

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени
В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

на правах рукописи

Цыплаков Алексей Александрович

**МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ СИНДРОМЕ
ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.03.03 – патологическая физиология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Морозова О.Л.**

САРАТОВ-2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	17
1.1. История вопроса, определение понятия и терминология.....	17
1.2. Экспериментальные модели для изучения патологии. Сравнительный анализ, особенности и недостатки	22
1.3. Клинические проявления и особенности течения СИАГ у новорожденных.....	25
1.4. Причины и ключевые звенья патогенеза повреждения почек у новорожденных с СИАГ	30
1.5. Диагностика повреждения почек у детей с СИАГ: современное состояние вопроса и перспективы	32
1.6. Перспективы молекулярной диагностики почечного повреждения при СИАГ.....	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Моделирование синдрома ИАГ у экспериментальных животных. Общая характеристика экспериментальных животных	46
2.3. Методы исследования	57
2.3.1. Инструментальные методы исследования	57
2.3.2. Лабораторные методы исследования	58
2.3.3. Специальные методы исследования	58
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	60
2.5. Общая характеристика группы практически здоровых детей (группы сравнения).....	62
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С СИАГ	64
3.1 Общая характеристика экспериментальных животных.....	64

3.2. Характер изменения газового состава и КОС крови, уровня VEGF, выделительной функции и структурных изменений почек у экспериментальных животных с интраабдоминальной гипертензией (ИАГ) различной длительностью и степени тяжести	67
3.3. Сравнительный межгрупповой анализ между степенью выраженности и длительности экспозиции ИАГ с изменениями гомеостаза и концентрации VEGF сыворотки крови	76
Глава 4. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИАГ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ.....	85
4.1. Анализ отягощающих факторов	85
4.2. Результаты стандартного комплекса исследования больных 1-й группы (новорожденные с гастрошизисом)	89
4.3. Результаты стандартного комплекса исследования больных 2-й группы (новорожденные с врожденной диафрагмальной грыжей)	94
4.4. Результаты стандартного комплекса исследования больных 3-й группы (новорожденные с атрезией пищевода)	100
4.5. Анализ взаимосвязи повышения ИАД с проявлениями почечной недостаточности в динамике у разных групп	105
Глава 5. МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ИАГ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ОСНОВАНИИ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
5.1. Биомаркёры повреждения почек у пациентов первой группы с гастрошизисом в динамике наблюдения	110
5.2. Биомаркёры повреждения почек у пациентов второй группы с врожденной диафрагмальной грыжей в динамике наблюдения	113
5.3. Биомаркёры повреждения почек у пациентов третьей группы с атрезией пищевода в динамике наблюдения	115
5.4 Сравнительный анализ уровня биомаркёров мочи у пациентов различных групп с синдромом интраабдоминальной гипертензии	117
Глава 6. АНАЛИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ	

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ	
ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ИАГ.	
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА	
ДИАГНОСТИКИ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ.....	123
ВЫВОДЫ.....	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	156

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАД – висцеро - абдоминальная диспропорция

ВПР – врожденные пороки развития

ИАГ – интраабдоминальная гипертензия

ИАД – интраабдоминальное давление

ИФА – иммуноферментный анализ

КОС – кислотно - основное состояние

ОАМ – общий анализ мочи

СИАГ – синдром интраабдоминальной гипертензии

ТПС – трахеопищеводный свищ

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

π -GST – π -глутатион-s-трансфераза

МСП-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин -1

VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

WACS – всемирное общество абдоминального компартмент - синдрома

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Каждый третий ребенок, находящийся в критическом состоянии, имеет повышение интраабдоминального давления (ИАД), которое осложняет течение основной формы патологии и приводит к развитию полиорганной недостаточности [Liang Y.J., Huang H.M., Yang H.L. et al., 2015]. Летальность в группе детей с синдромом интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) достигает 40-60% [Плохих Д.А., 2010; Ejike J.C., Mathur M., Moores D.C., 2011; Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., 2016]. Особую категорию больных представляют новорожденные, у которых развитие интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) накладывается на критический период постнатальной адаптации ребенка, зачастую сопровождающийся сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной и другими дисфункциями [De Waele J.J., Ejike J.C., Leppäniemi A. et al., 2015; Kirkpatrick A.W., De Waele J.J., De Laet I. et al., 2015]. Почки являются наиболее чувствительными органами к ИАГ: даже при сохранной системной гемодинамике в них отмечается снижение перфузионного и, соответственно, эффективного фильтрационного давления, что клинически проявляется снижением почасового диуреза и развитием почечной недостаточности [Сепбаева А. Д., Гераськин А. В., Кучеров Ю. И. и соавт., 2009; Abassi Z., Bishara B., Karram T. et al., 2008; Sandhu G., Mankal P., Gupta I. et al., 2014]. Некоторые авторы подчеркивают, что после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается лишь через определённый промежуток времени [Malbrain M.L.N.G., Cheatham M.L., 2011]. Поэтому дальнейшее изучение молекулярно-клеточных патогенетических механизмов повреждения почек у детей с СИАГ имеет высокую научную и практическую значимость.

В настоящее время в нашей стране в неонатальной практике отсутствуют единые стандарты диагностики ИАГ и мониторингования ИАД, своевременного

выявления органных дисфункций. Раннее выявление острого повреждения почечной паренхимы является сложной задачей из-за морфофункциональных особенностей и высокой чувствительности почек новорожденных к повышению ИАД. В настоящее время чрезвычайно актуальным и приоритетным направлением представляется проблема по разработке и внедрению новых персонализированных методов молекулярной диагностики и мониторинга повреждения почек у новорожденных с СИАГ, наиболее полно отображающих патологические процессы в почке.

Степень разаработанности

Под ИАГ понимают повышение ИАД в виде постоянного или повторного превышения – 12 мм рт. ст. при АД 60 мм рт. ст. и ниже [Deeren D., Dits H., Malbrain M.L.N.G., 2005]. Данные различных исследователей о допустимой величине повышения ИАД у новорожденных противоречивы до настоящего времени. Согласно одним источникам, оно не должно превышать 20 мм рт. ст. [Malbrain M.L., Chiummello D., Pelosi P., 2005; Olesevich M., Alexander F., Khan M. et al., 2005]. Результаты других исследований свидетельствуют о развитии ИАГ и СИАГ у новорожденных детей при меньших значениях давления в брюшной полости [Diaz F.J., Fernandez S.A., Gotay F., 2006]. Известно, что у взрослых ИАД 20 мм рт. ст. может вызвать олигурию, а увеличение его до 35-40 мм рт. ст. – анурию. У новорожденного суточный диурез снижается более чем в два раза при повышении ИАД уже до 10-15 мм рт. ст., а при 30 мм рт. ст. и более развивается анурия [Doty J.M., Saggi B.H., Blocher C.R. et al., 2000].

Исключительно важную роль в патогенезе повреждения почек у новорожденных с СИАГ играют: компрессия почечных вен под действием повышенного ИАД [Райбужис Е.Н., Фот Е.В., Гайдуков К.М. и соавт., 2014] с развитием венозного полнокровия и нарушения микроциркуляции [Журавлева О.В., Золотухина О.А., 2010], рефлекторный спазм приносящих артериол с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение лимфоотока и уродинамики под действием повышенного давления в

мочевыводящих путях [Зорин И.В., 2010; Z. Ricci, C. Ronco, 2013]. Главным следствием нарушения органно-тканевого кровотока является прогрессирующее гипоксии почечной паренхимы с повреждением ее клеточных структур и присоединение воспалительного процесса [Федоров Д.А., 2013; Chadi S.A., Abdo H., Bihari A. et al., 2015]. Нарастание функциональной несостоятельности почек при СИАГ у новорожденных утяжеляет полиорганную недостаточность в целом, а повреждение почечной ткани может стать основой для развития хронической болезни почек во взрослом состоянии [Köşüm A., Borazan E., Maralcan G. et al., 2013]. Нарастание функциональной несостоятельности почек при СИАГ у новорожденных утяжеляет полиорганную недостаточность в целом, а повреждение почечной ткани может стать основой для развития хронической болезни почек во взрослом состоянии [Köşüm A. et al., 2013, Chadi S.A. et al., 2015].

Некоторые авторы подчеркивают, что после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается лишь через определённый промежуток времени [Malbrain M.L.N.G., Cheatham M.L., 2011]. Поэтому дальнейшее изучение молекулярно-клеточных патогенетических механизмов повреждения почек у детей с СИАГ имеет высокую научную и практическую значимость.

Остается неизученным иницирующий механизм повреждения почечной паренхимы при ИАГ, не установлена взаимосвязь между величиной ИАГ и характером патологических изменений в почках, не проанализированы точки приложения патогенных факторов на структурные компоненты нефрона. Не известно обратимы ли изменения в почках, и каковы их последствия для организма в целом, не выявлены ранние чувствительные маркеры их острого повреждения.

Цель исследования

Разработать новые патогенетические подходы к диагностике и мониторингованию почечной дисфункции у новорожденных с синдромом

интраабдоминальной гипертензии на основе уточнения ключевых молекулярных механизмов повреждения почечной паренхимы при интраабдоминальной гипертензии различной степени тяжести в клинике и эксперименте.

Задачи исследования

1. Установить ключевые механизмы повреждения почечной паренхимы при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) у новорожденных крыс на основе сравнительной оценки показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови, уровня васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), креатинина, функциональных и морфологических изменений почек.

2. Проанализировать взаимосвязь между степенью повреждения почек по исследуемым параметрам и уровнем интраабдоминальной гипертензии, а также длительностью экспозиции интраабдоминальной гипертензии в эксперименте.

3. Выявить ключевые звенья патогенеза и особенности клинических проявлений почечной дисфункции у новорожденных с интраабдоминальной гипертензией различной длительности и степени тяжести.

4. Оценить уровни молекулярных маркеров: повреждения почек (π -глутатион-s-трансфераза (π -GST)), неоангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста), воспаления (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1)) у новорожденных с интраабдоминальной гипертензией различной длительности и степени тяжести.

5. Провести сравнительную оценку чувствительности и значимости сдвигов ряда интегративных показателей повреждения почек у новорожденных с интраабдоминальной гипертензией различной длительности и степени тяжести в целях ранней диагностики почечной дисфункции.

Научная новизна

Получены принципиально новые данные относительно состояния почечной паренхимы у новорожденных крыс с экспериментальной ИАГ; установлен ключевой механизм повреждения почечной паренхимы при ИАГ;

проанализирована взаимосвязь между степенью повреждения почек и уровнем ИАГ по данным изменения содержания молекулярных маркеров повреждения почек, морфологических и морфометрических данных; прослежена динамика изменения маркеров острого повреждения почек в зависимости от степени тяжести и длительности экспозиции ИАГ.

Впервые выполнен комплексный анализ содержания молекулярных маркеров: повреждения почек (π -GST), гипоксии и ангиогенеза (VEGF), воспаления (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) у новорожденных с ИАГ различной длительности и степени тяжести. Установлена высокая значимость неинвазивного исследования в моче маркеров повреждения дистальных канальцев почек (π -GST), гипоксии и ангиогенеза (VEGF), воспаления (MCP-1) для оценки состояния почечной паренхимы до появления клинических проявлений органной дисфункции.

Впервые на основании детального изучения механизмов повреждения почек предложен новый методологический подход и алгоритм диагностики и мониторинга органной дисфункции у новорожденных с ИАГ различной длительности и степени тяжести.

Теоретическая и практическая значимость

Установлены закономерности повреждения различных структурных компонентов почек в условиях экспериментальной ИАГ различной степени тяжести и длительности, выделен иницирующий механизм повреждения почечной паренхимы в условиях ИАГ, который может быть экстраполирован на неонатальный период.

Дано теоретическое обоснование перспективам применения ключевых молекулярно-клеточных маркеров инициации начальных этапов повреждения почек в условиях ИАГ в клинической практике, что позволит повысить точность ранней диагностики, персонализированной терапии и профилактики повреждения почек у новорожденных с СИАГ.

Выделены наиболее информативные молекулярные маркеры повреждения почек у новорожденных, наиболее полно отображающие патологические процессы в органе при различных уровнях ИАД для неинвазивной оценки состояния почечной паренхимы, до появления клинических проявлений органной дисфункции.

Полученные данные являются основой для разработки методов ранней диагностики, персонализированного лечения и профилактики осложнений данной патологии в широкой клинической практике.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научного исследования внедрены в практику работы отделения анестезиологии и реанимации Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, анестезиологии и реанимации, реанимации и интенсивной терапии ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница». Результаты исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах патологической физиологии у студентов 3, 5, 6-х курсов педиатрического, лечебного, медико-профилактического факультетов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России и ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Работа включала два этапа: экспериментальный и клинический.

I этап: экспериментальный, включал в себя:

1. Моделирование ИАГ у новорожденных крыс различной длительности и степени тяжести.
2. Оценка морфологических изменений в почках под действием ИАГ.
3. Оценка гомеостаза и выделительной функции почек.

4. Анализ взаимосвязи динамики изменения уровня VEGF в сыворотке крови с уровнем ИАГ различной экспозиции и морфофункциональными изменениями почек.

II этап: клинический, включал в себя:

1. Определение роли биомаркеров повреждения почечной паренхимы, неоангиогенеза и воспаления в механизмах повреждения почек при СИАГ:

- группа больных с гастрошизисом,
- группа больных с ложной диафрагмальной грыжей,
- группа больных с атрезией пищевода с дистальным ТПС,
- группа сравнения (клинически здоровые новорожденные).

2. Разработка перспективной молекулярной биопанели неинвазивной ранней диагностики нарушения функции почек при СИАГ.

Методы, использованные при проведении экспериментов. Всем группам животных проводился комплекс обследования: анализ газового (PaO_2 , PaCO_2), кислотно-основного (pH^+ , HCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), концентрации креатинина крови с помощью анализатора i-STAT (Abbott, США), уровня VEGF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Просмотр биопсийного материала и его фотосъемка осуществлялись на микроскопе Leika DM2000 с встроенной цифровой фотокамерой. Морфометрические показатели получали при обработке цифровых фотографий с помощью специальной программы для морфометрического и структурного анализа изображений Image-Pro Premier 9.0.

Методы, использованные на клиническом этапе исследования. Стандартный комплекс исследования включал: инструментальный мониторинг артериального давления, электрокардиографию, измерение центрального венозного давления, температуры тела, темпа диуреза, анализ газового (PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2), кислотно-основного (pH , HCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), с использованием мультисистемного анализатора RapidLab 348, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США); биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин,

аминотрансферазы) с помощью автоматического биохимического анализатора EasyRA с ионоселективным блоком (Medica Corp., США); общий анализ крови и мочи, ультразвуковое сканирование почек с доплерометрией на аппаратах AU4 Idea (Esaote S.p.A., Италия), Logiq 500 (GE HC, США), Acuson Sequoia (Siemens, Германия).

Количественное определение π -GST, MCP-1, VEGF в сыворотке крови и моче осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем BCM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США).

Комплекс стандартных и специальных методов исследования был зарегистрирован в трех точках: при поступлении пациента в стационар, до коррекции порока (1-я точка исследования), на 4-е сутки (2-я точка исследования) и на 10-е сутки после хирургической коррекции порока (3-я точка исследования).

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 for Windows корпорации StatSoft-Russia, GraphPad Prism 6 for Windows корпорации GraphPad Software (США), Microsoft Office Exelle 2013.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ключевыми звеньями патогенеза повреждения почек при интраабдоминальной гипертензии являются нарушение органно-тканевого кровотока и развитие локальной гипоксии, тяжесть которой пропорциональна морфофункциональным изменениям в почках.

2. Изменения содержания VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных коррелируют со степенью и длительностью экспозиции ИАГ, выявляются раньше функциональных изменений почек, таких как снижение скорости почасового диуреза и повышение уровня креатинина.

3. Увеличение содержания π -GST в моче у новорожденных с СИАГ свидетельствует о повреждении дистальных канальцев почек и пропорционально

степени повышения ИАД. После декомпрессии брюшной полости содержание π -GST в моче сохраняется на высоком уровне, что подтверждает наличие периода восстановления молекулярно-клеточных повреждений нефрона, возникающих на фоне СИАГ, при отсутствии клинических проявлений органной дисфункции.

4. Инициальными звеньями повреждения почек при СИАГ у новорожденных являются нарушение регионарного кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение индекса резистивности при доплерометрии) и развитие локальной гипоксии, индуцирующей увеличение синтеза VEGF подоцитами и повышение его уровня в моче.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны методические подходы к решению поставленной цели и задач, выполнены экспериментальные и клинические исследования, проведена статистическая обработка и анализ с обобщением полученных результатов.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, в частности пунктам 1, 2, 5, 6 и 9 паспорта специальности.

Связь с планом научного направления

Диссертационное исследование выполняется в рамках научного направления кафедры патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка новых технологий и алгоритмов диагностики и лечения больных с различной патологией органов мочеполовой системы на

основе фундаментальных исследований», номер государственной регистрации 01200959766.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- IV Всероссийской неделе медицинской науки с международным участием (Саратов, 2015);
- XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2015);
- 16-м Европейском конгрессе детских хирургов (Словения, Любляна 2015);
- I съезде детских хирургов России (Москва, 2015);
- XVIII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2015);
- VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» (Санкт-Петербург, 2015);
- IV Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология» в рамках XIX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2016);
- VI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в которых изложены основные результаты исследования, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных

результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 статья, входящая в международные базы цитирования (Scopus).

Степень достоверности результатов исследования

Высокая достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом и адекватным подбором объектов наблюдения клинического и экспериментального этапов, формированием анализируемой выборки в режиме стратифицированной рандомизации, разделением признаком на количественные и качественные, использованием современных методов сбора и статистической обработки информации, сопоставимостью полученных результатов исследования с литературными данными.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, четырех глав результатов собственных исследований, включающих экспериментальную и клиническую часть исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 57 отечественных и 129 иностранных источников. Работа содержит 22 таблицы и 26 рисунков.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

1.1. История вопроса, определение понятия и терминология

В последние годы вопросы, касающиеся избыточного повышения интраабдоминального давления (ИАД) и его негативное влияние на жизненно важные функции организма, все чаще привлекают внимание специалистов разного профиля [Абакумов М.М., Смоляр А.Н., 2003; Тимербулатов В.М., Сахаутдинов Р.М., Тимербулатов Ш.В. и соавт., 2008; Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и соавт., 2010]. Многочисленными исследованиями доказано, что прогрессирующий рост ИАД значительно увеличивает летальность в группе больных, находящихся в критическом состоянии [Balogh Z., McKinley V.A., Cox C.S., 2003; Malbrain M.L.N.G., Chiummello D., Pelosi P., 2005; Kimball E.J., Rollins M.D., Mone M.C. et al., 2006]. Проведенные мультицентровые эпидемиологические исследования по определению частоты встречаемости интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) и синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) последнего пятилетия продемонстрировали, что ИАГ (уровень ИАД 12 мм рт.ст. и более) выявляется у 54,4% пациентов терапевтического профиля в критическом состоянии, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии, и у 65% больных хирургического профиля. СИАГ (уровень ИАД 20 мм рт.ст. и более), сопровождающийся вновь возникшей органной дисфункцией или недостаточностью, развивается у каждого десятого пациента с ИАГ [Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю. и соавт., 2011; Ertel W., Oberholzer A., Platz A. et al., 2000; Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J., 2000; Balogh Z., McKinley V.A.,

Сох С.S., 2003]. Летальность в этой группе больных достигает 42 - 68% [Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McLean R.F. et al., 2000].

Влияние повышенного ИАД на функции внутренних органов были описаны еще в XIX в. [Хрипун А.И., Кузнецов Н.А., Махуова Г.Б. и соавт., 2010; Туктамышев В.С. и соавт., 2013; Norton J.A., Barie P.S., Bollinger R.R. et al., 2008]. Так, в 1876 г. E. Wendt в своей публикации сообщил о нежелательных изменениях, происходящих в организме в связи с увеличением давления в брюшной полости [Wendt E., 1876]. В 1911 г. H. Emerson опубликовал данные нескольких экспериментов, демонстрирующих высокую клиническую значимость давления в брюшной полости на функционирование различных органов и систем [Emerson H., 1911]. E.J. Marey в 1863 году предположил взаимосвязь между внутригрудным и внутрибрюшным давлением, а P. Bert разработал способ измерения ИАД у животных и сделал вывод о том, что высокое стояние диафрагмы обусловлено повышением внутрибрюшного давления, подтверждая таким образом гипотезу E.J. Marey [Caldwell C.B., Ricotta J.J., 1987]. S.E. Bradley и соавт. еще в 1947 г. измеряли скорость потока плазмы в почке и величину фильтрации в гломерулах, а также осуществляли мониторинг давления в нижней полой вене и почечных венах, изменяя в эксперименте величину ИАД. Они пришли к заключению, что уменьшение клубочковой фильтрации и скорости потока плазмы в почке наблюдается при повышении ИАД в результате увеличения давления в почечной вене. В последующем отдельные публикации ученых описывали нарушения гемодинамики, дыхания и почечной функции, связанные с повышением ИАД [Coombs H.C., 1922; Overholt R.H., 1931]. Более поздние исследования были направлены на разработку правильной тактики закрытия хирургических ран передней брюшной стенки после операций на органах брюшной полости. Необходимость в этом появилась из-за регистрации большого числа случаев ИАГ, обусловленной уменьшением объема брюшной полости при ушивании хирургических разрезов передней брюшной стенки [Van Hee R., 2007].

В дальнейшем наблюдался рост числа исследований, посвящённых клиническим наблюдениям за пациентами с ИАГ [Caldwell C.B., Ricotta J.J., 1987; Cullen D.J., Coyle J.P., Teplick R. et al., 1989; Cheatham M.L., Malbrain M.L., Kirkpatrick A. et al., 2007]. Развитие полиорганной недостаточности при отсутствии мониторинга ИАД зачастую расценивалось клиницистами как следствие гиповолемии, а следующая за этим массивная инфузионная терапия усугубляла отек и ишемию внутренних органов. Нарушение органно-тканевого кровотока и патологическая гипергидратация органов брюшной полости способствовали прогрессирующему росту ИАД и замыкали порочный круг. В 1984 г. I. Kron с соавт. описали метод непрямого измерения ИАД с помощью катетера, помещенного в мочевой пузырь, подчеркнув важность динамического наблюдения за этим показателем [Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P., 1984].

В настоящее время принято рассматривать брюшную полость как замкнутое несжимаемое пространство, подчиняющееся гидростатическим законам [Cheatham M.L., Safcsak K., 1998]. На формирование ИАД оказывают влияние состояние диафрагмы, мышц брюшного пресса, а также органы желудочно-кишечного тракта, которые могут быть пустыми или переполненными [Malbrain M.L., Chiummello D., Pelosi P., 2005]. ИАД в норме у взрослого человека характеризуется относительным постоянством (незначительные колебания сопряжены с актом дыхания) и составляет около 5 мм рт. ст. [Cheatham M.L., Ivatury R.R., Malbrain M.L. et al., 2006]. У здоровых детей ИАД, как правило, несколько ниже, чем у взрослых [Davis P.J., Koottayi S., Taylor A. et al., 2005; Singhal J., Shanbag P., 2014]. У новорожденных детей физиологические показатели ИАД, измеряемого косвенным способом в полости мочевого пузыря, находятся в пределах 5,1 мм рт. ст. (4,4-5,2), у мальчиков они несколько выше, чем у девочек, и составляют 5,1 мм рт. ст. (4,8-5,2) и 4,8 мм рт. ст. (4,4-5,1) соответственно. Показатели ИАД, полученные путем интравезикальной манометрии, не имеют существенной зависимости от пола и массы тела ребенка [Плохих Д.А., 2010].

Важным показателем, отражающим адекватность органно-тканевого кровотока, является величина абдоминального перфузионного давления (АПД), определяющаяся как разность среднего артериального давления и ИАД [Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G. et al., 2000; Ravishankar N., Hunter J., 2005; Tiwari A., Myint F., Hamilton G., 2006].

Под ИАГ понимают повышение ИАД в виде постоянного или повторного превышения – 12 мм рт. ст. при АПД 60 мм рт. ст. и ниже [Deeren D., Dits H., Malbrain M.L.N.G., 2005]. Следует отметить, что до настоящего времени величина этого давления остается условной, особенно у детей, и не является жесткой константой, поскольку ведущую роль в формировании данного осложнения в каждом отдельном случае играют индивидуальные физиологические особенности организма [Плохих Д.А., 2010].

Основными причинами, лежащими в основе развития ИАГ, являются:

- 1) факторы, приводящие к увеличению объема содержимого брюшной полости;
- 2) факторы, уменьшающие объем, образуемый оболочкой брюшной полости;
- 3) факторы, уменьшающие эластичность передней брюшной стенки [Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Няшин Ю.И. и соавт., 2013].

К первой группе причин можно отнести гетерогенную группу заболеваний органов брюшной полости (кишечную непроходимость, перитонит, асцит, опухоли, пневмоперитонеум, гемоперитонеум), сопровождающихся переполнением объема внутренних органов или скоплением жидкости и/или газа в брюшной полости. Кроме того, к этой группе инициальных механизмов ИАГ можно отнести беременность и чрезмерное переедание.

Одним из важнейших факторов второй группы является сокращение мышц передней брюшной стенки. Именно напряжение мышц брюшного пресса способно увеличить до экстремальных величин уровень ИАД. Например, в момент поднятия штанги у профессиональных спортсменов ИАД может

достигать уровня 375 мм рт. ст., при этом негативных последствий для организма, как правило, не отмечается, поскольку данный скачок ИАД носит кратковременный характер [Miyamoto K., Linuma N., Maeda M. et al., 1999]. Аналогичный механизм повышения ИАД наблюдается при кашле и чихании (до 120 мм рт. ст.), смехе (до 67 мм рт. ст.), сгибании и разгибании туловища (до 38 и 140 мм рт. ст. соответственно) и т.д. [Mens J., Van Dijke G.H., Pool-Goudzwaard A. et al., 2006].

Среди факторов, уменьшающих эластичность передней стенки брюшной полости, можно выделить обширные ожоги передней брюшной стенки, рубцовые деформации, ожирение. В этих случаях наблюдается ригидность передней брюшной стенки, что влечет за собой невозможность адаптации брюшной полости к изменениям объема ее содержимого [Oda J., Ueyama M., K. Yamashita et al., 2006; Tuggle D.W., Skinner S.L., Garza J. et al., 2007].

Многие исследователи подчеркивали, что только длительное повышение ИАД оказывает патологическое влияние на функцию различных органов и систем: желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и центральной нервной систем [Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., 2008; Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю. и соавт., 2011; Ertel W., Oberholzer A., Platz A. et al., 2000; Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J., 2000]. Однако до настоящего времени механизмы развития полиорганной недостаточности, патогенетическая взаимосвязь изменений в различных органах и тканях изучены недостаточно.

Долгие годы не существовало унифицированной системы понятий, связанных с ИАГ, и в литературе встречались следующие термины: синдром повышенного внутрибрюшного давления [Hunter J.D., Damani Z., 2004], синдром брюшной полости, синдром внутрибрюшной гипертензии, синдром внутрибрюшного напряжения [Рощин Г.Г., Мищенко Д.Л., Шлапак И.П. и соавт., 2002], синдром замкнутого абдоминального пространства, абдоминальный

краш-синдром, синдром высокого внутрибрюшного давления [Sugrue M., Nilman K.M., 1998], что значительно затрудняло трактовку данного состояния.

Международной согласительной конференцией Всемирного общества абдоминального компартмент-синдрома (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome) было предложено ввести понятие синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), известного в англоязычной литературе как Abdominal Compartment Syndrome (ACS) [<http://www.wsacs.org>; Cheatham M.L., Ivatury R.R., Malbrain M.L. et al., 2006; Ejike J.C., Mathur M., 2012]. Под СИАГ понимают симптомокомплекс, развивающийся вследствие стойкого повышения давления в брюшной полости и характеризующийся последующим развитием полиорганной недостаточности. При этом ИАГ рекомендуют рассматривать отдельно, так как она не всегда приводит к формированию СИАГ [Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., 2010; Moore A.F., Hargest R., Martin M. et al., 2004]. Клинические проявления СИАГ возникают только тогда, когда давление в закрытой брюшной полости повышается до уровня, прерывающего нормальное кровоснабжение органов.

Таким образом, дальнейшее изучение вопросов, касающихся механизмов повреждения различных органов и систем и нарушения их функционирования у пациентов с СИАГ, требует пристального внимания мировой научной общественности.

1.2. Экспериментальные модели для изучения патологии.

Сравнительный анализ, особенности и недостатки

Сразу после установления факта негативного влияния повышенного ИАД на функции различных органов человека, начался поиск экспериментальной модели для детального изучения причин возникновения, механизмов развития патологических изменений в органах и тканях при ИАГ.

В начале XX в. Н. Emerson с помощью серии экспериментов на собаках обнаружил тенденцию к возрастанию сопротивления венозных сосудов при повышении ИАД, что в результате приводило к снижению сердечного возврата и развитию сердечной недостаточности [Emerson H., 1911].

В последние годы было предложено несколько экспериментальных моделей для изучения ИАГ: на трупах людей, на половозрелых крысах, кроликах, поросятах, молочных крысах.

Моделирование ИАГ на трупах людей проводилось с использованием инфуляции газа в брюшную полость или жидкости - отечная модель, с заполнением парапанкреатического, околоободочного, околопочечного клетчаточных пространств водой [Хрипун А.И., Кузнецов Н.А., Махуова Г.Б. и соавт., 2010]. Эти модели используются для отработки тактики хирургического лечения и топографо-анатомического понимания проблемы. Однако серьезным недостатком данных моделей является отсутствие возможности изучения механизмов развития органных дисфункций.

Экспериментальное моделирование ИАГ в настоящее время широко проводится на животных. А.У. Султанбаев в 2011г. использовал в качестве экспериментальной модели поросят «мясной» породы средней массой тела до $10 \pm 0,4$ кг [Султанбаев А.У., 2011]. Модель ИАГ создавалась путем напряженного пневмоперитонеума с использованием эндотрахеального наркоза. Данная модель имеет ряд недостатков, связанных с невозможностью длительного изучения ИАГ и динамики патологических изменений, возникающих в органах и тканях, поскольку брюшина обладает высокой всасывающей способностью, и поддержание ИАД на высоком уровне затруднительно.

Ш.В. Тимербулатов в 2013 моделировал ИАГ у поросят с помощью последовательного градуированного введения физиологического раствора в специальный силиконовый баллон, установленный в брюшную полость с использованием эндоскопической техники [Тимербулатов Ш.В., 2013].

Преимуществами данной модели являются: возможность инструментального мониторинга функций органов, системной гемодинамики, микроциркуляции, относительная простота забора биоматериала (крупное животное). Недостатки данной модели связаны с кратковременностью поддержания ИАГ, ограничением в использовании большого числа животных в эксперименте, применение эндотрахеального наркоза.

В литературе описано несколько моделей ИАГ с использованием в качестве экспериментальных животных крыс [Забелин М.В., 2010; Федоров Д.А., 2013]. Известна модель создания ИАГ на крысах с использованием карбоксиперитонеума: на область живота надевается жесткий корсет, представляющий собой повязку из плотной хлопчатобумажной ткани со шнуровкой, которая затягивается, а в брюшной полости, через катетер, используя инфузомат, создается карбоксиперитонеум до необходимого уровня ИАД. Контроль уровня ВБД осуществляется через установленный катетер по способу I. Kron и соавт. [Забелин М.В., 2010; Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P., 1984]. Преимуществом данной модели является получение точно заданного уровня ИАД, недостатком – ограничение эксперимента по времени (не более 24 часов), негативное влияние на гомеостаз углекислого газа, который всасывается в кровь через брюшину.

Еще в литературе описана модель, в которой развитие СИАГ достигалось путем создания дубликатуры апоневроза по средней линии живота на ширину 1 см [Федорина Т.А., Белоконев В.И., Супильников А.А., 2008]. Преимуществом данной модели является доступность использования экспериментальных животных. К недостаткам данной модели можно отнести техническую сложность в воспроизведении ИАГ различного уровня (легкой степени – ИАД до 15 мм рт.ст., среднетяжелой - ИАД до 20 мм рт.ст., тяжелой – ИАД свыше 20 мм рт.ст.), а также отсутствие возможности учесть особенности, присущие периоду новорожденности.

Наиболее адекватной для изучения СИАГ у новорожденных, на наш взгляд, является экспериментальная модель на молочных крысах. У новорожденных крыс повышение ИАД достигали путем введения в брюшную полость объемообразующего препарата под контролем интравезикальной манометрии. В качестве объемообразующего препарата использовали гель «DAM+», который представляет собой водосодержащий полиакриламидный сетчатый биополимер с ионами серебра «Арниформ», не всасывающийся через брюшину, не вызывающий реакции тканей при контакте с ним и разрешенный для применения в педиатрической практике [Федоров Д.А., 2013].

Преимуществами данной модели является хорошая воспроизводимость и максимальное соответствие неонатальному периоду, экономическая выгода, возможность отслеживать в динамике течение СИАГ. Данная модель позволяет соотносить патофизиологические и патоморфологические изменения, полученные у молочных крыс при экспериментальном создании ИАГ различной степени и продолжительности на организм новорожденного ребенка. Однако, ни одна модель на крысах не будет абсолютно отображать течение патологического процесса у новорожденного, и результаты нельзя полностью экстраполировать на человеческий организм в связи с наличием видовых особенностей, отличием сроков к адаптации в периоде новорожденности.

1.3. Клинические проявления и особенности течения СИАГ у новорожденных

В современной литературе имеется ограниченное количество данных о частоте развития ИАГ и СИАГ у детей, хотя риск возникновения вышеуказанной патологии одинаков во всех возрастных группах, включая новорожденных [Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и соавт., 2008; Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и соавт., 2010; Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю. и соавт., 2011]. У детей старшего возраста основные причины и

механизмы развития СИАГ схожи с таковыми у взрослых [Neville H.L., Lally K.P., Cox C.S., 2000]. Однако следует отметить, что особую категорию больных с ИАГ представляют новорожденные [Плохих Д.А., 2010]. Неонатальный период является сложным моментом адаптации организма ребенка к постнатальным условиям существования, сопряжен с морфо - функциональной незрелостью различных органов и систем новорожденного, ограничением их компенсаторных возможностей, перинатальной гипоксией, наличием сопутствующей дыхательной, почечной и сердечно-сосудистой дисфункций, недоношенностью и др. Многие исследователи подчеркивают, что именно новорожденные наиболее чувствительны к повышению ИАД [Сепбаева А.Д., Гераськин А.В., Кучеров Ю.И. и соавт., 2009; Ure V.M., Suempelmann R., Metzelder M.M. et al., 2007]. Однако на сегодня в нашей стране в неонатальной практике отсутствуют стандарты диагностики ИАГ и мониторингования ИАД, а особенности механизмов развития СИАГ требуют дальнейшего изучения [Сепбаева А.Д., Гераськин А.В., Кучеров Ю.И. и соавт., 2009; Rasner J.N., Parrott K., Tekulve R. et al., 2008.].

Ряд исследователей отмечает, что ИАГ у новорожденных наиболее часто возникает после хирургической коррекции врожденных пороков развития (ВПР): передней брюшной стенки (гастрошизиса), эмбриональных грыж пупочного канатика (омфалоцеле), ложной диафрагмальной грыжи, когда наблюдается несоответствие между объемом брюшной полости и ее содержимым на протяжении длительного временного промежутка [Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., 1997; Goldkrand J., Causey T., Hull E., 2004; Yoshioka H., Aoyama K., Iwamura Y. et al., 2004]. Другие исследователи обращают внимание на наличие ИАГ у новорождённых с врожденной атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом на фоне проведения ИВЛ и транспортировки пациента в специализированный стационар [Цуман В.Г., Машков А.Е., Семилов Э.А., 2008].

Следует отметить, что врожденные пороки развития: диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, гастрошизис и омфалоцеле диагностируются в 1 случае на 1000 - 3000 родов [Weber T., 2002; Kohut R.J., Dewey D., Love E.J., 2002]. В последние годы установлена тенденция к увеличению количества больных с гастрошизисом [Skarsgard E.D., 2016]. Частота встречаемости данной патологии составляет от 0,4 до 4,1 случаев на 10000 живых новорождённых [Гусева О.И., Шапова Ю.А., Платонова О.А. с соавт., 2000; Baerg J., Kaban G., Tonita J. et al., 2003; Hougland K.T., Hanna A.M., Meyers R. et al., 2005; Jones A.M., Isenburg J., Salemi J.L. et al., 2016]. Развитие СИАГ ухудшает прогноз течения послеоперационного периода у новорожденных с ВПР и препятствует снижению летальности у данной категории лиц, которая при гастрошизисе колеблется от 6,5 до 45% в зависимости от региона [Степанов Э.А., Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., 2002; Степанов Э.А., Кучеров Ю.И., Голоденко Н.В., 2004; Цап Н.А., Бисалиев Б.Н., 2011], при врожденной диафрагмальной грыже остается высокой и составляет 33—83% [Марочков А.В., Лицкевич Г.Н., 2008], при атрезии пищевода – около 22,2% [Хаматханова Е. М., 2011].

Кроме того, следует отметить группу новорожденных с некротическим энтероколитом, развитие ИАГ у которых происходит на фоне прогрессирующего увеличения объема кишечника вследствие развития неспецифического воспалительного процесса в нем и нарушения моторной, эвакуаторной и других его функций [Федоров Д.А., Новиков Б.М., 2012]. Повышение ИАД наблюдается при создании карбоперитонеума во время лапароскопических операций у новорожденных, а также при объемных образованиях брюшной полости [Сепбаева А.Д., 2009].

Прогноз лечения новорожденных с СИАГ зависит в основном от степени выраженности висцеро-абдоминальной диспропорции (ВАД), при которой погружение органов неизбежно приводит к внутрибрюшному напряжению [Меликов А.Л., 2005; Грона В.Н., Перунский В.П., Весёлый С.В. и соавт., 2008; Davis P.J., Koottayi S., Taylor A. et al., 2005; Cheatham M.L., Malbrain M.L.N.G.,

Kirkpatrick A. et al., 2007]. Под ВАД понимают несоответствие между объёмами гипоплазированной брюшной полости и эвентрированного кишечника или недостаточной вместимостью брюшной полости для погружаемых органов [Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Подкаменев А.В. и соавт., 2005]. Такие врожденные пороки развития как гастрошизис, омфалоцеле, врожденная диафрагмальная грыжа с гипоплазией легкого сопровождаются ВАД [Inoue S., Odaoka A., Muta Y. et al., 2016; Jones A.M., Isenburg J., Salemi J.L. et al., 2016], которая, в свою очередь, значительно усугубляет течение СИАГ, приводит к более тяжелой полиорганной недостаточности. Важно отметить, что у больных с гастрошизисом объем брюшной полости меньше нормального в 1,5-2 раза, что является основным фактором развития у таких пациентов синдрома ВАД. ВАД выявляется у 81% новорождённых с гастрошизисом [Попов С.В., Кривокобыльская Н.А., 2007; Плохих Д.А., 2011; Goldkrand J., Causey T., Hull E., 2004; Risby K., Jakobsen M.S., Qvist N., 2016], предопределяет выбор метода хирургического лечения, продолжительность послеоперационной искусственной вентиляции легких и парентерального питания, частоту осложнений и летальность у больных с данной патологией [Butler A.E., Puligandla P.S., Skarsgard E.D., 2015].

Из-за несоответствия объема гипоплазированной брюшной полости и погружаемого в нее содержимого после первичной пластики при ВПР передней брюшной стенке или диафрагмальной грыжи повышается ИАД, которое приводит к сдавлению нижней полой вены, уменьшению венозного возврата, снижению сердечного выброса, тяжелым дыхательным расстройствам, острой почечной недостаточности, мезентериальной ишемии и тромбозам [Williams T., Butler R., Sundem T., 2003; Olesevich M., Alexander F., Khan M. et al., 2005]. Перечисленные осложнения в совокупности формируют полиорганную недостаточность с прогрессирующими метаболическими расстройствами, нарушением газового состава крови, удлиняют сроки лечения и являются наиболее частыми причинами летальных исходов [Караваева С.А., 1997;

Арапова А.В., Карцева Е.В., Кузнецова Е.В. и соавт., 1998; Щитинин В.Е., Арапова А.В., Карцева Е.В., 2002; Schmidt A.F., Gonçalves A., Bustorff-Silva J.M. et al., 2011].

