

123. Власов, А.В. Прогнозирование вероятности развития сером при эндопротезировании вентральных грыж // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 1-8.
124. Власов, А.В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж / А.В. Власов, М.В. Кукош // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 5(2). – С. 116-124.
125. Малков, И.С. Пути улучшения результатов лечения больных с послеоперационными грыжами / И.С. Малков, З.М. Мухтаров, М.И. Малкова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 4(95). – С. 543-548.
126. Профилактика раневых осложнений при пластике паховых грыж по Лихтенштейну / Н.В. Александренков [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 1(20). – С. 110-112.
127. Способ ушивания раны при наднапоневротической пластике полипропиленовой сеткой больших послеоперационных вентральных грыж / Н.В. Александренков [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – № 1(21). – С. 88-93.
128. Аббасзаде, Т.Н. Диагностика и профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами / Т.Н. Аббасзаде, А.Ю. Анисимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3(8). – С. 21-25.
129. Аббасзаде, Т.Н. Профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами / Т.Н. Аббасзаде, А.Ю. Анисимов // Практическая медицина. – 2012. – № 5(60). – С. 151-154.
130. Ларичев, А.Б. Вакуум-терапия в лечении ран после операций на мочевыводящих путях / А.Б. Ларичев, И.В. Крупин, М.А. Виноградов // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 23.
131. Характер морфофункциональных изменений в тканях при формировании жидкостных образований в подкожной клетчатке у пациентов после грыжесечения / С.Ю. Пушкин [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – № 2(19). – С. 16-20.
132. Исследование in vitro микробной биоопленки на поверхности синтетических макропористых эндопротезов для пластики брюшной стенки / В.В. Паршиков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 15-20.
133. Биоопленка на сетках как проблема для протезирующей пластики: клиническое значение, экспериментальное моделирование, современные подходы к решению / В.В. Паршиков [и др.] // Сб. мат. 9 Всеросс. конф. «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2012. – С. 159-160.
134. Мохов, Е.М. О рецидивах заболевания и качестве жизни пациентов после операций устранения грыж передней брюшной стенки с использованием биологически активного хирургического шовного материала / Е.М. Мохов, Н.Г. Евтушенко // Хирургическая практика. – 2013. – № 3. – С. 60-64.
135. Мохов, Е.М. Применение биологически активного (антимикробного) шовного материала при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки / Е.М. Мохов, Н.Г. Евтушенко, А.Н. Сергеев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 4(5). – С. 648-654.
136. Мохов, Е.М. Использование биологически активных хирургических шовных материалов (обзор литературы) / Е.М. Мохов, А.В. Жеребченко // Тверской медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 86-100.
137. Особенности заживления ран, ушитых с помощью нового биорезорбируемого антимикробного материала / Е.М. Мохов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 3(7). – С. 201-207.
138. Экспериментальная разработка новых хирургических шовных материалов с комплексной биологической активностью / Е.М. Мохов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 3(153). – С. 391-396.
139. Мохов, Е.М. Применение биологически активных шовных материалов в неотложной хирургии органов брюшной полости / Е.М. Мохов, Р.Ю. Чумаков, А.Н. Сергеев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – № 3(171). – С. 24-28.
140. Влияние нового антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте / А.С. Князюк [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1(43). – С. 49-53.
141. Петрова, М.Б. Морфологическая оценка течения фазы воспаления при заживлении экспериментальной раны, зашитой с помощью нового биологически активного шовного материала / М.Б. Петрова, Е.М. Мохов, А.В. Жеребченко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 353-356.
142. Влияние биологически активных шовных материалов на течение раневого процесса в коже: цитологическая характеристика / М.Б. Петрова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 2076-2079.

