© Коллектив авторов, 2015

Д.А. Морозов[1,2], О.Л. Морозова[2], А.А. Цыплаков[3], Н.Б. Захарова[3], И.А. Будник[2]

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

[1]ФГБУ «Научный центр здоровья детей», [2]ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва;
[3]ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов, РФ

Morozov D.A.[1,2], Morozova O.L.[2], Tsyplakov A.A.[3], Zakharova N.B.[3], Budnik I.A.[2]

MOLECULAR MARKERS OF KIDNEY DAMAGE IN NEWBORNS WITH THE SYNDROME OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION

[1]Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre of Children Health» under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
[3]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Russia

Проведено исследование маркеров повреждения дистальных (π-GST) канальцев нефрона и ангиогенеза (VEGF), хемоаттрактантов (MCP-1) в сыворотке крови и моче у 35 новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) в динамике заболевания. Установлено, что ведущая роль в механизмах инициации и прогрессирования повреждения почек при СИАГ принадлежит ишемии и воспалению, это сопровождается повышением содержания соответствующих биомаркеров в моче. Мониторирование уровня молекулярных маркеров повреждения почек в моче является перспективным неинвазивным методом ранней диагностики нефропатии на доклинической стадии.

Ключевые слова: *хемокины, цитокины, повреждение почек, интраабдоминальная гипертензия, новорожденные.*

A study of damage markers of distal (GST-Pi) tubules of the nephron and angiogenesis (VEGF), chemoattractants (MCP-1) in serum and urine of 35 infants with intra-abdominal hypertension (IAH) syndrome in the course of the disease was done. It was found that the leading role in the mechanisms of initiation and progression of renal damage at IAH syndrome belongs to ischemia and inflammation, and is accompanied by an increase in the content of relevant biomarkers in the urine. The monitoring of the level of molecular markers of kidney damage in the urine is a promising non-invasive method for early diagnosis of nephropathy in the preclinical stage.

Key words: *chemokines, cytokines, kidney damage, intra-abdominal hypertension, newborns.*

В последние годы все больший интерес исследователей и клиницистов обращен к синдрому интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) у новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР), как ключевому звену в механизмах нарушения кровоснабжения органов и тканей брюшной полости и развития полиорганной недостаточности [1– 3]. У новорожденных с ВПР передней брюшной стенки интраабдоминальная гипертензия зачастую сопряжена с синдромом

Контактная информация:
Морозов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии и уроандрологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, директор НИИ детской хирургии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН
Адрес: Россия, 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62
Тел.: (916) 868-70-44, **E-mail:** damorozov@list.ru
Статья поступила 20.01.15, принята к печати 28.01.15.

Contact information:
Morozov Dmitriy Anatolyevich – Ph.D., Prof., Head of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Director of Research Institute of Pediatric Surgery of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre of Children Health» under the Russian Academy of Medical Sciences
Address: Russia 119991 Moscow, Lomonosovskiy prospect, 2/62
Tel.: (916) 868-70-44, **E-mail:** damorozov@list.ru
Received on Jan. 20, 2015; submitted for publication on Jan. 28, 2015.

висцеро-абдоминальной диспропорции (ВАД), который значительно ухудшает течение и исход заболевания [4]. Под ВАД понимают несоответствие между объемами гипоплазированной брюшной полости и эвентрированного кишечника [5].

Наиболее чувствительными органами к интраабдоминальной гипертензии 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 [6, 7]. При повышении интраабдоминального давления (ИАД) до 10–15 мм рт. ст. суточный диурез снижается более чем в 2 раза, а в случае повышения ИАД до 30 мм рт. ст. и более развивается полная анурия [8]. Некоторые авторы подчеркивают, что после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается лишь через определенный промежуток времени [9].

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 [10].

В условиях ишемии почечной паренхимы активируется ренин-ангиотензиновая система с последующим формированием вазоренальной гипертензии и альтерацией различных структурных элементов нефрона [11].

В настоящее время фундаментальными исследованиями заложены предпосылки для разработки новых высокоэффективных и доступных методов ранней диагностики, персонифицированной терапии и профилактики повреждения почек [12–14].

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 [15–17]. Однако диагностическое значение данного маркера при СИАГ у новорожденных требует дальнейшего уточнения.