Под ИАГ понимают повышение ИАД в виде постоянного или повторного превышения – 12 мм рт. ст. при АД 60 мм рт. ст. и ниже [Deeren D., Dits H., Malbrain M.L.N.G., 2005]. Данные различных исследователей о допустимой величине повышения ИАД у новорожденных противоречивы до настоящего времени. Согласно одним источникам, оно не должно превышать 20 мм рт. ст. [Malbrain M.L.N.G., Chiummello D., Pelosi P., 2005; Olesevich M., Alexander F., Khan M. et al., 2005]. Результаты других исследований свидетельствуют о развитии ИАГ и СИАГ у новорожденных детей при меньших значениях давления в брюшной полости [Diaz F.J., Fernandez S.A., Gotay F., 2006]. Известно, что у взрослых ИАД 20 мм рт. ст. может вызвать олигурию, а увеличение его до 35-40 мм рт. ст. – анурию. У новорожденного суточный диурез снижается более чем в два раза при повышении ИАД уже до 10-15 мм рт. ст., а при 30 мм рт. ст. и более развивается анурия [Doty J.M., Saggi B.H., Blocher C.R. et al., 2000].

У детей данного возраста почки являются наиболее чувствительными органами к ИАГ, что обусловлено морфофункциональными особенностями мочевыделительной системы этой категории пациентов [Ricci Z., Ronco C., 2013; Libório A.V., Branco K.M.P.C., Torres de Melo Bezerra C., 2014]. Одним из первых визуальных проявлений повреждения почек при СИАГ является олигурия, что свидетельствует о развившихся глубоких, а возможно, и необратимых патологических изменениях.

В настоящее время диагностика СИАГ у новорожденных происходит субъективно, в основном путем физикального исследования, что зачастую приводит к недооценке уровня ИАД и несвоевременному выявлению осложнений [Сепбаева А.Д., Гераськин А.В., Кучеров Ю.И. и соавт. 2009; Rasner J.N., Parrott K., Tekulve R. et al., 2008]. Многие исследователи подчеркивают необходимость в создании системы диагностики,

мониторирования ИАГ у новорожденных с ВПР [Steinau G., Kaussen T., Bolten B. et al., 2011; Akhobadze G.R., Chkhaidze M., Kanjaradze D. et al., 2011; Ejike J.C., Mathur M., 2012]. Требуют дальнейшего уточнения инициальные механизмы формирования СИАГ, поскольку допустимая величина ИАД для его возникновения условна, зависит от индивидуальных морфофункциональных особенностей организма новорожденного, отягощающих факторов. Трудность изучения данного вопроса связана с рассредоточением новорожденных с СИАГ и ВАД по различным специализированным стационарам нашей страны, при этом каждая отдельная клиника имеет небольшое количество наблюдений, временной интервал их встречаемости, отсутствие единых подходов к системе диагностики, мониторинга и лечения данной патологии, различный подход к хирургической тактике при коррекции ВПР. Вышеизложенное подтверждает необходимость создания экспериментальной модели для уточнения механизмов развития полиорганной недостаточности, прогнозирования течения СИАГ у новорожденных и разработки перспективных, чувствительных, специфичных диагностических критериев органических повреждений.

1.4. Причины и ключевые звенья патогенеза повреждения почек у новорожденных с СИАГ

Ограниченные морфофункциональные особенности почек новорожденных способствуют быстрому вовлечению их в патологический процесс в критических состояниях. При неадекватном лечении (по времени начала и интенсивности) развитие почечной недостаточности идет в направлении несостоятельности этого органа [Абакумов М.М., Смоляр А.Н., 2003]. Важно, что после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается только через определённый промежуток времени [Malbrain M.L., Chiummello D., Pelosi P., 2005].

Патогенез повреждения почек у новорожденных с СИАГ сложен и многогранен, однако можно выделить несколько ключевых звеньев в развитии этого процесса. Важным механизмом, блокирующим органно-тканевой кровоток в почках, является компрессия почечных вен под действием повышенного ИАД и возникающее в результате этого венозное полнокровие [Doty J.M., Saggi V.H., Blocher C.R. et al., 2000]. У детей раннего возраста к этому дополнительно предрасполагает преобладание рассыпного типа ветвления почечной артерии, сильная выраженность венозной сети [Журавлева О.В., Золотухина О.А., 2010]. Венозное полнокровие приводит к замедлению тока крови в микроциркуляторном русле, снижению скорости отведения метаболитов и углекислого газа, что способствует нарушению трофики тканей, гипоксии, локальной гиперкапнии, лактат-ацидозу, нарушению нормальной работы ферментных систем, инициации и прогрессированию тубулоинтерстициального повреждения. Возрастающее гидростатическое давление в превенулярном (венозном) отделе капилляра ведет к снижению градиента давления и нарушению абсорбции воды из межклеточного пространства, и, следовательно, к отеку паренхимы почек. Одновременно возможно развитие обтурации большого числа канальцев в результате отека, набухания эпителия канальцев, закрытия их клеточным детритом в связи с повреждением и гибелью эпителия или цилиндрами, состоящими из белка [Von Kooten C., Daha M.R., Van Es L.A., 1999].

Уменьшение венозного возврата, снижение вентиляции легких вследствие возрастания давления в грудной полости под действием ИАГ приводят к существенному уменьшению заполнения желудочков и ударного объема сердца [Bloomfield G.L., Ridings P.C., Blocher C.R., 1997; Kitano Y., Takata M., Sasaki H. et al., 1999]. На фоне снижения артериального давления из-за гиповолемии и падения сердечного выброса, а также рефлекторного спазма приносящих артериол вследствие раздражения солнечного сплетения повышенным ИАД и повышения сосудистого сопротивления в результате активации ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы уменьшается артериальный кровоток в почках, развивается ишемия и гипоксия почечной ткани [Зорин И.В., 2010]. Гипоксия становится важным потенцирующим фактором каскада определяемых ею нарушений: ацидоза, интенсификации процессов генерации активных форм кислорода и липоксигенации, дисбаланса ионов, что вызывает дальнейшее прогрессирующее повреждение клеток [Мальцева Л.Д., 2014].

Непосредственное давление на почечную паренхиму дополнительно снижает паренхиматозный кровоток, а также приводит к повышению давления в мочевыводящих путях, вызывая расстройство уродинамики [Ricci Z., Ronco C., 2013]. Воспаление, развивающееся в результате обструктивной нефропатии, гипоксии и присоединения бактериальной инфекции, путь к тубулоинтерстициальному ремоделированию с возможным исходом в нефросклероз и необратимым уменьшением числа функционирующих нефронов [Игнатова М.С., 2004].

Нарастание функциональной несостоятельности почек при СИАГ у новорожденных утяжеляет полиорганную недостаточность в целом, а повреждение почечной ткани может стать основой для развития хронической болезни почек во взрослом состоянии.

1.5. Диагностика повреждения почек у детей с СИАГ: современное состояние вопроса и перспективы

В педиатрической практике вопросам, касающимся развития СИАГ и повреждения различных органов, посвящено гораздо меньше исследований, а смертность в группе детей с СИАГ остается на стабильно высоком уровне 40-60% [Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Jaeschke R. et al., 2014]. Опрос, проведенный сотрудниками Университета Лома Линда (США, 2010) показал, что только 47% педиатров могут правильно диагностировать СИАГ у пациентов, 24% никогда не измеряли уровень ИАД и только половина (51%) предпринимала попытки по его

лечению [J. Newcombe, M. Mathur, E. J. Chiaka, 2012]. В России подобные исследования до настоящего времени не проводились, а в педиатрической практике отсутствуют единые взгляды и четкие рекомендации по диагностике и ведению пациентов с интраабдоминальной гипертензией у детей различных возрастных групп, что приводит к развитию осложнений, прогрессированию полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходам [Divarci E., Karapinar B., Yalaz M. et al., 2014].

Особую группу составляют новорожденные, у которых развитие ИАГ накладывается на критический период постнатальной адаптации ребенка, зачастую сопровождающийся сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной и другими дисфункциями [Liang Y., Xu L., Tang W., 2014; Parsak C.K., Seydaoglu G., Sakman G. et al., 2008].

До настоящего времени нет единой системы диагностики и мониторинга функции почек при СИАГ у новорожденных. Причём каждый из методов имеет свои недостатки, которые необходимо учитывать особенно для пациентов неонатального возраста.

Отсутствие специфической клинической симптоматики, а также низкая информативность существующих методов обследования функционального состояния мочевыделительной системы новорожденных детей с СИАГ затрудняют проведение своевременной и адекватной диагностики острого повреждения почек. Объективная оценка, раннее выявление нарушений функций почек и расчет адекватной водно-электролитной нагрузки являются неотъемлемой частью ведения новорожденных в критических состояниях.

В большинстве случаев диагностирование развивающегося острого повреждения почек происходит отсроченно из-за отсутствия чувствительных диагностических тестов и определенных индикаторов повреждения почек, а изменения в общепринятых диагностических параметрах (креатинин в сыворотке, азот мочевины крови, темп диуреза) могут быть оценены как транзиторные [Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al., 2004].

Признаки повреждения почечной паренхимы и функциональные нарушения, выявленные на ранних стадиях патологического состояния, позволят более рационально подойти к вопросу ренопротективной терапии и тем самым замедлить или предотвратить дальнейшее прогрессирование нефропатии у детей с СИАГ, а также открыть новые направления и возможности лечения таких больных.

Оценка почасового диуреза в рамках динамического наблюдения за пациентами в критических состояниях – один из основных традиционных критериев оценки недостаточности функции почек [Macedo E., Malhotra R., Claire-Del Granado R. et al., 2011; Ricci Z., Ronco C., 2013]. Чувствительность и диагностическая значимость данного показателя у новорожденных с СИАГ снижена в связи с его проявлением на слишком поздних стадиях повреждения и трудностью дифференцировки его с физиологической олигурией новорожденных.

Мониторинг уровня азотемии, особенно креатинина, и расчет на его основе скорости клубочковой фильтрации (СКФ) - второй основной традиционный критерий оценки нарушения функции почек. Метод является достаточно простым и распространённым, однако имеются определенные ограничения в его применении.

К основным ограничениям по использованию креатинина как маркера СКФ относятся:

1) зависимость данного показателя от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, приема медикамента, параметров водно-солевого баланса организма;

2) наличие «слепой зоны» [Вельков В.В., Резникова О.И., 2011; Stevens L.A., Coresh J., Greene T. et al., 2006], в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ. В этом диапазоне уровень креатинина дает

ложноотрицательные результаты и не позволяет диагностировать начало развития ренальной патологии;

3) из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует;

4) при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек;

5) при каких-либо острых изменениях функции почек сывороточный креатинин недостаточно точно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния, что чаще всего происходит спустя два-три дня после первоначального поражения;

б) уровни сывороточного креатинина очень инерционны и не позволяют своевременно оценивать изменения СКФ, в частности, при ухудшении или улучшении ренальных функций [Вельков В. В., Резникова О. И., 2011].

По мнению М. Conti с соавт. (2009), нормирование уровней любого мочевого маркера, специфического для тубулярных нарушений на уровне второго маркера, сильно зависящих от клубочковых или от других ренальных или неренальных условий, может приводить к неправильной клинической интерпретации. Нормирование уровней мочевых маркеров на μ -креатинин может проводиться только в случаях «чистой» гломерулопатии, когда измеряются специфические маркеры клубочковой функции (например, альбумин в моче). Во всех других случаях ренальных заболеваний нормирование уровней мочевых маркеров на концентрацию μ -креатинина неправомерно и этого следует избегать [Conti M., Moutereau S., Esmilaire L. et al., 2009]. По мнению Р. Devarajan, измерение сывороточного креатинина для выбора правильной, адекватной и своевременной тактики лечения острого повреждения почек бесполезно, можно провести аналогию с ожиданием в течение 2-3 дней перед началом терапии пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом

миокарда и острым неврологическим инсультом [Devarajan P., 2008]. Считается, что креатинин сыворотки крови новорожденного самостоятельно не отображает функцию почек [Peacock P., Sinert R., 2015], более того, уровень креатинина в первые сутки жизни новорожденного отражает функцию почек матери [Polin R.A., Spitzer A.R., 2007]. При оценке состояния новорожденных, особенно недоношенных, следует учитывать, что высокий уровень креатинина в крови отражает скорее незрелость функции почек, в частности почечных канальцев, в которых креатинин реабсорбируется, а не секретруется как у взрослых, чем их повреждение [Drukker A., Guignard J.P., 2002].

В настоящее время в широкой неонатальной и педиатрической практике врачи продолжают испытывать объективные трудности для оценки функции почек у новорожденных, особенно с присоединением СИАГ, поскольку традиционные биохимические показатели крови и общий анализ мочи не могут дать полной картины повреждения почек.

Группой исследователей было выявлено, что ранним признаком развития нефропатии оказывается микроальбуминурия [Лепаева Т.В., Длин В.В., Казанская И.В., 2005]. Рядом других авторов установлено, что уровень микроальбуминурии в пределах 30-300 мг/сут является ранним и доступным маркером повреждения проксимальных канальцев [Зорин И.В., Вялкова А.А., 2010; Herget-Rosental S., Poppen D., Hüsing J. et al., 2004]. Чувствительность тестов на определение миоглобина и ретинолсвязывающего белка составляет 70% и 50% соответственно. Авторы сделали заключение: выявление микроальбуминурии позволяет диагностировать ранние стадии повреждения почек, которые не определяются другими доступными методами.

Необходимо отметить, что микроальбуминурия возможна и при отсутствии патологического процесса в почках. Так, её появление может быть обусловлено потреблением большого количества белка, либо физическими нагрузками [Литвин А.А., 2011]. Определение мочевой экскреции средне- и низкомолекулярных белков не позволяет оценить степень повреждения

почечной паренхимы. В литературе отсутствуют работы, отражающие наличие или отсутствие корреляционной связи степени повреждения почечной паренхимы и степени повышения внутрибрюшного давления при СИАГ у детей. Кроме того, нет данных, по количественной оценке, белков в моче у практически здоровых детей.

Благодаря своей относительной безопасности, скорости проведения, экономичности, высокой точности ультразвуковое исследование (УЗИ) широко используется у детей для выявления структуры и размеров паренхимы и собирательной системы почек [Becker A.M., 2009]. Однако УЗИ позволяет улавливать патологические изменения в почках, когда они достаточно выражены [Gallo F., Schenone M., Giberti C., 2009].

УЗИ почек в режиме цветного доплеровского картирования позволяет определить индекс резистентности на междолевых артериях, тем самым указывая на уровень кровотока и степень ишемии паренхимы [Врублевский С.Г., 2008; Kawauchi A., Yamao Y., Ukimura O. et al., 2001]. Однако, у новорожденных, особенно недоношенных, данные методы имеют определенные ограничения в связи с особенностями анатомического строения сосудистой сети и являются субъективными, зависят от квалификации специалиста, выполняющего их. Более того, не дают полной и адекватной информации о функциональном состоянии почек.

Радиоизотопные методы диагностики позволяют определить степень и объем функционирующей паренхимы по индексу интегрального захвата радиофармпрепарата [Фомин Д.К., 2008; Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е., 2009; Taskinen S., Ronnholm K., 2005; Tombesi M., Ferrari C.M., Bertolotti J.J., 2005; Temiz Y., Tarcan T., Onol F.F. et al., 2006]. Недостатками использования данного метода являются: наличие возрастных ограничений и необходимость глубокой седации у новорожденных и детей до трех лет, высокая степень лучевого повреждения других органов, а также дороговизна использования изотопного оборудования, техническая невозможность

проведения исследования у пациента в тяжелом состоянии, находящегося в отделении реанимации на ИВЛ.

В настоящее время имеются сведения о перспективности определения активности ферментов в моче [Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Морозов Д.А. и соавт., 2010; McCullough P.A., Bouchard J., Waikar S.S., 2013; Genovese F., Manresa A.A., Leeming D.J. et al., 2014]. В настоящее время считается доказанным, что основным источником энзимурии являются тубулоэпителиальные клетки, а также имеется зависимость выраженности ферментурии от глубины и уровня поражения паренхимы почек. Так, маркером повреждения только проксимальных канальцев является щелочная фосфатаза; проксимальных и дистальных канальцев – гамма-глутамилтрансфераза, клубочкового аппарата – холинэстераза. Но необходимо учитывать, что определение ферментов в моче использовалось для ранней диагностики пиелонефрита [Сафина А.И., 2008]. Что касается глубины повреждения, показана прямая корреляция выраженности ферментурии и степени дистрофии тубулярного эпителия. Известно, что при минимальных повреждениях тубулярных клеток повышается активность мембраносвязанных ферментов (гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза), которые, прежде всего, связаны с щёточной каёмкой канальцев. Активность лактатдегидрогеназы, находящейся в цитоплазме, повышается при более глубоких повреждениях тубулярного эпителия. При более тяжёлых повреждениях эпителия повышается активность лизосомальных ферментов: β -глюкоронидаза (β -ГЛ), арилсульфатаза - А (АС-А), N-ацетил-бета-глюкозаминидазы, а также митохондриальных ферментов: сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа [Goda C., Kotake S., Ichiishi A. et al., 2005]. J.Westhuyzen, Z.H.Endre., G. Reece et al. (2003) установили изменение активности фермента N-ацетил-бета-глюкозаминидазы в моче при нефросклерозе, позволившее считать его ранним признаком вовлечения проксимальных канальцев в патологический процесс ещё до появления протеинурии.

В заключение следует отметить, что анализ данных литературы показал, что, нарушение функции почек у детей с СИАГ имеет ведущее место в патогенезе заболевания. Остаются открытыми вопросы, касающиеся ранней диагностики и прогрессирования нефропатии на фоне данной патологии.

Традиционные клинические, лабораторные и инструментальные методы определения степени повреждения почечной паренхимы не всегда информативны. В настоящее время интерес исследователей все больше вызывают малоинвазивные методы диагностики, что чрезвычайно важно для неонатальной практики. Так, перспективным является изучение факторов воспаления, биомаркёров повреждения почечной паренхимы ферментной и белковой природы, факторов тканевой гипоксии, играющих важную роль в развитии нефропатии у детей с СИАГ. Определение данных биомаркёров позволит объективно оценивать степень повреждения почечной паренхимы, эффективность проводимого лечения, а также прогнозировать течение патологии. Это, в свою очередь, даст возможность снизить процент осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

Определение в крови и моче вышеуказанных маркёров позволило бы дополнить представления об инициальных механизмах развития почечной недостаточности у новорожденных с СИАГ и ВАД, мониторировать минимальные отклонения в структурно-функциональном состоянии почек.

Есть публикации о роли молекулярных медиаторов в патогенезе заболевания почек у детей [Кальметьева Л.Р., 2011].

До настоящего времени не доказаны чувствительность и специфичность данных методов для определения повреждения почечной паренхимы. Недостаточно изучена степень участия различных маркёров в развитии и прогрессировании поражения почек у детей. Нет данных относительно количественных показателей мочевой экскреции различных факторов у практически здоровых детей, не имеющих патологии со стороны мочевыделительной системы. Все это побудило нас к поиску скрининговых,

высококочувствительных, специфичных, малоинвазивных и простых методов ранней диагностики нарушений функции почек у детей с висцеро-абдоминальной диспропорцией и выработки нефропротективной стратегии.

1.6. Перспективы молекулярной диагностики почечного повреждения при СИАГ

Использование традиционных критериев диагностики острого повреждения почек при СИАГ у новорожденных (темп диуреза, азотемия, клиренс креатинина, показатели системной гемодинамики) не позволяет оценивать развивающиеся задолго до явных клинических проявлений серьезные патологические и функциональные изменения мочевыделительной системы. Это предопределяет востребованность разработки и внедрения в практику новых критериев ранней диагностики и мониторинга нефропатии у новорожденных с СИАГ. В настоящее время наиболее перспективным направлением является создание диагностической молекулярной биопанели высококочувствительной к ранним проявлениям повреждения различных компонентов нефрона, развитию воспаления и ишемии. Проведенные на сегодняшний день многочисленные исследования позволяют выделить некоторые белки в моче, относящиеся к группе биомаркеров острого повреждения почек, которые позволили бы в самые ранние сроки диагностировать патологию, уровень повреждения и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению хронизации патологического процесса.

Маркеры повреждения нефрона

Воздействие повышенного ИАД на почечную паренхиму является одним из ключевых факторов повреждения структурных элементов нефрона. Информативным для диагностики уровня повреждения могло бы быть определение специфических маркёров проксимальных и дистальных канальцев,

а также маркёров повреждения базальной мембраны клубочков [Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б. и соавт., 2013].

Одним из наиболее ранних и чувствительных признаков повреждения почек при СИАГ у новорожденных является маркер повреждения дистальных канальцев нефрона π -глутатион-s-трансфераза (π -GST). GST–многофункциональное семейство ферментов, которое играет существенную роль в катализе канцерогенов, липидов, продуктов оксидативного стресса, генотоксических метаболитов [Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Морозов Д.А. и соавт., 2010]. Для выявления повреждения почек наибольшее значение имеют классы α -GST и π -GST [Menon D., Board P. G., 2013]. α -GST локализуется в проксимальных канальцах и в норме содержится в небольшом количестве в моче здоровых людей. π -GST является индикатором повреждения дистальных канальцев в ответ на действие различных факторов.

Согласно данным ряда исследователей, данные биомаркеры первыми вырабатываются в ответ на минимальную гипоксию. Повышение π -GST и α -GST в моче у пациентов с острым повреждением почек, перенесших оперативное вмешательство на сердце [McMahon B.A., Koynner J.L., Murray P.T., 2010; Prowle J.R., Calzavacca P., Licari E. et al., 2015], публикации о диагностической ценности π -GST в моче при диабетической нефропатии [Von Scholten B. J., Theilade S., Lajer M. et al., 2014] и нефросклерозе в результате пузырно-мочеточникового рефлюкса [Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б. и соавт., 2013] позволяют рассматривать их в качестве потенциальных ранних индикаторов почечного повреждения.

NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, в небольшом количестве обнаруживается в большинстве тканей организма, однако наиболее изучен как ранний маркер повреждения почечной ткани. В норме концентрация NGAL в сыворотке крови поддерживается на уровне около 20 нг/мл [Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D., 2014] и повышение его в моче наблюдается при повреждении эпителия проксимальных канальцев, вследствие

нарушения эндоцитоза на апикальной мембране, а также при усилении синтеза NGAL непосредственно почечной тканью [Kuwabara T., Mori K., Mukoyama M. et al., 2009].

Результаты большого количества исследований указывают на то, что NGAL мочи и сыворотки является более ранним и независимым маркером острого почечного повреждения, чем уровень креатинина [Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D., 2014]. Отмечается его диагностическая ценность при гипертонической нефропатии, волчаночном нефрите, ХГН и прогрессирующей ХБП у взрослых [Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014]. Снижение уровня NGAL через три месяца после оперативного вмешательства выявлено у детей с врожденным гидронефрозом, вызванным обструктивными уropатиями [Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W. et al., 2010], что дополнительно указывает на перспективность применения биомаркера в мониторинге повреждения почек у новорожденных с СИАГ.

Ранним маркером повреждения клубочков в последнее время признается подокаликсин – трансмембранный гликопротеин подоцитов. Уровни подокаликсина в моче соотносятся с числом потерянных подоцитов, однако их определение признается более чувствительным методом диагностики [Sun D., Zhao X., Meng L., 2012]. Установлено, что мочевого подокаликсин хорошо коррелирует с активностью IgA-нефропатии [Lemley K.V., Lafayette R.A., Safai M. et al., 2002], фокального сегментарного гломерулосклероза [Barisoni L., Kriz W., Mundel P., 1999], волчаночного нефрита [Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al., 2000] и диабетической нефропатии [Su J., Li S.J., Chen Z.H. et al., 2010]. Использование подокаликсина в качестве маркера почечного повреждения при СИАГ перспективно, требуются исследования его динамики в моче при развитии ИАГ у детей.

Ранние маркеры гипоксии

Из описанных механизмов повреждения почек у новорожденных при СИАГ ведущее значение имеют ишемия и циркуляторная гипоксия. Ключевым

медиатором клеточной адаптации к гипоксии служит индуцируемый гипоксией фактор - HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1, HIF-1), регулирующий множество сигнальных путей и инициирующий выработку фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Роль самого HIF-1 в почечной патологии на данный момент широко обсуждается в связи с тем, что являющийся медиатором адаптации к гипоксии, при чрезмерной активации он усугубляет течение заболеваний почек [Song M., Songming H., 2013].

Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) участвует в механизмах регуляции ангиогенеза и восстановлении кровотока в почечной паренхиме, где синтезируется подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II [Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А., 2014; Misra S., Misra K.D., Glockner J.F., 2010]. VEGF способствует поддержанию перитубулярного кровотока, осуществляя свой вазодилатирующий эффект за счёт активации эндотелиальной NO-синтазы [Gu J.W., Manning R.D., Young E.J. et al., 2009]. В исследованиях на мышах были идентифицированы три изоформы данного фактора в проксимальных тубулярных клетках: VEGF-C62, 129, 184. Эти изоформы могут экспрессироваться в различных тканях, но самый высокий уровень выявлен в почечной ткани [Wang Z.G., Puri T.S., Quigg R.J., 2010].

Выявление VEGF в моче ещё до появления альбумина при обследовании группы пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, а также информативность определения VEGF в моче как предиктора прогрессирования повреждения почек, по мнению некоторых исследователей [Нанчикеева М.Л., 2010], позволяет оценивать VEGF в качестве перспективного раннего маркера гипоксически-ишемического повреждения почечной паренхимы под действием повышенного ИАД у новорожденных.

В экспериментальных моделях почечной ишемии было выявлено повышение уровня KIM-1, не всегда сопровождавшееся повышением креатинина и азота мочевины [Sun D., Zhao X., Meng L., 2012]. KIM-1 (молекула повреждения почек-1) – трансмембранный протеин эпителия проксимальных канальцев.

В норме он содержится в почечной ткани в небольшом количестве, а в ответ на ишемию его уровни быстро повышаются, уже в первые 12 часов [Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al., 2002]. Включенный Европейским агентством по лекарственным препаратам в список маркеров для выявления медикаментозной нефротоксичности, KIM-1 также является предиктором нарушения функции пересаженной почки [Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014]. У детей с тяжелым врожденным гидронефрозом, вызванным обструктивными уропатиями, выявлено значительное превышение уровней мочевого KIM-1 по сравнению с группой контроля, а через три месяца после оперативного вмешательства отмечено их достоверное снижение [Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W. et al., 2011].

Медиаторы воспаления

Ишемическое повреждение почечной паренхимы сопровождается развитием воспалительного процесса с возможным исходом в нефросклероз. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) обеспечивает миграцию мононуклеарных клеток в зону ишемии и воспаления, участвует в инициации и прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения [Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., 2011].

Являясь мощным хемокином и активатором клеток системы мононуклеарных фагоцитов, MCP-1 потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов, способствует миграции лейкоцитов в инфильтрат, а также обеспечивает пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов [Nishihara K., Masuda S., Shinke H. et al., 2013]. Увеличение концентрации активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками способствует их повреждению [Böttinger E.P., Bitzer M., 2002]. Активация тубулярных клеток посредством MCP-1 обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты [Viedt C., Orth S.R., 2002], стимулируется синтез ими провоспалительных и просклеротических компонентов.

МСР-1, покинувший тубулярные клетки через апикальную мембрану, является основным источником его появления в моче при большинстве форм хронического гломерулонефрита (ХГН). Согласно исследованиям ряда авторов, определение уровня мочевой экскреции МСР-1 может быть использовано для мониторинга фиброгенеза в интерстиции почки как при ХГН [Бобкова И.Н., Чеботарёва И.В., Козловская Л.В. и соавт., 2006], так и при травматическом поражении почек [Bihorac A., Baslanti T.O., Cuenca A.G. et al., 2013].

В нашей стране в неонатальной практике отсутствуют единые стандарты диагностики ИАГ и мониторингования ИАД, своевременного выявления органных дисфункций. Диагностика СИАГ у новорожденных происходит субъективно, как правило, на основе результатов физикального обследования, что зачастую приводит к недооценке уровня ИАД и развитию тяжелых осложнений. Раннее выявление острого повреждения почечной паренхимы остается сложной задачей из-за морфофункциональных особенностей и высокой чувствительности почек новорожденных к повышению ИАД.

Применение методов молекулярной диагностики открывает большие перспективы в фундаментальной и практической медицине. Важным шагом на пути к повышению точности ранней диагностики, персонализированной терапии и профилактики повреждения почек у новорожденных с СИАГ является поиск оптимальных комбинаций биомаркеров, полно отображающих патологические процессы в почке при различных уровнях ИАД.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Моделирование синдрома ИАГ у экспериментальных животных.

Общая характеристика экспериментальных животных

Исследования экспериментального этапа работы выполнялись в Центре коллективного пользования на базе ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России, который был создан по приказу Ректора СГМУ №823-О от 01.11.2013 года как структурное подразделение НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии и представляет собой универсальный экспериментальный научно-исследовательский комплекс.

В эксперименте использовалось 10 самок крыс с пометом в количестве 8-11 штук у каждой особи (рис. 1). Каждая самка с пометом содержались в отдельной поликарбонатной клетке (предварительно дезинфицированной и обработанной) при температуре 19-23°C и 24 - часовом световом режиме (12 часов свет, 12 часов - темнота), со свободным доступом к воде и корму. Помет находился на естественном молочном вскармливании. В качестве корма для самок использовали комбикорм «ПроКорм» для лабораторных крыс и мышей, гранулы $d = 11$ мм и 14 мм компании «БиоПро», имеющий сбалансированный витаминный, макроэлементный и микроэлементный состав, позволяющий полностью обеспечить все физиологические потребности животных. Состав: отвечает ГОСТ Р 50258-92. Для подстилки использовали мелкую стружку из экологически чистой древесины лиственных пород. Все манипуляции с животными проводились с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными и с соблюдением правил использования и содержания лабораторных животных:

1. С учетом требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.86 г.), нормами асептики и антисептики.

2. Правилами лабораторной практики, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.;

3. Документами OECD по гармонизированным принципам Надлежащей лабораторной практики («Principles of Good Laboratory Practice») с внесенными изменениями от 1997 г., инкорпорированные в Директиву ЕС 2004/10/ЕС.

4. Кодексом федеральных регламентов FDA (Code of Federal Regulations, CFR), 1979 г.



Рис. 1. Содержание экспериментальных животных.

Целью экспериментальной части исследования являлось изучение действия повышенного интраабдоминального давления у животных (молочных крыс) с учетом развития патологического процесса в растущем организме на фоне интраабдоминальной гипертензии [Федоров Д.А., 2013].

Вопросы исследования:

- определить ведущий механизм повреждения почечной паренхимы при ИАГ у новорожденных крыс и характер изменения VEGF при возникающем нарушении функции почек,

- проанализировать взаимосвязь между степенью повреждения почек и уровнем ИАГ на основе анализа патоморфологических изменений в паренхиме почек,

- установить патогенетическую взаимосвязь между степенью интраабдоминальной гипертензии и характером повреждения почечной паренхимы.

У крыс период новорожденности (или ранний молочный период) длится одну неделю, открытие глаз происходит на 14-20 день после рождения, переход на самостоятельное питание (поздний молочный период) осуществляется в течение третьей - начале четвертой недели, полная эмансипация от матери - в возрасте одного месяца. Ранний постнатальный период развития крыс соответствует первому месяцу жизни [Аршавский И.А., 1975; Махинько В.И., Никитин В.Н., 1975]. В соответствии с этим, период жизни молочных крыс можно соотнести с периодом новорожденности человека.

В исследование было внесено 100 молочных крысят. Все новорожденные крысята были разделены на 5 групп:

- группа 1 (n = 20) – новорожденные крысы, которым моделировалась легкая степень ИАГ (ИАД = 6–3 мм рт. ст.) с экспозицией 3-е суток.
- группа 2 (n = 20) – новорожденные крысы, которым моделировалась легкая степень ИАГ (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) с экспозицией 8 суток.
- группа 3 (n=20) – моделировалась тяжелая ИАГ (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 3-е суток.
- группа 4 (n = 20) – моделировалась тяжелая ИАГ (ИАД = 14– 20 мм рт. ст.) продолжительностью 8 суток.
- группа 5 (n = 20) – контрольная группа с однократно наркотизированными здоровыми крысятами (таблица 1).

Наркотизированным фторотаном животным выполняли катетеризацию мочевого пузыря с помощью периферического венозного катетера Flexicath Vision («Arxmed» Нидерланды) и интравезикальную манометрию по способу

I. Kron и соавт. (1989) (рис. 2). Моделирование повышенного ИАГ у малых лабораторных животных осуществлялось путем введения в брюшную полость объемообразующего препарата коллагена по способу Д.А. Федорова [Федоров Д.А., 2013]. Коллаген – стерильный концентрированный материал из высокоочищенного бычьего коллагена с полностью сохраненной нативной структурой, обеспечивающий физиологическую интеграцию с тканями организма, не всасывающийся через брюшину и не вызывающий реакции тканей при контакте с ним.

Таблица 1

Характеристика групп экспериментальных животных

Группа	ИАД, мм рт. ст.	Возраст, сут	Вес, г	Количество (n)
1	17,45±2,52	8	7,0±0,9	20
2	8,95±2,06	3	6,9±0,6	20
3	9,3±2,23	3	6,6±0,8	20
4	16,95±2,44	8	7,3±0,7	20
5	1,95±0,76	3-8	6,6±0,5	20

Выполнялась пункция брюшной полости и введение препарата коллагена, в объеме, необходимом для создания заданного уровня ИАГ, под контролем интравезикальной манометрии. Для введения коллагена использовали набор для эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса и недержания мочи однократного применения.

Забор крови осуществляли у наркотизированного животного из полости сердца (левого желудочка). Образцы крови помещали в пробирки «Vacuette» с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем. Полученные

аликвоты сыворотки крови хранили при $t: + 25^{\circ}\text{C}$ в пробирках с крышками «Эппендорф».



Рис. 2. Моделирование ИАГ у новорожденных крыс и измерение ИАД.

Всем группам животных выполняли комплекс обследования: анализ газового (PaO_2 , PaCO_2), кислотно-основного (pH^+ , stHCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), уровня креатинина крови с помощью портативного картриджного анализатора i-STAT (Abbott, США), биомаркера гипоксии – васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), регистрировали скорость диуреза.

Содержание VEGF фактора определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест - систем «Bender Medsystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США).

Препараты почки фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине от 24 до 48 часов с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации материал обезвоживался и заливался в парафин. Парафиновые блоки микротомировали при толщине среза 5-7 мкм. После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Морфологическое исследование проведено на базе кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Изучение биопсийного материала на светооптическом уровне и его фотосъемка осуществлялись на микроскопе Leika DM2000 с встроенной цифровой фотокамерой. Морфометрические показатели получали

при обработке цифровых фотографий с помощью специальной программы для морфометрического и структурного анализа изображений Image-Pro Premier 9.0.

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных

Было обследовано 35 новорожденных с СИАГ, находившихся на лечении в клинике детской хирургии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России. Исследование выполнено в соответствии с «Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22.07.1993 № 5487-1 (с изменениями от 02.02.2006), приказом ФМБА РФ от 30.03.2007 № 88 и ст. 20 Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Критериями исключения пациентов были: возраст старше 28 дней, интеркуррентные формы воспалительного процесса, а также отказ родителей от участия в обследовании.

В зависимости от формы врожденного порока развития, приводящего к формированию СИАГ, все больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 14 новорожденных с гастрошизисом, 2-ю группу составили 13 новорожденных с ложной диафрагмальной грыжей, в 3-ю группу включены 8 новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом (ТПС), находившихся на ИВЛ. Возраст обследованных больных от 1-х до 15-и суток. Пациенты поступали в возрасте от 1 до 5 суток.

Группу сравнения составили 20 новорожденных, стратифицированных по полу и возрасту, без СИАГ и патологии мочевыводящих путей, поступивших на плановое оперативное лечение по поводу гемангиомы или малого омфалоцеле (средний возраст $10,4 \pm 3,1$ сут.).

В большинстве случаев (60%) диагноз врожденного порока развития (ВПР) был поставлен антенатально, причиной обращения в ГБОУ ВПО Саратовского

ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ было направление по результатам пренатального консилиума. Плановое ультразвуковое исследование беременных женщин явилось наиболее частой причиной диагностирования ВПР у пациентов, которые направлялись в течение первых 36 часов жизни.

В 32% случаев ВПР диагностировались при рождении ребенка в ходе комплексного клинико-инструментального обследования в родильном доме, далее после консультации детского хирурга направлялись в течение, как правило, первых 48 часов жизни в ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ для хирургической коррекции порока и интенсивной терапии.

В 8% случаев признаки ВПР случайно выявлялись в роддомах области, после осмотра детского хирурга направлялись в ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ для уточнения диагноза и лечения в течение 24-72 часов от момента рождения.

Диагнозы гастрошизис, врожденная ложная диафрагмальная грыжа и атрезия пищевода с дистальным ТПС ставились на основании стандартного комплекса неонатального и хирургического обследования, который включал в себя: клинический осмотр, рентгенографию и лабораторные методы исследования.

Всем новорожденным, включенным в исследование, был проведен стандартный комплекс обследования: измерение артериального и центрального венозного давления (АД и ЦВД), анализ газового (p_aO_2 , p_aCO_2 , S_aO_2), кислотно-основного (рН, HCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), биохимического состава крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин), а также общий анализ мочи, контроль почасового диуреза в динамике заболевания (при поступлении пациента в стационар, до коррекции порока (1 точка исследования), на 4-е сутки (2 точка исследования) и на 10-е сутки после хирургической коррекции порока (3 точка исследования)). Кроме того, всем пациентам выполнялось УЗИ почек, доплерометрия сосудов почек.

Оценка структурного состояния и размеров почек, сохранности кровотока и функции почек давала возможность судить о повреждении почечной паренхимы на фоне данной патологии.

Таблица 2

Динамика ИАД у пациентов различных нозологических групп

Группы исследования	ИАД, мм рт. ст.		
	<i>1-я точка</i>	<i>2-я точка</i>	<i>3-я точка</i>
	Me LQ–UQ	Me LQ–UQ	Me LQ–UQ
1 группа (гастрошизис, n = 14)	4,5 3–6	22 20–25	13,5 13–14
2 группа (диафрагмальная грыжа, n = 13)	5 5–6	19 17–21	12 10–12
3 группа (атрезия пищевода с широким дистальным ТПС, n = 8)	14 13–15	7,5 6–9	6 4–7,5
Группа сравнения (n = 15)	3 2–4	—	—

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль.

Измерение ИАД осуществляли косвенным способом в полости мочевого пузыря с помощью водного манометра (интравезикальная манометрия). В асептических условиях, после выведения мочи в мочевой катетер № 6 вводили стерильный физиологический раствор из расчета 1 мл/кг массы тела больного. Далее с помощью стерильного водного манометра, соединенного с мочевым катетером, в положении больного горизонтально на спине, в фазе выдоха, в течение 2 минут. За нулевую отметку была принята средняя подмышечная линия. Данные фиксировали 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов, с расчетом среднесуточных значений. Учитывая рекомендации международной группы экспертов по интраабдоминальной гипертензии и абдоминальному компартмент-синдрому [World Society of the Abdominal Compartment Syndrome,

2005], согласно которому результаты интраабдоминальной и интравезикальной манометрии необходимо представлять в миллиметрах ртутного столба (mmHg), конвертировали показания водного манометра в mmHg из расчета: 1 mmHg = 1,36 смH₂O [2]. Данные о динамике ИАД в группах исследования приведены в табл.2.

Клиническая характеристика больных 1-й группы (новорожденные с гастрошизисом)

В 1-й группе новорожденным с гастрошизисом в зависимости от дефекта и степени выраженности синдрома ВАД проводились либо радикальная пластика передней брюшной стенки, либо этапная аллопластика.