УДК 616.61-008.64

© Б.А. Коноплев, А.В. Алексеев, Р.А. Хашиш, 2017

Б.А. Коноплев^{1,2}, А.В. Алексеев², Р.А. Хашиш^{1,2}
**ЛИПОКАЛИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, –
 НОВЫЙ МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
 И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клинический госпиталь «Мать и Дитя», г. Уфа

Перинатальная асфиксия является одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности и зачастую сопровождается острым почечным повреждением (ОПП). Ввиду этого при интранатальной гипоксии особую ценность приобретает ранняя и точная оценка тяжести поражения нервной системы и других органов. Классические методы диагностики асфиксии и ОПП не обладают достаточной диагностической точностью и предиктивной значимостью в период новорожденности, поэтому активно изучается возможность использования биохимических маркеров повреждения почек. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), – это белок, концентрация которого значительно повышается как в моче, так и в крови в первые часы после развития ОПП, что дает возможность быстрой постановки диагноза и назначения необходимой терапии, а также, по данным современной литературы, зачастую обладает высоким прогностическим потенциалом развития гипоксически-ишемических повреждений головного мозга. Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют определить NGAL как перспективный биохимический маркер, требующий дальнейшего изучения.

Ключевые слова: перинатальная асфиксия, острое почечное повреждение, липокалин (NGAL), ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

B.A. Konoplev, A.V. Alekseev, R.A. Khashim
**NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) – A NEW
 MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AND PERINATAL ASPHYXIA**

Perinatal asphyxia is one of the leading reasons of neonatal incidence and mortality, often being followed by the acute renal damage (ARD). So, early and precise assessment of nervous system and other organs damage severity in case of intranatal hypoxia is of particular value. Classical methods of asphyxia and ARD diagnosis have no adequate diagnostic accuracy and a predictive significance in the neonatal period, therefore the possibility of use of kidney injury biochemical markers is actively studied. NGAL is a protein concentration of which considerably increases both in urine, and in blood during the first hours after ARD development, providing a chance for quick diagnosis and administration of necessary therapy. Also, according to the up-to-date, there is a high prognostic potential for development of hypoxic-ischemic injuries of brain. Thus, available data allows to define NGAL as a perspective biochemical marker demanding further studying.

Key words: perinatal asphyxia, acute kidney injury, NGAL.

Интранатальная асфиксия как по отечественным, так и по зарубежным данным является одной из ведущих причин интра- и неонатальной смертности [1]. Согласно ряду источников, около 25% неонатальных смертей и до половины случаев мертворождения в год приходится на интранатальную гипоксию [6]. В Российской Федерации отмечается тенденция увеличения вклада острой гипоксии в родах в интранатальную смертность: если в 1985-1996 годах интранатальная гибель плода была связана в первую очередь с преждевременными родами или, напротив, с перенесенной беременностью (21,51 и 20,43% соответственно), то в 2000-2012 годах лидирующей причиной (31,58%) стала острая гипоксия плода в структуре интранатальной смертности (в 1985-1996 годах – 16,13%) [2].

В большинстве случаев под асфиксией подразумевается состояние, возникающее в результате нарушения газообмена и приводящее к гипоксемии, гиперкапнии и метаболическому ацидозу [7]. Основными механизмами возникновения такого рода нарушений при интранатальной асфиксии (ИА) являются патологии плаценты, приводящими к невозможности адекватного газообмена (например преждевременная отслойка плаценты), нарушение пуповинного кровотока (при обвитии пуповины вокруг частей тела плода или выпадении ее петель), развившиеся в родах гипоксия или гипотензия у матери и др. Иными словами, сущность этого жизнеугрожающего состояния заключается в возникшем в родах ухудшении кровотока в системе «мать – плод» [3,4]. К известным факторам риска развития ИА относятся: первые роды, длительный безводный период, эклампсия и преэклампсия, ягодичное предлежание плода, применение окситоцина и диуретиков, низкий вес новорожденного при рождении, преждевременные роды, и еще целый спектр нарушений как со стороны матери, так и плода [10].