В ответ на усиление образования ангиотензина II происходит активация синтеза в подоцитах основного регулятора ангиогенеза – васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) [18–20]. VEGF участвует в поддержании перитубулярного кровотока, осуществляя свой вазодилатирующий эффект за счет активации прежде всего эндотелиальной NO-синтазы [21]. Ряд исследователей указывает на перспективность определения VEGF в моче как предиктора прогрессирования повреждения почек [22, 23].

В современной литературе особое внимание уделяется изучению роли моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в инициации и прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения [24, 25]. Являясь низкомолекулярным CC-хемокином, MCP-1 обеспечивает миграцию мононуклеарных клеток в зону ишемии и воспаления, что позволяет рассматривать его в качестве маркера воспаления. В исследованиях in vitro доказано активирующее влияние MCP-1 на эндотелиальные, мезангиальные клетки и интерстициальные фибробласты почечной ткани [26]. Однако вопросы, касающиеся характера изменения уровня этого хемокина в крови и моче у детей с СИАГ, требуют уточнения.

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

Цель исследования – провести сравнительный анализ изменений содержания маркеров повреждения дистальных канальцев нефрона (π-GST), ангиогенеза (VEGF) и воспаления (MCP-1) в сыворотке крови и моче у новорожденных с СИАГ в динамике заболевания.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 35 новорожденных с СИАГ, находившихся на лечении в клинике детской хирургии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ. 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 ВПР, приводящего к формированию СИАГ, все больные были разделены на 3 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 15 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) [27].

В 1-й группе новорожденным с гастрошизи-

сом в зависимости от дефекта и степени выраженности синдрома ВАД проводили либо радикальную пластику передней брюшной стенки, либо этапную аллопластику. 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 2-е сутки жизни (через одни сутки после поступления) выполняли торакотомическую или торакоскопическую перевязку ТПС, наложение эзофаго-эзофагоанастамоза.

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 (pH, HCO_3^-, BE, 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-я точка исследования, на 4-е – 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 – Vmax, минимальной диастолической скорости кровотока – Vmin и индекса резистивности – IR на уровне ствола почечной артерии, подкапсульного кровотока проводили ультразвуковое исследование почек с допплерометрией на аппаратах AU4 Idea (Esaote S.p.A., Италия), Logiq 500 (GEHC, США), Acuson Sequoia (Siemens, Германия). Оценка структурного состояния и размеров почек, сохранности кровотока давала возможность судить о наличии косвенных признаков нефропатии.

Взятие крови у пациентов проводили натощак в утренние часы и с использованием вакуумных пробирок Vacuette с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Первую порцию утренней мочи собирали в специальные стаканы с крышками. Предварительно в них вносили 20 мкл консерванта ProClin 300 (SUPELCO, США), обладающего антимикробной активностью. Образцы сыворотки крови и мочи хранили до проведения исследования при температуре –25 ^{0}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).

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.0 (StatSoft-Russia, 2009). Значения среднего и стандартного отклонения представлены в виде M±SD. Сравнения групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования биомаркеров показал, что в 1-й группе новорожденных выявлено исходное повышение уровня VEGF ($p<0,0001$) в сыворотке крови и моче при исходном нормальном уровне ИАД 4,6±1,9 мм рт.

Таблица 1

Данные исследования биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорожденных 1-й группы

Показатели	Группа сравнения (n=20)		1-я группа новорожденных (n=14)											
			1-я точка (до коррекции порока)		p	2-я точка (4-е сутки после коррекции порока)		p	p^1	3-я точка (10-е сутки после коррекции порока)		p	p^1	p^2
	M	SD	M	SD		M	SD			M	SD			
Кровь														
MCP-1, пг/мл	79	3,2	204,3	51,4	0,0001	416	74,5	0,0001	0,001	843	161	0,0001	0,001	0,003
VEGF, пг/мл	37,55	7,5	47,5	1,9	0,0001	146	29,5	0,0001	0,001	65,1	3,9	0,0001	0,001	0,001
Моча														
π-GST, мкг/л	1,49	0,22	1,5	0,78	0,552	10,7	1,86	0,0001	0,001	5,45	1,24	0,0001	0,001	0,001
MCP-1, пг/мл	57,95	2,59	199	49,49	0,0001	403,5	106,4	0,0001	0.002	289,4	31	0,0001	0.002	0,006
VEGF, пг/мл	57,6	3,59	89	4,26	0,0001	171,3	7,43	0,0001	0,001	139	6,81	0,0001	0,001	0,001
ИАД, мм рт. ст.	3,1	1,3	4,6	1,9	0,07	22	2,5	0,0001	0,0001	12,6	1,6	0,0001	0,0001	0,001