Таблица 3

Характеристика групп исследуемых больных

Критерий	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	Гастрошизис (n = 14)	диафрагмальная грыжа (n = 13)	атрезия пищевода с дистальным ТПС (n = 8)
Возраст, сут	1,4±0,5	2,7±1,2	3,3±1,7
Масса при рождении, г	2164±325	2650±461	2184±392
Срок гестации, недель	31±1,7	37±1,8	33±2,6
ОАГА	10 (71%)	9 (69%)	5(63%)

Примечание: ОАГА-отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

Масса при рождении у детей первой группы в 64 % случаев была ниже 2000 граммов, оценка по шкале Апгар у половины поступивших составляла не более 6 баллов (таблица 3). Состояние детей в момент госпитализации во всех случаях расценено тяжелым. У 71% пациентов дефект передней брюшной стенки был более 4 см, что приводило при дальнейшей хирургической коррекции к развитию висцеро-абдоминальной диспропорции. Оперативное лечение проведено всем больным: 9-и пациентам произведена одномоментная пластика передней брюшной стенки (64%), 5-и пациентам - этапная аллопластика с

применением стерильного полимерного мешка – (36%). Послеоперационный период протекал тяжело, проводилась комплексная терапия: ИВЛ, инотропная поддержка, парентеральное питание, инфузионная, антибактериальная терапия. По улучшению состояния дети были переведены из отделения реанимации в профильное хирургическое отделение в условиях совместного пребывания с матерями.

Клиническая характеристика больных 2-й группы (дети с врожденной ложной диафрагмальной грыжей)

Во 2-й группе пациентам с врожденной ложной диафрагмальной грыжей выполняли торакоскопическую пластику купола диафрагмы в течение первых суток от момента поступления. 8 детей родились доношенными и 5 недоношенными. Масса при рождении у 23% была менее 2000 г (таблица 3). Оценка по Апгар у 62% была ниже 5 баллов при рождении. После предоперационной подготовки на фоне проведения ИВЛ с высокими концентрациями кислорода в режиме SIMV при стабилизации общего состояния кислотно-основного и газового состава крови выполнялась хирургическая коррекция порока. Всем новорожденным выполнено оперативное вмешательство: торакоскопическая пластика купола диафрагмы местными тканями либо лапоротомия, пластика купола диафрагмы местными тканями или синтетическим материалом при аплазии купола диафрагмы.

В первые 72 часа от момента поступления в клинику детской хирургии умерло 14% пациента на фоне декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности (персистирующей легочной гипертензии) и возникающей при этом гипоксемии и гиперкапнии.

Клиническая характеристика больных 3-й группы (дети с атрезией пищевода с трахеопищеводным свищем)

У пациентов 3-й группы (n = 8) масса при рождении у 63% была менее 2000 г (табл.3). Оценка по Апгар у 50% была ниже 6-7 баллов при рождении. Пациентам выполнялась торакотомическая или торакоскопическая перевязка

ТПС, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза. Срок предоперационной подготовки детей составлял не более двух суток в зависимости от тяжести состояния при поступлении. При всех операциях использовали комбинированный эндотрахеальный наркоз с миоплегией и ИВЛ. У 4-х детей была выполнена торакоскопическая перевязка свища и наложение эзофаго-эзофагоанастомоза, 4-м пациентам коррекция порока выполнена при торакотомии.

В послеоперационном периоде продолжалась ИВЛ, медикаментозно-наркозная седация, инотропная поддержка, инфузионная терапия с учетом физиологической потребности, парентеральное, а при восстановлении пассажа по кишечнику начинали энтеральное зондовое питание полуэлементной смесью «Альфаре». Все дети пребывали в режиме кувеза с заданной влажностью и температурой. При стабилизации состояния, снижении дыхательной недостаточности ребенок отлучался от аппаратной ИВЛ и переводился в профильное отделение для совместного пребывания с матерью.

Характеристика сочетанной патологии во всех группах пациентов приведена в таблице 4.

Таблица 4

Сочетанная патология у пациентов групп исследования

Сопутствующая патология	Группа 1 (гастрошизис, n = 14)	Группа 2 (диафрагмальная грыжа, n = 13)	Группа 3 (атрезия пищевода с дистальным ТПС, n = 8)
Врожденные пороки сердца	5	7	4
Аноректальные мальформации	0	1	2
Атрезия кишечника	1	0	0
Аплазия легкого	0	3	0
Церебральная ишемия (2-3 степени)	7	8	3

2.3. Методы исследования

2.3.1. Инструментальные методы исследования

Рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции проводили с использованием рентгенологического цифрового аппарата «ApelemDX-90» производства Франции, СД-РА – «ТМО» производства России-Германии при напряжении 48-50 кВ и фокусном расстоянии до изучаемого объекта 80 см, время экспозиции – 12 mAS. Для диагностики атрезии пищевода дополнительно использовалось контрастное усиление, в оральный конец пищевода через питательный зонд заводился контрастный препарат омнипак в объеме 2-4 мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевыделительной системы проводили в двух положениях пациента: лёжа на спине и лёжа на животе с использованием секторальных датчиков с частотой 3,5 – 5 МГц на аппаратах «Toshiba 190», «Aloka 1700», «Simens G-40». По данным УЗИ оценивали положение почки (обычное, дистопия); структуру (однородная, неоднородная); толщины паренхимы (норма, увеличена, уменьшена).

Для оценки состояния почечной паренхимы, почечного кровотока (максимальной систолической скорости кровотока (V_{max}), минимальной диастолической скорости кровотока (V_{min}) и индекса резистивности (IR)) на уровне ствола почечной артерии проводили ультразвуковое исследование почек с доплерометрией на аппаратах AU4 Idea (Esaote S.p.A., Италия), Logiq 500 (GE HC, США), Acuson Sequoia (Siemens, Германия) в режимах дуплексного и триплексного сканирования.

Оценка структурного состояния и размеров почек, сохранности кровотока давала возможность судить о наличии косвенных признаков нефропатии. Для выявления пороков сердца, размера сердца, гемодинамических показателей, выполняли доплерокардиографию на аппаратах Logiq 500 (GE HC, США),

Acuson Sequoia (Siemens, Германия) в режимах дуплексного и триплексного сканирования.

Для оценки уровня гипоксически-ишемического повреждения ЦНС выполнялась нейросонография на аппарате Logiq 500 (GE HC, США) в режиме реального времени (двумерная эхография, В - режим с цветным доплеровским картированием).

Так как обследуемые дети по тяжести состояния находились на лечении в отделении реанимации, всем проводили инструментальный мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации, центрального венозного давления, температуры тела, а также электрокардиографию.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Во время нахождения ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии выполнялся комплекс стандартных лабораторных тестов, применяемых в интенсивной терапии неонатального периода: КОС, ОАК, ОАМ, анализ газового состава (p_aO_2 , p_aCO_2 , S_aO_2) и кислотно-основного состояния крови (рН, HCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), используя анализатор газов крови, электролитов, гематокрита RapidLab 348, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США). Биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, аминотрансферазы) определяли с помощью автоматического биохимического анализатора EasyRA с ионоселективным блоком (Medica Corp., США).

2.3.3. Специальные методы исследования

Для оценки степени повреждения дистальных канальцев нефрона, активности воспалительного процесса 35 новорожденным с интраабдоминальной гипертензией было выполнено количественное определение в сыворотке крови и моче: маркеров повреждения почечной паренхимы – π -глутатион-s-трансферазы (π -GST), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и фактора ангиогенеза –

васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) методом твердофазного иммуноферментного анализа при поступлении пациента в стационар, до коррекции порока (1 точка исследования), на 4-е (2 точка исследования) и 10-е сутки после хирургической коррекции порока (3 точка исследования).

Взятие материала

Взятие крови у пациентов проводили натощак в утренние часы и с использованием вакуумных пробирок Vacuette с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Моча для проведения исследования через уретеральный катетер собиралась в специальный контейнер, далее моча центрифугировалась при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01 – «Элекон»), а надосадочная жидкость замораживалась в полипропиленовых пробирках «Эппендорф» с предварительным внесением 20 мкл консерванта ProClin 300 (SUPELCO, США). Образцы сыворотки крови и мочи хранили до проведения исследования при температуре -25°C. Исследование уровня π -GST, VEGF и MCP-1 осуществляли в сыворотке крови и моче у новорожденных с СИАГ в динамике заболевания (в трех точках исследования) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест - систем BCM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США).

Непосредственно перед анализом образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и центрифугировались 5 минут при 3000g на микроцентрифуге Elmi (Sky Line, Латвия).

Проведение исследования

Принцип иммуноферментного анализа типа «сэндвич» основан на специфическом послойном связывании антигена с поликлональными антителами, сорбированными на поверхности лунок планшетки, при этом один из компонентов конъюгирован с ферментом, в результате взаимодействия с соответствующим хромогенным субстратом образуется окрашенный продукт, количество которого определяется спектрофотометром.

Схема определения маркеров методом твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» представлена на рисунке 3.

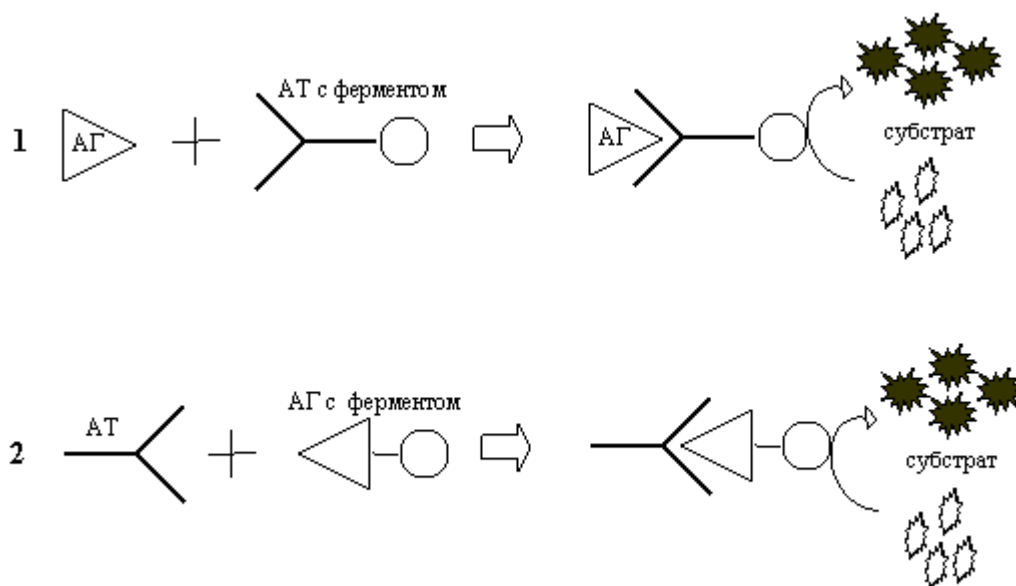


Рис. 3. Схема твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич»

Содержание определяемых MCP-1 и VEGF выражалось в пикограммах на миллилитр (пг/мл), а содержание π -GST в микрограммах на литр (мкг/л).

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 for Windows корпорации StatSoft-Russia, GraphPad Prism 6 for Windows корпорации GraphPad Software, США, Microsoft Office Exelle 2013.

Формирование анализируемой выборки проводилось в режиме стратифицированной рандомизации. Все анализируемые признаки были разделены на качественные (степень тяжести СИАГ, биомаркеры) и количественные (наличие заболевания, возраст). Объем анализируемых выборок по признакам был небольшим ($n \leq 20$).

Задачи статистического анализа:

1. Сравнение статистических показателей контрольной и экспериментальными выборками.

2. Эффективность применения биомаркеров в качестве критериев патологии.

Для выбора статистических методов обработки результатов предварительно осуществляли проверку гипотезы на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, Дурнике-Хансена и графического анализа. Нормальное распределение – распределение, большая часть значений параметров которого группируется около некоторого среднего значения, по обе стороны от которого частота наблюдений равномерно снижается. Критерии Шапиро-Уилка и Дурнике-Хансена – одни из наиболее точных тестов проверки распределения на нормальность, интерпретация их значений несколько отличается от стандарта, чем менее значим результат (p больше 0,05), тем более распределение приближено к нормальному.

Сравнение показателей контрольной группы с результатами экспериментальных групп по количественным признакам (как двух независимых выборок) проводили с помощью непараметрических методов оценки значимости различий. Применение непараметрических методов в нашем исследовании обусловлено: малым числом наблюдений каждой выборки ($n = 14$, $n = 13$, $n = 8$); отсутствием уверенности в нормальности распределения.

Для непараметрической статистики различие между независимыми выборками сравнивали с использованием критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Данна (коррекцией для множественных сравнений). При сравнении внутри выборки (между точками исследования) применяли критерий Фридмана с поправкой Данна (коррекцией для множественных сравнений).

Результаты представляли в виде медианы (Me) и квартилей (LQ – UQ) с вышеуказанными критериями достоверности. Корреляционный анализ выполняли с применением непараметрического критерия Спирмена с построением графического отображения тесноты связи исследуемых показателей. Корреляция Спирмена является ранговой, то есть для оценки силы связи используются не численные значения, а соответствующие им ранги.

Коэффициент инвариантен по отношению к любому монотонному преобразованию шкалы измерения. Определяли фактическую степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и давали оценку тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента. Считали значения коэффициента равные 0,3 и менее, показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 - показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой тесноты связи.

2.5. Общая характеристика группы практически здоровых детей (группы сравнения)

Группу контроля составили 20 новорожденных, стратифицированных по полу и возрасту, без синдрома ИАГ и патологии мочевыводящих путей, поступивших на плановое оперативное лечение по поводу гемангиомы, малому омфалоцеле. Средний возраст больных 12(± 4) суток, соотношение мальчиков и девочек 45% и 55% соответственно.

Таблица 5

Показатели биологических активных веществ в моче у детей
группы сравнения (n = 20)

Показатель	Группа сравнения (n = 20)		
	М	LQ	UQ
VEGF, пк/мл	57,5	50	60
MCP-1, пк/мл	58	56,5	60
π -GST, мкг/л	1,5	1,3	1,65

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль.

Детям (n = 20), составившим группу сравнения, было проведено обследование перед плановым оперативным вмешательством, включавшее:

общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, альбуминов, глобулинов, альбумино-глобулинового коэффициента, мочевины, общий анализ мочи, посев мочи, УЗИ почек, а также определение в моче биологических маркёров воспаления – МСР-1, маркеров повреждения почечной паренхимы – π -GST, факторов ангиогенеза – VEGF моче. Кроме того, было определено содержание МСР-1 и VEGF в сыворотке здоровых детей. Следует отметить, что комплексное определение данных биологически активных веществ в моче и крови у новорожденных проведено впервые (табл. 6).

Таблица 6

Показатели биологических активных веществ в крови у детей
группы сравнения (n = 20)

Показатель	Группа сравнения (n = 20)		
	М	LQ	UQ
VEGF, пк/мл	39	37	41
МСР-1, пк/мл	79	76,5	81

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С СИАГ

3.1 Общая характеристика экспериментальных животных

Исследование выполнено в Центре коллективного пользования ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, одобрено локальным этическим комитетом. Все манипуляции с животными проводились с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными (в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.; документами OECD по гармонизированным принципам Надлежащей лабораторной практики («Principles of Good Laboratory Practice»); а также с учетом требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.86 г.), нормами асептики и антисептики.

Целью экспериментальной части исследования являлось изучение механизмов действия повышенного интраабдоминального давления на функцию почек у лабораторных животных, уточнение роли гипоксии в повреждении почек, сопоставление динамики изменения VEGF с патоморфологическими изменениями в паренхиме почек.

Дизайн исследования:

1. Создание модели ИАГ.
2. Изучение действия ИАГ различной степени тяжести и длительности на показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови, выделительную функцию почек (уровень креатинина сыворотки крови, скорость почасового диуреза).

3. Изучение характера изменения уровня VEGF в сыворотке крови в зависимости от длительности экспозиции и тяжести ИАГ.

4. Анализ взаимосвязи между степенью повреждения почек по данным морфометрического и морфологического анализа и изменениями исследуемых параметров в зависимости от длительности экспозиции и тяжести ИАГ.

5. Определение диагностической значимости изменения VEGF и обоснование его применение в клинической практике для ранней диагностики повреждения почек при ИАГ в неонатальной практике.

Размер выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывался по формуле (Lopez-Jimenez) [Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A., 1998].

В эксперименте использовалось 10 самок крыс с пометом в количестве 8–11 штук у каждой особи.

Исследования были выполнены на 5 группах животных. В контрольную (5-ю группу) входили 20 новорожденных крысят, которым под наркозом проводилась пункция брюшной полости без введения препарата коллаген. В 1-й группе ($n = 20$) были новорожденные крысы, которым моделировалась легкая степень ИАГ (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) с экспозицией 3-е суток. Во 2-й группе ($n = 20$) были новорожденные крысы, которым моделировалась легкая степень ИАГ (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) с экспозицией 8 суток. В 3-й группе ($n = 20$) моделировалась тяжелая ИАГ (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 3-е суток. В 4-й группе ($n = 20$) экспозиция экспериментально индуцированной тяжелой интраабдоминальной гипертензии (ИАД=14–20 мм рт. ст.) составляла 8 суток.

Во всех группах животных по завершении запланированного времени экспозиции экспериментальной ИАГ проводился комплекс обследования: анализ газового (PaO_2 , PCO_2), кислотно-основного (pH, stHCO_3^- BE, анионный пробел) состава крови, содержание креатинина, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови. По истечении срока экспозиции ИАГ животных

забивали путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям, п.12 Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным.

При морфологическом исследовании биоптатов почек контрольной группы отмечено типичное гистологическое строение коркового и мозгового вещества почки: гломерулы сформированы правильно, встречаются единичные неразвернутые сосудистые клубочки с невыраженным мочевым пространством и характерным расположением подоцитов в виде «частокола» на внешней стороне базальной мембраны. Проксимальные и дистальные извитые канальцы коркового слоя, фрагменты петли Генле и собирательные трубочки в мозговом слое сохранены, просветы имеют обычные размеры. В трех биоптатах обнаружены небольшие группы мелких недифференцированных канальцев, выстланных уплощенным эпителием и расположенных преимущественно на границе коркового и мозгового слоев. Во всех наблюдениях лоханка обычного строения, выстлана уротелием. В одном из наблюдений найдено значительное расширение просветов дуговых и междольковых вен в виде кавернозных структур – вероятнее всего, можно говорить о сосудистой мальформации (рис. 4).

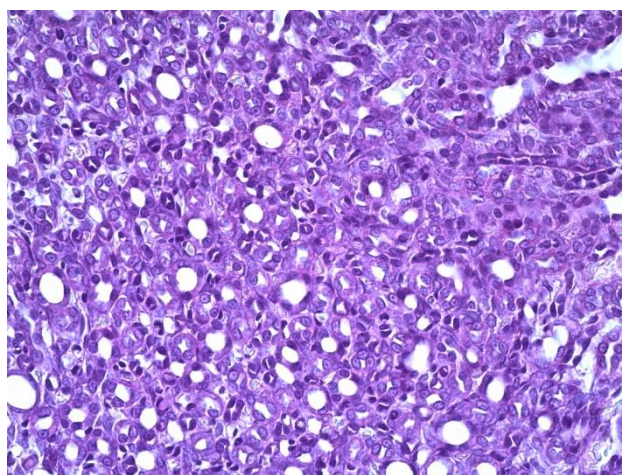


Рис. 4. Фотография морфологического препарата почки крысы контрольной группы, окраска гематоксилин-эозин, x400. Россыпь мелких недифференцированных канальцев в мозговом слое

3.2. Характер изменения газового состава и КОС крови, уровня VEGF, выделительной функции и структурных изменений почек у экспериментальных животных с интраабдоминальной гипертензией (ИАГ) различной длительностью и степени тяжести

В 1-й группе у крысят с легкой степенью ИАГ с экспозицией 3-е суток парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови не отличалось от показателей контрольной группы (табл. 7). По всей видимости, незначительное увеличение объема брюшной полости не ограничивало подвижность диафрагмы и не приводило к дыхательной недостаточности, что позволяло поддерживать нормальный газовый состав крови.

Показатели рН крови в этих группах не имели значимых изменений по сравнению с контрольной группой. Одновременно отмечался незначительный, статистически значимый дефицит оснований и снижение уровня бикарбоната крови при сопоставлении с показателями группы контроля и отсутствие достоверно значимых изменений темпа почасового диуреза. Произведенная оценка показателей уровня биомаркёра гипоксии VEGF Me (LQ–UQ) 31 (28–35) пг/мл в сыворотке крови у животных 1-й группы не выявила достоверных отличий от контрольной группы.

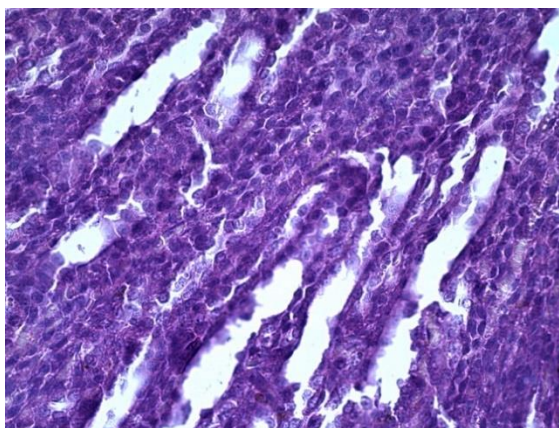


Рис. 5. Морфологические изменения в почках крысят 1-й группы, окраска: гематоксилин-эозин, х400. Расширение просветов собирательных трубочек мозгового слоя, сращенный в их просветы эпителий

При морфологическом исследовании изменения мало отличаются от контрольной группы, могут быть охарактеризованы как минимально

выраженные (рис. 5). Строение гломерул, канальцев коркового слоя, лоханки соответствует норме; во всех наблюдениях встречаются единичные или сгруппированные по несколько штук недифференцированные канальцы. Отличительной морфологической чертой биоптатов данной группы можно считать наличие расширения просветов собирательных трубочек в мозговом слое, которое было обнаружено во всех наблюдениях, при этом их эпителий частично слущен в просветы (рис. 5). Морфометрические показатели достоверно не отличались от измерений в контрольной группе (табл. 7).

Таблица 7

Данные лабораторных и морфометрических показателей экспериментальных животных 1-й группы исследования

Показатели	1-я группа	Контрольная группа	P _к
	Me (LQ–UQ)	Me (LQ–UQ)	
pO ₂ , мм рт. ст.	86 79–89	84 81–86	>0,9
pCO ₂ , мм рт. ст.	46 42–48	44 42–47	>0,9
pH	7,333 7,3–7,34	7,33 7,32–7,35	>0,9
BE, ммоль/л	-3 -4–(-2,5)	-1,5 -2–(-1)	0,019
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	15 11–19	19 17–21	0,010
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	84 74–98	76 67–83	0,678
Скорость диуреза, мкл/час	14 12–18	17 13–20	0,831
ИАД, мм рт. ст.	9 7–11	2 1–2,5	0,006
VEGF, пг/мл	31 28–35	30 29–31	>0,9
Морфометрические показатели			
Короткая ось клубочка, мкм	0,159 0,151–0,164	0,152 0,148–0,157	0,21
Длинная ось клубочка, мкм	0,195 0,189–0,201	0,196 0,191–0,199	0,06
Высота эпителия канальцев, мкм	0,037 0,031–0,042	0,034 0,031–0,039	0,09

Примечание: Me (LQ–UQ) – медиана с интерквартильным интервалом. P_к – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса по отношению к контрольной группе.

Во 2-й группе с легкой степенью экспериментальной ИАГ с экспозицией 8 суток парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови не отличалось от показателей контрольной группы и аналогичных показателей в 1-й группе исследования (табл. 8).

Таблица 8

Данные лабораторных и морфометрических показателей экспериментальных животных 2-й группы исследования с легкой степенью ИАГ с экспозицией 8-е суток

Показатели	2-я группа	Контрольная группа	P _к	P _{1vs2}
	Me (LQ-UQ)	Me (LQ-UQ)		
pO ₂ , мм рт. ст.	84 75–88	84 81–86	> 0,9	> 0,9
pCO ₂ , мм рт. ст.	41 39–44	44 42–47	0,193	0,483
pH	7,323 7,304–7,338	7,33 7,32–7,35	0,736	> 0,9
BE, ммоль/л	-2 -3–(-1)	-1,5 -2–(-1)	0,273	0,682
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	13 10–17	19 17–21	<0,001	> 0,9
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	89 75–102	76 67–83	0,586	1,0
Скорость диуреза, мкл/час	13 10–17	17 13–20	0,074	> 0,9
ИАД, мм рт. ст.	10 8–11	2 1–2,5	0,007	> 0,9
VEGF, пг/мл	43 4–49	30 29–31	< 0,01	< 0,01
Морфометрические показатели				
Короткая ось клубочка, мкм	0,166 0,161–0,168	0,152 0,148–0,157	0,04	0,36
Длинная ось клубочка, мкм	0,210 0,203–0,214	0,196 0,191–0,199	0,07	0,21
Высота эпителия канальцев, мкм	0,039 0,033–0,042	0,034 0,031–0,039	0,009	0,029

Примечание: Me (LQ-UQ) – медиана с интерквартильным интервалом. P_к – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса по отношению к контрольной группе. P_{1vs2} – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса с поправкой Данна для множественных сравнений по отношению к показателям 1-й группы.

По всей видимости, при увеличении объема брюшной полости и ограничении подвижности диафрагмы возникала компенсаторная одышка с увеличением вентиляции верхушек легких, что позволяло поддерживать нормальный газовый состав крови, о чем свидетельствует даже незначительное снижение парциального давления углекислого газа.

Показатели рН крови не имели значимых изменений по сравнению с рН контрольной группы и 1-й группы, однако дефицит оснований в 1-й группе больше, чем во 2-й группе, и больше, чем в группе контроля.

Значение бикарбоната достоверно меньше, чем в группе контроля, но статистически не отличается от его содержания в 1-й группе. Уровень креатинина достоверно не отличался от показателей группы контроля и от его значений у первой группы животных, при отсутствии изменений почасового диуреза (табл. 8).

При исследовании фактора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных с легкой ИАГ продолжительностью 8 суток зарегистрировано статистически достоверное повышение данного биомаркера до Me (LQ–UQ) 43 (41–49) пг/мл (табл. 8) относительно его значений у животных контрольной и 1-й группы исследования ($P_k < 0,01$; $P_{2vs1} < 0,01$).

При исследовании биоптатов второй группы отмечены морфологические изменения (рис. 6). К их характерным особенностям, которые присутствовали в подавляющем большинстве наблюдений, можно отнести: незначительное расширение мочевого пространства гломерул; начальные проявления гидропии (наличие в цитоплазме клеток так называемых «кружевных» вакуолей и ее облаковидные изменения – claudication) эпителия в группах проксимальных извитых канальцев, расположенных вблизи междольковых вен коркового слоя; более значительное расширение просветов собирательных трубочек мозгового слоя и слущивание эпителия в их просветы. В одном наблюдении обнаружены множественные канальцевые кисты в корковом веществе, однако, поскольку процесс их формирования в условиях различных патологических процессов

всегда длителен, эти изменения можно трактовать как врожденную особенность строения почки у данного животного. Практически во всех наблюдениях, как и в биоптатах контрольной и первой группы исследования, обнаружены недифференцированные каналцы.

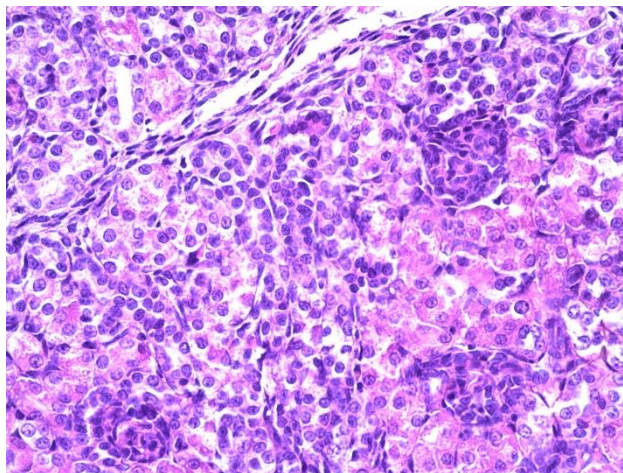


Рис. 6. Фотография морфологического препарата почки экспериментального животного 2-й группы, окраска: гематоксилин-эозин, х400. Группа эмбриональных неразвернутых гломерул, окруженных проксимальными и дистальными извитыми каналцами с начальными проявлениями гидропии нефроцитов

Морфометрические показатели подтверждают визуальное наблюдение (табл. 8). Размер короткой оси клубочка достоверно больше аналогичного показателя в биоптатах контрольной группы ($p = 0,04$), но достоверно не отличается от данного показателя 1-й группы исследования с экспозицией ИАГ 3-е суток. Размер длинной оси клубочка достоверно не отличался от размеров контрольной и 1-й группы. Однако, высота эпителия канальцев, отражающая патологическую гидропию, достоверно превышала аналогичные показатели в биоптатах контрольной и первой группы исследования (табл. 8).

В 3-й группе с тяжелой степенью (ИАД = $16,95 \pm 2,44$ мм рт. ст.) искусственно индуцированной ИАГ с экспозицией 3 суток отмечалась существенная гипоксемия и гиперкапния (табл. 9), парциальное давление кислорода опускалось до Me (LQ–UQ) 45 (29–57) мм рт. ст., ($P_k < 0,001$), гиперкапния достигала значений Me (LQ – UQ) 56 (48–67) мм рт. ст. ($P_k < 0,001$). Одновременно отмечался достоверный ($P_k < 0,001$) сдвиг кислотно-основного

состояния в сторону ацидоза, рН Me (LQ–UQ) 7,29 (7,26–7,31). В результате значительного увеличения объема брюшной полости запустились механизмы развития полиорганной дисфункции в рамках СИАГ.

Таблица 9

Данные лабораторных и морфометрических показателей экспериментальных животных 3-й группы исследования с тяжелой степенью ИАГ с экспозицией 3-е суток

Показатели	3-я группа	Контрольная группа	P _к
	Me (LQ–UQ)	Me (LQ–UQ)	
pO ₂ , мм рт. ст.	45 39–57	84 81–86	<0,001
pCO ₂ , мм рт. ст.	56 48–67	44 42–47	<0,001
pH	7,29 7,26–7,3	7,33 7,32–7,35	<0,001
BE, ммоль/л	-6 -7,5–(-4)	-1,5 -2–(-1)	<0,001
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	22 19–25	19 17–21	0,003
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	169 117–177	76 67–83	<0,001
Скорость диуреза, мкл/час	10 6–12	17 13–20	<0,001
ИАД, мм рт. ст.	17 15–19	2 1–2,5	<0,001
VEGF, пг/мл	39 37–41	30 29–31	0,001
Морфометрические показатели			
Короткая ось клубочка, мкм	0,170 0,168–0,175	0,152 0,148–0,157	0,003
Длинная ось клубочка, мкм	0,220 0,212–0,225	0,196 0,191–0,199	<0,001
Высота эпителия канальцев, мкм	0,041 0,036–0,045	0,034 0,031–0,039	0,001

Примечание: Me (LQ–UQ) – медиана с интерквартильным интервалом. P_к – критерий достоверности различий Краскела-Уоллиса по отношению к контрольной группе.

Ограничение подвижности диафрагмы не позволяет поддерживать нормальный газовый состав даже компенсаторной одышкой. Нарушение перфузии органов брюшной полости в сочетании с гипоксемией приводит к нарастанию концентрации молочной кислоты с прогрессированием лактацидоза, о чем свидетельствует регистрируемый в этой группе значительный дефицит оснований $BE\ Me\ (LQ-UQ) -6\ (-7,5-(-4))$ ммоль/л, достоверно отличающийся от контрольных показателей.

Таким образом при значительном увеличении объема брюшной полости с экспозицией 3-е суток зафиксированы признаки смешанного декомпенсированного ацидоза и гипоксемии. В результате ограничения нормального кровотока в почках вследствие ИАГ страдает выделительная функция почек, зарегистрированы значительно превышающие значения контрольной группы уровни креатинина с одновременным снижением темпа почасового диуреза (табл. 9).

При исследовании фактора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных с экспериментальной тяжелой ИАГ продолжительностью 3-е суток зафиксировали статистически значимое повышение данного биомаркера до $Me\ (LQ-UQ) 39\ (38-40)$ пг/мл (табл. 9) относительно его значений у животных контрольной группы ($P_k = 0,001$).

Морфологическая картина в препаратах почек крыс 3-й группы принципиально не отличалась от микроскопии 2-й группы, однако при морфометрии отмечено более выраженное увеличение размеров клубочка и гидропии эпителия (табл. 9).

В 4-й группе, где экспозиция тяжелой ИАГ продолжалась 8 суток, выявлены выраженная гипоксемия и гиперкапния (табл. 10). Установленные изменения газового состава крови связаны со значительным снижением объема минутной вентиляции легких вследствие интраабдоминальной гипертензии тяжелой степени и ограничением дыхательных движений диафрагмы. Анализ показателей КОС в крови показал наличие декомпенсированного смешанного

ацидоза, показатели рН, ВЕ, HCO_3^- , достоверно отличались от группы контроля. Это объясняется тем, что закономерно развивалась гиповентиляция легких, которая неизменно влекла за собой развитие гипоксемии, газового, а затем и метаболического ацидоза (табл. 10), как и у животных в 3-й группе.

Таблица 10

Данные лабораторных и морфометрических показателей экспериментальных животных 4-й группы исследования с тяжелой степенью ИАГ с экспозицией 8 суток

Показатели	4-я группа	Контрольная группа	P_k	P_{4vs3}
	Me (LQ–UQ)	Me (LQ–UQ)		
pO_2 , мм рт. ст.	46 42–49	84 81–86	<0,001	> 0,9
pCO_2 , мм рт. ст.	53 49–56	44 42–47	<0,001	> 0,9
рН	7,29 7,28–7,30	7.33 7.32–7.35	<0,001	> 0,9
ВЕ, ммоль/л	-8 -9–(-5,5)	-1.5 -2–(-1)	<0,001	> 0,9
HCO_3^- , ммоль/л	13 11–14,5	19 17–21	<0,001	<0,001
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	176,5 160–191	76 67–83	<0,001	> 0,9
Скорость диуреза, мкл/час	10 7–12	17 13–20	<0,001	> 0,9
ИАД, мм рт. ст.	18 15–20	2 1–2.5	<0,001	> 0,9
VEGF, пг/мл	64 42–65	30 29–31	< 0.001	0,086
Морфометрические показатели				
Короткая ось клубочка, мкм	0,183 0,178–0,186	0,152 0,148–0,157	<0,001	0,002
Длинная ось клубочка, мкм	0,234 0,224–0,238	0,196 0,191–0,199	<0,001	0,001
Высота эпителия канальцев, мкм	0,044 0,038–0,046	0,034 0,031–0,039	< 0.001	<0,001

Примечание: Me (LQ – UQ) – медиана с интерквартильным интервалом. P_k – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса по отношению к контрольной группе. P_{4vs3} – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса с поправкой Данна для множественных сравнений по отношению к показателям 3-й группы.

Оценка уровня креатинина в сыворотке крови крысят этой группы показала статистически значимое его увеличение по сравнению с группой контроля на фоне снижения скорости почасового диуреза почти в два раза (табл. 10). При исследовании фактора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных с искусственно индуцированной тяжелой ИАГ продолжительностью 8 суток зафиксировали максимальное повышение данного биомаркера до Me (LQ – UQ) 64 (42 – 65) пг/мл (табл. 10) относительно его значений у животных контрольной группы ($P_k < 0,001$).

Наиболее выраженные морфологические изменения обнаружены в биоптатах четвертой группы. Отмечено более значительное расширение мочевого пространства гломерул (рис. 7А); кистозное расширение просветов части проксимальных и дистальных извитых канальцев преимущественно в поверхностных отделах коркового слоя; выраженные гидропические изменения по типу баллонной дегенерации эпителия единичных канальцев в этой же зоне (рис. 7Б); значительное расширение просветов собирательных трубочек мозгового слоя; разрыхление и отек интерстиция на границе коркового и мозгового слоев. В части наблюдений найдены признаки полнокровия сосудов крупных вен (дуговых и междольковых) коркового вещества. В одном из биоптатов обнаружены резко выраженные гидропические изменения уротелия мочеточника (рис. 7В).

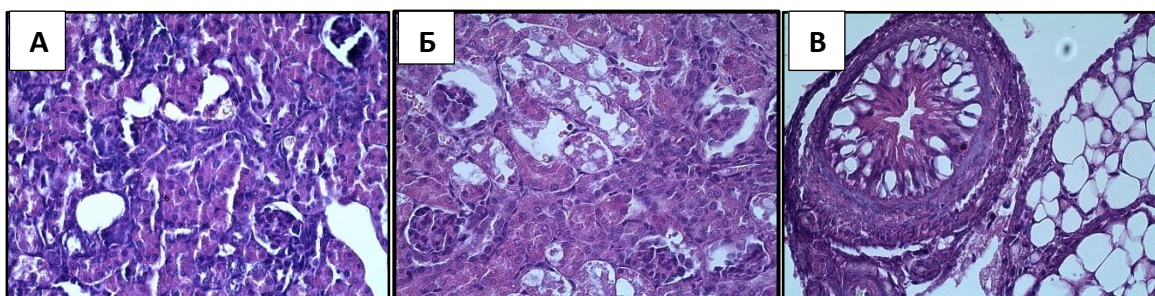


Рис. 7. Фотографии морфологических препаратов почек экспериментальных животных 4-й группы, окраска: гематоксилин-эозин, x400

Таким образом, прослеживается очевидная патогенетическая связь событий: вслед за повышением ИАД до высоких цифр отмечается увеличение

объёма брюшной полости, ограничение движения диафрагмы, снижение величины минутной вентиляции легких, развитие дыхательной гипоксии, влекущей за собой сдвиг КОС в сторону ацидоза. Одновременно на фоне выраженного повышения ИАД происходит, в первую очередь, компрессия почечных вен и развитие венозного полнокровия, что является механизмом, блокирующим органно-тканевой кровотоки в почках. Венозное полнокровие приводит к замедлению тока крови в микроциркуляторном русле, снижению скорости отведения метаболитов и углекислого газа, это приводит к нарушению трофики тканей, гипоксии, локальной гиперкапнии, лактат-ацидозу, что влечет за собой повреждение почечной паренхимы.

3.3. Сравнительный межгрупповой анализ между степенью выраженности и длительности экспозиции ИАГ с изменениями гомеостаза и концентрации VEGF сыворотки крови

В 1-й и 2-й группах у крысят с легкой степенью ИАГ парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови не отличалось от показателей контрольной группы ни на 3-и, ни на 8-е сутки экспозиции (табл.7 и 8). По всей видимости, при увеличении объема брюшной полости и ограничении подвижности диафрагмы возникала компенсаторная одышка с увеличением вентиляции верхушек легких, что позволяло на протяжении 8 суток компенсировать нормальный газовый состав крови. Показатели рН крови в этих группах не имели значимых изменений по сравнению с контрольной группой и друг с другом, однако дефицит оснований во 2-й группе больше чем в 1-й, и больше, чем в группе контроля. По всей вероятности, в промежуток между 3-и и 8-и сутками происходила адаптация и компенсация метаболических нарушений, в том числе за счет гипервентиляции и гипокапнии. Статистически значимого изменения уровня креатинина в сыворотке крови и у животных и 1-й и 2-й групп

при сопоставлении с показателями контрольной группы не было, при отсутствии изменений почасового диуреза (табл.7 и 8).

При сопоставлении показателей уровня биомаркера гипоксии VEGF у животных 1-й и 2-й групп было отмечено достоверное увеличение уровня данного фактора у животных 2-й группы с легкой ИАГ продолжительностью 8 суток по сравнению с аналогичным показателем 1-й группы (табл. 8). Следовательно, длительно продолжающаяся ИАГ, даже легкой степени, приводит к повреждению тонких структурных элементов почек, где в ответ на нарушение органно-тканевого кровотока и микроциркуляции, продолжительную локальную гипоксию активируется синтез фактор неангиогенеза. В данной ситуации повышение уровня VEGF пропорционально степени морфологических изменений в почечной паренхиме, и соответственно может быть использовано для оценки патологических процессов в паренхиме почки, в то время как показатели гомеостаза еще компенсированы, а клинические проявления почечной недостаточности отсутствуют (уровень креатинина сыворотки крови и скорость почасового диуреза в норме). Известно, что ряд исследователей указывает на перспективность определения VEGF как предиктора прогрессирования повреждения почек [Нанчикеева М.Л., 2010; Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014].

