

ДИЛЬМУРАДОВА К.Р.

ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ
И КОРРЕКЦИЯ ИХ НАРУШЕНИЙ

САМАРКАНД -2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ
И КОРРЕКЦИЯ ИХ НАРУШЕНИЙ

ДИЛЬМУРАДОВА К.Р.

САМАРКАНД - 2024

УДК

Автор:

Дильмурадова К.Р. – доцент кафедры педиатрии и неонатологии
факультета последипломного образования
СамГМУ, д.м.н.,

Рецензенты:

Салихова К.Ш. - Руководитель отдела неонатологии
Республиканского специализированного научно –
практического медицинского центра
педиатрии, Д.М.Н.

Рустамов М.Р. - профессор кафедры педиатрии и неонатологии №1
Самаркандского государственного медицинского
университета, Д.М.Н.

Монография обсуждена и утверждена на Ученом совете Самаркандского
Государственного медицинского университета

« ____ » _____ 2024 год. Протокол № ____.

Председатель Учёного Совета
Профессор Ризаев Ж.А.

Секретарь Учёного Совета
К.м.н. Очилов У.У.

Неонатология в общем и неонатальная нефрология, в частности, является актуальной проблемой для республики Узбекистан. Особенно высокие темпы роста обнаруживают врожденные пороки развития почек и острые поражения почек новорожденных при различной патологии перинатального периода. В связи с чем, изучение функций почек у новорожденных, патогенетические особенности их поражений является одной из актуальных проблем педиатрии и неонатологии.

В монографии широко освещены особенности гомеостатических функций почек, процессов перекисного окисления липидов, показателей стабильности цитомембран и антиоксидантной защиты у здоровых новорожденных и от больных нефропатиями матерей. Даны методы коррекции нарушений функций почек димефосфоном и витамином Е. В эксперименте доказано положительное влияние димефосфона и витамина Е на морфологическую структуру почек у новорожденных. Эффективность рекомендуемого лечения доказана с использованием корреляционных связей и результатами катамнестического наблюдения.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения, использованные в монографии	6
Введение	8
Глава I. Функциональное состояние почек у новорожденных	11
I.1. Особенности функций почек у новорожденных	11
I.2. Становление функций почек у новорожденных в ранний неонатальный период	30
I.3. Влияние факторов риска на формирование гомеостатических функций почек и морфологию почек новорожденных(функции и морфология)	36
Глава II. Современное состояние вопроса процессов перекисного окисления липидов, стабильности цитомембран и антиоксидантной защиты у новорожденных	55
Глава III. Терапия, корригирующая нарушения функций почек у новорожденных.	73
III.1. Коррекция нарушений функций у новорожденных	73
III.2. Влияние димефосфона и витамина Е на функциональное состояние почек у новорожденных	79
III.3. Влияние димефосфона и витамина Е на морфологическую структуру почек у новорожденных(экспериментальное исследование)	87
III.4. Влияние димефосфона и витамина Е на процессы перекисного окисления липидов и структурно-функциональное состояние цитомембран у новорожденных	110
Глава IV. Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей у новорожденных с отягощенным антенатальным анамнезом	120
Глава V. Катамнестическое наблюдение детей от матерей с отягощенным антенатальным анамнезом	127
Заключение	140
Список использованной литературы	142

СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В МОНОГРАФИИ

ОПГ	-отеки, протеинурия, гипертония
ПОЛ	-перекисное окисление липидов
ОФ	-общие фосфолипиды
ЛФХ	-лизифосфатидилхолин
ФХ	-фосфатидилхолин
ФС	-фосфатидилсерин
ФЭА	-фосфатидилэтаноламин
СМ	-сфингомиелин
ТОК	-токоферол
ФА	-фосфолипазная активность
ДК	- диеновые конъюгаты
ПТ	- почечное тельце
ИК	- извитые канальцы
СТ	- собирательные трубки
РК	- расширенные канальцы
ПКК	- поликистоз канальцев
РСТ	- рыхлая соединительная ткань
МКД	- мелкокистозная дисплазия
ДСТ	- дегенерация собирательных трубок
К	- кровоизлияния
ГК	- главные клетки
НРСТ	- неравномерно расположенные собирательные трубки
ОКК	- отек капсулы клубочков
ОСТ	- отек соединительной ткани
НП	- нефрогенный пузырек
ST	- S – образное тело
М	- митоз
ВК	- вставочные клетки
РКС	- расширенные капилляры сосудов