В настоящее время в клинической практике применяются различные определения асфиксии новорожденных. Одним из наиболее

распространенных является определение Американской академии педиатрии, согласно которому асфиксия новорожденного – это состояние, характеризующееся следующими критериями:

- метаболический ацидоз: рН менее 7,00 в пробе крови, забранной при рождении из пупочной артерии;
- от 0 до 3 баллов по шкале Апгар в течение 5 минут и более после рождения;
- наличие неврологических проявлений: судорог, комы или гипотонии;
- развитие полиорганной недостаточности [11].

При этом должны быть исключены другие причины неврологического дефицита и органной дисфункции [12]. Для диагностики неврологического повреждения при этом могут быть использованы различные методы визуализации: УЗИ, доплерометрия, ЭЭГ, МРТ, как наиболее чувствительный метод у новорожденных. Одним из современных подходов к диагностике интранатальной асфиксии является метаболический «фингерпринтинг». Он заключается в определении концентраций ряда метаболитов: участников цикла Кребса, аминокислот, компонентов клеточных мембран в пуповинной крови [13].

Рутинные методы (клиническое обследование, биохимическая диагностика, электрофизиологические измерения) имеют ограниченную прогностическую ценность при интранатальной асфиксии [14]. Например, классический метаболический метод диагностики асфиксии – измерение рН пуповинной крови, по данным F. Perveen и соавт., может быть применен для прогнозирования клинических исходов после интранатальной гипоксии. Авторы обнаружили статистически значимую ($p < 0,001$) связь худших клинических исходов с рН крови = 7,25, однако не нашли ассоциации с тяжестью ацидемии [15]. Электроэнцефалография и оценка по шкале Апгар показали еще меньшую ценность в прогнозировании исходов, чем в диагностике асфиксии новорожденных [14]. Новыми потенциально по-

лезными предикторами могут стать МР-спектметрия метаболических изменений, комплексный мониторинг ЭЭГ, вариабельности сердечного ритма и ряда биохимических маркеров, таких как IL-6, 16, активин-А пуповинной крови [14].

Также существует клиническое определение неонатальной асфиксии, в котором в дополнение к пороговому значению рН присутствует критерий дефицита оснований – больше или равный 12 ммоль/л [16]. Вышеупомянутые показатели были избраны в качестве критериев ИА, поскольку, по данным ряда исследований, в наибольшей степени связаны с самым тяжелым и стойким проявлением асфиксии – поражением центральной нервной системы [17]. Однако известно, что проявления и осложнения ИА в большинстве случаев не ограничиваются неврологическими нарушениями [18].

Интранатальная асфиксия оказывает неблагоприятное влияние на организм новорожденного и в первую очередь на нервную систему (НС), что приводит к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) [5]. Это осложнение приводит к тяжелой неврологической патологии, в том числе и к развитию детского церебрального паралича и других двигательных дисфункций, а также к нарушениям зрения и слуха, отклонениям в психическом развитии и другим заболеваниям, тем самым существенно ухудшая прогноз и качество жизни [19]. В результате снижения перфузии внутренних органов, нарушения кислотно-основного баланса и других патологических процессов, происходящих при гипоксии у новорожденных, перенесших ИА, нередко возникает полиорганная недостаточность, под которой в данном случае принято подразумевать сочетание гипоксически-ишемической энцефалопатии ГИЭ с нарушениями хотя бы в одной из систем организма. Централизация кровотока приводит к ишемии внутренних органов, среди которых наиболее уязвимыми оказываются печень и почки. Полиорганная недостаточность наблюдается практически в 100% случаев у младенцев, перенесших интранатальную асфиксию с развитием ГИЭ. Частота развития сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной и печеночной недостаточности после интранатальной гипоксии варьирует по данным разных исследований. Однако, согласно большинству работ, наиболее частыми являются нарушения функции почек, осложняющие течение неонатального периода в 50-70% случаев [20].

Таким образом, основной мишенью патогенетической цепи ИА является головной мозг, его поражение в последующем может приводить к стойким неврологическим нарушениям и инвалидизации. При этом в большинстве случаев асфиксии патологические изменения не ограничиваются поражением ЦНС и носят мультисистемный характер: у многих детей наблюдается патология сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [21].