При сопоставлении морфометрических показателей препаратов почек животных 1-й и 2-й групп не выявлены значительные различия, однако у животных 2-группы короткая ось клубочка и высота эпителия канальцев статистически превышают показатели контрольной группы (табл. 8).

В 3-й и 4-й группе у крысят с искусственно индуцированной тяжелой степенью ИАГ по отношению к контрольной группе отмечались гипоксемия, гиперкапния, смешанный ацидоз, критерий достоверности по отношению контрольной группе по вышеперечисленным показателям $p_k < 0,001$ (табл. 10). При этом между аналогичными показателями кислотно-основного состояния и

газового состава крови крысят 3-й и 4-й группы достоверных отличий не было выявлено.

Уровень креатинина оставался повышенным у крысят 3-й и 4-й группы относительно группы контроля, в то время как между группами различий не выявлено, $P_{4vs3} > 0,9$ (табл. 10). Одновременно снижались показатели диуреза относительно контроля, однако без значимого отличия между животными 3-й и 4-й групп.

При исследовании содержания VEGF в сыворотке крови крысят 3-й и 4-й групп (с тяжелой степенью ИАГ) установлено значительное повышение его уровня по сравнению с показателями группы контроля. Сравнительный анализ между 3-й и 4-й группами крысят показал нарастание содержания VEGF, коррелирующее с длительностью экспозиции индуцированной ИАГ тяжелой степени до Me (LQ–UQ) 64 (42–65) пг/мл, $P_{4vs3} = 0,039$ (табл. 10, рис. 8).

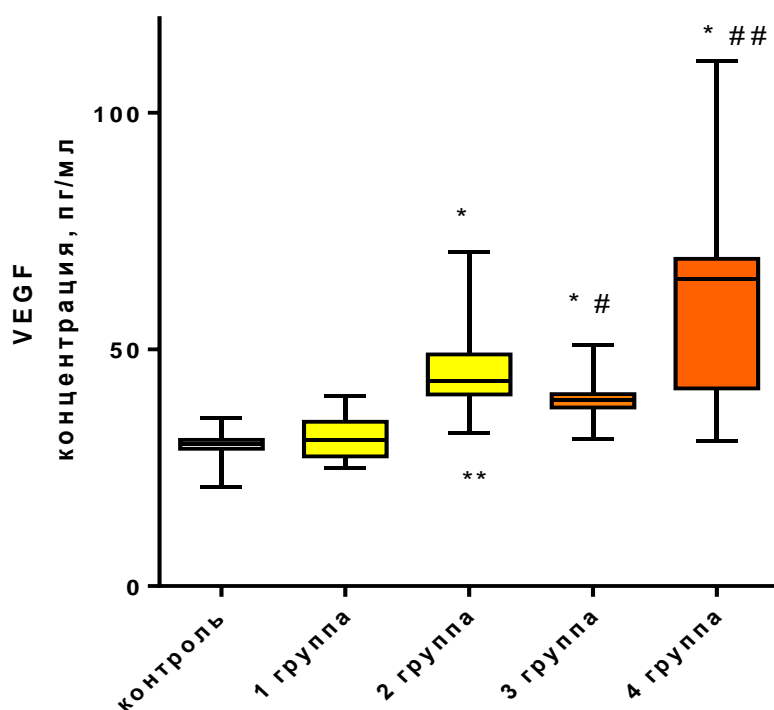


Рис. 8. сравнительный анализ изменения содержания VEGF сыворотки крови всех групп экспериментальных животных и группы контроля

На рисунке представлены значения медианы с интерквартильным интервалом. Значения P value были рассчитаны с использованием критерия Краскела – Уоллиса с

поправкой Данна и коррекцией для множественных сравнений. * – $p_k < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля. # – $p_{3vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 3-й и 1-й группами исследования. ** – $P_{2vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 1-й группами исследования. ## – $P_{4vs3} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 4-й и 3-й группы.

Кроме того, был произведен анализ корреляции между уровнем VEGF в сыворотке крови крысят всех групп исследования по сравнению с контролем и продолжительностью экспозиции экспериментальной ИАГ. Результаты, представленные в виде коэффициента корреляции Спирмена ($r_s = 0,711$, $p < 0,05$), свидетельствуют о наличии тесной корреляции между этими двумя показателями. Продолжительное воздействие ИАД приводит к усугублению нарушений органно-тканевого кровотока, прогрессированию локальной гипоксии, которая инициирует усиление выработки VEGF (рис. 9).

При морфологическом исследовании почек животных 4-й группы обнаружены более выраженные дегенеративные изменения по сравнению с препаратами из 3-й группы, визуальная оценка подтверждается данными морфометрии (табл. 10), где размеры короткой, длинной оси клубочка и высота эпителия максимальны и достоверно отличаются от аналогичных показателей 3-й группы и группы контроля.

При сопоставлении показателей крови у животных с легкой и тяжелой гипертензией на 3-и сутки экспозиции (1-я и 3-я группы) отмечалась тенденция к гипоксемии и гиперкапнии у животных 3-й группы по сравнению с аналогичными показателями у крыс 1-й группы и группы сравнения.

Оценка уровня креатинина в сыворотке крови крысят этой группы показала статистически значимое его увеличение по сравнению с 1-й группой (контроля) и с 1-й и 2-й группами (где моделировалась легкая степень ИАГ) на фоне снижения скорости почасового диуреза в два раза (табл. 7). Следует отметить, что в группах экспериментальных животных, где была тяжелая ИАГ, на протяжении всего периода наблюдения зарегистрированы клинические

проявления острой почечной недостаточности со снижением клубочковой фильтрации. Полученные результаты согласуются с данными литературы [Balogh Z., McKinley B.A., Cox C.S., 2003].

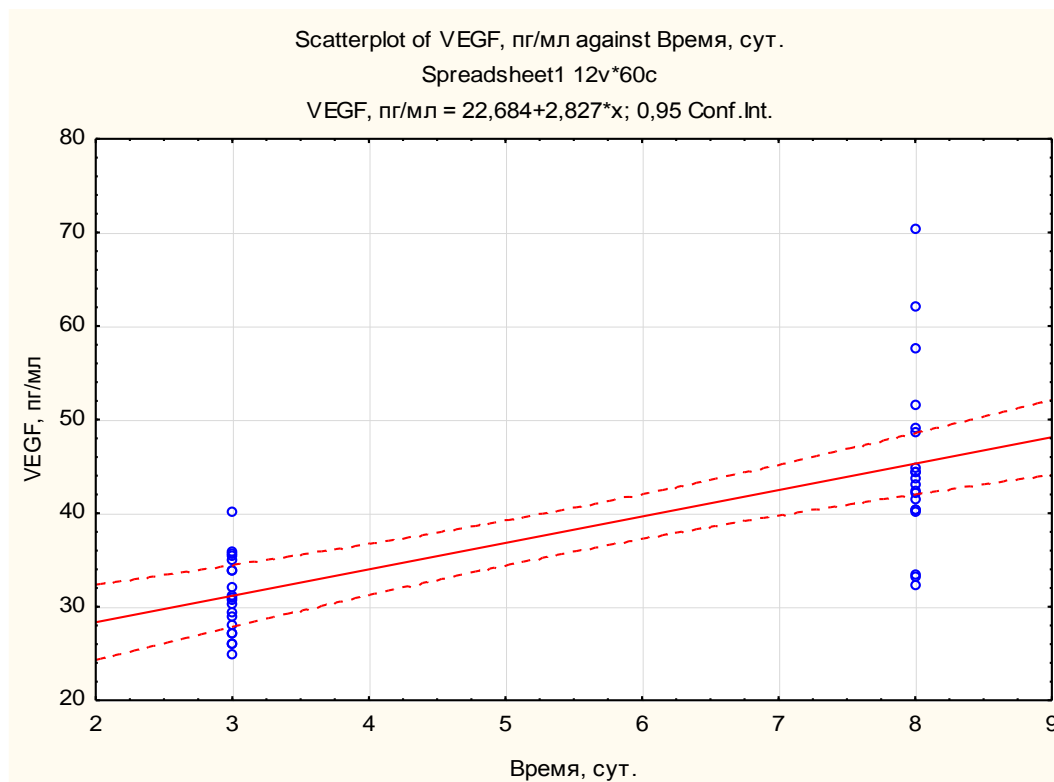


Рис. 9. Корреляция Спирмена между длительностью ИАГ и уровнем VEGF сыворотки крови экспериментальных животных всех групп исследования

Таким образом, прослеживается очевидная патогенетическая связь событий: вслед за повышением ИАД до высоких цифр, отмечается увеличение объема брюшной полости, ограничение движения диафрагмы, снижение величины минутной вентиляции легких, развитие дыхательной гипоксии, влекущей за собой сдвиг КОС в сторону ацидоза. Одновременно на фоне выраженного повышения ИАД происходит в первую очередь компрессия почечных вен и развитие венозного полнокровия, что является механизмом, блокирующим органно-тканевую кровотоков в почках. Венозное полнокровие приводит к замедлению тока крови в микроциркуляторном русле, снижению скорости отведения метаболитов и углекислого газа, это приводит к нарушению

трофики тканей, гипоксии, локальной гиперкапнии, лактат-ацидозу, что влечет за собой повреждение почечной паренхимы.

Для оценки значения степени тяжести ИАГ на показатели гомеостаза, выделительную функцию почек, выраженность морфологических изменений и характер изменения уровня VEGF в сыворотке крови произведено сопоставление исследованных показателей между группами с легкой тяжелой степенью ИАГ при одинаковой экспозиции.

Во 1-й группе и 3-й группе у крысят при продолжительности ИАГ в течение 3-х суток парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови у первой группы не отличалось от контрольных показателей, а у животных 3-й группы достоверно ($p_{3vs1} < 0,001$ для данных показателей) по отношению к контролю и первой группе отмечались гипоксемия и гиперкапния, что свидетельствовало о ключевом воздействии степени выраженности ИАГ на газовый состав крови. При анализе кислотно-основного состояния на 3-сутки статистически достоверно отмечался смешанный ацидоз у крысят 3 группы по сравнению с животными из 1-й группы.

При сопоставлении данных по уровню креатинина отмечено достоверное увеличение концентрации его в сыворотке крови животных, которым моделировалась тяжелая гипертензия (3-я группа). Одновременно зафиксировано снижение диуреза по сравнению с 1-группой.

При исследовании содержания VEGF в сыворотке крови крысят 1-й и 3-й групп (с тяжелой и легкой ИАГ продолжительностью 3 суток) установлено статистически значимое ($P_{3vs1} = 0,004$) повышение его уровня до Me (LQ–UQ) 39 (37–41) пг/мл по сравнению с показателями 1-й группы и группы контроля. Данное наблюдение позволяет предположить, что тяжесть ИАГ соответствует ишемически-гипоксическому повреждению почек.

При анализе морфологических изменений можно сделать вывод, что достаточно выраженные морфологические изменения появляются на 3-и сутки

только при тяжелой ИАГ, данные статистически подтверждаются проведенной морфометрией.

Во 2-й группе и 4-й группе у крысят при продолжительности ИАГ в течение 8 суток парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови у 2-й группы не отличалось от контрольных показателей, а у животных 4-й группы достоверно ($p_{4vs2} < 0,001$ для данных показателей) по отношению к контролю и 2-й группе отмечались гипоксемия и гиперкапния, что свидетельствовало о ключевом воздействии степени выраженности ИАГ на газовый состав крови в том числе и при длительной экспозиции. При анализе кислотно-основного состояния на 8-е сутки статистически достоверно отмечался смешанный ацидоз у крысят 4 группы по сравнению с животными из 2-й группы.

При сопоставлении данных по уровню креатинина отмечено статистически значимое увеличение концентрации его в сыворотке крови животных, которым моделировалась тяжелая гипертензия (4-я группа). При этом не обнаружено достоверных отличий в скорости почасового диуреза между показателями 2 и 4 групп. Таким образом, нарушение функции почек при интраабдоминальной гипертензии преимущественно зависит от уровня ИАД и в меньшей степени от продолжительности действия этого патологического фактора.

При исследовании содержания VEGF в сыворотке крови крысят 2-й и 4-й групп (с тяжелой и легкой ИАГ продолжительностью 8 суток) не установлено статистически значимых различий ($P_{4vs2} = 0,99$) повышения его уровня до по сравнению с показателями 2-й группы. Вероятно, большее влияние на усиление выработки VEGF влияет длительность экспозиции ИАГ чем ее тяжесть. Этот факт можно объяснить высокой чувствительностью подоцитов к гипоксии.

Кроме того, был произведен анализ корреляции между уровнем ИАД и концентрацией VEGF в сыворотке крови крысят всех групп исследования по сравнению с контролем. Результаты, представленные в виде коэффициента корреляции Спирмена ($r_s = 0,748$, $p < 0,05$), свидетельствуют о наличии тесной корреляции между этими двумя показателями. Рост величины ИАД приводит к

усугублению нарушений органно-тканевого кровотока, прогрессированию локальной гипоксии, которая инициирует усиление выработки VEGF (рис. 10).

При сравнении морфологических препаратов структурные изменения в 4-й группе выражены значительно сильнее, чем в почечной паренхиме животных 2-й группы, визуальные данные подтверждаются статистически значимыми изменениями морфометрических показателей. Следовательно, повышение ИАД пропорционально функциональным нарушениям почек (смешанный декомпенсированный ацидоз, олигурия с почечной недостаточностью и гиперазотемией). Степень тяжести ИАГ соответствует морфологическим изменениям и изменениям содержания VEGF в крови.

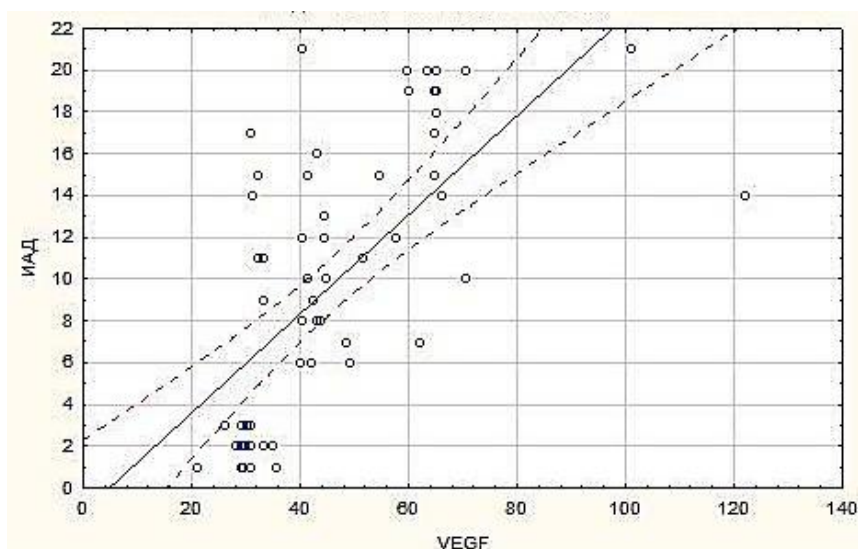


Рис. 10. Корреляция между уровнем ИАД и концентрацией VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных.

Таким образом, оценка показателей газового состава и кислотно-основного состояния, креатинина сыворотки крови, уровня VEGF, функциональных и морфологических изменений почек в условиях экспериментальной ИАГ различной степени тяжести и продолжительности у новорожденных крысят позволила установить следующие закономерности:

1. Установлена патогенетическая взаимосвязь между повышением ИАД и нарушением органно-тканевого кровотока вследствие первичной компрессии почечных вен, что сопровождается затруднением венозного оттока, расстройствами микроциркуляции и развитием локальной гипоксии,

нарушением выделительной функции почек по уровню креатинина сыворотки крови и скорости почасового диуреза, и выраженными структурными изменениями по данным морфологического исследования и морфометрии.

2. Повышение ИАД коррелирует с увеличением содержанием VEGF в сыворотке, что обусловлено нарушением органно-тканевого кровотока в условиях ИАГ, прогрессирующим локальной гипоксии, которая, в свою очередь, запускает усиление выработки VEGF, в том числе и подоцитами почек.

3. Изменения содержания VEGF выявляются раньше функциональных изменений почек, таких как снижение скорости почасового диуреза и повышение уровня креатинина, что подтверждает иницирующую роль гипоксии в механизмах повреждения почек.

4. Выявление нарастания уровня VEGF до клинических проявлений повреждения почек позволяет оценивать VEGF в качестве перспективного раннего маркера гипоксически-ишемического повреждения почечной паренхимы под действием повышенного ИАД у новорожденных.

Таким образом, вышеизложенное позволяет подтвердить диагностическую значимость изменения VEGF в условиях ИАГ различной степени тяжести и длительности, рекомендовать его определение в качестве маркера для ранней диагностики повреждения почек при ИАГ в неонатальной практике.

Глава 4. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИАГ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ

4.1. Анализ отягощающих факторов

Наиболее чувствительными органами брюшной полости к интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) являются почки, в которых даже при сохраненной системной гемодинамике отмечается снижение перфузионного и соответственно эффективного фильтрационного давления, что клинически проявляется снижением почасового диуреза и развитием почечной недостаточности [Ertel W., Oberholzer A., Platz A. et al., 2000; Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J., 2000]. По данным ряда исследователей при повышении интраабдоминального давления (ИАД) до 10–15 мм рт. ст. суточный диурез снижается более чем в 2 раза, а в случае его повышения до 30 мм рт. ст. и более развивается полная анурия [Balogh Z., McKinley B.A., Cox C.S., 2003]. Некоторые авторы подчеркивают, что после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается лишь через определенный промежуток времени [Malbrain M.L.N.G., 2000].

Причинами почечной недостаточности при СИАГ служат ишемия вследствие рефлекторного спазма почечной артерии и приносящих артериол, повышение почечного сосудистого сопротивления, компрессия почечных вен, непосредственное давление на почечную паренхиму, приводящие к нарушению органно-тканевого кровотока и микроциркуляции, снижению клубочковой фильтрации [Malbrain M.L., Chiummello D., Pelosi P., 2005].

В условиях ишемии почечной паренхимы активируется ренин-ангиотензиновая система с последующим формированием вазоренальной гипертензии и альтерацией различных структурных элементов нефрона [Kimball E.J., Rollins M.D., Mone M.C. et al., 2006].

В основу исследования положен анализ течения интраабдоминальной гипертензии у 35 новорожденных с врожденными пороками развития, находившихся на стационарном лечении в отделении детской анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ. Исследование выполнено в соответствии с приказом ФМБА РФ от 30.03.2007 г. № 88 и ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Критериями исключения пациентов были: возраст старше 28 дней, интеркуррентные формы воспалительного процесса, а также отказ родителей от участия в обследовании.

В зависимости от формы врожденного порока развития, приводящего к формированию СИАГ, все больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 14 новорожденных с гастрошизисом, 2-ю группу составили 13 новорожденных с ложной диафрагмальной грыжей, в 3-ю группу включены 8 новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом (ТПС), находившихся на ИВЛ.

Группу контроля составили 20 новорожденных, стратифицированных по полу и возрасту, без СИАГ и патологии мочевыводящих путей, поступивших на плановое оперативное лечение по поводу гемангиомы или малого омфалоцеле.

Измерение ИАД осуществляли косвенным способом в полости мочевого пузыря с помощью водного манометра (интравезикальная манометрия) [Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P., 1984; Defontaine A., Tirel O., Costet N. et al., 2016].

В 1-й группе новорожденным с гастрошизисом в зависимости от дефекта и степени выраженности синдрома ВАД проводились либо радикальная пластика передней брюшной стенки, либо этапная аллопластика. Во 2-й группе пациентам с врожденной ложной диафрагмальной грыжей выполняли торакоскопическую пластику купола диафрагмы в течение первых суток от момента поступления. В 3-й группе детям с атрезией пищевода с широким дистальным ТПС на вторые сутки жизни (через одни сутки после поступления)

выполнялась торакотомическая или торакоскопическая перевязка ТПС, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза.

Всем новорожденным, включенным в исследование, был проведен стандартный комплекс обследования: измерение артериального и центрального венозного давления (АД и ЦВД), анализ газового ($p\text{aO}_2$, $p\text{aCO}_2$, SaO_2), кислотно-основного (рН, HCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), основных биохимических показателей крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин), а также общий анализ мочи, контроль почасового диуреза в динамике заболевания (при поступлении пациента в стационар, до коррекции порока – 1-я точка исследования, на 4-е сутки – 2-я точка исследования и на 10-е сутки после хирургической коррекции порока – 3-я точка исследования). Для оценки состояния почечной паренхимы, почечного кровотока (максимальной систолической скорости кровотока (V_{max}), минимальной диастолической скорости кровотока (V_{min}) и индекса резистивности (IR)) на уровне ствола почечной артерии, подкапсульного кровотока проводили ультразвуковое исследование почек с доплерометрией на аппаратах AU4 Idea (Esaote S.p.A., Италия), Logiq 500 (GE HC, США), Acuson Sequoia (Siemens, Германия).

Исследование ИАД у пациентов осуществлялось путем интравезикальной манометрии во всех точках исследования, результаты представлены на рисунке 11. Динамика ИАД в различных группах связана прежде всего с характером врожденного порока развития и механизмами возникновения интраабдоминальной гипертензии. У пациентов 1-й группы с гастрошизисом исходный уровень ИАД достоверно не отличался от такового в группе контроля, на 4-е сутки после коррекции порока отмечалось максимальное повышение ИАД до 19 (17–21) мм рт. ст. Данный факт связан с наличием синдрома висцероабдоминальной диспропорции, то есть несоответствия между объемом гипоплазированной брюшной полости и объемом погруженного содержимого.

На 10-е сутки после коррекции порока уровень ИАД значительно снижался до 13,5 (13–14) мм рт. ст., но оставался выше, чем в группе сравнения. Аналогичная динамика ИАД наблюдалась у пациентов 2-й группы с врожденной диафрагмальной грыжей, максимальное повышение ИАД регистрировалось на 4-е сутки после коррекции порока до 19 (17–21) мм рт. ст. У больных этой группы так же развивался синдром висцероабдоминальной диспропорции, связанный с перемещением петель кишечника во внутриутробном периоде через дефект купола диафрагмы. Перемещение петель кишечника из грудной полости в гипоплазированную брюшную полость приводило к выраженному повышению ИАД. На 10-е сутки у новорожденных 2-й группы ИАД значительно снижалось и составляло 12 (10–12) мм рт. ст., но достоверно отличалось от аналогичных показателей группы сравнения (рис. 11).

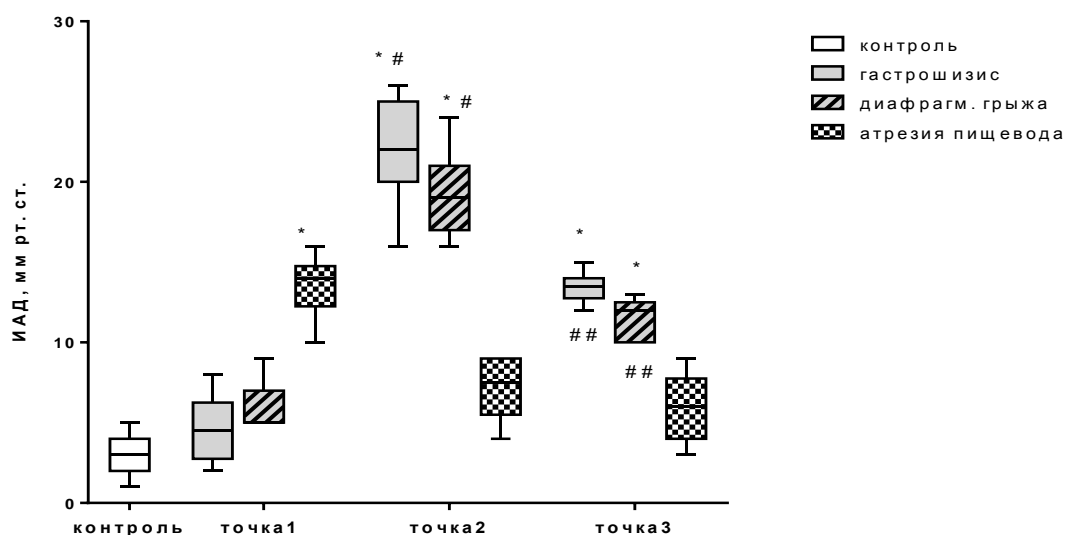


Рис. 11. Изменение интраабдоминального давления у пациентов исследуемых групп.

На рисунке представлены значения медианы с интерквартильным интервалом.

Значения P value были рассчитаны с использованием критерия Фридмана с поправкой Данна (коррекция для множественных сравнений).

* $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения.

$p_{2vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования.

$p_{3vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования.

У пациентов 3 группы с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом (ТПС) в 1-ой точке при поступлении зарегистрировано статистически значимое повышение ИАД 14 (13–15) мм рт. ст. по отношению к группе сравнения. Механизм развития ИАГ у новорожденных этой группы связан с резким увеличением объема содержимого брюшной полости за счет попадания избыточного количества воздуха в кишечник по широкому дистальному трахеопищеводному свищу при проведении ИВЛ до коррекции врожденного порока развития. После перевязки ТПС на 4-е сутки у больных этой группы ИАД значительно снижалось до 7,5 (6–9) мм рт. ст. а на 10-е сутки уровень ИАД составлял 6 (4–7,5) мм рт. ст. и не имело статистически значимых отличий от пациентов группы сравнения.

4.2. Результаты стандартного комплекса исследования больных 1-й группы (новорожденные с гастрошизисом)

Анализ результатов исследования показал, что у пациентов 1 группы с гастрошизисом до коррекции порока (1-я точка) при исходном нормальном уровне ИАД $4,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. (рис. 11) по отношению к группе сравнения в газовом составе крови не отмечались существенные отклонения за исключением снижения насыщения гемоглобина кислородом до 85 (82–89) %, что, по всей видимости, могло быть связано с нарушением микроциркуляции в тканях на фоне гиповолемии и болевого синдрома (табл. 11). Уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови не имели статистически значимых отличий от аналогичных показателей группы сравнения. Было установлено незначительное снижение скорости диуреза до 1,9 (1,2–2,4) мл/кг в час по отношению к группе сравнения, что было обусловлено гиповолемией, развивающаяся за счет избыточной потери жидкости за счет испарения с поверхности брюшины и эвентрированного кишечника. Данные общего анализа мочи (табл. 12),

результаты ультразвукового сканирования почек и доплерометрии почечного кровотока также не отличались от показателей группы сравнения (табл. 13).

На 4-е сутки после коррекции порока (2-я точка) в этой группе больных уровень ИАД достигал максимальных значений $22 \pm 2,5$ мм рт. ст. (рис 10). Одновременно отмечались гипоксемическая гипоксия со снижением PaO_2 и степени насыщения гемоглобина кислородом, декомпенсированный смешанный ацидоз с увеличенным анионным пробелом (табл. 11).

Таблица 11

Показатели КОС, газы крови, азотемии
у пациентов первой группы (гастрошизис, n = 14)

Показатель	Ме LQ – UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения			
pH	7,414 7,392–7,451	7,245* 7,219–7,284	7,333 7,316–7,363	7,367 7,331–7,408	< 0,001	0,005	0,2
PaO_2 , мм рт. ст.	85 82–89	81 80–87	86 82–91	87 82–93	>0,9	>0,9	>0,9
$PaCO_2$, мм рт. ст.	42,5 35–46	40 35–42	42 39–43	40 34–43	>0,9	>0,9	>0,9
HCO_3^- , ммоль/л	19 17–21	16 15–21	21 21–28	21 20–23	0,8598	0,645	0,01
BE, ммоль/л	-2 -4–0	-4,5 -9–(-2)	-3 -5–0	0 -2,5–0,5	0,9863	>0,9	>0,9
Анионный пробел, ммоль/л	8 8–9	21* 17–23	17 13–18	10 9–12	< 0,001	0,001	>0,9
SaO ₂ , %	89* 82–93	88* 79–90	93 91–95	94 91–97	>0,9	0,008	0,01

P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

* – $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

Гипоксемия и снижение степени насыщения гемоглобина кислородом во 2-й точке связаны прежде всего с нарушением газообменной функции легких, обусловленным резко возросшим ИАД, значительным ограничением подвижности диафрагмы. В связи с дыхательной недостаточностью все новорожденные этой группы потребовали проведение ИВЛ с дотацией кислорода. Нарушение перфузии различных органов и тканей связано и с сохранением гиповолемии за счет перемещения жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство на фоне нарастающей гипоальбуминемии, снижения онкотического давления плазмы крови, что клинически проявлялось выраженным отечным синдромом. Развитие декомпенсированного метаболического ацидоза являлось следствием дыхательной и циркуляторной гипоксии у пациентов этой группы на фоне выраженной ИАГ. Следует отметить, что увеличение анионного пробела могло быть связано с нарастанием почечной недостаточности. Этот факт подтверждался и значительное увеличение уровня креатинина в сыворотке крови во 2-й точке, по отношению к 1-й точке и группе сравнения. Одновременно зарегистрировано снижение скорости почасового диуреза (табл. 12). Нарушение функции почек и прогрессирование почечной недостаточности на фоне резкого увеличения уровня ИАД приводило к сдвигу гомеостаза и определяло тяжесть состояния пациентов этой группы.

В общем анализе мочи (табл. 12) зарегистрированы признаки мочевого синдрома. Количество эритроцитов повышалось до 5 – 10 в поле зрения, что являлось следствием повреждения структурных компонентов нефрона. Установлено увеличение количества лейкоцитов до 4 – 9 единиц в поле зрения микроскопа.

По данным ультразвукового сканирования установлено достоверное увеличение толщины паренхимы почки до 11 (10–11) мм по отношению к показателям 1-й точки и группы сравнения. Увеличение толщины почечной паренхимы косвенно свидетельствовало о развитии интерстициального отека

вследствие компрессии почечных вен и нарушении венозного оттока при значительном увеличении ИАД (табл. 13).

Таблица 12

Показатели азотемии, ОАМ, скорости диуреза
у пациентов 1 – й группы (гастрошизис, n = 14)

Показатель	Me LQ-UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2	
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения				
Креатинин, мкмоль/л	65 36-78	111* 98-125	70 53-85	40 33-55	0,0009	>0,9	0,02	
Мочевина, ммоль/л	3,8 3,3-5,3	6,5* 5,3-7,2	5,4* 4,3-6,9	3,6 2-5,5	0,005	0,1	>0,9	
Диурез, мл/кг в час	1,9 1,2-2,4	0,55* 0,4-0,8	2,15 1,5-2,3	2,9 2-3,2	0,03	>0,9	0,001	
Общий анализ мочи	Удель- ный вес	1004* 1003-1006	1007 1006-1009	1011 1008-1012	1009 1006-1013	0,02	< 0,001	0,2
	Коли- чество лейко- цитов в поле зрения	1 0-2	5* 4-9	5* 4-6	1 0-2,5	< 0,001	0,002	> 0,9
	Коли- чество эритро- цитов в поле зрения	1 1-4	7* 5-10	5* 2-7	1 0-2	0,0001	0,01	> 0,9

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

*- $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

При доплерометрии почечного кровотока на уровне ствола почечной артерии выявлено уменьшение максимальной систолической скорости

кровотока и повышение индекса резистивности (табл. 13), что подтверждало нарушение гемодинамических показателей почечного кровотока, играющих ключевую роль в развитии острого ишемического повреждения почек на фоне СИАГ у пациентов с гастрошизисом на фоне повышения ИАД до 22 мм рт. ст.

На 10-е сутки (3-я точка) после коррекции врожденного порока развития и пластики передней брюшной стенки у новорожденных с гастрошизисом наблюдались: снижение ИАД практически в 2 раза до 13,5 (13–14) мм рт. ст. (таб. 11), нормализация газового состава крови, кислотно-основного состояния, только отмечалось увеличение анионного пробела. Восстанавливался темп почасового диуреза, нормализовались уровни мочевины и креатинина. В ОАМ статистически значимых сдвигов по отношению к группе сравнения не выявлялось (табл.12). Показатели ультразвукового сканирования и доплерометрии почечного кровотока также не отличались от группы сравнения (табл.13).

Таблица 13

Данные УЗИ и доплерометрии почечного кровотока
у пациентов 1 – й группы (гастрошизис, n = 14)

Показатель	Me LQ–UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения			
Толщина паренхимы, мм	9 8-9	11* 10-11	9 9-10	9 8-10	0,0003	0,4	0,1
Vmax, см/с	48 47-49	40* 39-43,5	44* 42-46,5	50 49-51	0,0003	0,07	0,8
Vmin, см/с	10 9,5-10	5* 4-6	8 7-8	10 9,5-11	0,0001	0,03	0,2
IR	0,73 0,7-0,75	0,82* 0,81-0,85	0,81 0,76-0,84	0,75 0,73-0,76	< 0,0001	0,02	0,8

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

* – $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

Таким образом, в первой группе новорожденных отмечалась четкая взаимосвязь между изменением уровня ИАД в динамике заболевания и нарушением органно-тканевого кровотока в почечной паренхиме с развитием общей и локальной гипоксии, нарушением функции органа. У пациентов данной группы имелось несоответствие между объемом гипоплазированной брюшной полости и объемом эвентрированного кишечника различной степени выраженности. Именно поэтому на 4-е сутки после коррекции порока наблюдались самые высокие уровни ИАД. Следует отметить, что к 10-м суткам после коррекции порока и после значительной декомпрессии брюшной полости клинические проявления почечной недостаточности купировались.

4.3. Результаты стандартного комплекса исследования больных 2-й группы (новорожденные с врожденной диафрагмальной грыжей)

Новорожденные 2-й группы с врожденной диафрагмальной грыжей поступали в стационар в тяжелом состоянии с декомпенсированной гипоксемически-гиперкапнической гипоксией (PaO_2 45 (40–59) мм рт. ст., PaCO_2 60 (57–65) мм рт. ст. Исходный уровень ИАД достоверно мало отличался от такового в группе контроля и составлял 5 (5–6) мм рт. ст. (табл. 14). Гипоксемия и гиперкапния у пациентов с ложной врожденной диафрагмальной грыжей с выраженной дыхательной недостаточностью, обусловленной гипоплазией легкого, гипертензией малого круга кровообращения, нарушением оксигенации крови в легких. Гипоплазия легкого на стороне дефекта купола диафрагмы связана с внутриутробным перемещением петель кишечника в плевральную полость и сдавлением органа. В противоположном легком развивалось нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, прогрессирование правого сброса крови по сосудистым шунтам (персистирующая легочная гипертензия). Нарушение газообмена в легких приводило к развитию некомпенсированного смешанного ацидоза: pH 7,289 (7,286–7,301), снижению

насыщения гемоглобина кислородом SaO₂ до 81 (73–89) % в 1-й точке исследования (табл.14).

Таблица 14

Показатели КОС, газы крови
у пациентов второй группы (диафрагмальная грыжа, n = 13)

Показатель	Ме LQ-UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения			
pH	7,289* 7,286-7,301	7,206* 7,145-7,261	7,302 7,296-7,331	7,367 7,331-7,408	0,9	0,3	0,004
PaO ₂ , мм рт. ст.	45* 40-59	73* 71-83	81 75-82	87 82-93	<0,01	<0,01	> 0,9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	60* 57-65	58* 44-71	46 42-49	40 34-43	> 0,9	0,02	0,6
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	24 20-28	26* 24-29	25 25-28	21 20-23	0,4	0,9	> 0,9
BE, ммоль/л	-3 -5-(-1)	-6* -10-(-2)	-2 -6-0	0 -2,5-0,5	0,6	> 0,9	> 0,9
Анионный пробел, ммоль/л	9 8-10	11 10-12	14* 13-16	10 9-12	0,06	< 0,01	0,3
SaO ₂ , %	81 73-89	87 81-90	89 84-92	94 91-97	> 0,9	> 0,9	> 0,9

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

*– $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

Уровень мочевины и креатинина при поступлении находился в пределах нормы и мало отличался от показателей контрольной группы. Темп диуреза до коррекции порока 1,9 (1,7 – 2,3) мл/кг в час и на фоне инфузионной терапии был несколько ниже, чем в контрольной группе, но укладывался в интервал физиологической олигурии новорожденных. В показателях ОАМ патологических сдвигов не выявлялось (табл. 15). Статистически значимых изменений толщины паренхимы при ультразвуковом исследовании почек и

гемодинамических нарушений при доплерометрии у новорожденных с диафрагмальной грыжей при поступлении в стационар не отмечалось (табл.16).

Таблица 15

Показатели азотемии, ОАМ, ИАД, скорости диуреза у пациентов 2-й группы (диафрагмальная грыжа n = 13)

Показатель	Ме LQ-UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2	
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения				
Креатинин, мкмоль/л	54 38-78	91* 83-105	36 34-48	40 33-55	0,007	> 0,9	< 0,0001	
Мочевина, ммоль/л	3,9 2,6-6,5	5,1 4,5-6,5	4,2 4-4,7	3,6 2-5,5	> 0,9	> 0,9	0,8	
ИАД, мм рт. ст.	5 5-6	19* 17-21	12* 10-12	3 2-4	0,0003	0,2	0,3	
Диурез, мл/кг в час	1,9 1,7-2,3	1,4* 1,2-1,5	2,4 2,1-2,9	2,9 2-3,2	0,07	0,9	0,001	
Общий анализ мочи	Удель- ный вес	1005 1003-1007	1008 1006-1010	1011 1007-1013	1009 1006-1013	0,2	0,01	> 0,9
	Коли- чество лейко- цитов в поле зрения	1 1-2	6* 5-8	5* 4-7	1 0-2,5	0,0007	0,001	> 0,9
	Коли- чество эритро- цитов в поле зрения	1 0-3	6* 4-9	5* 4-9	1 0-2	0,007	0,01	> 0,9

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

*– $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

Во 2-й точке (на 4-е сутки от поступления) после хирургической коррекции порока и перемещения петель кишечника из грудной клетки в гипоплазированную брюшную полость значительно возросло интраабдоминальное давление до 19 (17–21) мм рт. ст.

При анализе газового состава крови во 2-й точке зарегистрировано повышение напряжения кислорода и повышение значений сатурации (табл. 14). Гиперкапния сохранялась, однако имелась тенденция к снижению P_{aCO_2} . Кроме того, отмечалось нарастание декомпенсированного метаболического ацидоза – рН 7,206 (7,145–7,261), ВЕ -6 (-10–(-2)) ммоль/л. Данные изменения развивались на фоне, с одной стороны, улучшения оксигенации крови в легких после коррекции порока, с другой стороны, одновременного резкого повышения интраабдоминального давления, приводящего к нарушению регионального кровотока органов брюшной полости и формированию органной дисфункции.

Таблица 16

Данные УЗИ и доплерометрии почечного кровотока у пациентов 2-й группы
(диафрагмальная грыжа n = 13)

Показатель	Me LQ–UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения			
Толщина паренхимы, мм	8,5 8-9	10 9-11	9 8-10	9 8-10	0,005	0,7	0,5
Vmax, см/с	48 47-49	42* 50-49	45* 43-47	50 49-51	0,06	0,06	> 0,9
Vmin, см/с	10 9-10	6* 5-8	8* 7-8	10 9,5-11	0,08	0,2	0,7
IR	0,74 0,72-0,78	0,81* 0,78-0,82	0,77* 0,76-0,8	0,75 0,73-0,76	0,01	0,05	> 0,9

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

* $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

В этой точке у пациентов с врожденной диафрагмальной грыжей установлено нарушение почечной функции вплоть до развития почечной недостаточности. Уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови существенно возрастал по отношению к показателям в 1-й точке и группе сравнения (табл. 15). Скорость почасового диуреза снижалась в два раза по отношению к данным группы сравнения до 1,4 (1,2–1,5) мл/кг в час. В ОАМ отмечалось увеличение количества лейкоцитов и эритроцитов при микроскопии осадка в полях зрения по сравнению с результатами, полученными в 1-й точке исследования и группе сравнения (табл. 15), что косвенно свидетельствовало о повреждении почечной паренхимы и инициации воспалительного процесса. При проведении ультразвукового сканирования почек и доплерометрии почечного кровотока зарегистрировано снижения скорости органного кровотока на уровне ствола почечной артерии, повышения индекса резистивности (табл. 16).