СК	- сомкнутые капилляры
Л	- лизосомы
М	- митохондрии
ПИ	- пиноцитозные инвагинации
МВ	- микроворсинки
КСТ	- клетки собирательных трубок
Э	- эритроциты
ПК	- просвет канальца
БМ	- базальная мембрана
Я	- ядро
НТ	- нефрогенная ткань
ГХ	- гетерохроматин
ПР	- проксимальные канальцы

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания почек представляют собой распространенную патологию и имеют тенденцию к учащению, как у детей, так и у взрослых [59; 139; 151;181].

Одним из главных факторов риска, оказывающих неблагоприятное влияние на организм плода и новорожденного и обуславливающих развитие «нефропатической фетопатии» являются заболевания почек у матери и ОПГ - гестозы [3;2; 190]. Частота гестозов колеблется от 2,3 до 16, 6 % и не имеет тенденции к снижению [58; 120].

Ведущее место в синдроме полиорганной функциональной недостаточности при гестозе принадлежит поражению мочевой системы у новорожденных [98; 182].

Хронический пиелонефрит и ОПГ - гестозы у матери создают предпосылки для хронической гипоксии плода, почечной ткани и формирования анатомической и функциональной незрелости к моменту рождения [24; 46; 48; 95; 108].

За последние годы возросло количество новорожденных детей с врожденными обструктивными уропатиями, при которых с возрастом, на фоне нарушения уродинамики, нарастают явления нефросклероза. Поэтому ранняя диагностика и коррекция нарушений предотвращает прогрессирование врожденных тканевых изменений и манифестацию пиелонефрита [104; 105;110]. Фетоплацентарная недостаточность, наблюдающаяся при хроническом пиелонефрите и ОПГ – гестозах, сопровождается окислительным стрессом – развитием дефицита антиоксидантов и стимуляцией процессов перекисного окисления липидов [113; 119; 140]. В свете изложенного возникает необходимость изучения состояния антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов и стабильности цитомембран у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами.

Проблема нефропатий неонатального периода довольно сложная. Частота её составляет 34, 2 % среди больных новорожденных [137; 109]. В связи с этим специальная проблема детской нефрологии - поражение почек у новорожденных - в настоящее время усиленно развивается [110; 190;199]. Однако за прошедшее десятилетие проведено множество исследований поменялась классификация поражений почек у новорожденных, но работ, освещающих функции почек у новорожденных, родившихся от матерей с отягощенной беременностью мало [137; 104; 128; 196].

В последние годы отмечается существенный рост случаев атипичного течения традиционных для периода новорожденности состояний, характеризующихся ранним проявлением и быстрым прогрессированием симптомов острого поражения почек, отягощающих прогноз, определяющих высокую летальность [88; 124; 130; 188].

Вопрос о существовании связи между некоторыми одноименными органами матери и плода, например – почками, пока не получил однозначного решения из-за немногочисленности имеющихся данных. Остаются по существу не изученными взаимосвязь морфологических, функциональных и метаболических процессов у новорожденных, гестация которых протекала на фоне хронического пиелонефрита и ОПГ - гестоза, которая, по-видимому, должна составить основу разработки методов лечения и реабилитации детей с дизадаптационными синдромами на фоне нефропатической фетопатии. Исходы неотложных состояний в значительной мере зависят от состояния гомеостатических функций почек, т.к. до 24 % случаев протекают с развитием острой почечного поражения [66; 144; 184; 203;]. Из числа выживших в течение последующих 3-х лет 86,7 % детей страдали заболеваниями почек [155; 176].