ГИЭ развивается далеко не у всех младенцев, родившихся в асфиксии, а степень поражения НС существенно варьирует, обуславливая различный прогноз у таких детей [21]. Ввиду этого особую ценность имеет ранняя и точная оценка тяжести поражения НС и других органов при интранатальной гипоксии. Кроме того, важно отметить, что в последние годы активно изучается и применяется терапевтическая гипотермия – метод нейропротекции, обладающий обнадеживающими результатами в отношении улучшения исходов у детей, перенесших пери- и интранатальную гипоксию [22]. При этом является крайне существенным своевременное начало лечения, что делает необходимой максимально раннюю диагностику интранатальной гипоксии и ее последствий [23]. Так, ряд факторов, таких как гестационный возраст и зрелость плода, фармакотерапия и другие, оказывают влияние на точность оценки тяжести интранатальной гипоксии с помощью шкалы Апгар. К тому же имеются ограничения в использовании шкалы при проведении реанимационных мероприятий.

Вовлечение почек с развитием их острого повреждения), являющегося, по данным ряда работ, наиболее частым проявлением полиорганной недостаточности зачастую определяет прогноз [24]. Острое повреждение почек (ОПП) отмечается, по разным данным, у 30-70% младенцев, рожденных в асфиксии. Отмечены ассоциации ОПП, возникшего после интранатальной асфиксии с нарушением дыхательной функции и патологической картиной при магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга [26]. При этом диагностика остро развившихся нарушений функции почек у новорожденных является сложной задачей, особенно в случае умеренного поражения. Традиционные методы оценки снижения функции почек, основанные на определении уровня креатинина и величины диуреза, не являются в данном случае надежными ориентирами в силу особенностей физиологии выделительной системы у новорожденных [26].

Согласно классическому определению, ОПП является острым нарушением функции почек, приводящим к изменениям водного и электролитного баланса и нарушению выведения продуктов обмена [27]. Существует классификация ОПП по причинам, приводящим к его возникновению: выделяют преренальное, ренальное и постренальное ОПП. В большинстве случаев повреждение почек, возникающее как осложнение ИА, является преренальным. Гиперперфузия и ишемия почек в данном случае являются следствием централизации кровотока [28]. Почки новорожденного обладают выраженной чувствительностью к гиперперфузии вследствие особенностей физиологии: высокого сосудистого сопротивления, высокой активности ренина плазмы, относительно низкой скорости клубочковой фильтрации и ряда других факторов [29]. По этим причинам новорожденные крайне уязвимы в отношении развития кортикального некроза, развивающегося при интранатальных гипоксических событиях. Известно, что новорожденные со значительной выраженностью асфиксии в большей степени склонны к развитию почечной недостаточности, чем дети, перенесшие более мягкую гипоксию. Было установлено, что тяжесть асфиксии, определяемая по шкале Апгар на 5-й минуте рождения или по шкале гипоксической ишемической энцефалопатии, обладала большей прогностической ценностью в отношении почечной недостаточности, чем концентрация сывороточного креатинина или уровень β 2-микроглобулина (B2M) в моче [30]. С другой стороны, показано, что поражение почек при перинатальной гипоксии-ишемии коррелирует с долгосрочными неврологическими исходами, что также указывает на тесную взаимосвязь этих явлений [28].

Таким образом, для предотвращения наступления неблагоприятных исходов, связанных с ОПП у новорожденных, необходима ранняя диагностика этого состояния с целью обеспечения адекватной терапии. На данный момент выявление ОПП (включая модифицированные для детей критерии AKINи pRIFLE) базируется на определении сывороточного креатинина и диуреза [27]. Однако, как показывают результаты многочисленных исследований, сывороточный креатинин является ненадежным маркером повреждения почек у новорожденных. Повышение его концентрации происходит в течение 48-72 часов после гипоксического события, и до момента выявления диагностически значимого уровня креатинина может произойти гибель значительного

количества нефронов. [20]. Олигурию также нельзя считать адекватным критерием для определения ОПП, возникающего вследствие асфиксии: во многих (от 60 до 78%) случаях снижения диуреза не происходит, несмотря на наличие других признаков повреждения почек [20,30]. Таким образом, для диагностики ОПП у новорожденных, перенесших ИА, необходимы применение других маркеров, более чувствительных в данной популяции пациентов, и разработка новых диагностических шкал.