В этой точке у пациентов с врожденной диафрагмальной грыжей установлено нарушение почечной функции вплоть до развития почечной недостаточности. Уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови существенно возрастал по отношению к показателям в 1-й точке и группе сравнения (табл. 14). Скорость почасового диуреза снижалась в два раза по отношению к данным группы сравнения до 1,4 (1,2–1,5) мл/кг в час. В ОАМ отмечалось увеличение количества лейкоцитов и эритроцитов при микроскопии осадка в полях зрения по сравнению с результатами, полученными в 1-й точке исследования и группе сравнения (табл. 15), что косвенно свидетельствовало о повреждении почечной паренхимы и инициации воспалительного процесса. При проведении ультразвукового сканирования почек и доплерометрии почечного кровотока зарегистрировано снижения скорости органного кровотока на уровне ствола почечной артерии, повышения индекса резистивности (табл. 16).

Таким образом, пациенты с диафрагмальной грыжей во 2-й точке находились в критическом состоянии, что обуславливалось наличием тяжелой полиорганной недостаточности: дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной. У больных этой группы повышение ИАД запускало развитие СИАГ и способствовало прогрессированию мультиорганной дисфункции.

На 10-е сутки после коррекции порока (3-я точка исследования) ИАД значительно снижалось до 12 (10–12) мм рт. ст., хотя и оставалось выше нормальных значений. Постепенное увеличение объема гипоплазированной брюшной полости и уменьшение компрессии связаны с особенностями анатомического строения передней брюшной стенки у новорожденных (мышцы гипоплазированы, тонус снижен, их апоневрозы широкие и нежные). При анализе показателей крови отмечено повышение показателей напряжения кислорода крови, нормализация уровня P_aCO_2 до 46 (42–49) мм рт. ст., улучшение насыщения гемоглобина кислородом (табл. 14). Включение механизмов компенсации и адаптации к нормальной топологии органов приводила к улучшению газообменной функции легких, уменьшению проявлений легочной гипертензии. При анализе кислотно-основного состояния отмечалась значительная компенсация смешанного ацидоза (табл. 14), так как на фоне нормализации оксигенации крови в легких уменьшалось ИАД и проявления СИАГ, восстанавливалась нормальная перфузия почек и органов брюшной полости. В общем анализе мочи регистрировалось наличие умеренной лейкоцитурии и микрогематурии, что связано с сохранением воспалительной реакции в почечной паренхиме даже на фоне улучшения органного кровотока в почках по данным доплерометрии ствола почечной артерии (табл. 16).

Отличительной чертой новорожденных этой группы явилось наличие исходной дыхательной недостаточности, что обуславливало тяжесть их состояния при поступлении в специализированный детский хирургический стационар. Повышение ИАД в послеоперационном периоде было связано с перемещением кишечника из грудной полости в гипоплазированную брюшную

полость, одновременно происходило развитие почечной дисфункции с клиническими проявлениями в виде: снижения темпа диуреза, повышения уровня креатинина, появления мочевого синдрома, изменения органно-тканевого кровотока по данным доплерометрии. На 10-е сутки после коррекции порока отмечалось значительное снижение ИАД и купирование клинических проявлений почечной недостаточности.

4.4. Результаты стандартного комплекса исследования больных 3-й группы (новорожденные с атрезией пищевода)

В 3-й группе новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным ТПС, находившихся на ИВЛ уже при поступлении (1-я точка исследования), было зарегистрировано выраженное повышенное ИАД до 14 (13–15) мм рт. ст. Развитие ИАГ у новорожденных этой группы было связано с инсуфляцией воздуха через широкий дистальный трахеопищеводный свищ в желудок и кишечник при проведении ИВЛ таким новорожденным на этапах транспортировки из родильного дома и предоперационной подготовки. Это приводило к резкому увеличению объема содержимого брюшной полости и несоответствию с нормальным объемом брюшной полости.

В 1-й точке исследования при поступлении в стационар констатировались изменения кислотно-основного и газового состава крови: декомпенсированный смешанный ацидоз: pH 7,277 (7,259–7,307), stHCO_3^- 18 (16–20) ммоль/л, BE -5 (-8,5–(-1)) ммоль/л, анионный пробел 16 (15–17) ммоль/л и умеренная гипоксемия на фоне нормокапнии (табл. 17). Выше описанные изменения КОС объяснялись проявлениями СИАГ, наличием дыхательной недостаточности обусловленной аспирационной пневмонией и общей интоксикацией, связанных с нарушением проходимости пищевода и невозможностью проглатывать слюну. Описанные патологические механизмы накладываются на период ранней постнатальной адаптации, когда компенсаторные механизмы не совершенны.

Коррекцию дыхательной недостаточности проводили с помощью аппаратной респираторной поддержки с дополнительной дотацией кислорода. Кроме того, всем новорожденным этой группы осуществлялась постоянная аспирация слюны из ротовой полости.

Таблица 17

Показатели КОС, газы крови у пациентов 3 группы (атрезия пищевода, n = 8)

Показатель	Me LQ-UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения			
pH	7,277 7,259-7,307	7,306 7,303-7,336	7,355 7,352-7,357	7,367 7,331-7,408	> 0,9	0,001	0,071 1
PaO ₂ , мм рт. ст.	84 79-88	86 81-87	91 81-97	87 82-93	> 0,9	> 0,9	> 0,9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	37* 31-44	40 37-42	42 40-46	40 34-43	> 0,9	> 0,9	> 0,9
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	18* 16-20	22 20-22	18 15-22	21 20-23	> 0,9	> 0,9	> 0,9
BE, ммоль/л	-5* -8,5-(-1)	-2 -3-(-1)	-1 -2,5-0	0 -2,5-0,5	0,9	0,2	> 0,9
Анионный пробел, ммоль/л	16* 15-17	13 12-16	12 10-12,5	10 9-12	0,7	0,02	> 0,9
SaO ₂ , %	89 86-90	93 91-95	95 93-96	94 91-97	0,1	0,01	> 0,9

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

* $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения;
 P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования;
 P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования;
 P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

У пациентов 3-й группы уже при поступлении выявлены повышенные показатели мочевины и креатинина, достоверно отличающиеся от показателей группы сравнения (табл. 18), что являлось клиническим признаком почечной недостаточности на фоне сниженного темпа почасового диуреза до 1 (0,9–1,3) мл/кг в час.

Вышеуказанные изменения свидетельствовали о развитии СИАГ у пациентов с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным

свищом уже при поступлении. В общем анализе мочи в 1-й точке наблюдались умеренная микрогематурия и лейкоцитурия.

Вышеуказанные изменения свидетельствовали о развитии СИАГ у пациентов с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом уже при поступлении. В общем анализе мочи в 1-й точке наблюдались умеренная микрогематурия и лейкоцитурия.

При ультразвуковом исследовании почечной паренхимы значимых изменений структуры почек не выявлено (табл. 19). При проведении доплерографии отмечалось снижение кровотока на уровне ствола почечной артерии, что обусловлено повышением ИАД и расстройством органно-тканевого кровотока на этом фоне. Таким образом, у пациентов 3-й группы уже при поступлении отмечаются признаки почечной недостаточности на фоне максимально повышенного ИАД.

Вышеуказанные изменения свидетельствовали о развитии СИАГ у пациентов с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом уже при поступлении. В общем анализе мочи в 1-й точке наблюдались умеренная микрогематурия и лейкоцитурия.

При ультразвуковом исследовании почечной паренхимы значимых изменений структуры почек не выявлено (табл. 19). При проведении доплерографии отмечалось снижение кровотока на уровне ствола почечной артерии, что обусловлено повышением ИАД и расстройством органно-тканевого кровотока на этом фоне. Таким образом, у пациентов 3-й группы уже при поступлении отмечаются признаки почечной недостаточности на фоне максимально повышенного ИАД.

При ультразвуковом исследовании почечной паренхимы значимых изменений структуры почек не выявлено (табл. 19). При проведении доплерографии отмечалось снижение кровотока на уровне ствола почечной артерии, что обусловлено повышением ИАД и расстройством органно-тканевого кровотока на этом фоне. Таким образом, у пациентов 3-й группы уже при

поступлении отмечаются признаки почечной недостаточности на фоне максимально повышенного ИАД.

Таблица 18

Показатели азотемии, ОАМ, ИАД, скорости диуреза у пациентов 3–й группы
(атрезия пищевода, n = 8)

Показатель	Me LQ-UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2	
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения				
Креатинин, мкмоль/л	97* 91-113	92 85-98	49 28-53	40 33-55	> 0,9	0,01	0,1	
Мочевина, ммоль/л	7* 6-8	5 4-6	4 3-6,5	3,6 2-5,5	0,5	0,02	> 0,9	
ИАД, мм рт. ст.	14* 13-15	7,5 6-9	6 4-7,5	3 2-4	0,4	0,01	> 0,9	
Диурез, мл/кг в час	1,9* 1,7-2,3	1,4 1,2-1,5	2,4 2,1-2,9	2,9 2-3,2	0,7	0,001	0,2	
Общий анализ мочи	Удель- ный вес	1005 1003-1007	1008 1006-1010	1011 1007-1013	1009 1006-1013	> 0,9	> 0,9	> 0,9
	Коли- чество лейко- цитов в поле зрения	1 1-2	6* 5-8	5* 4-7	1 0-2,5	> 0,9	0,03	> 0,9
	Коли- чество эритро- цитов в поле зрения	1 0-3	6* 4-9	5 4-9	1 0-2	> 0,9	0,5	0,2

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

* $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования; P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования; P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования

Данные УЗИ и доплерометрии почечного кровотока у пациентов 3–й группы
(атрезия пищевода n = 8)

Показатель	Me LQ–UQ				P 2vs1	P 3vs1	P 3vs2
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения			
Толщина паренхимы, мм	9 8,5-10	10 9-10	9 8-10	9 8-10	> 0,9	> 0,9	> 0,9
Vmax, см/с	41,5 38,5-47,5	47 45-48	47,5 8,5-10	50 49-51	> 0,9	> 0,9	> 0,9
Vmin, см/с	7* 6-8	7 7-8	9 8,5-10	10 9,5-11	> 0,9	0,2	0,7
IR	0,82* 0,8-0,84	0,78 0,73-0,81	0,76 0,74-0,78	0,75 0,73-0,76	> 0,9	0,7	> 0,9

Примечание: P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

*- $p_c < 0,05$ - критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения;
P_{2vs1}-критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования;
P_{3vs1}- критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования;
P_{3vs2}- критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

На 4-е сутки после коррекции порока (2-я точка исследования) в этой группе новорожденных отмечалось значительное снижение ИАД до 7,5 (6–9) мм рт. ст. (табл. 17). Восстанавливались показатели газового состава крови на фоне пролонгированной ИВЛ. Насыщение гемоглобина кислородом приближалось к нормальным значениям SaO₂, 93 (91–95) %. Результаты кислотно-основного состава крови: pH 7,306 (7,303–7,336), HCO₃⁻, 22 (20–22) ммоль/л, BE, -2 (-3–(-1)) ммоль/л, анионный пробел, 13 (12–16) ммоль/л (табл. 17), свидетельствовали о компенсации метаболических нарушений.

Показатели мочевины и креатинина во 2-й точке снижались незначительно до 5 (4–6) ммоль/л и 92 (85–98) мкмоль/л соответственно, что свидетельствовало о сохраняющейся почечной дисфункции, несмотря на уменьшение ИАД почти в два раза по сравнению с показателями 1-й точки (табл.18). В ОАМ анализе мочи по сравнению с данными в 1-й точке исследования и группы сравнения отмечались незначительные лейкоцитурия и микрогематурия. Скорость почасового диуреза увеличилась до 1,6 (1,4–1,8) мл/кг в час, однако, оставалась в 2 раза меньше

показателей группы сравнения (табл. 18). При оценке регионарного кровотока по данным доплерометрии значимых изменений по сравнению с показателями при поступлении не было, сохранялось незначительное нарушение перфузии почек (табл. 19).

На 10-е сутки после операции отмечалось снижение ИАД до 6 (4–7,5) мм рт. ст., на этом фоне отмечалась нормализация газового состава крови (табл. 17). Показатели кислотно-основного состояния достоверно не отличались от аналогичных показателей группы сравнения. Скорость почасового диуреза и содержание креатинина и мочевины не отличались от показателей группы сравнения. По данным ультразвукового сканирования и доплерометрии почечного кровотока толщина паренхимы почки и показатели органного кровотока были схожи с группой сравнения.

Таким образом, в 3-й группе больных повышение ИАД было умеренным и кратковременным (не более суток) при поступлении в стационар, однако даже в этих условиях отмечалось повреждение почек и развитие клинических проявлений почечной недостаточности. Выраженность установленных изменений изучаемых показателей уменьшалась к 4-м суткам после коррекции порока, а к 10-м суткам послеоперационного периода происходила практически их нормализация. Установленные изменения уменьшались на 4-е сутки после коррекции порока и практически не отличались от показателей группы сравнения на 10-е сутки.

4.5. Анализ взаимосвязи повышения ИАД с проявлениями почечной недостаточности в динамике у разных групп

Проведен анализ влияния динамики изменения ИАД у разных групп с темпом почасового диуреза. При использовании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена была выявлена сильная отрицательная связь показателей ИАД со скоростью диуреза, то есть при снижении ИАД темп диурез достоверно ($p < 0,05$) возрастает (рис. 12).

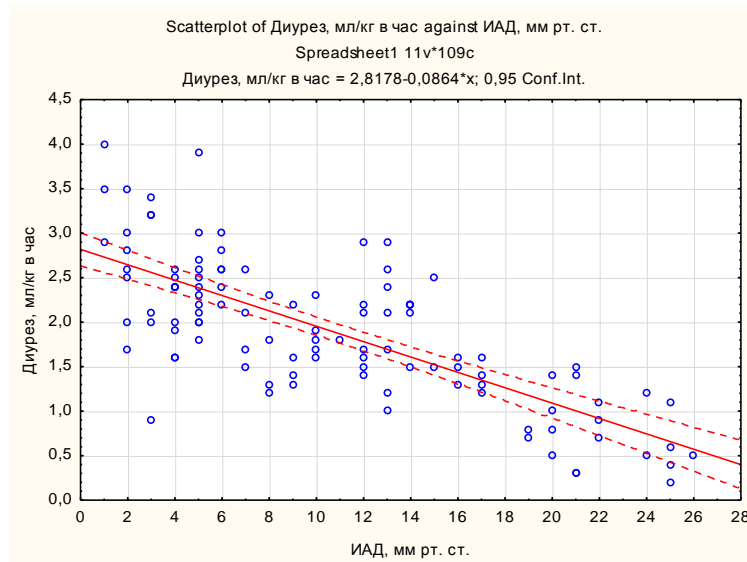


Рисунок 12. Корреляция Спирмена между ИАД и темпом диуреза $r_s = -0.713$.

При сопоставлении показателей креатинина и мочевины у пациентов исследуемых групп в динамике выявлено пропорциональное изменение уровней мочевины и креатинина с уровнем ИАД независимо от нозологической группы и вида врожденного порока развития, обусловившего развитие ИАГ. У пациентов с атрезией пищевода уровень креатинина достоверно отличался от показателей 1-й и 2-й групп в 1-й точке исследования, это связано с тем, что уровень ИАД у них был максимален уже при поступлении в стационар, до хирургической коррекции (рис. 13).

Таким образом, анализ динамики изменения традиционных ключевых показателей почечной недостаточности (скорость диуреза, концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови) подтвердил развитие почечной недостаточности, связанной с интраабдоминальной гипертензией у исследованных групп пациентов.

В заключение следует отметить, что, используя мониторинг ИАД у обследованных пациентов, доказано наличие интраабдоминальной гипертензии, степень которой варьирует в зависимости от нозологической группы и этапов хирургической коррекции. Результаты исследования многих ученых подтверждают частое развитие ИАГ у новорожденных после хирургической коррекции врожденных пороков развития передней брюшной стенки

(гастрошизиса), эмбриональных грыж пупочного канатика (омфалоцеле), ложной диафрагмальной грыжи [Меликов А.Л., 2005; Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., 2011].

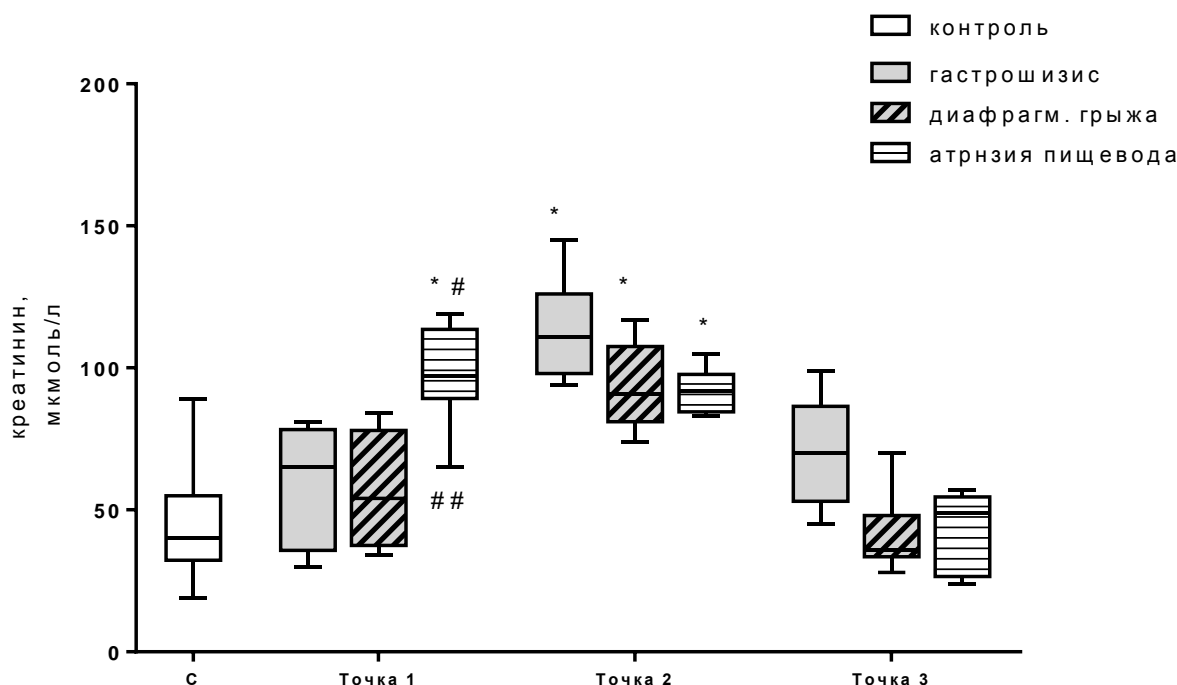


Рисунок 13. Динамика изменения концентрации креатинина сыворотки крови у разных групп. Примечание. Значения P value были рассчитаны с использованием критерия Краскела – Уоллиса с поправкой Данна для множественных сравнений.

*– $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения.
 # $p_{3vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й группами исследования.

$P_{3vs2} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й группами исследования.

При повышении ИАД с развитием СИАГ у обследованных пациентов отмечаются признаки мультиорганной дисфункции, что подтверждается при проведении стандартного комплекса лабораторных и инструментальных исследований и согласуется с литературными данными [Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и соавт., 2010; Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J., Sugrue M., 2014].

Динамика изменений показателей газового состава крови, кислотно-основного состояния соответствовала динамике изменения уровня ИАГ, сопровождаемой нарушением дыхательной функции и гемодинамическими

расстройствами [Сепбаева А.Д., Гераськин А.В., Кучеров Ю.И. и соавт., 2009]. Установлена отчетливая связь нарастания почечной недостаточности (гиперазотемия, снижение скорости диуреза) с увеличением значений ИАД у пациентов разных групп. Установлено также, что при максимальных показателях ИАД наиболее выражены проявления мочевого синдрома (лейкоцитурия, микрогематурия).

Известно, что инициальными звеньями повреждения почек при СИАГ являлись нарушение регионарного кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, минимальной диастолической скорости кровотока и увеличение индекса резистивности при доплерометрии) и развитие локальной ишемии и гипоксии. Полученная взаимосвязь между ИАГ и нарушением почечного кровотока, определяемого с помощью доплерометрии у обследованных групп пациентов, согласуется с данными литературы [Caldwell C.B., Ricotta J.J., 1986; Cullen D.J., Coyle J.P., Teplick R. et al., 1989; Malbrain M. L. N. G., 2000].

Глава 5. МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ИАГ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ОСНОВАНИИ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование традиционных критериев диагностики острого повреждения почек при СИАГ у новорожденных (темп диуреза, азотемия, клиренс креатинина, показатели системной гемодинамики) не позволяет оценивать развивающиеся задолго до явных клинических проявлений серьезные патологические и функциональные изменения мочевыделительной системы. Это предопределяет востребованность разработки и внедрения в практику новых диагностических критериев ранней диагностики и мониторинга нефропатии у новорожденных с СИАГ. В настоящее время наиболее перспективным направлением является создание диагностической молекулярной биопанели высокочувствительной к ранним проявлениям повреждения различных компонентов нефрона, развитию воспаления и ишемии. Проведенные на сегодняшний день многочисленные исследования позволяют выделить некоторые белки в моче, относящиеся к группе биомаркеров острого повреждения почек, которые позволили бы в самые ранние сроки диагностировать патологию, уровень повреждения и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению хронизации патологического процесса.

Для оценки степени повреждения дистальных канальцев нефрона, активности воспалительного процесса 35 новорожденным с интраабдоминальной гипертензией было выполнено количественное определение в сыворотке крови и моче: маркеров повреждения почечной паренхимы – π -глутатион-s-трансферазы (π -GST), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и фактора ангиогенеза – васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) методом твердофазного иммуноферментного анализа при поступлении пациента в стационар, до коррекции порока (1-я точка исследования), на 4-е сутки (2-я точка

исследования) и на 10-е сутки после хирургической коррекции порока (3-я точка исследования).

5.1. Биомаркёры повреждения почек у пациентов первой группы с гастрошизисом в динамике наблюдения

Анализ результатов исследования биомаркеров мочи показал, что в 1-й группе новорожденных исходное значение уровней π -GST 1,4 (1–2) мкг/л, VEGF 90 (87–92) пг/мл, MCP-1 188 (180–189) пг/мл достоверно не отличались от содержания данных биомаркеров в моче группы сравнения при исходном нормальном уровне ИАД 4,5 (3–6) мм рт. ст. (табл. 20).

Таблица 20

Данные исследования биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорождённых 1-й группы (гастрошизис, n = 14)

Показатель	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения	P _{2vs1}	P _{3vs1}	P _{3vs2}
	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ			
кровь							
π -GST, мкг/л	184 176-192	399* 392-404	846* 831-849	79 77-81	0,169	< 0,01	0,47
VEGF, пг/мл	48 46-49	137* 134-142	66* 62-67	39 37-41	< 0,01	0,169	0,243
моча							
π -GST, мкг/л	1,4 1-2	11,5* 10-12	5,8* 5-6	1,5 1,3-1,7	< 0,01	0,005	0,243
MCP-1, пг/мл	188 180-189	419* 385-467	285* 280-291	58 57-60	< 0,01	< 0,01	0,99
VEGF, пг/мл	90 87-92	173* 168-175	140* 137-144	58 55-60	< 0,01	0,243	0,243
ИАД, мм рт.ст.	4,5 3-6	22* 20-25	13,5* 13-14	3 2-4	< 0,01	0,243	0,063

Примечание. P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

*– $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения;
 P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования;
 P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования;
 P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

В сыворотке крови у пациентов с гастрошизисом в 1-й точке исследования (до коррекции порока) при исходно нормальном уровне ИАД содержание VEGF 48 (46–49) пг/мл и MCP-1 184 (176–192) пг/мл статистически значимо не отличалось от группы сравнения.

На 4-е сутки после коррекции порока (2-я точка исследования) у пациентов с гастрошизисом были зарегистрированы значительные изменения концентрации биомаркеров в сыворотке крови и моче, когда уровень ИАД достигал максимума 22 (20–25) мм рт. ст. (табл.20). Содержание π -GST в моче увеличивалось в 10 раз – до 11,5 (10–12) мкг/л по отношению к группе сравнения и 1-й точке исследования, $p_c < 0,001$; уровень MCP-1 крови до 419 (385–467) пг/мл, $p_c < 0,001$; содержание VEGF в моче до 173 (168–175) пг/мл, $p_c < 0,001$ (табл. 20).

Одновременно отмечались гипоксемическая гипоксия со снижением p_aO_2 и степени насыщения гемоглобина кислородом, декомпенсированный смешанный ацидоз с увеличенным анионным пробелом, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, снижение скорости почасового диуреза, что было описано в главе 4. При доплерометрии почечного кровотока на уровне ствола почечной артерии выявлено снижение максимальной систолической скорости кровотока и повышение индекса резистивности.

Исследование биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с гастрошизисом во 2-й точке исследования показало значительное достоверное увеличение уровней VEGF до 137 (134–142) пг/мл и MCP-1 до 399 (392–404) пг/мл по отношению к их содержанию в сыворотке крови новорожденных группы сравнения ($p_c < 0,001$ для VEGF и MCP-1). Уровень VEGF сыворотки крови во 2-й точке был достоверно выше концентрации данного биомаркера в 1-й точке исследования ($P_{2vs1} < 0,001$). Как известно, основным индуктором усиленной выработки VEGF является гипоксия [Cullen D.J., Coyle J.P., Terlick R., 1989]. Концентрация MCP-1 сыворотки крови во 2-й точке достоверно не отличался от аналогичного показателя в 1-й точки у пациентов с гастрошизисом ($P_{2vs1} = 0,1689$).

На 10-е сутки после пластики передней брюшной стенки у новорожденных с гастрошизисом (3-я точка исследования) наблюдались снижение ИАД практически

в 2 раза до 13.5 (13–14) мм рт. ст., нормализация газового состава крови, уровня креатинина в сыворотке крови, восстановление почасового диуреза. При этом содержание всех биомаркеров в сыворотке крови и моче оставалось повышенным по сравнению с группой сравнения и показателями в 1-й точке, но несколько снижалось по отношению к их концентрации во 2-й точке исследования (табл. 20). Обращает на себя внимание прогрессирующее увеличение уровня МСР-1 в сыворотке крови до 846 (831–849) пг/мл ($p_c < 0,001$; $P_{3vs1} < 0,001$; $P_{3vs2} = 0,473$). МСР-1 относится к группе хемоаттрактантов, обеспечивающих миграцию и экстравазацию клеток системы мононуклеарных фагоцитов в зону ишемии и воспаления [Плохих Д.А., 2010]. По всей видимости, к 10-м суткам у пациентов этой группы имеется продолженное течение воспалительного процесса в брюшной полости.

Таким образом, в 1-й группе новорожденных отмечается четкая взаимосвязь изменения уровня ИАД в динамике заболевания и нарушения органно-тканевого кровотока с развитием общей и локальной гипоксии и повышением концентрации биомаркеров в сыворотке крови и еще более выраженным повышением их содержания в моче. У пациентов данной группы имелось несоответствие между объемом гипоплазированной брюшной полости и объемом эвентрированного кишечника различной степени выраженности. Именно поэтому на 4-е сутки после коррекции порока наблюдались самые высокие уровни ИАД. Следует отметить, что сдвиги биомаркеров в моче сохранялись и после декомпрессии брюшной полости и купирования клинических проявлений почечной недостаточности, что свидетельствует о необходимости более длительного промежутка времени для полного восстановления тонких структурно-функциональных изменений, возникших в почечной паренхиме на фоне СИАГ.

5.2. Биомаркёры повреждения почек у пациентов второй группы с врожденной диафрагмальной грыжей в динамике наблюдения

У пациентов 2 группы с врожденной диафрагмальной грыжей при поступлении (1-я точка исследования) исходный уровень ИАД 5 (5–6) мм рт. ст. достоверно не отличался от такового группы сравнения $p_c = 0,410$ (табл. 21). Исследование биомаркеров мочи и сыворотки крови показало, что их исходное содержание не имело различий с аналогичными показателями группы сравнения (табл. 21).

Значительное повышение концентрации всех биомаркеров в сыворотке крови и моче во 2-й группе новорожденных регистрировалось на 4-е сутки после коррекции порока (2-я точка исследования) на фоне высокого уровня ИАД 19 (17–21) мм рт. ст. ($p_c < 0,001$, $P_{2vs1} < 0,001$) (табл. 21). В то же время установлены максимальные сдвиги показателей газового состава крови, кислотно-основного состояния и снижения скорости органного кровотока на уровне ствола почечной артерии, повышения индекса резистивности. Одновременно были выявлены клинические признаки почечной недостаточности: увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, снижение скорости почасового диуреза. Наличие декомпенсированной дыхательной недостаточности, с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений, сопровождающееся расстройством гомеостаза и всех кислородзависимых процессов в организме, в свою очередь, вероятно, тоже способствовало повышению концентрации маркеров гипоксии и воспаления.

На 10-е сутки после коррекции порока происходили уменьшение степени гипоксемии ($PaO_2 79 \pm 6$ мм рт. ст., $paCO_2 46 \pm 4$ мм рт. ст., $SaO_2 88 \pm 5\%$), смешанного ацидоза ($pH 7,31 \pm 0,05$, $HCO_3 25,6 \pm 3,4$ ммоль/л, $BE -3,4 \pm 3,2$ ммоль/л), восстановление скорости почасового диуреза и уровня креатинина сыворотки крови до возрастной нормы. Уровень ИАД 12 (10–12) мм рт. ст. также снижался (табл. 21).

Данные исследования биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорождённых 2-й группы (диафрагмальная грыжа, n = 13)

Показатель	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения	P _{2vs1}	P _{3vs1}	P _{3vs2}
	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ			
кровь							
π-GST, мкг/л	183 161-219	399* 397-421	830* 715-851	79 77-81	0,290	< 0,01	0,290
VEGF, пг/мл	45 39-49	145* 140-151	65* 59-67	39 37-41	< 0,01	0,346	0,136
моча							
π-GST, мкг/л	1,3 0,9-1,6	10* 9-10	4,3* 3,7-4,9	1,5 1,3-1,7	< 0,01	0,014	0,290
MCP-1, пг/мл	188* 184-201	415* 219-499	283* 268-291	58 57-60	0,014	0,091	> 0,9
VEGF, пг/мл	84 75-90	166* 151-172	137* 130-141	58 55-60	< 0,01	0,24	0,290
ИАД, мм р.т.ст.	5 5-6	19* 17-21	12* 10-12	3 2-4	< 0,01	0,242	0,290

Примечание. P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

*– $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения;
 P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования;
 P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования;
 P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

Одновременно было установлено, что концентрации биомаркеров в моче сохранялись достоверно повышенными относительно группы сравнения: VEGF 137 (130 – 141) пг/мл ($p_c < 0,01$, $P_{3vs1} = 0,20$; $P_{3vs2} = 0,29$), MCP-1 283 (268 – 291) пг/мл ($p_c < 0,01$, $P_{3vs1} = 0,09$; $P_{3vs2} > 0,9$), π-GST 4,3 (3,7 – 4,9) мкг/мл ($p_c = 0,02$, $P_{3vs1} = 0,01$; $P_{3vs2} = 0,29$) (табл. 21). Данные изменения свидетельствуют о том, что необходим достаточно длительный период восстановления тонких структур нефрона, подвергшихся повреждению в условиях ИАГ.

Отличительной чертой новорожденных этой группы явилось более выраженное изменение исходных концентраций VEGF и MCP-1 в сыворотке крови,

что, по всей видимости, связано с наличием исходной дыхательной недостаточности. Повышение ИАД в послеоперационном периоде связано с перемещением кишечника из грудной полости в гипоплазированную брюшную полость. Изменения биомаркеров в сыворотке крови и моче в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы были аналогичны сдвигам их содержания у больных 1-й группы и коррелировали с динамикой изменения ИАД. Снижения уровня биомаркеров до исходных концентраций на 10-е сутки после коррекции порока не отмечалось, несмотря на значительное снижение ИАД и купирование клинических проявлений почечной недостаточности. Сохранение сдвигов биомаркеров в 3-й точке исследования так же, как и у новорожденных 1-й группы, подтверждает факт значимого повреждения почек на фоне СИАГ и необходимости длительного промежутка времени для полного восстановления молекулярно-клеточных повреждений, возникающих на фоне ишемии.

5.3. Биомаркеры повреждения почек у пациентов третьей группы с атрезией пищевода в динамике наблюдения

В 3-й группе новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным ТПС и на фоне проводимой ИВЛ уже при поступлении были установлены изменения газового состава крови (PaO_2 69 ± 12 мм рт. ст., $PaCO_2$ 40 ± 7 мм рт. ст., SaO_2 $87 \pm 4\%$), компенсированный смешанный ацидоз (pH $7,35 \pm 0,004$, HCO_3^- $17,8 \pm 3$ ммоль/л, BE $-4,8 \pm 4,3$ ммоль/л) и умеренное повышение ИАД 14 (13–15) мм рт. ст. (табл. 13). Одновременно было зарегистрировано достоверное повышение всех исследуемых биомаркеров моче и сыворотке крови (табл. 22). Скорость почасового диуреза и содержание креатинина и мочевины в крови были в пределах возрастной нормы (табл. 18).

На 4-е сутки после коррекции порока в этой группе новорожденных отмечалось значительное снижение ИАД до 7,5 (6–9) мм рт. ст., а уровень биомаркеров оставался высоким (табл. 22). Достоверно значимым было повышение уровней биомаркеров в сыворотке крови в этой точке исследования по отношению

к группе сравнения, в тоже время значения этих показателей существенно не отличалось от зарегистрированных в 1-й точке исследования (при поступлении).

Таблица 22

Данные исследования биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорождённых 3-й группы (атрезия пищевода с ТПС, n = 8)

Показатель	1-я точка	2-я точка	3-я точка	Группа сравнения	P _{2vs1}	P _{3vs1}	P _{3vs2}
	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ	Me LQ-UQ			
кровь							
π-GST, мкг/л	348* 335-378	293* 241-306	246 217-251	79 77-81	> 0,9	0,040	> 0,9
VEGF, пг/мл	88* 77-95	69* 59-79	53 48-58	39 37-41	> 0,9	0,252	> 0,9
моча							
π-GST, мкг/л	5,5* 4,3-8,3	4* 2,3-4,8	2 1,3-2,8	1,5 1,3-1,7	> 0,9	0,054	0,879
МСР-1, пг/мл	296* 293-333	191* 176-197	97 91-100	58 57-60	0,599	0,016	> 0,9
VEGF, пг/мл	132* 117-137	103* 97-107	91 84-94	58 55-60	0,317	0,040	> 0,9
ИАД, мм рт.ст.	14* 13-15	7,5 6-9	6 4-7,5	3 2-4	0,395	0,016	> 0,9

Примечание. P value – тест Фридмана с поправкой Данна;

* – $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения;
 P_{2vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й точками исследования;
 P_{3vs1} – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й точками исследования;
 P_{3vs2} – критерий достоверности различий между показателями 2-й и 3-й точками исследования.

Концентрации МСР-1 и VEGF в моче во 2-й точке исследования оставались достоверно повышенными относительно группы сравнения ($p_c = 0,016$ и $p_c = 0,040$ соответственно) и незначительно отличались от показателей в 1-й точке исследования (табл. 22). Анализ газового состава капиллярной крови показал наличие дыхательной гипоксии, некомпенсированного смешанного ацидоза (табл. 18). Признаков почечной недостаточности выявлено не было. При доплерометрии почечного кровотока значимых изменений на уровне ствола почечной артерии не установлено (табл. 19). Данное наблюдение изменений концентрации биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорожденных с атрезией

пищевода позволяло предположить наличие тонких структурных изменений в почечной паренхиме, индуцированных умеренной для этой группы ИАГ, когда клинические признаки почечной недостаточности были выражены не так явно.

На 10-е сутки после операции содержание биомаркеров сохранялось повышенным как в сыворотке крови, так и в моче, несмотря на значительное снижение ИАД до 6 (4–7,5) мм рт. ст. ($p_{3vs1} = 0,016$). Скорость почасового диуреза и содержание креатинина и мочевины не отличались от показателей группы сравнения. В этой группе больных повышение ИАД было умеренным и кратковременным (не более суток) при поступлении в стационар, однако даже в этих условиях регистрировались признаки повреждения почек на молекулярно-клеточном уровне в виде длительного повышения концентрации в моче цитозольных ферментов эпителиальных клеток дистальных канальцев нефрона, маркеров гипоксии и воспаления.

5.4 Сравнительный анализ уровня биомаркёров мочи у пациентов различных групп с синдромом интраабдоминальной гипертензии

Одним из наиболее ранних и чувствительных признаков нарушения работы почек при СИАГ у новорожденных является маркер повреждения дистальных канальцев нефрона π -глутатион-s-трансфераза (π -GST).

Во всех группах новорожденных с СИАГ выявлено достоверное увеличение содержания π -GST в моче пропорционально степени повышения ИАД, что подтверждает факт первичного и преимущественного повреждения дистальных канальцев почек (рис. 14). После декомпрессии брюшной полости содержание π -GST в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что позволяет предположить необходимость длительного периода восстановления молекулярно-клеточных повреждений нефрона, возникающих на фоне СИАГ даже

при отсутствии клинических проявлений нефропатии (рис. 14).

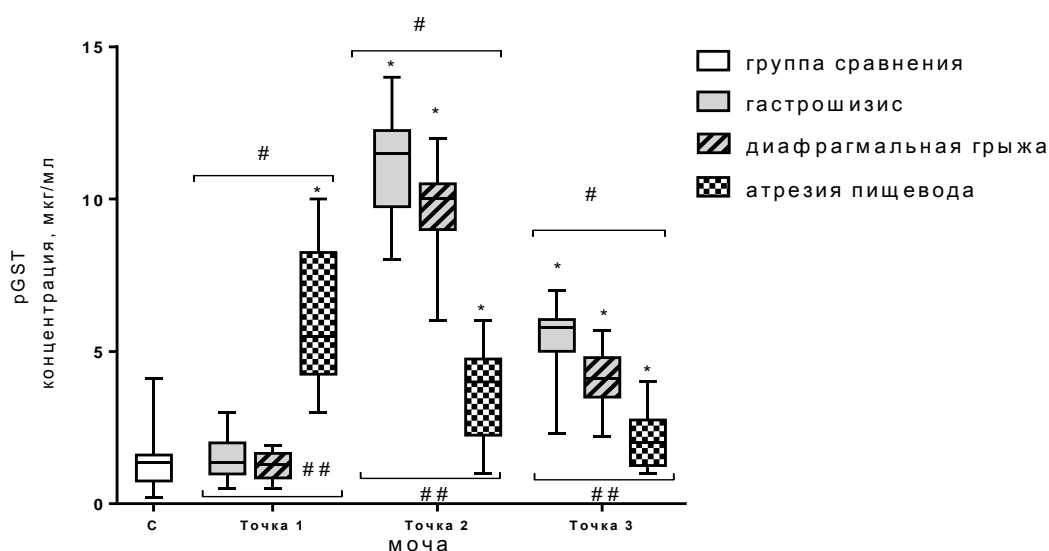


Рис. 14. Уровень π -GST мочи в динамике у разных групп

Примечание ко всем рисункам данной главы.

На рисунке представлены значения медианы с интерквартильным интервалом.

Значения P value были рассчитаны с использованием критериев Краскела-Уоллиса и Фридмана с поправкой Данна для множественных сравнений.

С – показатели группы сравнения, * – $p_c < 0,05$ критерий достоверности различий к показателям группы сравнения. # – $p_{3vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса между показателями 3-й и 1-й группами в аналогичной точке исследования. ## – $P_{3vs2} < 0,05$ – критерий достоверности различий Краскела – Уоллиса между показателями 3-й и 2-й групп в аналогичной точке исследования, критерии достоверности рассчитаны с поправкой Данна для множественных сравнений)

Во всех группах новорожденных с СИАГ выявлено достоверное увеличение содержания VEGF в моче, коррелирующее со степенью повышения ИАД, что подтверждает концепцию гипоксического повреждения почечных клубочков при СИАГ.