Здесь и в табл. 2, 4 и 5: M – среднее; SD – среднеквадратичное стандартное отклонение, указывающее на разброс данных по интервалу значения признака относительно среднего; p – уровень достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; p^1 – уровень достоверности различий по отношению к показателям 1-й точки (до коррекции порока); p^2 – уровень достоверности различий по отношению к показателям 2-й точки (4-е сутки после коррекции порока).

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей газового, кислотно-основного состава капиллярной крови, креатинина и мочевины сыворотки крови у новорожденных с СИАГ на 4-е сутки после коррекции порока

Показатели	1-я группа новорожденных (n=14)		2-я группа новорожденных (n=13)			3-я группа новорожденных (n=8)			
	M	SD	M	SD	p	M	SD	p	p^1
pH	7,24	0,059	7,2	0,064	0,145	7,3	0,07	0,2	0,001
PaO_2, мм рт. ст.	79	13	71	10	0,084	82	7,2	0,057	0,005
$PaCO_2$, мм рт. ст.	40	5	58	15	0,001	38	7	0,339	0,002
HCO_3^-, ммоль/л	16,5	4,7	26,2	3,8	0,0001	18	3	0,094	0,004
BE, ммоль/л	–6,1	4,7	–5,9	4,7	0,884	–1,9	1,1	0,04	0,05
Анионный пробел, ммоль/л	19,5	3,9	11,1	1,8	0,0001	13,6	1,8	0,005	0,01
SaO_2, %	85	5,8	85	5,5	0,98	92	4	0,004	0,004
Креатинин, ммоль/л	111	13	93	14,5	0,006	84	3,5	0,01	0,04
Мочевина, ммоль/л	6,5	1,3	6,1	1,5	0,422	3,7	0,7	0,01	0,02

ст. по сравнению с группой контроля (табл. 1). Как известно, основным индуктором усиленной выработки VEGF является гипоксия [21]. У пациентов этой группы имелись изменения газового состава капиллярной крови (paO_2 85±4 мм рт. ст. SaO_2 87±7%), характерные для умеренной дыхательной гипоксии. Кроме того, установлено повышение MCP-1 ($p< 0,0001$) как в сыворотке крови, так и в моче.

На 4-е сутки после коррекции порока в этой группе больных зарегистрированы максимальные изменения биомаркеров в сыворотке крови и моче π-GST ($p<0,0001$, $p^1<0,001$), VEGF ($p<0,0001$, $p^1<0,001$), MCP-1 ($p<0,0001$, $p^1<0,002$). Уровень ИАД достигал 22±2,5 мм рт. ст. (табл. 1). Одновременно отмечались гипоксемическая гипоксия со снижением paO_2 и степени насыщения гемоглобина кислородом, декомпенсированный смешанный ацидоз с увеличенным анионным пробелом, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, снижение скорости почасового диуреза (табл. 2). При допплерометрии почечного кровотока на уровне ствола почечной артерии выявлено снижение максимальной систолической скорости кровотока, увеличение минимальной диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистивности (табл. 3).

На 10-е сутки после пластики передней брюшной стенки у новорожденных с гастрошизисом наблюдались снижение ИАД практически в 2 раза, 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 контроля, но несколько снижалось по отношению к их концентрации во 2-й точке исследования (табл. 1). Обращает на себя внимание прогрессирующее увеличение уровня MCP-1 в сыворотке крови. MCP-1 относится к группе хемоаттрактантов, обеспечивающих миграцию и экстравазацию клеток системы мононуклеарных фагоцитов в зону ишемии и воспаления [24]. 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

Таблица 3

Результаты УЗИ почек и допплерометрии у новорожденных с СИАГ на 4-е сутки после коррекции порока