По этим причинам и учитывая исключительную важность ранней диагностики ОПП у новорожденных, появилась необходимость разработки диагностических критериев острого нарушения функции почек, не основанных на оценке традиционных показателей. В настоящее время активно изучается ряд биомаркеров, обладающих диагностической ценностью уже в первые дни после рождения и достаточно высокой чувствительностью: среди них NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), цистатин С, KIM-1 и интерлейкин-18 (IL-18) [31]. Существует ряд исследований, согласно которым измерение NGAL в первые сутки внеутробной жизни имеет предикторную ценность в отношении развития ОПП у детей, перенесших интранатальную асфиксию. Более того, исследования последних лет показали, что NGAL может являться прогностическим маркером в отношении развития ГИЭ и смертности у младенцев, родившихся в состоянии острой гипоксии [28]. NGAL является одним из наиболее изученных маркеров ОПП и в недавних исследованиях он продемонстрировал высокую чувствительность в самые ранние сроки после гипоксического события [24]. Это дает основание рассматривать NGAL в качестве перспективного маркера тяжести интранатальной асфиксии и прогностического фактора, однако в данной области необходимы дальнейшие исследования.

Липокалины – семейство гомологичных белков, имеющих схожие четвертичные структуры, обусловленные высококонсервативными сегментами – липокалиновыми доменами [32]. Многие белки этого семейства являются важными диагностическими маркерами в клинической или научной сферах: α 1-микроглобулин, аполипопротеин D, ретинолсвязывающий белок, белок комплемента C8, простагландин D синтаза и многие другие. Несмотря на значительные различия, общие элементы структуры обуславливают транспортные и связывающие функции большинства белков этой группы [33].

В ряде работ были получены свидетельства того, что NGAL не только секретируется в большом числе различных клеток (например в клетках почечных канальцев), но и играет в них определенную физиологическую роль. В эпителии почечных канальцев NGAL показал способность взаимодействовать с прогениторными клетками, ускоряя их дифференцировку при повреждении зрелых клеток эпителия. На мембранах биологических мишеней NGAL были обнаружены специфические рецепторы – 24p3R, обуславливающие биологические эффекты молекулы [34]. Сигнальный путь NGAL существенно отличается от традиционных и связан с железосвязывающей способностью молекулы. Молекулы NGAL захватываются рецепторами 24p3 и мегалином с образованием эндосом. В том случае, когда белок связан с сидерофором и железом, происходит активация железозависимых сигнальных путей, а молекула NGAL после этого может быть выделена в межклеточное пространство [35].

Острое канальцевое повреждение вызывает значительной прирост экспрессии NGAL в эпителии канальцев. В сыворотке крови взрослого человека его концентрация возрастает в 7-16 раз, в моче – в 25-100 раз. Роль NGAL при остром повреждении канальцев почки до конца не ясна. Предполагается, что он может синтезироваться как для усиления пролиферации клеток-предшественников и восстановления поврежденного эпителия, так и для регуляции обмена железа и контроля бактериального роста после ОПП. В некоторых работах показано, что NGAL, синтезируемый дистальными канальцами при остром почечном повреждении, выделяется с мочой, а NGAL крови фильтруется в клубочках и захватывается эпителием проксимальных канальцев [36]. Увеличение концентрации NGAL в крови при ОПП связывают с резким возрастанием его экспрессии в отдаленных органах, преимущественно в печени и легких. Кроме того, может происходить высвобождение NGAL из гранул нейтрофилов и других иммунных клеток, активированных воспалением почечных канальцев [37]. Было показано, что в самой почке NGAL экспрессируется поврежденными нефронами, в то время как в неповрежденных сохраняется базовый уровень синтеза этого белка. Как у взрослых, так и у детей и новорожденных NGAL в крови и моче появляется в течение 3 часов после возникновения повреждения и исчезает после возвращения к норме [38].