После декомпрессии брюшной полости содержание VEGF в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что свидетельствует о долгих последствиях гипоксического кризиса в гломерулярном аппарате нефрона, возникающего на фоне СИАГ при отсутствии клинических проявлений нефропатии (рис. 15).

Установлено, что инициальными звеньями повреждения почек при СИАГ являлись нарушение регионарного кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение минимальной диастолической

скорости кровотока и индекса резистивности при доплерометрии) и развитие локальной гипоксии, в том числе на фоне циркуляторной ишемии, что сопровождалось увеличением уровня VEGF в моче (рис. 15).

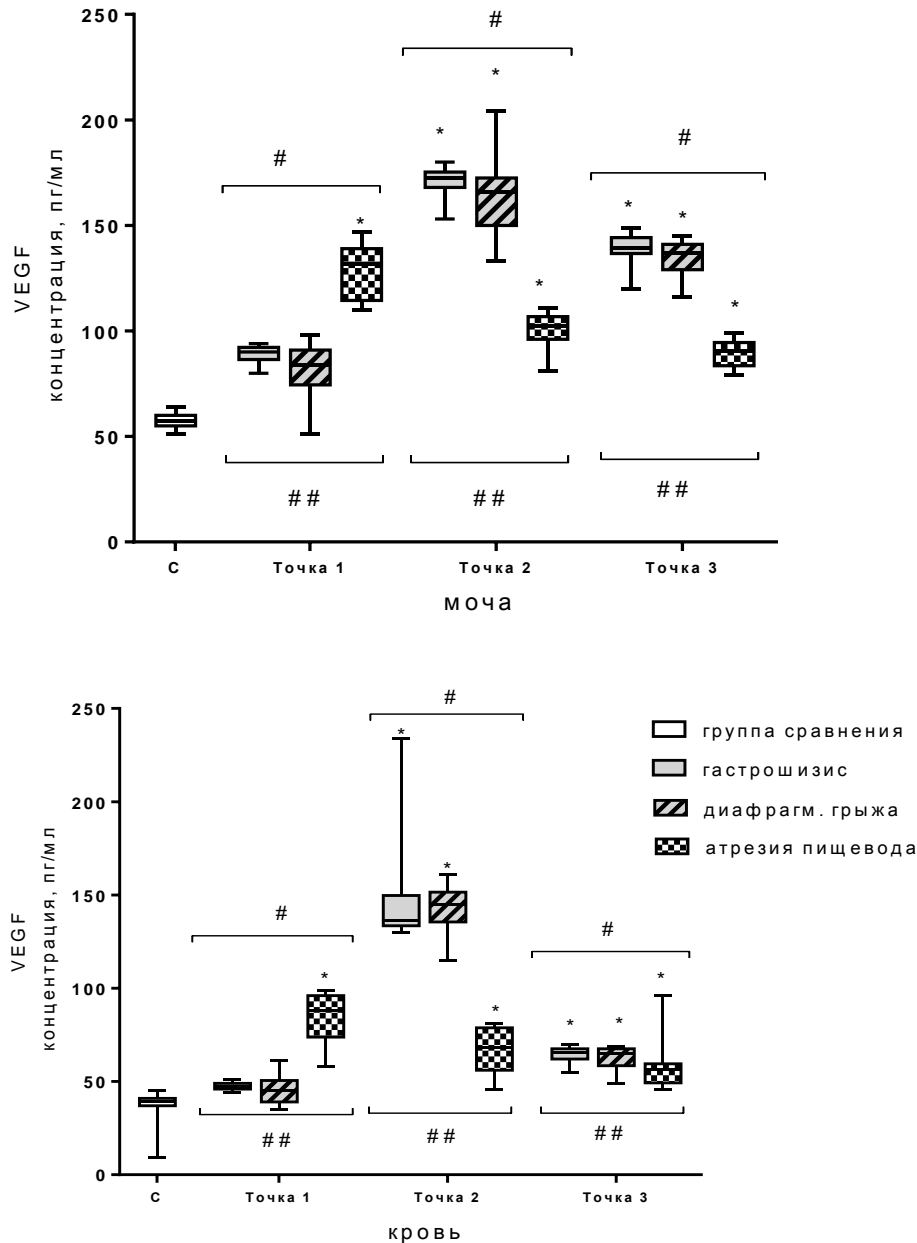


Рис. 15. Уровень VEGF мочи и крови в динамике у разных групп исследования

Ключевым медиатором клеточной адаптации к гипоксии служит индуцируемый гипоксией фактор (Hypoxia-Inducible Factor-1, (HIF-1)), регулирующий множество сигнальных путей и инициирующий выработку фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Роль самого HIF1 в почечной патологии на данный момент широко обсуждается в связи с тем, что, выполняя функцию медиатора адаптации к гипоксии, при чрезмерной

активации он усугубляет проявления патологии почек [Newcombe J., Mathur M., Chiaka E.J., 2012]. VEGF участвует в регуляции ангиогенеза и восстановлении кровотока в почечной паренхиме, где синтезируется подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II [Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Подкаменев А.В. и соавт., 2005; Ejike J.C., Mathur M., Moores D.C., 2011]. VEGF способствует поддержанию перитубулярного кровотока, осуществляя свой вазодилатирующий эффект путем активации эндотелиальной NO-синтазы [Abassi Z., Bishara B., Karram T. et al., 2008].

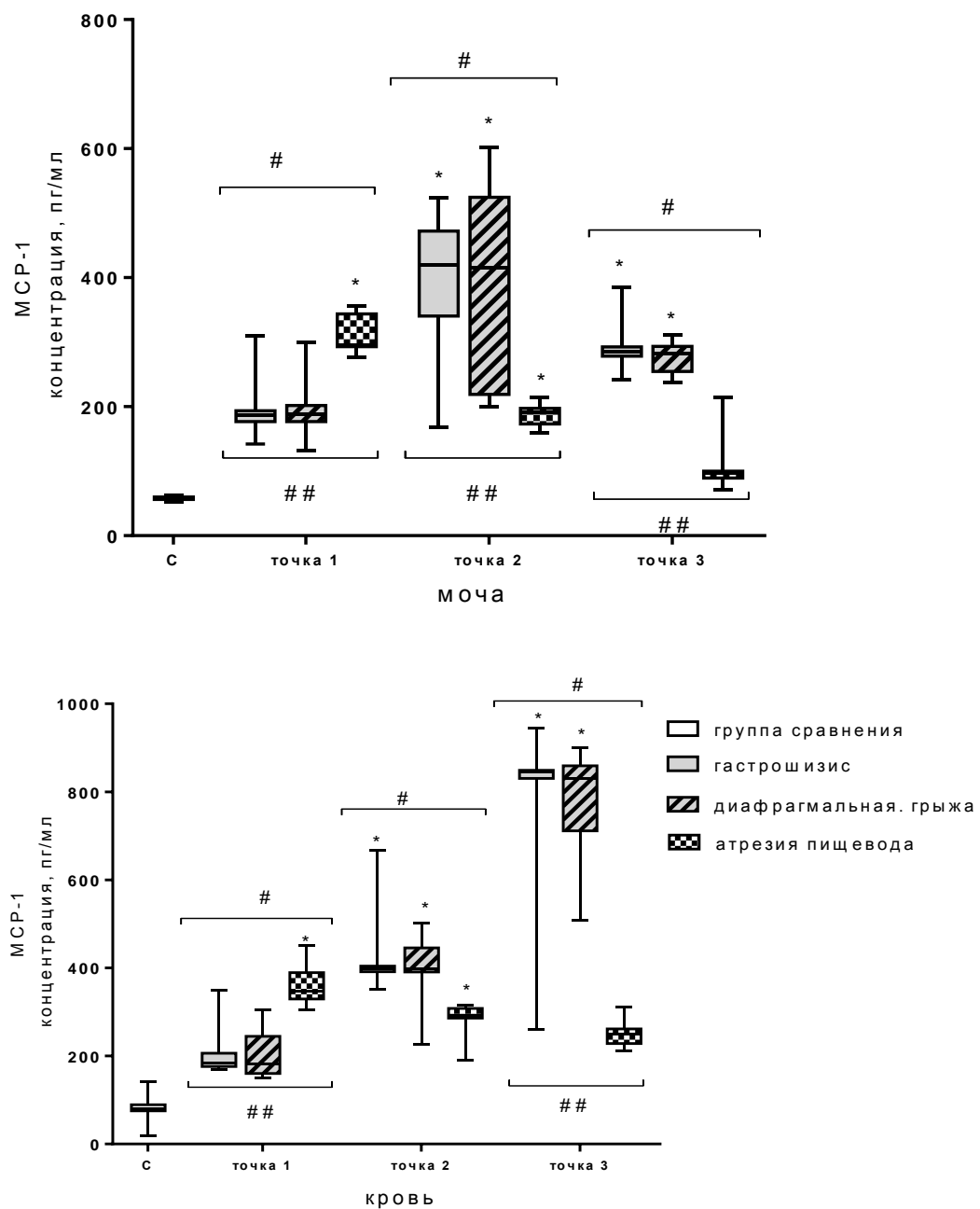


Рис. 16. Уровень MCP-1 в моче и крови в динамике у разных групп исследования

При сопоставлении значений концентрации провоспалительного хемокина MCP-1 в сыворотке крови и моче у разных групп новорожденных в динамике исследования (рис. 16) отмечена взаимосвязь изменения данного биомаркера пропорционально степени повышения ИАД вне зависимости от нозологической группы.

Являясь мощным хемокином и активатором клеток системы мононуклеарных фагоцитов, MCP-1 потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов, способствует миграции лейкоцитов в инфильтрат, а также обеспечивает пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов [Nishihara K., Masuda S., Shinke H. et al., 2013]. Увеличение концентрации активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками способствует их повреждению [Böttinger E.P., Bitzer M., 2002]. Активация тубулярных клеток посредством MCP-1 обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты [Viedt C., Orth S.R., 2002], стимулируется синтез ими провоспалительных и просклеротических компонентов. В исследованиях *in vitro* доказано активирующее влияние MCP-1 на эндотелиальные, мезангиальные клетки и интерстициальные фибробласты почечной ткани [Deeren D., Dits H., Malbrain M.L.N.G., 2005].

Таким образом, увеличение уровня MCP-1 как в сыворотке крови, так и в моче отражает наличие воспалительных изменений и коррелирует с изменением ИАД.

В заключении следует отметить, что количественное определение в сыворотке крови и моче биомаркёров повреждения дистальных канальцев нефрона (π -GST), ангиогенеза (VEGF) и воспаления (MCP-1) у новорожденных с СИАГ в динамике заболевания позволило выявить следующие закономерности:

1. Во всех группах новорожденных с СИАГ выявлено достоверное увеличение содержания π -GST в моче, пропорциональное степени повышения ИАД, что подтверждает факт первичного и преимущественного повреждения дистальных канальцев почек.

2. После декомпрессии брюшной полости содержание π -GST в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что

свидетельствовало о длительном восстановлении молекулярно-клеточных повреждений нефрона, возникающих на фоне СИАГ при отсутствии клинических проявлений нефропатии.

3. Установлено, что инициальными звеньями повреждения почек при СИАГ являются нарушение регионарного кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение минимальной диастолической скорости кровотока и индекса резистивности при доплерометрии) и развитие локальной гипоксии, что сопровождалось увеличением уровня VEGF в моче.

4. Увеличение уровня MCP1 как в сыворотке крови, так и в моче отражало наличие воспалительных изменений и было сопоставимо с тяжестью клинических проявлений.

Таким образом, исследование биомаркеров в моче показало свою диагностическую значимость для ранней диагностики повреждения почек у новорожденных с СИАГ, что позволяет их рекомендовать для неинвазивной оценки и мониторинга степени повреждения и восстановления почек на молекулярно-клеточном уровне.

Глава 6. АНАЛИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ИАГ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Ведущая роль в механизмах повреждения почек при СИАГ у новорожденных принадлежит острому ишемическому повреждению органов вследствие компрессии нижней полой и почечных вен, нарушению венозного и лимфооттока, интерстициальному отеку почечной паренхимы, нарушению микроциркуляции и дистрофическим расстройствам, рефлекторному спазму приносящей артериолы клубочка, нарушению уродинамики [Williams T., Butler R., Sundem T., 2003; Olisevich M., Alexander F., Khan M. et al., 2005].

Для выявления патогенетической взаимосвязи между нарушением функции почек и степенью тяжести СИАГ, а также для создания перспективной диагностической модели для определения ранних признаков ишемической нефропатии, индуцированной ИАГ, был проведен корреляционный анализ между уровнем ИАД и изменением показателей стандартного комплекса клинко-лабораторных, инструментальных методов исследования пациентов, биомаркеров повреждения почечной паренхимы.

При анализе данных пациентов различных групп и группы сравнения было установлено, что повышение уровня ИАД сопровождалось статистически значимым снижением скорости почасового диуреза, то есть отмечена тесная отрицательная корреляционная взаимосвязь между этими показателями (критерий Спирмена $r_s = -0,713$, $p < 0,05$). Очевидно, что рост ИАД приводил к нарушению органно-тканевого кровотока и нарушению мочевыделительной функции почек (рис.17). Установленный факт согласуется и с данными литературы, где подчеркивается, что у взрослых повышение ИАД 20 мм рт. ст. может вызвать олигурию, а увеличение его до 35-40 мм рт. ст. – анурию [Malbrain M.L.N.G.,

Chiummello D., Pelosi P., 2005; Olisevich M., Alexander F., Khan M. et al., 2005]. У новорожденного суточный диурез снижается более чем в два раза при повышении ИАД уже до 10-15 мм рт. ст., а при 30 мм рт. ст. и более развивается анурия [Doty J.M., Saggi B.H., Blocher C.R. et al., 2000].

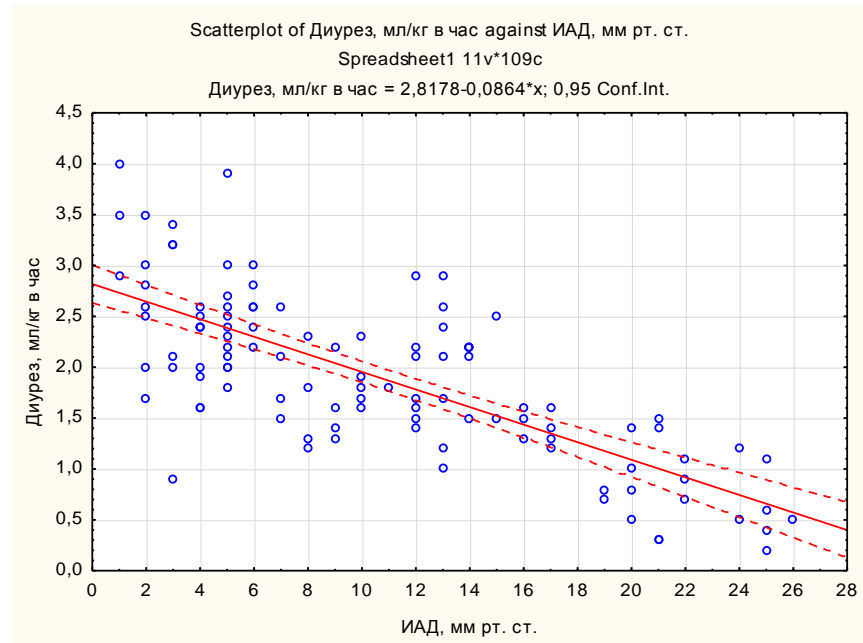


Рис. 17. Корреляция между уровнем ИАД и темпом диуреза ($r_s = -0,713$, $p < 0,05$)

Анализ взаимосвязи между уровнем ИАД и концентрацией креатинина в сыворотке крови показал наличие тесной положительной связи между этими показателями (критерий корреляции Спирмена $r_s = 0,729$, $p < 0,05$) (рис.18). Установленный факт доказывает, что повышение ИАД инициирует острое повреждение почек. Таким образом, сопоставление степени тяжести ИАГ со снижением темпа почасового диуреза и увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови дает основание полагать, что повышение ИАД пропорционально тяжести почечной недостаточности у новорожденных с СИАГ. Однако, по мнению Р. Devarajan, измерение сывороточного креатинина для выбора правильной, адекватной и своевременной тактики лечения острого повреждения почек не информативно [Devarajan P., 2008]. Считается, что креатинин сыворотки крови новорожденного самостоятельно не отображает функцию почек [Peacock P., Sinert R., 2015], более того, уровень креатинина в первые сутки жизни новорожденного отражает функцию почек матери [Polin R.A., Spitzer A.R., 2007].

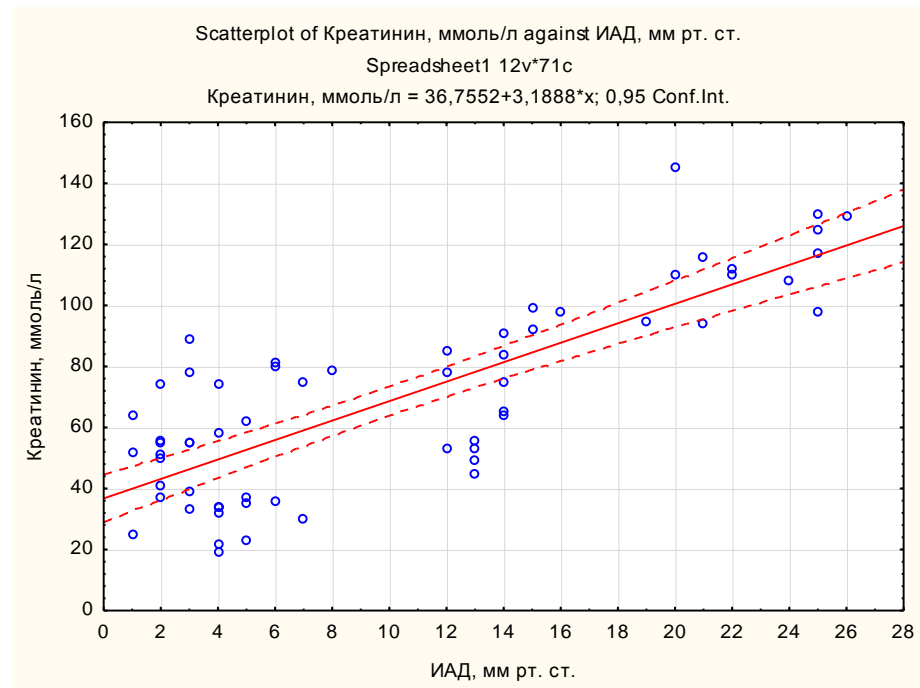


Рис. 18. Корреляция между уровнем ИАД и концентрацией креатинина в сыворотке крови ($r_s = 0,729$, $p < 0,05$)

В результате проведенного стандартного комплекса исследований была определена четкая взаимосвязь между изменением уровня ИАД в динамике заболевания и нарушением органно-тканевого кровотока с развитием локальной гипоксии. При повышении ИАД отмечались гипоксемия со снижением P_{aO_2} в капиллярной крови и степени насыщения гемоглобина кислородом, декомпенсированный смешанный ацидоз с увеличенным анионным пробелом, снижение скорости почасового диуреза. При доплерометрии почечного кровотока на уровне ствола почечной артерии, когда ИАД достигало максимума в каждой группе исследования, было выявлено снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение минимальной диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистивности.

Анализ корреляционной связи у пациентов всех групп исследования и группы сравнения показал умеренную отрицательную тесноту связи между значением ИАД и парциальным давлением кислорода капиллярной крови (коэффициента корреляции Спирмена $r_s = -0,402$, $p < 0,05$) (рис. 19). Таким образом, повышение уровня ИАД пропорционально степени тяжести гипоксемии. Умеренная теснота связи обусловлена включением в исследование пациентов всех

трех групп с СИАГ. У пациентов 2-й группы (диафрагмальная грыжа) СИАГ сочетался с декомпенсированной дыхательной недостаточностью и нарушением вентиляционно - перфузионных отношений в легких, что в свою очередь, приводило к гипоксемии даже при нормальных значениях ИАД.

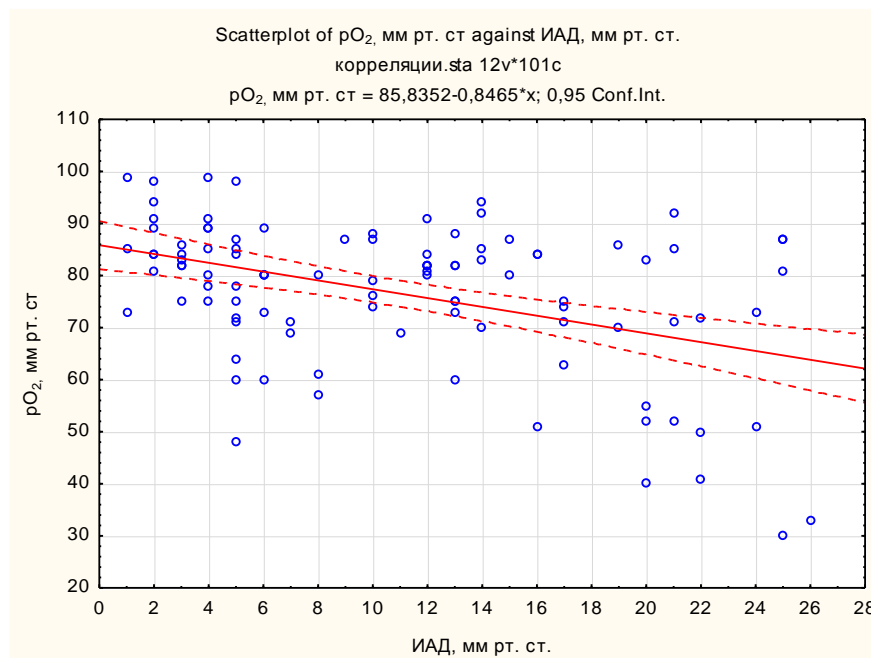


Рис. 19. Корреляция между уровнем ИАД и PaO_2 капиллярной крови

В настоящее время среди описанных механизмов повреждения почек у новорожденных при СИАГ ведущее значение имеют ишемия и локальная гипоксия. Ключевым медиатором клеточной адаптации к гипоксии служит индуцируемый гипоксией фактор HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1, HIF-1), регулирующий множество сигнальных путей и инициирующий выработку фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Роль самого HIF-1 в почечной патологии на данный момент широко обсуждается в связи с тем, что являющийся медиатором адаптации к гипоксии, при чрезмерной активации он усугубляет течение заболеваний почек [Mao S., Huang S., 2013].

Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) участвует в механизмах регуляции ангиогенеза и восстановлении кровотока в почечной паренхиме, где синтезируется подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II [Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А., 2014; Misra S., Misra K.D., Glockner J.F., 2010]. О выраженности гипоксических изменений в паренхиме почки

можно достаточно определенно судить по повышению концентрации фактора ангиогенеза VEGF, основным индуктором выработки которого является дефицит кислорода в ткани почки. Данное предположение подтверждается результатами проведенного исследования и анализа связи концентрации VEGF в моче и сыворотке крови у новорожденных с СИАГ всех групп наблюдения в динамике течения патологического процесса, когда динамически менялись показатели интраабдоминального давления как главного фактора нарушения перфузии почек у пациентов с СИАГ.

Был произведен анализ корреляции между уровнем ИАД и концентрацией VEGF в сыворотке крови новорожденных всех групп исследования и группы сравнения в трех описанных ранее точках. Результаты, представленные в виде коэффициента корреляции Спирмена ($r_s = 0,896$, $p < 0,05$), свидетельствуют о наличии тесной корреляции между этими двумя показателями (рис. 20).

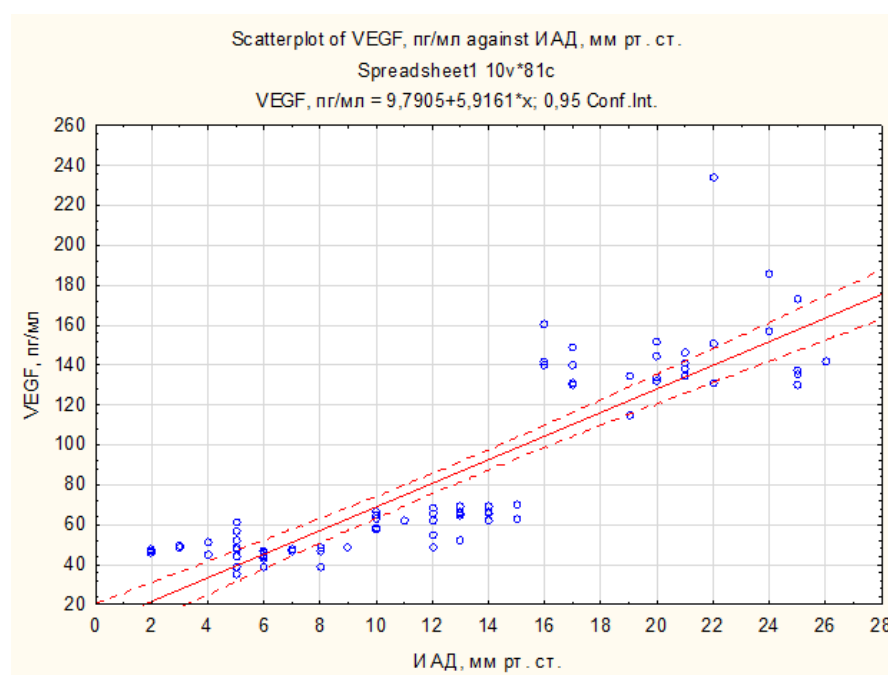


Рис. 20. Корреляция между уровнем ИАД и VEGF сыворотки крови

Рост величины ИАД приводит к усугублению нарушений органно-тканевого кровотока, прогрессированию локальной гипоксии, которая инициирует усиление синтеза VEGF подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II вследствие рефлекторного спазма приносящих артериол клубочка и активации

клеток юктагломерулярного аппарата с последующим запуском ренин – ангиотензин – альдостероновой системы.

При сопоставлении данных уровня VEGF, полученных одновременно из мочи и крови у новорожденных всех групп исследования, по сравнению с группой сравнения в трех описанных ранее точках, установлена тесная взаимосвязь между этими показателями. Результаты, представленные в виде коэффициента корреляции Спирмена ($r_s = 0,850$, $p < 0,05$), свидетельствуют о наличии тесной корреляции между этими двумя показателями (рис. 21). Это отражает нарастание концентрации VEGF одновременно в крови и моче пропорционально с увеличением ИАД. Установленный факт позволяет рекомендовать определение VEGF в моче в качестве неинвазивного метода мониторинга степени ишемически-гипоксического повреждения почечной паренхимы при увеличении ИАД в динамике.

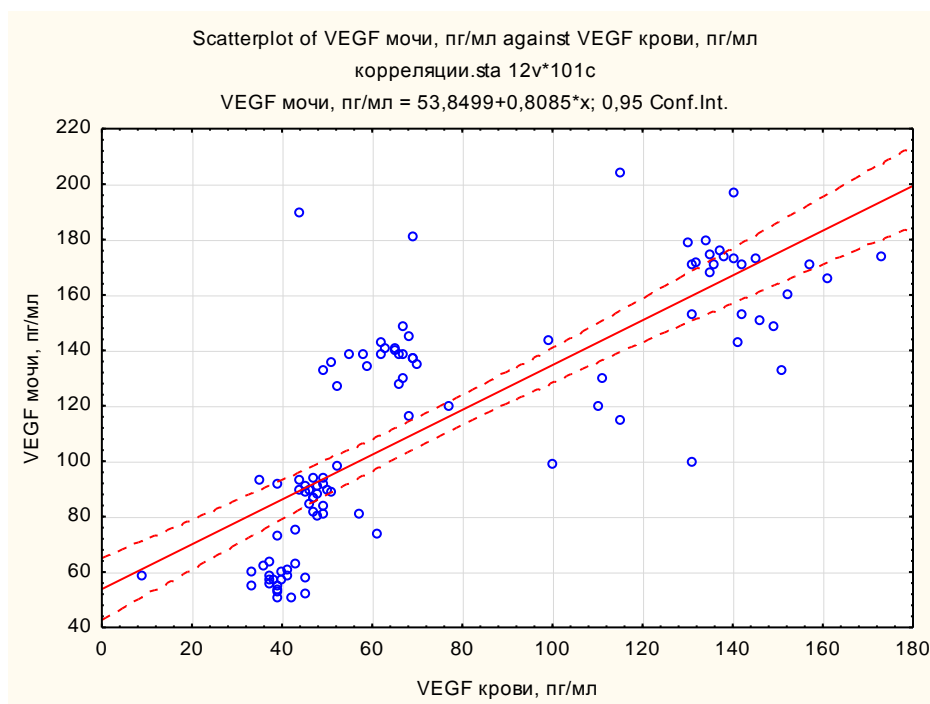


Рис. 21. Корреляция между уровнем VEGF сыворотки крови и концентрацией VEGF мочи

Таким образом, повышение уровня ИАД у новорожденных с СИАГ приводит к прогрессии ишемических изменений в тонких структурах нефрона. При этом ишемически – гипоксическое повреждение инициируется при умеренном

повышении ИАД, когда стандартные методы оценки выделительной функции почек не изменены. Допплерометрическое исследование скорости почечного кровотока у новорожденных имеет ограничения в связи с малым размером почек, вариабельностью сосудистого рисунка и небольшим диаметром сосудов. Развитие олигурии и повышение содержания креатинина в сыворотке крови у новорожденных в первые сутки жизни могут быть связаны с адаптационным циклом раннего неонатального интервала. Следует также отметить, что при нормализации уровня ИАД, уменьшении тяжести СИАГ, уменьшении клинических признаков почечной недостаточности, восстановлении нормального темпа почасового диуреза у новорожденных содержание VEGF в моче и крови оставалось повышенным.

В настоящее время вектор фундаментальных исследований направлен на поиск и разработку новых высокоэффективных и доступных методов ранней диагностики, персонифицированной терапии и профилактики повреждения почек [McCullough P.A., Bouchard J., Waikar S.S., 2013; Genovese F., Manresa A.A., Leeming D.J. et al., 2014]. Одним из перспективных молекулярных маркеров повреждения почек может стать π -глутатион-S-трансфераза (π -GST), цитозольный фермент эпителиальных клеток дистальных канальцев, уровень которого повышается в моче в ответ на минимальную гипоксию, задолго до повышения уровня креатинина [Prowle J.R., Calzavacca P., Licari E. et al., 2015].

В связи с этим проведен корреляционный анализ между содержанием биомаркера структурного повреждения эпителия дистальных канальцев нефрона π -GST в моче новорожденных исследуемых групп и группы сравнения с уровнем ИАД, который показал наличие тесной положительной связи между указанными показателями ($r_s = 0,769$, $p < 0,05$) (рис. 22).

Установленный факт корреляционной взаимосвязи позволяет рекомендовать определение концентрации π -GST в моче в качестве перспективного метода неинвазивной диагностики и оценки степени повреждения дистальных канальцев почек в условиях развития СИАГ у новорожденных.

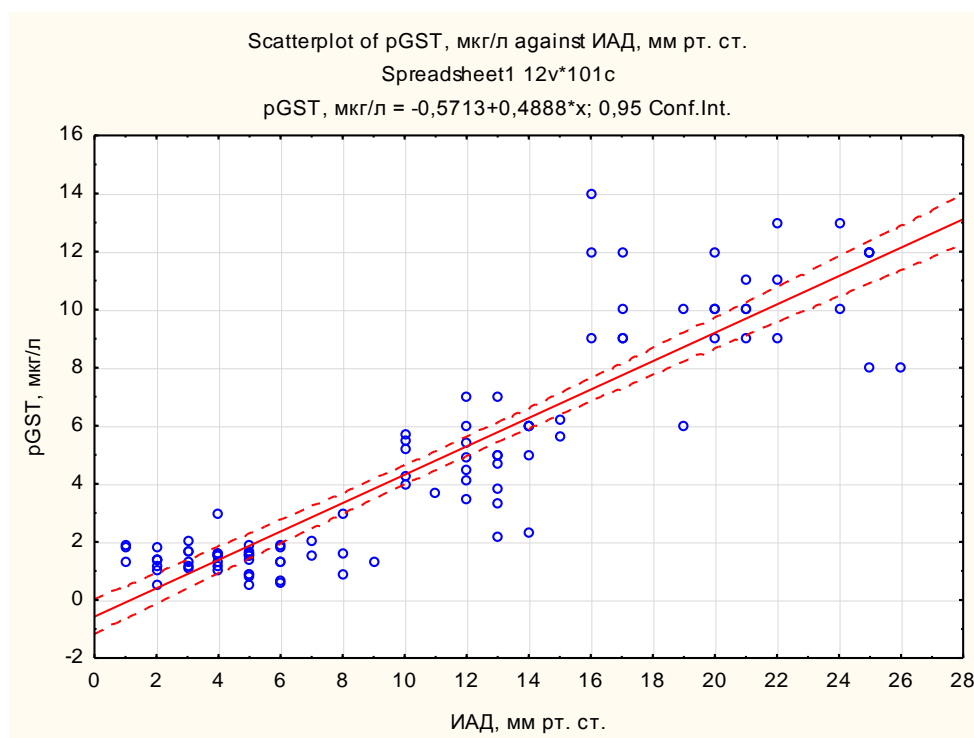


Рис. 22. Корреляция между уровнем ИАД и концентрацией π -GST мочи.

Был проведен сравнительный анализ уровня лейкоцитурии у пациентов исследуемых групп и группы сравнения. У новорожденных 1-й и 2-й групп при исследовании показателей ОАМ наибольшее содержание лейкоцитов было отмечено во 2-й точке исследования на фоне максимального увеличения ИАД. После снижения ИАД у больных 1-й и 2-й групп сохранялось небольшое увеличение числа лейкоцитов в моче. В 3-й группе новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом уровень лейкоцитурии был максимальным в 1-й точке исследования, когда регистрировалось наибольший уровень ИАД. В 3-й точке исследования у пациентов 3-й группы ОАМ был в норме (рис. 23). Таким образом, при анализе изменений показателей ОАМ можно сделать вывод, что повышение количества лейкоцитов в моче было пропорционально степени повышения ИАД.

В современной литературе особое внимание уделяется изучению роли моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в инициации и прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения [Munshi R., Johnson A., Siew E.D. et al., 2011; Murea M., Register T.C., Divers J. et al., 2012]. Являясь низкомолекулярным СС-хемокином, MCP-1 обеспечивает миграцию

моноклеарных клеток в зону ишемии и воспаления, что позволяет рассматривать его в качестве маркера воспаления. Показатели МСР-1, как ведущего фактора в инициации и поддержании хронического воспалительного процесса, сопоставляли с результатами общего анализа мочи, уровнем ИАД, содержанием VEGF в моче.

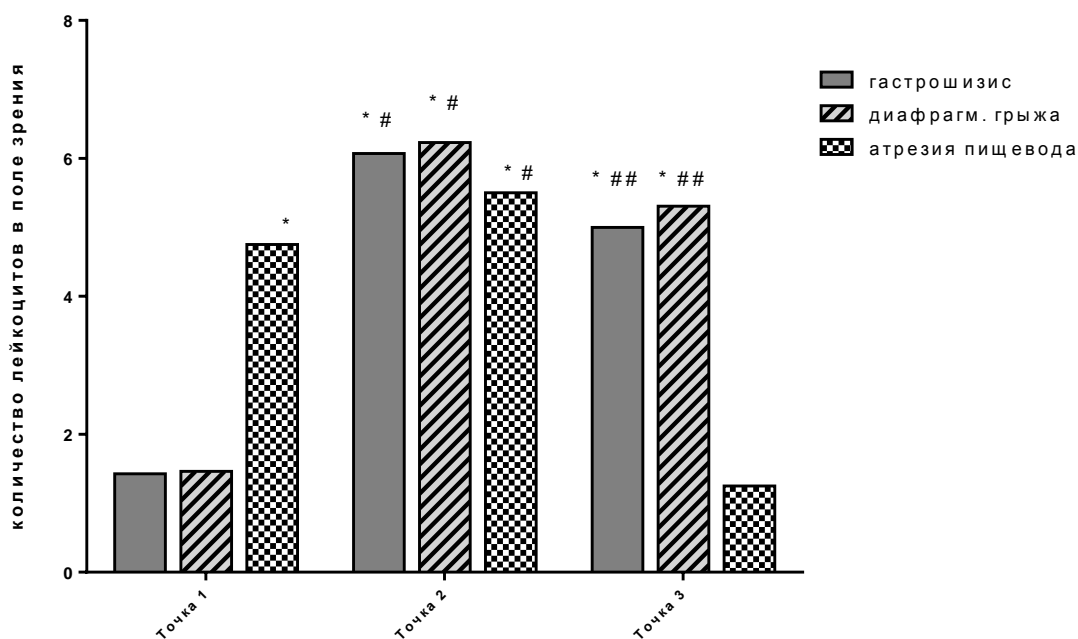


Рис. 23. Динамика изменения лейкоцитурии по данным ОАМ у разных групп исследования

Примечание.

На рисунке представлены значения медианы.

Значения P value были рассчитаны с использованием критерия Краскела – Уоллиса с поправкой Данна для множественных сравнений.

* – $p_c < 0,05$ – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения.

– $p_{2vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 2-й группами исследования.

$P_{3vs1} < 0,05$ – критерий достоверности различий между показателями 1-й и 3-й группами исследования.

Анализ корреляционной взаимосвязи между содержанием МСР-1 и VEGF в моче в аналогичных точках исследования у всех групп пациентов, в том числе и группы сравнения, показал тесную связь между этими показателями (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,850$, $p < 0,05$) (рис. 24). Простота его определения МСР-1 в моче позволяет рекомендовать для неинвазивной диагностики и прогнозирования течения нарушений функции почек, а одновременное определение МСР-1 и VEGF в моче наряду со стандартными клиническими исследованиями даст объективную картину глубины поражения почек и их

функционального состояния наряду с множественной органной дисфункцией, развивающейся при СИАГ.

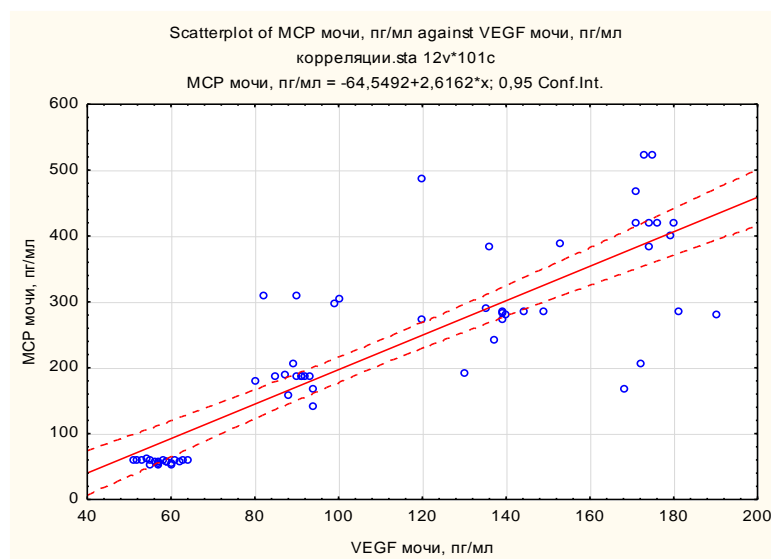


Рис. 24. Корреляция между уровнем VEGF мочи и концентрацией MCP мочи
 Во всех группах новорожденных с СИАГ выявлено достоверное увеличение содержания VEGF в моче, коррелирующее со степенью повышения ИАД ($r_s = 0,894$, $p < 0,05$), что подтверждает гипотезу ишемического повреждения почечных клубочков при СИАГ (рис. 25).