Фундаментальные исследования, направленные на изучение поражений почек у новорожденных и недоношенных детей, способствующих разработке новых патогенетических подходов к терапии и конкретно определяющих основные звенья, на которые необходимо направить комплекс

терапевтических воздействий, в последние годы отсутствуют. Отечественная и зарубежная литература, посвященная вопросам лечения перинатальных поражений почек, в основном касается терапии неотложных состояний – реанимации и интенсивной терапии острой почечной недостаточности. А частота возникновения ОПН в 2 раза превышает официальную статистику [143; 117].

Актуальность проблемы перинатальных поражений почек у новорожденных и отсутствие углубленных исследований по коррекции клеточных метаболических нарушений явились предпосылкой для проведения настоящей работы.

ГЛАВА I. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ

I.1. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ.

Ведущее место в поддержании гомеостаза организма занимают почки, которые участвуют в выведении конечных продуктов обмена веществ, в регуляции водно – электролитного баланса, осмоса, кислотности, поддержании на нормальном уровне артериального давления, температуры тела, эритроцитоза, концентрации глюкозы, гормонов, витаминов [34;161; 198].

Почка новорожденных характеризуется морфологической и функциональной незрелостью. Клубочки нефрона к моменту рождения не заканчивают своего развития и окончательно созревают значительно позже. Почечные канальцы короче, чем у взрослых [76; 95]. К этому возрастному периоду относятся исследования, в которых отмечалось, что новорожденные плохо реагируют на водную нагрузку, менее эффективно выводят избыток жидкости. Почки ребенка не могут продуцировать гипертоническую мочу и экскретировать избыток натрия. В связи с этим даже умеренная солевая нагрузка вызывает у детей развитие отёка и водную или солевую лихорадку, нередко приводящую к их гибели [103]. К настоящему времени имеются новые сведения о периодах формирования структуры и мочеобразовательной функции почек, преимущественно у животных, а также о возрастных особенностях регуляции её деятельности у новорожденных [100; 110]. Многими авторами установлено отличие почек новорожденных по своему морфологическому строению от почек взрослых [167; 214].

Морфологическая незрелость почек, отсутствие в ней специфических биохимических систем в раннем онтогенезе сопровождается её функциональным несовершенством. Так, относительный процесс фильтрации в период новорожденности значительно меньше, чем у взрослых [33, 148]. При расчете на единицу поверхности тела скорость клубочковой

филтрации составила около 50 % от взрослой нормы. По мере развития организма она увеличивается и в определенный срок, зависящий от скорости созревания исследуемого объекта, достигает уровня взрослых. Меньшая производительность клубочка нефрона молодых животных, по-видимому, обусловлена низким кровяным давлением в нём, а также морфологическим недоразвитием. В процессе онтогенеза клубочковая филтрация постепенно повышается [160; 162]. Ещё менее эффективны в период новорождённости канальцевые процессы. По данным микропункционных исследований у молодых крысят общая величина реабсорбции значительно ниже по сравнению со взрослыми [92; 173]. По мере роста животного увеличивается филтрационная нагрузка нефрона и возрастает реабсорбция различных электролитов. Обнаружена тесная корреляция между длиной нефрона, увеличением активности ферментативных систем и величиной реабсорбции. Реабсорбционная способность стенки проксимального канальца у 20-дневных крысят ещё очень низкая, в то время как у 30-дневных она уже подобна взрослым [29; 173].

Литературные данные о возрастных особенностях почек человека свидетельствуют о недостаточной эффективности и инертности функционирования почек у детей в раннем онтогенезе [148;169]. В результате этого гомеостаз новорождённых может сохраняться только в строго физиологических условиях. Любое отклонение от хорошо сбалансированного состояния окружающей среды, такое как голодание, деградация, приём избыточного количества воды или солей, гипоксия, перегревание и другие несут опасность серьёзных изменений водно-солевого состава крови. При этом нарушение удерживается продолжительное время, нередко приводя к гибели организма [32; 36]. Большинство работ, посвящённых проблемам становления и развития механизмов регуляции функции почек и водно-солевого обмена у новорождённых, единодушно признается, что у ребёнка в раннем онтогенезе почка отличается морфологической и функциональной незрелостью. Функции почек у

новорождённых не только количественно, но и качественно отличаются от таковых у детей старшего возраста [103;104; 208].