У новорожденных секреция NGAL клетками почечного эпителия происходит по тем

же причинам, что и у взрослых. ОПП любого генеза стимулирует экспрессию NGAL, при этом, как предполагают Arguri и соавт., большее значение может иметь антибактериальное действие этого белка. Так как ОПП является наиболее частым осложнением перинатальной асфиксии, то можно ожидать повышения экспрессии NGAL во многих случаях при асфиксии и связанном с ней повреждении почечных канальцев [39].

Наибольшим преимуществом измерения концентрации NGAL в сыворотке крови и моче новорожденных является высокая скорость возрастания его концентрации после действия повреждающего фактора. Как уже было упомянуто выше, экспрессия NGAL в клетках петли Генле и проксимальных канальцев возрастает уже в первые часы после повреждения, а значительное увеличение концентрации белка NGAL наблюдается через 3 часа как в моче, так и в крови [40]. Преимущества измерения концентрации NGAL в качестве маркера ОПП у новорожденных были продемонстрированы для ряда отдельных нозологий. Концентрация NGAL в моче оказалась предиктивной для оценки состояния почек в течение нескольких месяцев после перенесения сепсиса с подтвержденным наличием возбудителя у новорожденных с очень низким весом, при этом NGAL также оказался ранним биомаркером для его диагностики [41]. Вместе с тем в ряде исследований не была обнаружена предиктивная способность повышения NGAL к последующему наступлению ОПП для ряда определенных патологий.

NGAL – многообещающий маркер острого почечного повреждения как у взрослых пациентов и детей, так и у новорожденных. В настоящее время его применение в первую очередь ограничивается недостаточной изученностью динамики его изменения при различной патологии почек и уровней концентрации этого белка после наступления ОПП и в норме у новорожденных различного возраста и при разной выраженности недоношенности [42].

Использование биохимических маркеров острого почечного повреждения, таких как NGAL в качестве прогностических факторов исходов у новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, в настоящее время является объектом исследований и дискуссий [43]. Возможность применения NGAL обусловлена большой ролью ОПП в клинической картине асфиксии новорожденных и быстрым повышением NGAL в крови и моче [44]. В проспективном когортном исследовании F. Essajee и

соавт. обнаружили, что повышение концентрации NGAL в моче выше 250 нг/мл коррелировало не только с развитием ОПП, но также и с высокой вероятностью развития тяжелой энцефалопатии и высокой смертностью среди перенесших асфиксию новорожденных. По данным К. Sarafidis и соавт., прогностической ценностью обладает ряд биомаркеров ОПП (цистатин С, КИМ-1), а также повышение концентрации NGAL как в крови, так и в моче. Сходные данные были получены и некоторыми другими авторами [45].

Заключение

Асфиксия новорожденных – актуальная проблема в неонатологии, значительную роль среди последствий которой играет острое почечное повреждение. Для своевременной и точной диагностики асфиксии и ОПП и определения тяжести этих состояний требуются совре-

менные, точные диагностические инструменты. Классические методы диагностики асфиксии и ОПП недостаточно информативны в периоде новорожденности, поэтому активно изучается возможность использования биохимических маркеров повреждения почек. NGAL – белок, концентрация которого значительно повышается как в моче, так и в крови в первые часы после развития ОПП, что дает возможность быстрой постановки диагноза и назначения необходимой терапии. В настоящее время возможность его применения в клинической диагностике ОПП у новорожденных, перенесших асфиксию, и прогнозирования дальнейших клинических исходов ограничена небольшим количеством проведенных исследований. Однако имеющиеся в литературе данные позволяют рассматривать NGAL как перспективный биохимический маркер, требующий дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Коноплев Борис Александрович – ассистент кафедры репродуктивного здоровья человека с курсом иммунологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач Клинического Госпиталя «Мать и Дитя». Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 4. E-mail: boriskonoplev@gmail.com.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alekseevdl@mail.ru

Хашим Ранд Аббасович – врач акушер-гинеколог Клинического госпиталя «Мать и Дитя». Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 4.