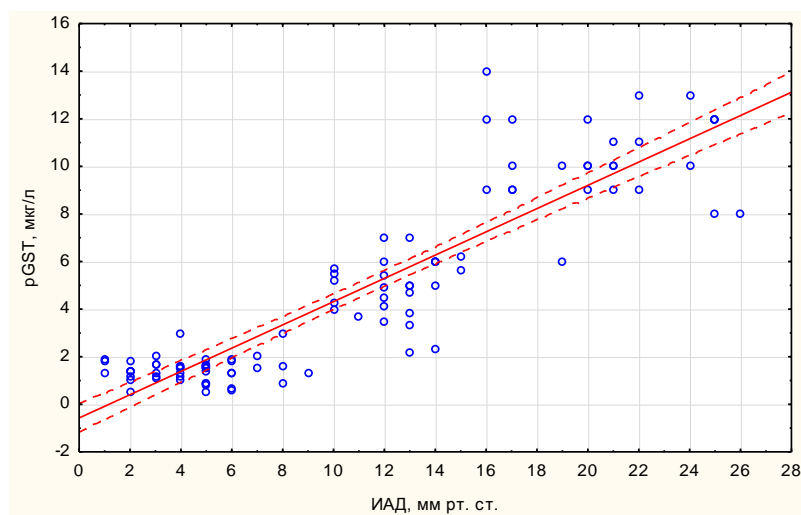


Рис. 25. Корреляция между уровнем ИАД и концентрацией VEGF мочи

После декомпрессии брюшной полости содержание VEGF в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что свидетельствует о долгих последствиях ишемического эпизода в гломерулярном аппарате нефрона, возникающего на фоне СИАГ при отсутствии клинических проявлений нефропатии.

Опираясь на данные корреляционного анализа, который подтвердил диагностическую значимость маркеров повреждения дистальных канальцев почек, а также факторов ангиогенеза и воспаления, был создан алгоритм ранней диагностики повреждения почек у новорожденных с СИАГ и выбора тактики хирургической коррекции порока (рис. 26).

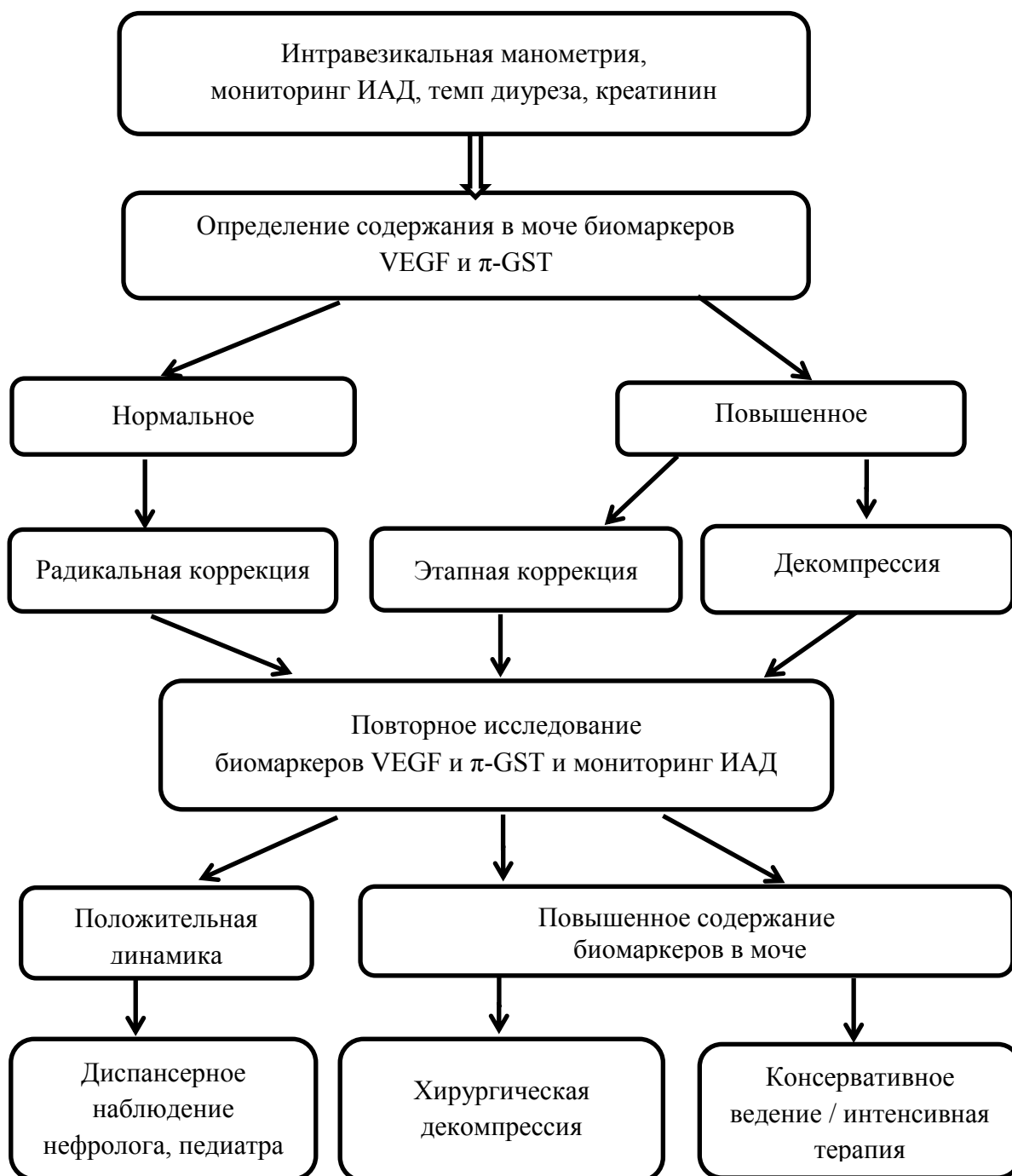


Рис. 26. Алгоритм ранней диагностики повреждения почек у новорожденных с СИАГ и выбора тактики хирургдиспансерное наблюдение нефролога, педиатра

В настоящее время в нашей стране в неонатальной практике отсутствуют единые стандарты диагностики ИАГ и мониторингования ИАД, своевременного выявления органных дисфункций. Диагностика СИАГ у новорожденных происходит субъективно, в основном путем физикального исследования, что зачастую приводит к недооценке уровня ИАД и несвоевременному выявлению осложнений. Раннее выявление острого повреждения почечной паренхимы является сложной задачей из-за морфофункциональных особенностей и высокой чувствительности почек новорожденных к повышению ИАД. Важным шагом на пути к повышению точности ранней диагностики, персонализированной терапии и профилактики повреждения почек у новорожденных с СИАГ является поиск оптимальных комбинаций биомаркеров, полно отображающих патологические процессы в почке при различных уровнях ИАД, что позволит своевременно скорректировать тактику хирургической коррекции порока, объективно мониторировать динамику восстановления органной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы интерес исследователей все чаще направлен на изучение механизмов повреждения различных органов и тканей в условиях повышенного интраабдоминального давления (ИАД) [Абакумов М.М., Смоляр А.Н., 2003; Тимербулатов В.М., Сахаутдинов Р.М., Тимербулатов Ш.В. и соавт., 2008; Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. с соавт., 2010; Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J., Sugrue M., 2014]. По данным мультицентровых эпидемиологических исследований установлено, что ИАГ (уровень ИАД 12 мм рт. ст. и более) выявляется у 54,4% пациентов терапевтического профиля в критическом состоянии, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии, и у 65% больных хирургического профиля. СИАГ (уровень ИАД 20 мм рт. ст. и более), сопровождающийся вновь возникшей органной дисфункцией или недостаточностью, развивается у каждого десятого пациента с ИАГ [Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю. и соавт., 2011; Ertel W., Oberholzer A., Platz A. et al., 2000; Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J., 2000; Balogh Z., McKinley V.A., Cox C.S., 2003]. Летальность в этой группе больных достигает 42 - 68% [Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McLean R.F. et al., 2000].

У детей раннего возраста почки являются наиболее чувствительными органами к ИАГ, что обусловлено морфофункциональными особенностями мочевыделительной системы этой категории пациентов [Ricci Z., Ronco C., 2013]. Одним из первых визуальных проявлений повреждения почек при СИАГ является олигурия, что свидетельствует о развившихся глубоких, а возможно и необратимых патологических изменениях. Механизмы повреждения почек при ИАГ описаны рядом авторов, однако значение повреждения почек у пациентов с СИАГ и возможности ранней диагностики остаются открытыми [Chang H.J., Yang J., Kim S.C. et al., 2015]. До настоящего времени в мировой литературе имеются единичные данные о характере повреждения почек у новорожденных с ИАГ.

Главным следствием нарушения органно-тканевого кровотока в почках в условиях ИАГ является прогрессирование гипоксии почечной паренхимы с

повреждением ее клеточных структур и присоединение воспалительного процесса [Федоров Д.А., 2013; Chadi S.A., Abdo H., Bihari A. et al., 2015]. Нарастание функциональной несостоятельности почек при СИАГ у новорожденных утяжеляет полиорганную недостаточность в целом, а повреждение почечной ткани может стать основой для развития хронической болезни почек во взрослом состоянии [Köşüm A., Borazan E., Maralcan G. et al., 2013]. При этом в педиатрической практике вопросам, касающимся развития СИАГ и повреждения различных органов, посвящено очень мало исследований, а смертность в группе детей с СИАГ остается на стабильно высоком уровне 40-60% [Ejike J.C., Newcombe J., Baerg J. et al., 2010; Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Jaeschke R. et al., 2014].

В настоящее время в широкой неонатальной и педиатрической практике отсутствуют единые стандарты для оценки функции почек у новорожденных с СИАГ, поскольку традиционные биохимические показатели крови и общий анализ мочи не могут дать полной картины повреждения почек. В большинстве случаев диагностика развивающегося острого повреждения почек происходит на поздних стадиях из-за отсутствия чувствительных диагностических тестов и определенных индикаторов повреждения почек, а изменения в общепринятых диагностических параметрах (креатинин в сыворотке, азот мочевины крови, темп диуреза) могут быть оценены как транзиторные [Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al., 2004].

В педиатрической практике высоко востребованы неинвазивные, чувствительные и специфичные методы ранней диагностики почечной дисфункции у детей с СИАГ, которые позволили бы регистрировать минимальные отклонения в структурно-функциональном состоянии почек. Выявление ранних стадий повреждения почечной паренхимы определило бы более рациональный подход к вопросам оптимальных сроков и выбору метода хирургической коррекции пороков у новорожденных с риском развития СИАГ, своевременной ренопротективной терапии.

В настоящее время наиболее перспективным направлением является создание диагностической молекулярной биопанели высокочувствительной к ранним проявлениям повреждения различных компонентов нефрона, развитию

воспаления и ишемии [Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К. и соавт., 2007; Леонова Л.В., 2009; Rodhe N., Löfgren S., Strindhall J. et al., 2009]. Поэтому, вектор фундаментальных исследований направлен на поиск и разработку новых высокоэффективных и доступных методов ранней диагностики, персонифицированной терапии и профилактики повреждения почек [McCullough P.A., Bouchard J., Waikar S.S., 2013; Genovese F., Manresa A. A., Leeming D.J. et al., 2014]. Проведенные на сегодняшний день многочисленные исследования [Schuh M.P., Nehus E., Ma Q. et al., 2016] позволяют выделить некоторые белки в моче, относящиеся к группе биомаркеров острого повреждения почек, которые позволили бы в самые ранние сроки диагностировать патологию, уровень повреждения и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению хронизации патологического процесса.

Основной целью нашего исследования явилась разработка новых патогенетических подходов к диагностике и мониторингованию почечной дисфункции у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии на основе уточнения ключевых молекулярно-клеточных механизмов повреждения почечной паренхимы при интраабдоминальной гипертензии различной степени тяжести в клинике и эксперименте.

Для решения поставленных задач нами было проведено два направления исследований:

1 этап – экспериментальный, с целью изучения изолированного влияния ИАД различной степени и длительности на функцию почек у новорожденных крыс в эксперименте, уточнения роли гипоксии в механизмах повреждения почек, сопоставления динамики изменения концентрации VEGF с патоморфологическими изменениями в паренхиме почек при ИАГ различной степени тяжести и длительности.

2 этап – клинический, для оценки степени повреждения дистальных канальцев нефрона, активности воспалительного процесса у новорожденных с интраабдоминальной гипертензией, сопоставления с данными стандартного комплекса обследования, определения чувствительности и значимости сдвигов

интегративных показателей повреждения почек у новорожденных с ИАГ различной степени тяжести и длительности для ранней диагностики почечной дисфункции.

Исследования экспериментального этапа были выполнены в Центре коллективного пользования ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, после предварительного одобрения локального этического комитета проведения эксперимента на животных. В эксперименте использовалось 10 самок крыс с пометом в количестве 8-11 штук у каждой особи. Размер выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывался по формуле (Lopez-Jimenez) [Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A., 1998]. Моделирование повышенного ИАГ у малых лабораторных животных осуществлялось путем введения в брюшную полость объемобразующего препарата коллагена по способу Федорова Д.А. [Федоров Д. А., 2013]. Исследования были выполнены на 5 группах животных. С целью оценки патологического влияния на гомеостаз и функцию почек молочных крысят ИАГ различной степени и длительности были сформированы 4 экспериментальных группы. В 1-й группе (n = 20) были новорожденные крысы, которым моделировалась легкая степень ИАГ (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) с экспозицией 3-е суток. Во 2-й группе (n = 20) были новорожденные крысы, которым моделировалась легкая степень ИАГ (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) с экспозицией 8 суток. В 3-й группе (n = 20) моделировалась тяжелая ИАГ (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 3-е суток. В 4-й группе (n = 20) экспозиция экспериментально индуцированной тяжелой интраабдоминальной гипертензии (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) составляла 8 суток. В контрольную группу входили 20 новорожденных крысят, которым под наркозом проводилась пункция брюшной полости без введения препарата коллаген.

Морфологическое исследование проведено на базе кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Для анализа использовались гистологические препараты ткани почек, с толщиной среза 5-7 мкм, окрашенные гематоксилин-

эозином. В 1-й группе у крысят с легкой степенью ИАГ с экспозицией 3-е суток не отмечалось достоверных изменений показателей гомеостаза, не было зафиксировано проявлений почечной недостаточности, уровень VEGF сыворотки крови не отличался от показателей контрольной группы. При морфологическом исследовании почек отмечались не выраженные структурные изменения. Морфометрические показатели достоверно не отличались от измерений в контрольной группе.

Во 2-й группе крысят с легкой степенью ИАГ с экспозицией 8 суток, также не отмечалось достоверных изменений показателей гомеостаза, не было зафиксировано проявлений почечной недостаточности. Однако, уровень VEGF в крови был достоверно выше показателей контрольной группы и выше чем в 1-й группе. При исследовании биоптатов почек крыс 2-й группы отмечены более выраженные морфологические изменения. К их характерным особенностям, которые присутствовали в подавляющем большинстве наблюдений, можно отнести: незначительное расширение мочевого пространства гломерул; начальные проявления гидрoпии эпителия в группах проксимальных извитых канальцев, расположенных вблизи междольковых вен коркового слоя; более значительное расширение просветов собирательных трубочек мозгового слоя и слущивание эпителия в их просветы. Морфометрические показатели подтверждают визуальное наблюдение, размер короткой оси клубочка достоверно больше аналогичного показателя в биоптатах контрольной группы ($p = 0,04$). Таким образом, установлено, что при длительной экспозиции легкой степени ИАГ при отсутствии явных клинических проявлений нарушения гомеостаза, при сохраненном темпе диуреза, нормальном уровне креатинина отмечаются структурные изменения в паренхиме почек экспериментальных животных с одновременным достоверным увеличением концентрации VEGF в сыворотке крови, фактора ангиогенеза и биомаркера гипоксии. В литературе имеются данные о повышении концентрации VEGF в моче ещё до появления альбумина при обследовании группы пациентов с артериальной гипертензией и нефропатией [Нанчикеева М.Л., 2010]. Взаимосвязь

изменения данного биомаркера с длительностью и тяжестью ИАГ была установлена нами впервые.

В 3-й группе с тяжелой степенью, искусственно индуцированной ИАГ (ИАД = $16,95 \pm 2,44$ мм рт. ст.) с экспозицией 3 суток отмечались существенная гипоксемия, гиперкапния и смешанный декомпенсированный ацидоз, гиперазотемия и снижение скорости диуреза (проявления почечной недостаточности). Подобные изменения были описаны [Ma Y.M., Qian C., Xie F. et al., 2005]. При исследовании фактора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных зафиксировали статистически значимое повышение данного биомаркера относительно его значений у животных контрольной группы ($P_c = 0,001$). Морфологическая картина в препаратах почек крыс 3-й группы принципиально не отличалась от микроскопии 2-й группы, однако при морфометрии отмечено более выраженное увеличение размеров клубочка и гидропии эпителия.

В 4-й группе, где экспозиция тяжелой ИАГ продолжалась 8 суток выявлены выраженная гипоксемия и гиперкапния. Установленные изменения газового состава крови связаны со значительным снижением объема минутной вентиляции легких вследствие интраабдоминальной гипертензии тяжелой степени и ограничением дыхательных движений диафрагмы. Анализ показателей КОС в крови показал наличие декомпенсированного смешанного ацидоза, показатели pH, BE, HCO_3^- , достоверно отличались от группы контроля. Это объясняется тем, что закономерно развивалась гиповентиляция легких, которая неизменно влекла за собой развитие гипоксемии, газового, а затем и метаболического ацидоза, как и у животных в 3-й группе. Оценка уровня креатинина в сыворотке крови крысят этой группы показала статистически значимое его увеличение по сравнению с группой контроля на фоне снижения скорости почасового диуреза почти в два раза. Подобные изменения были приведены в эксперименте на беспородных крысах Wistar – альбиносах - «A Wistar rat» [Köşüm A., Borazan E., Maralcan G. et al., 2013]. При исследовании фактора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови зафиксировали максимальное повышение данного биомаркера относительно его значений у

животных контрольной группы ($P_c < 0,001$) и других групп исследования. В биоптатах 4-й группы обнаружены наиболее выраженные морфологические изменения. Отмечено более значительное расширение мочевого пространства гломерул, кистозное расширение просветов части проксимальных и дистальных извитых канальцев преимущественно в поверхностных отделах коркового слоя, выраженные гидропические изменения по типу баллонной дегенерации эпителия единичных канальцев в этой же зоне, значительное расширение просветов собирательных трубочек мозгового слоя; разрыхление и отек интерстиция на границе коркового и мозгового слоев. В части наблюдений найдены признаки полнокровия сосудов крупных вен (дуговых и междольковых) коркового вещества. В одном из биоптатов обнаружены резко выраженные гидропические изменения уротелия мочеточника, что нашло свое отражение также в последних исследованиях. А. Көşüm и соавторы показали, что на третьем часу экспериментально индуцированной ИАГ, равной 30 мм.рт.ст., в биоптатах отмечались интерстициальные кровоизлияния, обтурация клубочков на фоне дилатации лоханки и мочеточника [Көşüm А., Borazan E., Maralcan G. et al., 2013].

Таким образом, оценка показателей газового состава и кислотно-основного состояния, креатинина сыворотки крови, уровня VEGF, функциональных и морфологических изменений почек в условиях экспериментальной ИАГ различной степени тяжести и продолжительности у новорожденных крысят позволила установить следующие закономерности:

– повышение ИАД сопровождается нарушением выделительной функции почек, клинически проявляющейся увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови и снижением скорости почасового диуреза пропорционально степени и длительности ИАГ, что связано с нарушением органно-тканевого кровотока в условиях ИАГ вследствие первичной компрессии почечных вен, затруднения венозного оттока, расстройств микроциркуляции, локальной гипоксии с повреждением структур нефрона, что подтверждается данными морфологического исследования и морфометрии;

- увеличение содержания VEGF в сыворотке крови экспериментальных животных пропорционально повышению ИАД и длительности экспозиции ИАГ;
- повышение концентрации VEGF в сыворотке крови выявляются раньше стандартных клинических проявлений почечной недостаточности (снижения скорости почасового диуреза и повышения уровня креатинина в сыворотке крови), что подтверждает иницирующую роль гипоксии в механизмах повреждения почек.

Установленные закономерности повреждения почек при экспериментальной ИАГ различной степени тяжести и длительности позволяют рекомендовать VEGF в качестве перспективного раннего маркера гипоксически-ишемического повреждения почечной паренхимы под действием повышенного ИАД у новорожденных.

На клиническом этапе было исследовано 35 новорожденных с ИАГ, находившихся на лечении в клинике детской хирургии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России. Критериями исключения пациентов были: возраст старше 28 дней, интеркуррентные формы воспалительного процесса, а также отказ родителей от участия в обследовании.

В зависимости от формы врожденного порока развития, приводящего к формированию СИАГ, все больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 14 новорожденных с гастрошизисом, 2-ю группу составили 13 новорожденных с ложной диафрагмальной грыжей, в 3-ю группу включены 8 новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным трахеопищеводным свищом (ТПС), находившихся на ИВЛ. Возраст обследованных больных от 1-х до 15-и суток. Пациенты поступали на лечение в возрасте от 1 до 5-и суток.

В группу сравнения были включены 20 новорожденных, стратифицированных по полу и возрасту, без СИАГ и патологии мочевыводящих путей, поступивших на плановое оперативное лечение по поводу гемангиомы или малого омфалоцеле (средний возраст $10,4 \pm 3,1$ сут.).

Всем новорожденным, включенным в исследование, был проведен стандартный комплекс обследования: измерение артериального и центрального

венозного давления (АД и ЦВД), анализ газового (PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2), кислотно-основного (рН, stHCO_3^- , ВЕ, анионный пробел), основных биохимических показателей крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин), а также общий анализ мочи, контроль почасового диуреза в динамике заболевания (при поступлении пациента в стационар, до коррекции порока – 1-я точка исследования, на 4-е сутки – 2-я точка исследования и на 10-е сутки после хирургической коррекции порока – 3-я точка исследования). Для оценки состояния почечной паренхимы, почечного кровотока на уровне ствола почечной артерии, проводили ультразвуковое исследование почек с доплерометрией.

Измерение ИАД у пациентов всех групп осуществлялось путем интравезикальной манометрии во всех точках исследования по общепринятой методике [Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P., 1984; World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, 2005; Забелин М.В., 2010; Defontaine A., Tirel O., Costet N. et al., 2016].

Динамика ИАД в различных группах связана прежде всего с характером врожденного порока развития и механизмами возникновения интраабдоминальной гипертензии. Так, у пациентов 1-й и 2-й группы с гастрошизисом, на 4-е сутки после коррекции порока отмечалось максимальное повышение ИАД, затем постепенное снижение. Данный факт у пациентов этих групп связан, в том числе, с наличием синдрома висцеро-абдоминальной диспропорции, то есть несоответствия между объемом гипоплазированной брюшной полости и объемом погруженного содержимого [Goldkrand J., Causey T., Hull E., 2004; Yoshioka H., Aoyama K., Iwamura Y. et al., 2004]. Напротив, у пациентов 3-й группы с атрезией пищевода с широким дистальным ТПС максимальные значения ИАД зарегистрированы уже при поступлении, что объясняется нахождением таких детей на ИВЛ и нагнетанием воздуха через свищ в желудок, а затем в кишечник [Цуман В.Г., Машков А.Е., Семилов Э.А., 2008].

При исследовании газового и кислотно-основного состава крови у обследованных пациентов отмечались пропорциональные сдвиги нарушений газового состава, степени выраженности смешанного ацидоза с уровнем ИАД.

Следует отметить, что у пациентов 2-й группы с диафрагмальной грыжей изначально отмечались выраженные нарушения газового состава крови при нормальных значениях ИАД, что связано с тяжелыми вентиляционно-перфузионными нарушениями на фоне гипоплазии легкого.

При проведении стандартного комплекса исследований у пациентов всех групп отмечались явления почечной недостаточности: повышение уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови с одновременным снижением скорости диуреза вплоть до развития анурии, когда значения ИАД были максимальны. При сопоставлении биохимических проявлений почечной недостаточности и олигурии с доплерометрической оценкой почечного кровотока одновременно фиксировали снижение перфузии почек у пациентов 1-й и 2-й группы, что согласуется с данными литературы [Doty J. M., Saggi B.H., Blocher C.R. et al., 2000]. Следует добавить, что давление на почечную паренхиму дополнительно снижало паренхиматозный кровоток и также приводило к повышению давления в мочевыводящих путях, вызывая расстройство уродинамики [Ricci Z., Ronco C., 2013].

Таким образом, данные стандартного комплекса клинико-лабораторно-инструментальных исследований позволили подтвердить наличие у обследованных нами пациентов полиорганной дисфункции и констатировать почечную недостаточность в рамках СИАГ у пациентов 1-й и 2-й группы, где значения ИАД были максимальны, что нашло отражение в подобных исследованиях, описанных в литературе у взрослых и детей старшего возраста [Cheatham M.L., Malbrain M.L., Kirkpatrick A. et al., 2007; Inoue S., Odaka A., Muta Y. et al., 2016; Jones A.M., Isenburg J., Salemi J.L. et al., 2016].

Однако использование традиционных критериев диагностики острого повреждения почек при СИАГ у новорожденных (темп диуреза, азотемия, клиренс креатинина, показатели системной гемодинамики) не позволяет оценивать ранние, развивающиеся задолго до явных клинических проявлений, начальные структурные и функциональные изменения мочевыделительной системы [Devarajan P., 2008; Peacock P., Sinert R., 2015].

Повышение ИАД инициирует нарушение регионарного кровотока в брюшной полости. Почки являются наиболее чувствительным органом брюшной полости, своеобразной лакмусовой бумажкой снижения органно-тканевого кровотока, что сопровождается быстрым повреждением структурных элементов нефрона. В связи с этим в условиях быстрого развития молекулярной диагностики различной патологии информативными маркерами повреждения почечной паренхимы могли бы быть специфические белки, являющиеся структурными компонентами мембран эпителия проксимальных и дистальных канальцев, а также базальной мембраны клубочков [Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б. и соавт., 2013]. В литературе имеются публикации о роли молекулярных медиаторов в патогенезе различных заболеваний почек у детей [Кальметьева Л. Р., 2011; Schuh M.P., Nehus E., Ma Q. et al., 2016].

Одним из перспективных молекулярных маркеров повреждения почек может стать π -глутатион-s-трансфераза (π -GST), цитозольный фермент эпителиальных клеток дистальных канальцев, уровень которого повышается в моче в ответ на минимальную гипоксию, задолго до повышения уровня креатинина [Prowle J.R., Calzavacca P., Licari E. et al., 2015]. В современной литературе особое внимание уделяется изучению роли моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в инициации и прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения [Munshi R., Johnson A., Siew E.D. et al., 2011; Murea M., Register T.C., Divers J. et al., 2012]. Являясь мощным хемокином и активатором клеток системы мононуклеарных фагоцитов, MCP-1 потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов, способствует миграции лейкоцитов в инфильтрат, а также обеспечивает пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов [Nishihara K., Masuda S., Shinke H. et al., 2013], что позволяет рассматривать его в качестве маркера воспаления. Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) участвует в механизмах регуляции ангиогенеза и восстановлении кровотока в почечной паренхиме, где синтезируется подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II [Misra S., Misra K.D., Glockner J.F., 2010; Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А., 2014]. О выраженности гипоксических изменений в паренхиме

почки можно достаточно определенно судить по повышению концентрации фактора ангиогенеза VEGF, основным индуктором выработки которого является дефицит кислорода в ткани почки.

В этой связи для оценки степени повреждения дистальных канальцев нефрона, активности воспалительного процесса 35 новорожденным с интраабдоминальной гипертензией было выполнено количественное определение в сыворотке крови и моче: маркеров повреждения почечной паренхимы – π -глутатион-s-трансферазы (π -GST), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), и факторов ангиогенеза – васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью различных сертифицированных тест-систем BCM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США).

В 1-й группе новорожденных отмечается четкая взаимосвязь изменения уровня ИАД в динамике заболевания и нарушения органно-тканевого кровотока с развитием общей и локальной гипоксии и повышением концентрации MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и еще более выраженным повышением их содержания в моче, наряду с достоверным увеличением определяемой в моче концентрации π -GST. У пациентов данной группы имелось несоответствие между объемом гипоплазированной брюшной полости и объемом эвентрированного кишечника различной степени выраженности. Именно поэтому на 4-е сутки после коррекции порока наблюдались самые высокие уровни ИАД. Следует отметить, что сдвиги биомаркеров в моче сохранялись и после декомпрессии брюшной полости и купирования клинических проявлений почечной недостаточности, что свидетельствует о необходимости более длительного промежутка времени для полного восстановления тонких структурно-функциональных изменений, возникших в почечной паренхиме на фоне СИАГ.

Отличительной чертой новорожденных 2-й группы с врожденной ложной диафрагмальной грыжей явилось более выраженное изменение исходных концентраций VEGF и MCP-1 в сыворотке крови, что, по всей видимости, связано с наличием исходной дыхательной недостаточности. Повышение ИАД в

послеоперационном периоде связано с перемещением кишечника из грудной полости в гипоплазированную брюшную полость. Изменения биомаркеров в сыворотке крови и моче в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы были аналогичны сдвигам их содержания у больных 1-й группы и коррелировали с динамикой изменения ИАД. Снижения уровня биомаркеров до исходных концентраций на 10-е сутки после коррекции порока не отмечалось, несмотря на значительное снижение ИАД и купирование клинических проявлений почечной недостаточности. Сохранение сдвигов биомаркеров в 3-й точке исследования, так же как и у новорожденных 1-й группы, подтверждает факт значимого повреждения почек на фоне СИАГ и необходимости длительного промежутка времени для полного восстановления молекулярно-клеточных повреждений, возникающих на фоне ишемии.

У новорожденных 3-й группы с атрезией пищевода с широким дистальным ТПС и проведением ИВЛ максимальное повышение всех исследуемых маркеров было зарегистрировано в 1-й точке на фоне умеренного повышения ИАД 14 (13 – 15) мм рт. ст. при нормальных показателях креатинина и темпа диуреза, минимальным было в 3-й точке, когда ИАД снижалось в 2 раза. В этой группе больных повышение ИАД было умеренным и кратковременным (не более суток) при поступлении в стационар, однако даже в этих условиях регистрировались признаки повреждения почек на молекулярно-клеточном уровне в виде длительного повышения концентрации в моче цитозольных ферментов эпителиальных клеток дистальных канальцев нефрона, маркеров гипоксии и воспаления.

Во всех группах новорожденных с СИАГ выявлено достоверное увеличение содержания π -GST в моче пропорционально степени повышения ИАД, что подтверждает факт первичного и преимущественного повреждения дистальных канальцев почек. После декомпрессии брюшной полости содержание π -GST в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что позволяет предположить необходимость длительного периода восстановления молекулярно-

клеточных повреждений нефрона, возникающих на фоне СИАГ даже при отсутствии клинических проявлений нефропатии.

Во всех группах новорожденных с СИАГ выявлено достоверное увеличение содержания VEGF в моче, коррелирующее со степенью повышения ИАД, что подтверждает концепцию гипоксического повреждения почечных клубочков при СИАГ. После декомпрессии брюшной полости содержание VEGF в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что свидетельствует о долгих последствиях гипоксического кризиса в гломерулярном аппарате нефрона, возникающего на фоне СИАГ при отсутствии клинических проявлений нефропатии.

При сопоставлении значений концентрации провоспалительного хемокина MCP-1 в сыворотке крови и моче у разных групп новорожденных в динамике исследования отмечена взаимосвязь изменения данного биомаркера пропорционально степени повышения ИАД вне зависимости от нозологической группы. Являясь мощным хемокином и активатором клеток системы мононуклеарных фагоцитов, MCP-1 потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов, способствует миграции лейкоцитов в инфильтрат, а также обеспечивает пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов [Nishihara K., Masuda S., Shinke H. et al., 2013]. Увеличение концентрации активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками способствует их повреждению [Böttinger E.P., Bitzer M., 2002]. Активация тубулярных клеток посредством MCP-1 обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты [Viedt C., Orth S.R., 2002], стимулируется синтез ими провоспалительных и просклеротических компонентов. В исследованиях *in vitro* доказано активирующее влияние MCP-1 на эндотелиальные, мезангиальные клетки и интерстициальные фибробласты почечной ткани [Nishihara K., Masuda S., Shinke H. et al., 2013].

Таким образом, изучение закономерностей изменения биомаркёров повреждения дистальных канальцев нефрона (π -GST), ангиогенеза (VEGF) и воспаления (MCP-1) в сыворотке крови и моче у новорожденных с СИАГ в динамике заболевания позволило сделать следующие заключения:

– увеличение содержания π -GST в моче во всех группах новорожденных с СИАГ пропорционально степени повышения ИАД, что подтверждает факт первичного и преимущественного повреждения дистальных канальцев почек;

– после декомпрессии брюшной полости содержание π -GST в моче оставалось повышенным до 10-х суток после коррекции порока, что свидетельствовало о длительном периоде восстановления молекулярно-клеточных повреждений нефрона, возникающих на фоне СИАГ при отсутствии клинических проявлений нефропатии;

– инициальными звеньями повреждения почек при СИАГ являются нарушение регионарного кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение минимальной диастолической скорости кровотока и индекса резистивности при доплерометрии) и развитие локальной гипоксии, что сопровождалось увеличением уровня VEGF в моче;

– увеличение уровня MCP-1 у пациентов всех групп исследования как в сыворотке крови, так и в моче отражало наличие воспалительных изменений и было сопоставимо с тяжестью клинических проявлений.

Для выявления патогенетической взаимосвязи между нарушением функции почек и степенью тяжести СИАГ, а также для создания перспективной диагностической модели для определения ранних признаков ишемической нефропатии, индуцированной ИАГ, был проведен корреляционный анализ между уровнем ИАД и изменением показателей стандартного комплекса клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования пациентов, биомаркеров повреждения почечной паренхимы.

При анализе данных пациентов различных групп и группы сравнения было установлено, что повышение уровня ИАД сопровождалось статистически значимым снижением скорости почасового диуреза, то есть отмечена тесная отрицательная корреляционная взаимосвязь между этими показателями (критерий Спирмена $r_s = -0,713$, $p < 0,05$). Очевидно, что рост ИАД приводил к нарушению органно-тканевого кровотока и нарушению мочевыделительной функции почек. Установленный факт согласуется и с данными литературы, где подчеркивается, что

у взрослых повышение ИАД 20 мм рт. ст. может вызвать олигурию, а увеличение его до 35-40 мм рт. ст. – анурию [Malbrain M.L., Chiummello D., Pelosi P., 2005; Olesevich M., Alexander F., Khan M. et al., 2005]. У новорожденного суточный диурез снижается более чем в два раза при повышении ИАД уже до 10-15 мм рт. ст., а при 30 мм рт. ст. и более развивается анурия [Doty J. M., Saggi B.H., Blocher C.R. et al., 2000].

Анализ взаимосвязи между уровнем ИАД и концентрацией креатинина в сыворотке крови показал наличие тесной положительной связи между этими показателями (критерий корреляции Спирмена $r_s = 0,729$, $p < 0,05$). Однако, по мнению P. Devarajan, измерение сывороточного креатинина для выбора правильной, адекватной и своевременной тактики лечения острого повреждения почек не информативно [Devarajan P., 2008]. Считается, что креатинин сыворотки крови новорожденного самостоятельно не отображает функцию почек [Peacock P., Sinert R., 2015], более того, уровень креатинина в первые сутки жизни новорожденного отражает функцию почек матери [Polin R.A., Spitzer A.R., 2007].

О выраженности гипоксических изменений в паренхиме почки можно достаточно определенно судить по повышению концентрации фактора ангиогенеза VEGF, основным индуктором выработки которого является дефицит кислорода в ткани почки. Данное предположение подтверждается результатами проведенного исследования и анализа связи концентрации VEGF в моче и сыворотке крови у новорожденных с СИАГ всех групп наблюдения в динамике течения патологического процесса, когда динамически менялись показатели интраабдоминального давления, как главного фактора нарушения перфузии почек, у пациентов с СИАГ.

Был произведен анализ корреляции между уровнем ИАД и концентрацией VEGF в сыворотке крови новорожденных всех групп исследования и группы сравнения в трех описанных ранее точках. Результаты, представленные в виде коэффициента корреляции Спирмена ($r_s = 0,748$, $p < 0,05$), свидетельствуют о наличии тесной корреляции между этими двумя показателями. Рост величины ИАД приводит к усугублению нарушений органно-тканевого кровотока,

прогрессированию локальной гипоксии, которая инициирует усиление синтеза VEGF подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II вследствие рефлекторного спазма приносящих артериол клубочка и активации клеток юстагломерулярного аппарата с последующим запуском ренин – ангиотензин – альдостероновой системы.

Как было отмечено, одним из перспективных молекулярных маркеров повреждения почек может стать π -глутатион-S-трансфераза, уровень которого повышается в моче в ответ на минимальную гипоксию задолго до повышения уровня креатинина [Prowle J. R., Calzavacca P., Licari E. et al., 2015]. В этой связи проведен корреляционный анализ между содержанием биомаркера структурного повреждения эпителия дистальных канальцев нефрона π -GST в моче новорожденных исследуемых групп и группы сравнения с уровнем ИАД, который показал наличие тесной положительной связи между указанными показателями ($r_s = 0,769$, $p < 0,05$).

Анализ корреляционной взаимосвязи между содержанием MCP-1 и VEGF в моче в аналогичных точках исследования у всех групп пациентов, в том числе и группы сравнения, показал тесную связь между этими показателями (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,850$, $p < 0,05$). Простота определения VEGF в моче позволяет рекомендовать его для неинвазивной диагностики и прогнозирования течения нарушений функции почек, а одновременное определение VEGF, π -GST и MCP-1 в моче, совместно со стандартными клиническими исследованиями, даст объективную картину глубины поражения почек и их функционального состояния наряду с множественной органной дисфункцией, развивающейся при СИАГ. Одновременно подтверждена тесная взаимосвязь между гипоксическими и воспалительными изменениями в почках, коррелирующая со степенью тяжести ИАГ.

Таким образом, прослеживается очевидная патогенетическая связь событий: вслед за повышением ИАД до высоких цифр отмечаются увеличение объема брюшной полости, ограничение движения диафрагмы, снижение величины минутной вентиляции легких, развитие дыхательной гипоксии, влекущей за собой

сдвиг КОС в сторону ацидоза. Одновременно на фоне выраженного повышения ИАД происходит, в первую очередь, компрессия почечных вен и развитие венозного полнокровия, что является механизмом, блокирующим органно-тканевой кровотока в почках. Венозное полнокровие приводит к замедлению тока крови в микроциркуляторном русле, снижению скорости отведения метаболитов и углекислого газа, что приводит к нарушению трофики тканей, гипоксии, локальной гиперкапнии, лактат-ацидозу, влекущих за собой, в свою очередь, повреждение почечной паренхимы.

На сегодняшний день в нашей стране в неонатальной практике отсутствуют единые стандарты диагностики ИАГ и мониторинга ИАД, своевременного выявления органных дисфункций. Диагностика СИАГ у новорожденных происходит субъективно, в основном путем физикального исследования, что зачастую приводит к недооценке уровня ИАД и несвоевременному выявлению осложнений. Раннее выявление острого повреждения почечной паренхимы является сложной задачей из-за морфофункциональных особенностей и высокой чувствительности почек новорожденных к повышению ИАД.

Опираясь на данные корреляционного анализа, который подтвердил диагностическую значимость маркеров повреждения дистальных канальцев почек, а также факторов ангиогенеза и воспаления, был создан алгоритм ранней диагностики повреждения почек у новорожденных с СИАГ и выбора тактики хирургической коррекции порока, который позволит стандартизировать подходы к оценке начальных этапов почечной дисфункции, мониторировать динамику изменения и оптимизировать тактику ведения пациентов с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Важная роль в механизмах повреждения почечной паренхимы в условиях экспериментальной интраабдоминальной гипертензии принадлежит локальной гипоксии, возникающей вследствие нарушения органно-тканевого кровотока при первичной компрессии почечных вен, затруднении венозного оттока, расстройств микроциркуляции, что подтверждается развитием гипоксемии, метаболического ацидоза, гиперазотемии, снижением скорости почасового диуреза, повышением содержания васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови и структурными изменениями по данным морфологического и морфометрического анализа у лабораторных животных.