Показатели		1-я группа новорожденных (n=14)		2-я группа новорожденных (n=13)			3-я группа новорожденных (n=8)			
		M	SD	M	SD	p	M	SD	p	p^1
Толщина паренхимы, мм		10,6	1,2	10,2	1,1	0,42	9,75	1,2	0,048	0,25
Почечная артерия	Vmax, см/с	41	2,8	43,7	4,6	0,04	46,4	2,3	0,001	0,036
	Vmin, см/с	4,7	1,1	6	1,7	0,007	7,4	0,9	0,0006	0,033
	IR	0,83	0,03	0,81	0,04	0,55	0,78	0,05	0,08	0,13

p – уровень достоверности различий по отношению к показателям 1-й группы; p^1 – уровень достоверности различий по отношению к показателям 2-й группы.

Таблица 4

Данные исследования уровня биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорожденных 2-й группы

Показатели	Группа сравнения (n=20)		2-я группа новорожденных (n=13)											
			1-я точка (до коррекции порока)		p	2-я точка (4-е сутки после коррекции порока)		p	p^1	3-я точка (10-е сутки после коррекции порока)		p	p^1	p^2
	M	SD	M	SD		M	SD			M	SD			
Кровь														
MCP-1, пг/мл	79	3,2	203,8	51,2	0,0001	401,4	71,86	0,0001	0,002	789,6	107,8	0,0001	0,002	0,002
VEGF, пг/мл	37,55	7,5	46,1	7,54	0,0001	143,1	12,33	0,0001	0,002	62,54	6,37	0,0001	0,003	0,003
Моча														
π-GST, мкг/л	1,49	0,22	1,3	0,47	0,302	9,69	1,55	0,0001	0,002	4,28	0,97	0,0001	0,002	0,002
MCP-1, пг/мл	57,95	2,59	192,5	40,68	0,0001	376,2	154,1	0,0001	0,002	277,8	24,36	0,0001	0,002	0,04
VEGF, пг/мл	57,6	3,59	82,2	12,16	0,0001	164,8	20,12	0,0001	0,002	134,8	8,04	0,0001	0,002	0,002
ИАД, мм рт. ст.	3,1	1,3	6	1,7	0,006	19	2,55	0,0001	0,0001	11,4	1,2	0,0001	0,0001	0,0001

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.

Новорожденные 2-й группы с ложной диафрагмальной грыжей поступали в стационар в тяжелом состоянии с декомпенсированной гипоксемически-гиперкапнической гипоксией (paO_2 45±12 мм рт. ст., $paCO_2$ 60±6 мм рт. ст., SaO_2 81±11%), некомпенсированным смешанным ацидозом. Исходный уровень ИАД достоверно не отличался от такового в группе контроля (табл. 4). Анализ результатов исследования биомаркеров показал исходное повышение содержания VEGF ($p<0,0001$) и MCP-1 ($p<0,0001$) в сыворотке крови и моче по сравнению с группой контроля (табл. 4). Эти изменения, по всей видимости, связаны с наличием декомпенсированной дыхательной недостаточности, нарушением вентиляционно-перфузионных отношений, сопровождающихся расстройством гомеостаза и всех кислородзависимых процессов в организме.

Максимально повышенные концентрации всех биомаркеров в сыворотке крови и моче во 2-й группе новорожденных отмечались на 4-е сутки после коррекции порока на фоне высокого уровня ИАД ($p<0,0001$, $p^1<0,0001$) (табл. 4). В то же время установлены максимальные сдвиги показателей газового состава крови, кислотно-основного состояния (табл. 2) и снижения скорости органного кровотока на уровне ствола почечной артерии, повышения индекса резистивности (табл. 3). Одновременно были выявлены клинические признаки почечной недостаточности – увеличение уровня креатинина в сыворотке крови (табл. 2), снижение скорости почасового диуреза.