ЛИТЕРАТУРА

- Сувернева, А.А. К вопросу об интранатальной гибели плода / А.А. Сувернева, А.А. Буткеева, Е.Х. Сапахова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С.135-137.
- Борщева, А.А. Антенатальная и интранатальная смерть плода. Проблемы и перспективы / А.А. Борщева, Г.М. Перцева // Scientific and Practical Journal of Health and Life Sciences. – 2015. – № 4. – С. 68-74.
- Абдуллаева, Ж.О. Перинатальные исходы при патологии пуповины плода / Ж.О. Абдуллаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – № 2. – С.52-53.
- Асфиксия новорожденных // Н.П. Шабалов [и др.]. – М.: МЕДпрессинформ, 2003. – 368 с.
- Применение лечебной гипотермии при лечении тяжелой интранатальной асфиксии [Электронный ресурс] / А.А. Зарубин [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2015. – № 11 (22). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-lechebnoy-gipotermii-pri-lechenii-tyazhelyoy-intranatalnoy-asfiksii>.
- Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? / JE Lawn [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2009. – Vol. 107, № 1. – P. 5-18.
- ACOG Committee Opinion No. 348. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. American College of Obstetricians and Gynecologists // ObstetGynecol. – 2006. – Vol. 108, № 13. – P. 19-22.
- Вах, М. Birth asphyxia: a statement. World Federation of Neurology Group / М Вах, КВ. Nelson // Dev Med Child Neurol. – 1993. – № 35(11). – P. 1022-1024.
- Low, JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. // Am J Obstet Gynecol. – 1997. – May; 176(5). – P. 957-959.
- Aslam, S. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy / S. Aslam, E.J. Molloy // Biomark Med. – 2015. – Vol. 9(3). – P. 267-75.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of the neonate. Guidelines for perinatal care / Gilstrap LC, Oh W, editors. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics, 2002. – P. 196-197.
- Systematic Review and Quality Appraisal of International Guidelines on Perinatal Care of Extremely Premature Infants / N. Binopal [et al.] // CurrPediater Rev. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 126-134.
- Haider, B.A. Birth Asphyxia in Developing Countries: Current Status and Public Health Implications /B.A. Haider, Z.A. Bhutta // CurrProblPediaterAdolesc Heal. Care. – 2006. – Vol. 1. № June. – P. 178-188.
- Ahearne, C. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update / C. Ahearne, G. Boylan, D. Murray // World J ClinPediater. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 67-74.
- Perveen, F. Umbilical Cord Blood pH in Intrapartum Hypoxia / F. Perveen, A. Khan, T. Ali // J Coll Physicians Surg Pak. – 2015. – V. 25, № 9. – P. 667-670.
- Intrapartum asphyxia: Risk factors and short-term consequences / JP Bouiller [et al.] // J GynecolObstetBiolReprod (Paris). – 2015, Aug 27. pii: S0368-2315(15)00169-6.
- The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy / G Wassink [et al.] // Front Neurosci. – 2014, Feb 27. – P. 8-40.
- Aslam S, Molloy EJ. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy / S. Aslam, EJ. Molloy // Biomark Med. – 2015. – Vol. 9(3). – P. 267-275.
- Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation / K. Placha [et al.] // NeuroEndocrinol Lett. – 2016. – Vol. 37(2). – P. 79-96.
- Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah [et al.] // Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89. – P. 152-155.
- Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / A. Aggarwal [et al.] // J Trop Pediatr. – 2005. – Oct; 51(5). – P. 295-299.
- Effects of hypothermia forperinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi [et al.]// N Engl J Med. – 2014. – Jul 10, Vol. 371(2). – P. 140-149

23. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within threehours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns / M. Thoresen [et al.] // Neonatology. – 2013. – Vol. 104(3). – P. 228-233.
24. Essajee, F. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in asphyxiated neonates: a prospective cohort study / F Essajee, F Were, B. Admani // *PediatrNephrol.* – 2015. – Jul, Vol. 30(7). – P. 1189-1196.
25. Evaluation ofglomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S Kaur [et al.] // *Ann TropPaediatr.* – 2011. – Vol. 31(2). – P. 129-134.
26. Neonatal Acute Kidney Injury / DT Selewski [et al.]// *Pediatrics.* – 2015, Aug;136(2). – P. 463-473.
27. Jetton, J.G. Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 191-196.
28. Sweetman, D.U. Management of renal dysfunction following term perinatal hypoxia-ischaemia / D.U. Sweetman, M. Riordan, E.J. Molloy // *ActaPaediatr.* – 2013. – Mar, Vol. 102(3). – P. 233-241.
29. Mortazavi F. Acute kidney failure in neonatal period / F. Mortazavi, S. HosseinpourSakha, N. Nejati // *Iran J Kidney Dis.* – 2009. – Jul; 3(3). – P. 136-140.
30. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / A. Aggarwal [et al.] // *J Trop Pediatr.* – 2005. – Oct; 51(5). – P. 295-299.
31. Urinary neutrophilgelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants / Y. Tabel [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2014. – Feb; 31(2). – P.167-174.
32. Borregaard, N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein / N. Borregaard, J.B. Cowland // *Biomets.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 211-215.
33. Xu S. Lipocalins as biochemical markers of disease / S. Xu, P. Venge // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1482, № 1-2. – P. 298-307.
34. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake / L.R. Devireddy [et al.] // *Cell.* – 2005. – Vol. 123, № 7. – P. 1293-305.
35. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K.M. Schmidt-Ott [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 442-449.
36. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 610-621.
37. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury / Grigoryev D.N. [et al.]// *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 547-558.
38. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / Parravicini E. [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 636-640.
39. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates / K. Sarafidis [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1575-1582.
40. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage / D. Bolignano [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 595-605.
41. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / E. Parravicini [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 636-640.
42. Ahmed, N. Acute renal failure: nephrosonographic findings in asphyxiated neonates / N Ahmed, J Chowdhary, RU. Saif // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2011. – Nov; 22(6). – P. 1187-1192.
43. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns / A. Suchojad [et al.] // *Ren Fail.* – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 439-445.
44. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective / C. Ronco [et al.]// *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 271-285.
45. Detection of acute kidney injury in premature asphyxiated neonates by serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL)-sensitivity and specificity of a potential new biomarker / B. Pejović [et al.] // *Biochem. Medica* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 450-459.

УДК 616.5-002.957 (470.57)

© Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева, 2017

Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева
**ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЦИТОКИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ
 В ПАТОГЕНЕЗЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В обзоре представлены иммуноцитоклиновые взаимосвязи при иксодовых клещевых боррелиозах. Дисбаланс саморегуляции цитокинового каскада при данной инфекции инициирует местную и системную иммуновоспалительные реакции, что определяет клинические варианты, степень тяжести и исходы заболевания. Данные литературы свидетельствуют, что при эритемной форме инфекции превалирует Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа. При хроническом течении иксодового клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризуется подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8, что свидетельствует о пролонгировании воспалительного процесса. Актуальным является уточнение значения иммуноцитоклиновых взаимодействий, включая изучение новых медиаторов воспаления в патогенезе, в прогнозировании степени тяжести и характера течения заболевания.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, иммунный ответ.

L.D. Sharifullina, R.T. Murzabaeva
**IMPORTANCE OF IMMUNE AND CYTOKINE DISORDERS
 IN PATHOGENESIS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS**

This review presents the features of immune cytokine interaction against ixodic tick-borne borreliosis. Cytokine cascade self-regulation imbalance in case of this infection triggers local and systemic immune-inflammatory reaction. This determines clinical variations, severity degree and outcome. Literature data prove, that in case of erythemic form of infection immune response of Th2-