2. Установлена патогенетическая взаимосвязь между увеличением концентрации васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови, гиперазотемией, снижением темпа диуреза и степенью тяжести и длительностью экспозиции экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. При повышении содержания васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови отмечаются изменения в почечной паренхиме. При длительной интраабдоминальной гипертензии легкой степени увеличение концентрации васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови и морфологические, и морфометрические сдвиги выявляются раньше функциональных изменений почек, таких как снижение скорости почасового диуреза и повышение уровня креатинина.

3. Инициальным звеном повреждения почек у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии является нарушение регионарного кровотока (снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение индекса резистивности при доплерометрии). Характер изменений показателей газового состава крови, кислотно-основного состояния соответствует степени тяжести интраабдоминальной гипертензии у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии. Установлена отчетливая связь нарастания почечной дисфункции (гиперазотемии, снижении скорости диуреза, проявлений

мочевого синдрома) с увеличением уровня интраабдоминальной гипертензии у пациентов исследованных групп.

4. Характер патологических сдвигов содержания биомаркеров повреждения почек (π -глутатион-s-трансфераза), неоангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста), воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1) в моче отражает интенсивность молекулярно-клеточных изменений в почках у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии и пропорционален уровню повышения интраабдоминального давления. При отсутствии клинических проявлений нефропатии повышенное содержание π -глутатион-s-трансфераза в моче в динамике заболевания после декомпрессии брюшной полости свидетельствует о длительном периоде восстановления молекулярных повреждений канальцев, возникающих на фоне синдрома интраабдоминальной гипертензии. Увеличение уровня моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 как в сыворотке крови, так и в моче подтверждает наличие воспалительного процесса и сопоставимо с тяжестью его клинических проявлений.

5. Сравнительный корреляционный анализ информативности стандартных методов оценки выделительной функции почек и специальных методов исследования (биомаркеров ключевых звеньев повреждения почек) у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии доказывает, что наиболее ранними критериями развития молекулярно-клеточных нарушений в почках являются сдвиги маркера повреждения дистальных канальцев почек (π -глутатион-s-трансфераза) и факторов неоангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста). Установленные молекулярные маркеры повреждения почек у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии наиболее полно отображают патологические процессы в органе при различных уровнях интраабдоминального давления и могут быть использованы для неинвазивной оценки состояния почечной паренхимы до появления клинических проявлений органной дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего установления и оценки тяжести почечной дисфункции у новорожденных с СИАГ наряду со стандартным комплексом диагностических исследований целесообразно определять основные биологические маркеры повреждения почечной паренхимы (π -GST и VEGF) в моче в динамике заболевания.

2. Длительное увеличение содержания π -GST в моче у новорожденных с СИАГ после декомпрессии брюшной полости является прогностически неблагоприятным критерием, характерным для значительных молекулярно-клеточных повреждений нефрона. Пациенты с подобными изменениями должны составить группу диспансерного наблюдения в период полного восстановления почечной функции.

3. Для неинвазивной оценки степени гипоксического повреждения нефрона необходимо исследовать содержания VEGF в моче у новорожденных с СИАГ, повышение содержания которого пропорционально степени тяжести и длительности ИАГ, морфологическим и морфометрическим изменениям в почечной паренхиме, что доказано в ходе экспериментальной ИАГ.

4. Для оптимизации ведения новорожденных с СИАГ следует придерживаться предложенного алгоритма ранней диагностики повреждения почек и выбора тактики хирургической коррекции порока у новорожденных с данной патологией, разработанного на основе корреляционного анализа, а также мониторировать динамику уровня ИАД и биомаркеры почечной дисфункции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике (обзор литературы) / М.М. Абакумов, А.Н. Смоляр // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 66–72.
2. Арапова, А.В. Применение ксеноперикарда в абдоминальной хирургии у новорожденных / А.В. Арапова, Е.В. Карцева, Е.В. Кузнецова и др. // Детская хирургия. – 1998. – № 2. – С. 13–15.
3. Аршавский, И.А. Основы возрастной периодизации // Возрастная физиология. – 1975. – С. 5–67.
4. Ашкрафт, К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. – СПб.: Пит-Тал, 1997. – Т. 2. – С. 392.
5. Бобкова, И.Н. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) — неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И.Н. Бобкова, И.В. Чеботарёва, Л.В. Козловская и соавт. // Нефрология. – 2006. – № 10(4). – С. 49–55.
6. Бобкова, И.Н. Повреждение подоцитов при сахарном диабете / И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 39–50.
7. Вельков, В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В.В. Вельков, О.И. Резникова // Вестник Лаборатории днк-диагностики. – 2011. – № 1. – С. 10.
8. Врублевский, С.Г. Диагностика и тактика лечения детей с расширением чашечно-лоханочной системы / С.Г. Врублевский // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3. – № 3. – С. 35–39.
9. Гельфанд, Б.Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии: методические рекомендации / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, П.В. Подачин и др.; под ред. В. С. Савельева. – Новосибирск: Сибирский успех, 2008. – С. 32

10. Гельфанд, Б.Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, П.В. Подачин и др. // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 36–43.
11. Глыбочко, П.В. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уропатиями / П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, Д.А. Морозов и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 2. – С. 52–57.
12. Грона, В.Н. Оптимизация лечения врожденных расщелин передней брюшной стенки у детей / В.Н. Грона, В.П. Перунский, С.В. Весёлый и др. // Укр. журнал хирургии. – 2008. – № 1. – С. 105–112.
13. Гусева, О.И. Вопросы перенатального консультирования при гастрошизисе. Клинические наблюдения, обзор литературы / О.И. Гусева, Ю.А. Шапова, О.А. Платонова и др. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – Т. 8. – № 1. – С. 30–37.
14. Журавлева, О.В. Мочевыделительная система у детей (анатомо-физиологические особенности): Учебное пособие / О.В. Журавлева, О.А. Золотухина. – Благовещенск. Амурская ГМА, кафедра детских болезней, 2010. – С. 28.
15. Забелин, М.В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / М.В. Забелин. – М., 2010. – С. 46.
16. Зорин, И.В. Механизмы прогрессирования нефропатий / И.В. Зорин // Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology: Лекции. – Оренбург, 2010. – С. 347–257.
17. Зорин, И.В. Параметры микроальбуминурии у пациентов с ПМР и рефлюкс-нефропатией / И.В. Зорин, А.А. Вялкова // Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». – Оренбург, 2010. – С. 301–302.

18. Игнатова, М. С. Прогрессирование нефропатий и возможные пути ренопротекции / М. С. Игнатова // 3-й Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 213–218.
19. Кальметьева, Л. Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей / Л. Р. Кальметьева // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 130–135.
20. Караваева, С.А. Лечение гастрошизиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / С.А. Караваева. – СПб., 1997. – С. 131.
21. Козлов, Ю.А. Минимально инвазивное лечение гастрошизиса / Ю.А. Козлов, В.А. Новожилов, А.В. Подкаменев и др. // Детская хирургия. – 2005. – № 2. – С. 10–11.
22. Леонова, Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: автореф. ... доктора мед. наук: 14.00.15 / Л.В. Леонова. – М., 2009. – С. 54.
23. Лепаева, Т.В. Микроальбуминурия при рефлюкс-нефропатии у детей / Т.В. Лепаева, В.В. Длин, И.В. Казанская // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7. – № 3. – С. 367–368.
24. Литвин, А. А. Микроальбуминурия: клиническое значение [Текст] / А. А. Литвин // Врач. – 2011. – № 9. – С. 7–13.
25. Мальцева, Л.Д. Кислородный режим и функциональная активность тканей организма при патологии головного мозга и почек в условиях гипероксии / Л.Д. Мальцева // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 1–7.
26. Марочков, А.В. Опыт интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей / А.В. Марочков, Г.Н. Лицкевич // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 17–19.
27. Махинько, В.И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В.И. Махинько, В.Н. Никитин //

Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. – Киев: Наукова думка, 1975. – С. 308–326.

28. Меликов, А.Л. Коррекция врожденных пороков передней брюшной стенки: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / А.Л. Меликов. – Н. Новгород: НижГМА, 2005.

29. Морозов, Д.А. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова // Урология. – 2013. – № 2 – С.129–134.

30. Морозов, Д.А. Синдром интраабдоминальной гипертензии / Д.А. Морозов, Ю.В. Филиппов, С.Ю. Городков, С.А. Ключев // Вестн. Хир. – 2011. – № 1. – С. 97–101.

31. Нанчикеева, М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04 / М.Л. Нанчикеева. – М., 2010. – С. 44.

32. Плохих, Д.А. Интраоперационное измерение внутрибрюшного давления, как способ диагностики висцероабдоминальной диспропорции / Д.А. Плохих // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – № 1. – С. 18–23.

33. Плохих, Д.А. Результаты исследования физиологических показателей внутрибрюшного давления у новорожденных детей / Д.А. Плохих // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 2. – С. 30–33.

34. Попов, С.В. Состояние мочевыделительной системы у новорожденных, находящихся в условиях искусственной вентиляции легких / С.В. Попов, Н.А. Кривокобыльская // Материалы 1-го съезда неонатологов Украины. – 2007. – С. 100–101.

35. Райбужис, Е.Н. Мониторинг внутрибрюшного давления и абдоминального перфузионного давления при срочных хирургических вмешательствах на органах брюшной полости / Е. Н. Райбужис, Е. В. Фот, К. М. Гайдуков // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 17–20.

36. Роцин, Г.Г. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты / Г.Г. Роцин, Д.Л. Мищенко, И.П. Шлапак и др. // Украинский журнал экспериментальной медицины им. Г.О. Можаяева. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 67–73.
37. Сафина, А.И. Современные особенности клиники и диагностики пиелонефрита у детей раннего возраста / А.И. Сафина // Практическая медицина. – 2008. – № 7 (31). – С. 41–44.
38. Сепбаева, А.Д. Влияние повышенного внутрибрюшного давления на функцию дыхания и гемодинамику при первичной пластике передней брюшной стенки у новорожденных детей с гастрошизисом и омфалоцеле / А.Д. Сепбаева, А.В. Гераськин, Ю.И. Кучеров и др. // Детская хирургия. – 2009. – № 3. – С. 39–42.
39. Сепбаева, А.Д. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у новорожденных детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.37, 14.00.35 / А.Д. Сепбаева. – М., 2009. – С. 51.
40. Степанов, Э.А. Оптимальные сроки оперативного вмешательства при диафрагмальных грыжах / Э.А. Степанов, Т.В. Красовская, Ю.И. Кучеров и др. // Детская хирургия. - М.: Медицина, 2002. – № 2. – С. 28–30.
41. Степанов, Э.А. Пластика передней брюшной стенки при гастрошизисе: Доклад / Э.А. Степанов, Ю.И. Кучеров, Н.В. Голоденко // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 1. – С. 62.
42. Султанбаев, А.У. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионного синдрома при интраабдоминальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / А.У. Султанбаев. – Уфа, 2011.
43. Тимербулатов, В.М. Абдоминальный компартмент-синдром в экстренной хирургии / В.М. Тимербулатов, Р.М. Сахаутдинов, Ш.В. Тимербулатов и др. // Хирургия. – 2008. – № 7. – С. 33–35.
44. Тимербулатов, Ш.В. Диагностика и лечебная тактика при синдромах внутриполостной гипертензии в абдоминальной хирургии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Ш.В. Тимербулатов. – Уфа, 2013. – С. 12.

45. Туктамышев, В.С. Внутривнутрибрюшное давление человека / В.С. Туктамышев, А.Г. Кучумов, Ю.И. Няшин и др. // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17. – № 1. – С. 22–31.

46. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – № 4. – С. 125–130.

47. Федорина, Т.А. Морфология внутренних органов и брюшной стенки крыс при синдроме абдоминального компартмента в эксперименте / Т.А. Федорина, В.И. Белоконев, А.А. Супильников // Морфологические ведомости. – Ижевск, 2008. – № 3–4. – С. 82–83.

48. Федоров, Д.А. Особенности диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных с определением показателей внутрибрюшного давления / Д.А. Федоров, Б.М. Новиков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 4.

49. Федоров, Д.А. Хирургическое лечение некротизирующего энтероколита у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19 / Д.А. Федоров. – Омск, 2013. – С. 23.

50. Фомин, Д.К. Диагностика обструктивных уропатий у детей методами ядерной медицины: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Д.К. Фомин. – М., 2008. – С. 44.

51. Хаматханова, Е.М. Пути совершенствования качества медицинской помощи при врожденных пороках развития: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.19 / Е. М. Хаматханова. – М., 2011.

52. Хворостов, И.Н. Тактика лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2009. – № 4.

53. Хрипун, А.И. Синдром интраабдоминальной гипертензии. История и современное состояние вопроса / А.И. Хрипун, Н.А. Кузнецов, Г.Б. Махуова и др. //

Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 374–378.

54. Цап, Н.А. Современный взгляд на гастрошизис: от антенатального периода до исхода лечения (обзор литературы) / Н.А. Цап, Б.Н. Бисалиев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. – 2011. – № 2. – С. 45–52.

55. Цуман, В.Г. Лечение несостоятельности настамоза и его стенозирования после эзофагопластики у новорожденных с атрезией пищевода / В.Г. Цуман, А.Е. Машков, Э.А. Семилов и др. // Детская хирургия. – 2008. – № 6. – С. 21-24.

56. Щитинин, В.Е. Гастрошизис и грыжа пупочного канатика у новорожденных: Учебное пособие / В.Е. Щитинин, А.В. Арапова, Е.В. Карцева. – М., 2002.

57. Яцык, С.П. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова, Д.К. Фомин и др. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – С. 176.

58. Abassi, Z. Adverse effects of pneumoperitoneum on renal function: involvement of the endothelin and nitric oxide systems / Z. Abassi, B. Bishara, T. Karram et al. // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2008. – Vol. 294. – № 3. – P. 842–850.

59. Akhobadze, G.R. Identification, management and complications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in neonatal intensive care unit (a single centre retrospective analysis) / G.R. Akhobadze, M. Chkhaidze, D. Kanjaradze et al. // Georgian med news. – 2011. – Vol. 192. – № 192. – P. 58–64.

60. Baerg, J. Gastroschisis: a sixteen-year review / J. Baerg, G. Kaban, J. Tonita et al. // Journal of pediatric surgery. – 2003. – Vol. 38. – № 5. – P. 771–774.

61. Balogh, Z. Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure / Z. Balogh, B.A. McKinley, C.S. Cox // Shock. – 2003. – Vol. 20. – № 6. – P. 483–492.

62. Barisoni, L. The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy / L. Barisoni, W. Kriz, P. Mundel, V. D'Agati // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1999. – Vol. 10. – № 1. – P. 51–61.
63. Becker, A.M. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram / A.M. Becker // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2009. – Vol. 21. – P. 207–213.
64. Bellomo, R. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-5. definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum et al. // *Crit. Care*. – 2004. – № 8. – P. 204–212.
65. Bihorac, A. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma / A. Bihorac, T.O. Baslanti, A.G. Cuenca et al. // *The journal of trauma and acute care surgery*. – 2013. – Vol. 74. – № 4. – P. 1005.
66. Bloomfield, G.L. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic and intracranial pressure/ G.L. Bloomfield, P.C. Ridings, C.R. Blocher // *Crit Care Med*. – 1997. – Vol. 25. – № 3. – P. 496–503.
67. Böttinger, E.P. TGF- β signaling in renal disease / E.P. Böttinger, M. Bitzer // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2002. – Vol. 13. – № 10. – P. 2600–2610.
68. Butler, A.E. The Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet): Lessons Learned from a National Registry Devoted to the Study of Congenital Diaphragmatic Hernia and Gastroschisis / A.E. Butler, P.S. Puligandla, E.D. Skarsgard // *European journal of pediatric surgery*. – 2015. – № 25(6). – P. 474–80.
69. Caldwell, C.B. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure / C.B. Caldwell, J.J. Ricotta // *Journal of Surgery Research*. – 1987. – Vol. 43. – P. 14–20.

70. Caldwell, C.B. Evaluation of intra-abdominal pressure and renal hemodynamics / C.B. Caldwell, J.J. Ricotta // *Current Surg.* – 1986. – № 11. – P. 495–498.
71. Chadi, S.A. Hepatic microvascular changes in rat abdominal compartment syndrome / S.A. Chadi, H. Abdo, A. Bihari et al. // *Journal of Surgical Research.* – 2015. – Vol. 197. – № 2. – P. 398–404.
72. Chang, H.J. Intra-abdominal hypertension does not predict renal recovery or in-hospital mortality in critically ill patients with acute kidney injury / H.J. Chang, J. Yang, S.C. Kim et al. // *Kidney research and clinical practice.* – 2015. – Vol. 34. – № 2. – P. 103–108.
73. Charlton, J. R. A basic science view of acute kidney injury biomarkers / J.R. Charlton, D. Portilla, M.D. Okusa // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2014. – № 29 (7). – P. 1301–1311.
74. Cheatham, M.L. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension / M.L. Cheatham, M.W. White, S.G. Sagraves et al. // *Journal of trauma injury infection and critical care.* – 2000. – Vol. 49. – № 4. – P. 621–627.
75. Cheatham, M.L. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement / M. L. Cheatham, K. Safcsak // *Journal of the American College of Surgeons.* – 1998. – Vol. 186. – № 5. – P. 594–595.
76. Cheatham, M.L. Options and challenges for the future. Abdominal Compartment Syndrome / M.L. Cheatham, R.R. Ivatury, M.L. Malbrain, M. Sugrue // *Landes Bioscience, Georgetown.* – 2006. – P. 295–300.
77. Cheatham, M.L. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations / M.L. Cheatham, M.L. Malbrain, A. Kirkpatrick et al. // *Intensive care medicine.* – 2007. – Vol. 33. – № 6. – P. 951–962.
78. Cheatham, M.L. Results from the International conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II.

Recommendations / M.L. Cheatham, M.L. Malbrain, A. Kirkpatrick et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2007. – Vol. 33. – No. 6. – P. 951–962.

79. Conti, M. Should kidney tubular markers be adjusted for urine creatinine? The example of urinary cystatin C / M. Conti, S. Moutereau, L. Esmilaire et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2009. – T. 47. – № 12. – P. 1553–1556.

80. Coombs, H.C. The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure / H.C. Coombs // *American Journal of Physiology-Legacy Content*. – 1922. – Vol. 61. – № 1. – P. 159–170.

81. Cullen, D.J. Cardiovascular pulmonary and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients / D.J. Cullen, J.P. Coyle, R. Teplick et al. // *Crit.Care.Med*. – 1989. – Vol. 17. – P. 118–121.

82. Cullen, D.J. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients / D.J. Cullen, J.P. Coyle, R. Teplick, M.C. Long // *Critical Care Medicine*. – 1989. – Vol. 17. – P. 118–121.

83. Davis, P.J. Comparison of indirect methods of measuring intra-abdominal pressure in children / P.J. Davis, S. Koottayi, A. Taylor, W.W. Butt // *Intensive care medicine*. – 2005. – Vol. 31. – № 3. – P. 471–475.

84. De Waele, J.J. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma / J.J. De Waele, J.C. Ejike, A. Leppäniemi et al. // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2015. – Vol. 47. – № 3. – P. 219–227.

85. Deeren, D.H. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury / D.H. Deeren, H. Dits, M.L.N.G. Malbrain // *Intensive care medicine*. – 2005. – T. 31. – № 11. – C. 1577–1581.

86. Defontaine, A. Transvesical Intra-Abdominal Pressure Measurement in Newborn: What Is the Optimal Saline Volume Instillation? / A. Defontaine, O. Tirel, N. Costet et al. // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2016. – № 17(2). – P. 144–149.

87. Devarajan, P. The future of pediatric acute kidney injury management – biomarkers / P. Devarajan // *Seminars in nephrology*. – WB Saunders, 2008. – T. 28. – № 5. – C. 493–498.

88. Diaz, F.J. Identification and management of abdominal compartment syndrome in pediatric intensive care unit / F.J. Diaz, S.A. Fernandez, F. Gotay // *PR Health Sci. J.* – 2006. – N 25. – P. 17–22.
89. Divarci, E. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children / E. Divarci, B. Karapinar, M. Yalaz et al. // *Journal of pediatric surgery.* – 2016. – P. 503–507
90. Doty, J.M. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function / J.M. Doty, B.H. Saggi, C.R. Blocher et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* – 2000. – T. 48. – № 5. – C. 874–877.
91. Drukker, A. Renal aspects of the term and preterm infant / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2002. – Vol. 14. – № 2. – P. 175–182.
92. Ejike J.C. Abdominal compartment syndrome: focus on the children / J.C. Ejike, M. Mathur, D.C. Moores // *The American Surgeon.* – 2011. – Vol. 77. – № Supplement 1. – P. 72–77.
93. Ejike, J. C. Understanding of abdominal compartment syndrome among pediatric healthcare providers / J.C. Ejike, J. Newcombe, J. Baerg et al. // *Private Practice.* – 2010. – Vol. 10. – P. 2–10.
94. Ejike, J.C. Abdominal decompression in children / J.C. Ejike, M. Mathur // *Critical care research and practice.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 11
95. Emerson, H. Intra-abdominal pressures / H. Emerson // *Archives of internal medicine.* – 1911. – Vol. 7, No. 6. – P. 754–784.
96. Ertel, W. Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after “damage-control” laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma / W. Ertel, A. Oberholzer, A. Platz et al. // *Critical care medicine.* – 2000. – Vol. 28. – № 6. – P. 1747–1753.
97. Gallo, F. Ureteropelvic Junction Obstruction: Which Is the Best Treatment Today? / F. Gallo, M. Schenone, C. Giberti // *J. Laparoendoscopic advanced surgical techniques.* – 2009. – Vol. 19 (5). – P. 657–662.

98. Genovese, F. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis / F. Genovese, A.A. Manresa, D.J. Leeming et al. // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2014. – Vol. 7. – № 4. – P. 1755–1536.
99. Goda, C. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome / C. Goda, S. Kotake, A. Ichiishi et al. // *American journal of ophthalmology*. – 2005. – Vol. 140. – № 4. – P. 637–641.
100. Goldkrand, J.W. The changing face of gastroschisis and omphalocele in southeast Georgia / J.W. Goldkrand, T.N. Causey, E.E. Hull // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2004. – Vol. 15. – № 5. – P. 331–335.
101. Gu, J.W. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats / J.W. Gu, R.D. Manning, E.J. Young et al. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2009. – Vol. 297. – № 1. – P. 142–148.
102. Han, W.K. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W.K. Han, V. Bailly, R. Abichandani et al. // *Kidney international*. – 2002. – Vol. 62. – № 1. – P. 237–244.
103. Herget-Rosenthal, S. Prognostic Value of tubular Proteinuria and Enzymuria in Nonoliguric Acute Tubular Necrosis / S. Herget-Rosenthal, D. Poppen, J. Hüsing et al. // *Clin. Chem*. – 2004. – T. 50. – P. 552–558.
104. Hougland, K.T. Increasing prevalence of gastroschisis in Utah / K.T. Hougland, A.M. Hanna, R. Meyers et al. // *Journal of pediatric surgery*. – 2005. – Vol. 40. – № 3. – P. 535–540.
105. Hunter, J.D. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / J. D. Hunter, Z. Damani // *Anaesthesia*. – 2004. – Vol. 59. – № 9. – P. 899–907.
106. Inoue, S. Coexistence of congenital diaphragmatic hernia and abdominal wall closure defect with chromosomal abnormality: two case reports / S. Inoue, A. Odaka, Y. Muta et al. // *Journal of Medical Case Reports*. – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. 1–5.

107. Ivy, M.E. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients / M.E. Ivy, N.A. Atweh, J. Palmer // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2000. – Vol. 49. – № 3. – P. 387–391.
108. Jones, A.M. Increasing Prevalence of Gastroschisis-14 States, 1995–2012 / A.M. Jones, J. Isenburg, J.L. Salemi et al. // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2016. – Vol. 65. – P. 23–26.
109. Kawauchi, A. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index / A. Kawauchi, Y. Yamao, O. Ukimura et al. // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165 (6). – P. 2010–2012.
110. Kimball, E.J. Survey of ICU physicians on the recognition and management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome / E.J. Kimball, M.D. Rollins, M.C. Mone et al. // *Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 34, No. 9. – P. 2340–2348.
111. Kirkpatrick, A.W. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? / A.W. Kirkpatrick, F.D. Brenneman, R.F. McLean et al. // *Canadian Journal of Surgery*. – 2000. – Vol. 43. – № 3. – P. 207–211.
112. Kirkpatrick, A.W. Methodological background and strategy for the 2012–2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society / A.W. Kirkpatrick, D.J. Roberts, R. Jaeschke et al. // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2014. – P. 63–77.
113. Kirkpatrick, A.W. WSACS-The Abdominal Compartment Society. A Society dedicated to the study of the physiology and pathophysiology of the abdominal compartment and its interactions with all organ systems / A.W. Kirkpatrick, J.J. De Waele, I. De Laet et al. // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47. – № 3. – P. 191–194.
114. Kitano, Y. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance / Y. Kitano, M. Takata, H. Sasaki et al. // *J.Appl.Physiol.* – 1999. – Vol. 86. – P. 1651–1656.
115. Kohut, R. Congenital anomalies in Canada-a perinatal health report, 2002 / R. Kohut, I.D. Rusen. – Ottawa - Health Canada. – 2002.

116. Kohut, R.J. Women's knowledge of prenatal ultrasound and informed choice / R.J. Kohut, D. Dewey, E.J. Love // *Journal of genetic counseling*. – 2002. – Vol. 11. – № 4. – P. 265–276.
117. Köşüm, A. Biochemical and histopathological changes of intra-abdominal hypertension on the kidneys: Experimental study in rats / A. Köşüm, E. Borazan, G. Maralcan, A. Aytekin // *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*. – 2013. – Vol. 29. – № 2. – P. 49–53.
118. Kron, I.L. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration / I.L. Kron, P.K. Harman, S.P. Nolan // *Annals of surgery*. – 1984. – Vol. 199. – № 1. – P. 28–30.
119. Kuwabara, T. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama et al. // *Kidney international*. – 2009. – Vol. 75. – № 3. – P. 285–294.
120. Lemley, K.V. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy / K.V. Lemley, R.A. Lafayette, M. Safai et al. // *Kidney international*. – 2002. – Vol. 61. – № 4. – P. 1475–1485.
121. Liang, Y. Interpretation of the international guidelines for definition and clinical management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children, 2013 / Y. Liang, L. Xu, W. Tang // *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. – 2014. – Vol. 26. – № 7. – P. 454.
122. Liang, Y.J. Controlled peritoneal drainage improves survival in children with abdominal compartment syndrome / Y.J. Liang, H.M. Huang, H.L. Yang // *Italian journal of pediatrics*. – 2015. – Vol. 41. – № 1. – P. 29.
123. Libório, A.B. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers / A.B. Libório, K.M.P.C. Branco, C. Torres de Melo Bezerra // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014.
124. López-Jiménez, F. Interpretation of negative clinical trials / F. López-Jiménez, D. Paniagua, G.A. Lamas // *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. – 1998. – Vol. 50. – № 5. – P. 435–440.

125. Ma, Y.M. Acute renal failure due to abdominal compartment syndrome / Y.M. Ma, C. Qian, F. Xie et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2005. – Vol. 85. – № 31. – P. 2218–2220.
126. Macedo, E. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients / E. Macedo, R. Malhotra, R. Claure-Del Granado et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2011. – Vol. 26. – № 2. – P. 509–515.
127. Malbrain, M.L.N.G. Abdominal pressure in the critically ill / M.L.N.G. Malbrain // *Current Opinion in Critical Care*. – 2000. – Vol. 6. – № 1. – P. 17–29.
128. Malbrain, M.L.N.G. Definitions and pathophysiological implications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome / M.L. Malbrain, M.L. Cheatham // *The American surgeon*. – 2011. – Vol. 77. – № Supplement 1. – P. 6–11.
129. Malbrain, M.L.N.G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study / M.L.N.G. Malbrain, D. Chiummello, P. Pelosi // *Critical care medicine*. – 2005. – Vol. 33. – № 2. – P. 315–322.
130. Malbrain, M.L.N.G. The role of abdominal compliance, the neglected parameter in critically ill patients—a consensus review of 16. Part 2: measurement techniques and management recommendations / M.L.N.G. Malbrain, J.J. De Waele, M. Sugrue // *Anesthesiology intensive therapy*. – 2014. – T. 46. – № 5. – C. 406–432.
131. Mao, S. The signaling pathway of hypoxia inducible factor and its role in renal diseases / S. Mao, S. Huang // *Journal of Receptors and Signal Transduction*. – 2013. – Vol. 33. – № 6. – P. 344–348.
132. McCullough, P.A. Implementation of Novel Biomarkers in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Acute Kidney Injury: Executive Summary from the Tenth Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / P.A. McCullough, J. Bouchard, S.S. Waikar // *Contributions to nephrology*. – 2013. – Vol. 182.

133. McMahon, B.A. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review / B.A. McMahon, J.L. Koyner, P.T. Murray // *Current opinion in critical care*. – 2010. – Vol. 16. – № 6. – P. 550–555.
134. Menon, D. A role for glutathione transferase Omega 1 (GSTO1-1) in the glutathionylation cycle / D. Menon, P.G. Board // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288. – № 36. – P. 25769–25779.
135. Mens, J. Possible harmful effects of high intra-abdominal pressure on the pelvic girdle / J. Mens, G.H. Van Dijke, A. Pool-Goudzwaard et al. // *Journal of Biomechanics*. – 2006. – Vol. 39. – № 4. – P. 627–635.
136. Misra, S. Vascular endothelial growth factor-A, matrix metalloproteinase-1, and macrophage migration inhibition factor changes in the porcine remnant kidney model: evaluation by magnetic resonance imaging / S. Misra, K.D. Misra, J.F. Glockner // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2010. – Vol. 21. – № 7. – P. 1071–1077.
137. Miyamoto, K. Effect of abdominal belts on intra-abdominal pressure, intramuscular pressure in erector spinae muscles and myoelectrical activities of trunk muscles / K. Miyamoto, N. Linuma, M. Maeda et al. // *Clinical Biomechanics*. – 1999. – Vol. 14. – № 2. – P. 79–87.
138. Moore, A.F. Intra abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / A.F. Moore, R. Hargest, M. Martin et al. // *British journal of surgery*. – 2004. – Vol. 91. – № 9. – P. 1102–1110.
139. Munshi, R. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury / R. Munshi, A. Johnson, E.D. Siew et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 22. – № 1. – P. 165–175.
140. Murea, M. Relationships between serum MCP-1 and subclinical kidney disease: African American-Diabetes Heart Study / M. Murea, T.C. Register, J. Divers et al. // *BMC nephrology*. – 2012. – Vol. 13. – P. 148.

141. Nakamura, T. Urinary podocytes for the assessment of disease activity in lupus nephritis / T. Nakamura, C. Ushiyama, S. Suzuki et al. // *The American journal of the medical sciences*. – 2000. – Vol. 320. – № 2. – P. 112–116.
142. Neville, H.L. Emergent abdominal decompression with patch abdominoplasty in the pediatric patient / H.L. Neville, K.P. Lally, C.S. Cox // *Journal of pediatric surgery*. – 2000. – Vol. 35. – № 5. – P. 705–708.
143. Newcombe, J. Abdominal Compartment Syndrome in Children / J. Newcombe, M. Mathur, E.J. Chiaka // *Crit Care Nurse*. – 2012. – Vol. 32. – P. 51–61.
144. Nishihara, K. Urinary chemokine (C-C motif) ligand 2 (monocyte chemoattractant protein-1) as a tubular injury marker for early detection of cisplatin-induced nephrotoxicity / K. Nishihara, S. Masuda, H. Shinke et al. // *Biochemical pharmacology*. – 2013. – Vol. 85. – № 4. – P. 570–582.
145. Norton, J.A. Surgery: basic science and clinical evidence / J.A. Norton, P.S. Barie, R.R. Bollinger et al. – Springer, 2008. – P. 2442.
146. Oda, J. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients / J. Oda, M. Ueyama, K. Yamashita // *Journal of Trauma*. – 2006. – Vol. 60. – № 1. – P. 64–71.
147. Olisevich, M. Gastroschisis revisited: role of intraoperative measurement of abdominal pressure / M. Olisevich, F. Alexander, M. Khan et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – V. 40. – № 5. – P. 789–792.
148. Overholt, R.H. Intraperitoneal pressure / R.H. Overholt // *Arch. Surg.* – 1931. – Vol. 22. – P. 1–703.
149. Parsak, C.K. Abdominal compartment syndrome: current problems and new strategies / C.K. Parsak, G. Seydaoglu, G. Sakman et al. // *World journal of surgery*. – 2008. – Vol. 32. – № 1. – P. 13–19.
150. Peacock, P.R. Renal failure, acute / P.R. Peacock, R. Sinert // *Emedicine from WebMD*. – 2015. – <http://emedicine.medscape.com/article/777845-overview>.
151. Polin, R.A. Fetal and neonatal secrets / R.A. Polin, A.R. Spitzer. - 2nd ed. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. – P. 499.

152. Prowle, J.R. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass / J.R. Prowle, P. Calzavacca, E. Licari et al. // *Renal failure*. – 2015. – Vol. 37. – № 3. – P. 408–416.
153. Rasner, J.N. Management of Abdominal Compartment Syndrome in a very low birth Weight Neonate Using Penrose Drains and Subsequent of Abdominal Wall Defects / J.N. Rasner, K. Parrott, R. Tekulve et al. // *J. of Laparoendosc. & Adv. Surg. Techn.* – 2008. – V. 18, N 4. – P. 657–660.
154. Ravishankar, N. Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study / N. Ravishankar, J. Hunter // *British journal of anaesthesia*. – 2005. – Vol. 94. – № 6. – P. 763–766.
155. Ricci, Z. Neonatal RIFLE / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2013. – Vol. 28. – № 9. – P. 2211–2214.
156. Ricci, Z. Year in review 2012: Critical Care-nephrology / Z. Ricci, C. Ronco // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – № 6. – P. 246.
157. Risby, K. Congenital Abdominal Wall Defects: Staged closure by Dual Mesh / K. Risby, M.S. Jakobsen, N. Qvist // *Journal of Neonatal Surgery*. – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. 2.
158. Rodhe, N. Cytokines in urine in elderly subjects with acute cystitis and asymptomatic bacteriuria / N. Rodhe, S. Löfgren, J. Strindhall et al. // *Scandinavian journal of primary health care*. – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 74–79.
159. Sandhu, G. Pathophysiology and management of acute kidney injury in the setting of abdominal compartment syndrome / G. Sandhu, P. Mankal, I. Gupta et al. // *American journal of therapeutics*. – 2014. – Vol. 21. – № 3. – P. 211–216.
160. Schmidt, A.F. Does staged closure have a worse prognosis in gastroschisis? / A.F. Schmidt, A. Gonçalves, J.M. Bustorff-Silva et al. // *Clinics*. – 2011. – Vol. 66. – № 4. – P. 563–566.
161. Schuh, M. P. Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children / M.P. Schuh, E. Nehus, Q. Ma et al. // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – Vol. 67. – № 1. – P. 56–61.

162. Singhal, J. Measurement of Intra-abdominal Pressure in Critically-ill Children / J. Singhal, P. Shanbag // *J Clin Diagn Res.* – 2014. – Vol. 8. – № 12. – P. 06–07.
163. Skarsgard, E.D. Management of gastroschisis / E.D. Skarsgard // *Current opinion in pediatrics.* – 2016. – PMID: 26974976.
164. Steinau, G. Abdominal compartment syndrome in childhood: diagnostics, therapy and survival rate / G. Steinau, T. Kaussen, B. Bolten et al. // *Pediatric Surgery International.* – 2011. – Vol. 27. – № 4. – P. 399–405.
165. Stevens, L. A. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate / L.A. Stevens, J. Coresh, T. Greene et al. // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 354. – № 23. – P. 2473–2483.
166. Su, J. Evaluation of podocyte lesion in patients with diabetic nephropathy: Wilms' tumor-1 protein used as a podocyte marker / J. Su, S.J. Li, Z.H. Chen et al. // *Diabetes research and clinical practice.* – 2010. – Vol. 87. – № 2. – P. 167–175.
167. Sugrue, M. Intra-abdominal hypertension and intensive care. In *Yearbook of intensive care and emergency medicine* / M. Sugrue, K.M. Hilman. – Edited by Vincent J.L. – Berlin: Springer-Verlag, 1998. – P. 667-676.
168. Sun, D. Relationship between urinary podocytes and kidney diseases / D. Sun, X. Zhao, L. Meng // *Renal failure.* – 2012. – Vol. 34. – № 3. – P. 403–407.
169. Taskinen, S. Post-pyelonephritic renal scars are not associated with vesico-ureteral reflux in children / S. Taskinen, K. Ronnholm // *J Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1345–1348.
170. Temiz, Y. The efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc-DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR) / Y. Temiz, T. Tarcan, F.F. Onol et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2006. – Vol. 38. – P. 149–152.
171. Tiwari, A. Recognition and management of abdominal compartment syndrome in the United Kingdom / A. Tiwari, F. Myint, G. Hamilton // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 906–909.

172. Tombesi, M. Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux / M. Tombesi, C.M. Ferrari, J.J. Bertolotti // *Pediatr Nephrol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1201–1202.
173. Tuggle, D.W. The abdominal compartment syndrome in burned patients / Tuggle D.W., Skinner S.L., Garza J., Blot S. // *Acta Clinica Belgica.* – 2007. – Vol. 62. – P. 136–140.
174. Ure, B.M. Physiological responses to endoscopic surgery in children / B.M. Ure, R. Suempelmann, M.M. Metzelder, J. Kuebler // *Seminars in pediatric surgery.* – WB Saunders, 2007. – Vol. 16. – № 4. – P. 217-223.
175. Van Hee, R. Historical highlights in concept and treatment of abdominal compartment syndrome / R. Van Hee // *Acta Clinica Belgica.* – 2007. – Vol. 62. – P. 9–15.
176. Viedt, C. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? / C. Viedt, S.R. Orth // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2002. – Vol. 17. – № 12. – P. 2043-2047.
177. Von Scholten, B.J. Urinary Alpha-and Pi-Glutathione S-Transferases in Adult Patients with Type 1 Diabetes / B. J. von Scholten, S. Theilade, M. Lajer et al. // *Nephron extra.* – 2014. – Vol. 4. – № 2. – C. 127-133.
178. Von Kooten, C. Tubular epithelial cells: A critical cell type in the regulation of renal inflammatory processes / C. Von Kooten, M.R. Daha, L.A. Van Es // *Exp. Nephrol.* – 1999. Vol. 7. – № 5. – P. 429–437.
179. Wang, Z.G. Characterization of novel VEGF (vascular endothelial growth factor)-C splicing isoforms from mouse / Z.G. Wang, T.S. Puri, R.J. Quigg // *Biochemical Journal.* – 2010. – Vol. 428. – № 3. – P. 347–358.
180. Wasilewska, A. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy / A. Wasilewska, K. Taranta-Janusz, W. Dębek et al. // *Pediatric Nephrology.* – 2011. – Vol. 26. – № 4. – P. 579–586.
181. Weber, T.R. Addominal wall defects / T.R. Weber, M. Au-Fliegner, C.D. Downard et al. // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2002. – Vol. 14. – P. 491– 497.

182. Wendt, E. Über den einfluss des intraabdominalen druckes auf die absonderungsgeschwindigkeit des harnes / E. Wendt // Arch. Physiol. Heilkunde. – 1876. – Vol. 57. – P. 525-527.

183. Westhuyzen, J. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit / J. Westhuyzen, Z.H. Endre, G. Reece et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 543–551.

184. Williams, T. Management of the infant with gastroschisis: a comprehensive review of the literature / T. Williams, R. Butler, T. Sundem // Newborn and Infant Nursing Reviews. – 2003. – T. 3. – № 2. – C. 55–63.

185. World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. – <http://www.wsacs.org>.

186. Yoshioka, H. Two cases of left-sided gastroschisis: review of the literature / H. Yoshioka, K. Aoyama, Y. Iwamura et al. // Pediatric surgery international. – 2004. – Vol. 20. – № 6. – P. 472–473.