На 10-е сутки после коррекции порока происходили уменьшение степени гипоксемии (paO_2 79±6 мм рт. ст., $paCO_2$ 46±4 мм рт. ст., SaO_2 88±5%), смешанного ацидоза (pH 7,31±0,05, HCO_3^- 25,6±3,4 ммоль/л, BE –3,4±3,2 ммоль/л), восстановление скорости почасового диуреза и уровня креатинина сыворотки крови до возрастной нормы. Величина ИАД также значительно снижалась (табл. 4). Одновременно концентрации биомаркеров в сыворотке крови и моче сохранялись повышенными: VEGF ($p<0,0001$, $p^1<0,002$, $p^2<0,002$), MCP-1 ($p<0,0001$, $p^1<0,002$, $p^2<0,04$), π-GST ($p<0,0001$, $p^1<0,002$, $p^2<0,002$) (табл. 4).

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

Таблица 5

Результаты исследования уровня биомаркеров в сыворотке крови и моче у новорожденных 3-й группы

Показатели	Группа сравнения (n=20)		2-я группа новорожденных (n=8)											
			1-я точка (до коррекции порока)		p	2-я точка (4-е сутки после коррекции порока)		p	p^1	3-я точка (10-е сутки после коррекции порока)		p	p^1	p^2
	M	SD	M	SD		M	SD			M	SD			
Кровь														
MCP-1, пг/мл	79	3,2	360	45,7	0,0001	285	42,4	0,0001	0,03	242	18,5	0,001	0,02	0,09
VEGF, пг/мл	37,55	7,5	84,5	14	0,0001	67,4	12,7	0,0001	0,09	56	5,31	0,001	0,02	0,03
Моча														
π-GST, мкг/л	1,49	0,22	6	2,39	0,0001	3,63	1,6	0,03	0,068	2,13	0,99	0,05	0,02	0,04
MCP-1, пг/мл	57,95	2,59	309	29,9	0,0001	187	17,1	0,0001	0,012	108	44,4	0,001	0,01	0,02
VEGF, пг/мл	57,6	3,59	129	13,1	0,0001	101	9,38	0,0001	0,012	89,4	6,63	0,001	0,01	0,05
ИАД, мм рт. ст.	3,1	1,3	13,5	1,9	0,0001	7,25	1,9	0,0001	0,001	5,9	1,9	0,04	0,0001	0,09

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.

В 3-й группе новорожденных с атрезией пищевода с широким дистальным ТПС и 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±4%), компенсированный смешанный ацидоз (pH 7,35±0,004, HCO_3^-17,8±3 ммоль/л, BE −4,8±4,3 ммоль/л) и умеренное повышение ИАД (табл. 5). Одновременно было зарегистрировано повышение концентрации π-GST ($p<0,0001$) в моче, VEGF ($p<0,0001$), MCP-1 ($p<0,0001$) в сыворотке крови и моче (табл. 5). Скорость почасового диуреза и содержание креатинина и мочевины в крови были в пределах возрастной нормы.

На 4-е сутки после коррекции порока в этой группе новорожденных отмечалось значительное снижение ИАД, а уровень биомаркеров оставался повышенным (табл. 5). Анализ газового состава капиллярной крови показал наличие дыхательной гипоксии, некомпенсированного смешанного ацидоза (табл. 2). Признаков почечной недостаточности выявлено не было. При допплерометрии почечного кровотока значимых изменений на уровне ствола почечной артерии не установлено (табл. 3).

На 10-е сутки после операции содержание биомаркеров сохранялось повышенным как в сыворотке крови, так и в моче, несмотря на значительное снижение ИАД (табл. 5). Скорость почасового диуреза и содержание креатинина и мочевины не отличались от показателей группы сравнения. Значимых сдвигов газового состава крови и кислотно-основного состояния выявлено не было.

В этой группе больных повышение ИАД было умеренным и кратковременным (не более суток) при поступлении в стационар, однако даже в этих условиях отмечается повреждение почек на молекулярно-клеточном уровне, сопровождающееся длительным повышением концентрации в моче цитозольных ферментов эпителиальных клеток дистальных канальцев нефрона, маркеров гипоксии и воспаления.

Заключение

Таким образом, количественное определение в сыворотке крови и моче биомаркеров 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, коррелирующее со степенью 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 свидетельствует 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 допплерометрии) и развитие локальной гипоксии, что сопровождается увеличением уровня VEGF в моче.

4. Увеличение уровня MCP-1 как в сыворотке крови, так и в моче отражает наличие воспалительных изменений и коррелирует с тяжестью клинических проявлений.