Поддержание гомеостаза в организме в период внутриутробного существования, главным образом, определяется функцией почек, хотя незначительные изменения кислотно-щелочного, водного или электролитного баланса могут кратковременно регулироваться лёгкими и процессами абсорбции и резорбции в желудочно-кишечном тракте [12; 24; 2204; 214]. Тем не менее, без адекватной потребности организма, регулируемой почечной деятельностью невозможно обеспечить в течение длительного времени поддержание изогидрии, изоионии, и изотонии жидкостей организма. Поскольку объём и состав водных секторов в онтогенезе изменяются в зависимости от роста и развития организма, функция почки, с точки зрения регулятора гомеостаза, должна сопоставляться с соответствующей фазой индивидуального развития [132; 213].

Созревание почечной функции начинается уже внутриутробно, хотя в этот период ещё нет существенной потребности в экскреции. Регуляция гомеостаза у плода осуществляется в основном через плаценту матери. Выделяемая в амниотическую жидкость примординальная моча обменивается с материнским внеклеточным пространством. Поэтому дети с недоразвитыми почками рождаются клинически здоровыми [45; 148]. Однако уже через несколько часов после рождения почки должны выполнять свою функцию. Если этого не произойдёт или произойдёт в недостаточной мере, то разовьются тяжёлые метаболические нарушения, приводящие к уремии и смерти. Парциальные функции почек развиваются гетерохронно в тесной связи с их морфологическим созреванием [162; 173; 17].

Закладка почки, пронефроса происходит на третьей неделе развития зародыша. Но образовавшиеся примитивные нефроны быстро исчезают, не проявляя заметной деятельности. На 7-8 неделях развития зародыша начинают формироваться нефроны метанефроса. Вначале они расположены в

юкстамедуллярной зоне, а после 22 недели их образование идет по направлению к капсуле. В связи с этим, в каждой фазе почечного органогенеза, вплоть до окончания процесса формирования нефронов (32-34 неделя эмбрионального развития), в юкстамедуллярной области больше зрелых нефронов, чем в корковой. Почечную лоханку можно обнаружить приблизительно на 10 неделе развития зародыша. Количество нефронов увеличивается только до 36 недели беременности, после чего приблизительно до 12 – летнего возраста происходит в основном процесс их созревания [140], а по данным Ю. Е. Вельтищева, Ю. А. Тылькиджи (1984)[32], внутриутробное развитие почек заканчивается уже на 3 месяце гестации. При этом образование новых клубочков прекращается к моменту рождения, когда масса тела плода становится 2000-2500 граммов. В постнатальный период рост почек происходит, в основном, за счёт увеличения числа канальцев [140]. Период ранней адаптации характеризуется низкими по сравнению с более старшим возрастом показателями кровотока, скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции, а также несовершенством осморегулирующей функции [30; 140].

Канальцевые структуры у новорожденных довольно незрелы, петли Генле укорочены. Недоразвитость прямых сосудов замедляет функционально важный процесс противотока в канальцах [44; 148]. Учеными высказывались сомнения по поводу пониженной активности канальцевого аппарата почек новорожденных [148; 160], в то время как неодновременность созревания клубочков и канальцев остается бесспорным фактом [200; 214].

Процесс образования мочи можно обнаружить с 3-го месяца внутриутробного развития. Количество мочи постоянно растет до рождения ребёнка. Клиренс инулина и клиренс эндогенного креатинина в пересчете на вес или поверхность тела у новорожденных ниже, чем у взрослых [208;214]. Скорость клубочковой фильтрации после рождения человека относительно меньше внеклеточного объема или веса почки. Так, клиренс инулина с

