКАЛИНА МОЧИ,
АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ
НЕЙТРОФИЛОВ, ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ТЯЖЕЛОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Резюме. Целью работы было установить диагностическую и прогностическую ценность липокалина мочи, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, при остром повреждении почек у доношенных новорожденных детей с проявлениями тяжелой перинатальной патологии. Проведено комплексное клинично-параклиническое обследование 95 новорожденных, из которых у 65 детей наблюдались нарушения функционального состояния почек, у 30 детей было диагностировано острое повреждение почек. Установлены высокая чувствительность (100 %) и специфичность (91,4 %) определения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в моче при диагностике острого повреждения почек у критически больных доношенных новорожденных детей. Высокая диагностическая ценность данного показателя подтверждена диагностической точностью (94,7 %) и высоким индексом AUROC (0,97); высокая прогностическая ценность — высокими значениями прогностической ценности позитивного результата (88,0 %) и отрицательного результата (100,0 %). Пороговым уровнем липокалина мочи, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, который свидетельствует о формировании острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей при тяжелой перинатальной патологии, является значение выше 589 мкг/г креатинина. Учитывая высокую прогностическую и диагностическую ценность, авторы рекомендуют использовать данный метод идентификации острого повреждения почек в практике отделений интенсивной терапии новорожденных.

Ключевые слова: доношенные новорожденные дети, острое повреждение почек, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, креатинин.

Babintseva A..

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

**DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF URINARY NEUTROPHIL
GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN
IN ACUTE KIDNEY INJURY
IN FULL-TERM INFANTS WITH SEVERE PERINATAL
PATHOLOGY**

Summary. The objective of the work was to determine diagnostic and predictive value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in case of acute kidney injury in full-term infants with signs of severe perinatal pathology. A comprehensive clinical and paraclinical examination has been carried out in 95 newborns, of whom 65 infants had disorders of the functional renal state, and 30 children were diagnosed with acute kidney injury. A high sensitivity (100 %) and specificity (91.4 %) of neutrophil gelatinase-associated lipocalin has been found in urine during diagnostics of acute kidney injury in critically ill full-term newborns. High diagnostic value of this index is proved by diagnostic accuracy (94.7 %) and high AUROC index (0.97); high predictive value — by high parameters of a positive predictive value (88.0 %) and negative predictive value (100.0 %). A threshold level of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin was detected to be higher than 589 mcg/g of creatinine that is indicative of the formation of acute kidney injury in full-term newborns with severe perinatal pathology. Considering a high predictive and diagnostic value, the authors recommend to apply this method of identification of acute kidney injury in the practical work of neonatal intensive care units.

Key words: full-term newborns, acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, creatinine.