Исследование биомаркеров в моче можно рекомендовать для неинвазивной оценки и мониторирования степени повреждения и восстановления почек на молекулярно-клеточном уровне у новорожденных с СИАГ.

Литература

1. *Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и др.* Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2010; 3: 34–42.

2. *Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., Клюев С.А.* Синдром интраабдоминальной гипертензии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011; 170 (1): 97–101.

3. *Newcombe J, Mathur M, Chiaka EJ.* Abdominal Compartment Syndrome in Children. Crit. Care Nurse. 2012; 32: 51–61.

4. *Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Подкаменев А.В. и др.* Минимально инвазивное лечение гастрошизиса. Детская хирургия. 2005; 2: 10–11.

5. *Chiaka EJ, Mathur M, Moores DC.* Abdominal Compartment Syndrome: Focus on the Children. The American Surgeon. 2011; 77 (1): 72–76.

6. *Сепбаева А. Д., Гераськин А. В., Кучеров Ю. И. и др.* Влияние повышенного внутрибрюшного давления на функцию дыхания и гемодинамику при первичной пластике передней брюшной стенки у новорожденных детей с гастрошизисом и омфалоцеле. Детская хирургия. 2009; 3: 39–42.

7. *Abassi Z, Bishara B, Karram T, et al.* Adverse effects of pneumoperitoneum on renal function: involvement of the endothelin and nitric oxide systems. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2008; 294: R842–R850.

8. *Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, et al.* Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. J. Trauma. 2000; 48 (5): 874–877.

9. *Malbrain MLNG, Cheatham ML.* Definitions and pathophysiological implications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. The American Surgeon. 2011; 77 (Supp. 1): s6–s11.

10. *Зорин И.В.* Механизмы прогрессирования нефропатий. Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology assotiation, europen society for paediatric nephrology. Лекции. Оренбург, 2010: 347–257.

11. *Мачехина Л.Ю., Николаев С.Н., Ахметжанов И.С.* Применение блокаторов рецепторов ангиотензина-II у детей при обструктивных уропатиях с гипорениновым вариантом ХПН. Материалы Российской научной конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в уронефрологии». Саратов, 2009; 334–335.

12. *McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS.* 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) Contrib. Nephrol. 2013; 182: 10.

13. *Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, et al.* The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? Fibrogenesis Tissue Repair. 2014; 7: 4.

14. *Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Морозов Д.А. и др.* Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уропатиями. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 2: 52–57.

15. *Mahon Mc., Blaithin A.* Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review. Current Opinion in Critical Care. 2010; 16 (6): 550–555.

16. *Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al.* Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5 (12): 2154–2165.

17. *Scholten BJ, Theilade S. Lajer M, Rossing P.* Urinary Alpha- and Pi-Glutathione S-Transferases in Adult Patients with Type 1 Diabetes. Nephron. Extra. 2014; 4: 127–133.

18. *Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А.* Повреждение подоцитов при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2014; 3: 39–50.

19. *Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al.* VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (11): 1129–1136.

20. *Misra S, Misra KD, Glockner JF.* Vascular endothelial growth factor-A, matrix metalloproteinase-1, and macrophage migration inhibition factor changes in the porcine remnant kidney model: Evaluation by MRI. J. Vasc. Interv. Radiol. 2010; 21 (7): 1071–1077.

21. *Gu JW, Manning RD, Young EJ, et al.* Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salf-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 297 (1): 142–148.

22. *Нанчикеева М.Л.* Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010: 44 с.

23. *Уразаева Л.И., Максудова А.Н.* Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. Практическая медицина. 2014; 4: 125–130.

24. *Munshi R, Johnson A, Siew ED, et al.* MCP-1 Gene Activation Marks Acute Kidney Injury. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22 (1): 165–175.

25. *Murea M, Register TC, Divers J, et al.* Relationships between serum MCP-1 and subclinical kidneydisease: African American-Diabetes Heart Study. BMC. Nephrol. 2012; 13: 148.

26. *Nishihara K, Masuda S, Shinke H, et al.* Urinary chemokine (C-C motif) ligand 2 (monocyte chemotactic protein-1) as a tubular injury marker for early detection of cisplatin-induced nephrotoxicity. Biochem. Pharmacol. 2013; 85 (4): 570–582.

27. *Malbrain ML.* Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. Intensive Care Med. 2004; 30: 357–371.