первого дня по четвертый день жизни достигает $1/5$, между 5 и 7 днями – максимум $1/3$ уровня взрослых. Дальнейшее развитие клубочковой фильтрации продолжается около года и заканчивается к 1,5 годам [96; 148]. После 34 недель беременности фильтрация в клубочках быстро возрастает [148]. Клиренс инулина и парааминогипшуровой кислоты (ПАГ) повышается между 28 и 35 неделями зародышевого развития, а затем почти не изменяется до конца беременности [131; 197]. Послеродовое созревание нефрона у зрелых и незрелых новорожденных протекает примерно одинаково: коэффициенты клиренса быстро возрастают и удваиваются в течение первых 14 дней постнатального развития [180; 182]. В. Arant (1978) обнаружил более тесную связь между созреванием почки и сроком зачатия (постконцептуальный возраст). По их мнению, у незрелых детей функциональное развитие почки после родов соответствует приблизительно внутриутробному созреванию органа, влияние экзогенной нагрузки считается второстепенным [182; 186]. В целом функция канальцев оказывается менее зрелой по сравнению с клубочковой функцией. У новорожденных и грудных детей порог реабсорбции для многих веществ (глюкоза, аминокислоты) снижен. Поэтому при их поступлении в организм в избытке может развиваться осмотический диурез с потерей воды и электролитов - ещё одна причина повышенной гидролабильности ребенка в первые годы жизни [197; 180]. К концу беременности почки у плода достаточно развиты, они могут реагировать на осмодиуретики [197; 182].

У 99 % здоровых новорожденных моча может не выделяться в течение первых 24 часов, а у 93% – в течение первых 48 часов жизни. Максимальная величина осмолярности мочи у новорожденного невелика и составляет всего 600-700 мосм/кг. Этот показатель является отражением того, что лишь небольшое количество поступающего с пищей белка метаболизируется и выделяется в виде мочевины [110].

Через 48 часов после рождения моча в норме выделяется в количестве 3-4 мл/кг/час. Хотя относительная способность почек новорожденного к

разведению мочи качественно та же, что и у взрослого: после водной нагрузки моча выделяется в значительно меньшем количестве, чем в более старший возрастной период. Это обуславливает уязвимость новорожденного при внезапном увеличении потерь жидкости [110; 154; 187].

Способность почек к разведению, а ещё больше к концентрированию, в раннем возрасте снижена. В этом можно убедиться, если сравнивать крайние значения осмотической концентрации мочи у новорожденных и взрослых: взрослые – 50-1500 мосм/л, новорожденные – 50-700 мосм/л [110].

Результаты исследования осмотической концентрации мочи, взятой натощак при нормальном режиме питания, показывают, что электропроводность мочи, взятая в качестве критерия выделения электролитов, тесно соотносится с осмолярностью мочи, которая возрастает до 4-летнего возраста, но более всего в первый год жизни [110].

Причинами низкой концентрационной способности незрелой почки являются неадекватная канальцевая реабсорбция воды (по отношению к содержанию мочи и электролитов в сосочках почечной паренхимы), неадекватная осмотическая загрузка (сниженное количество мочеобразующих субстанций по отношению к положительному балансу азота и электролитов в костях растущего организма), повышенная проницаемость эпителия собирательных трубок [103; 105].

Большое содержание белка в питании грудных детей обуславливает сравнительно высокую концентрацию мочи. К этому же приводит кормление питательными смесями, богатыми электролитами. Короткие петли Генле и низкая чувствительность клеток нефрона к АДГ ограничивают реабсорбцию жидкости. Низкая осморегулирующая способность незрелой почки связана с тем, что она не в состоянии выделять в сравнительно небольшом объёме мочи большое количество солей [103].

Способность почки к выведению водной нагрузки у новорожденных ограничена. Правда, уже к 4 неделе она достигает уровня зрелого органа в период эмбрионального развития, когда образуется гипотоничная моча.

Низкая экскреция электролитов, вероятно, играет роль в поддержании водно-солевого баланса. Однако после рождения, когда потребляется большое количество свободной воды, такое соотношение выделения жидкости и ионов может привести к гипотонической гипернатриемии [54; 148].

Клиренс электролитов зависит от срока внутриутробной жизни и в период созревания почки определяется экзогенной нагрузкой [176, 270]. В связи с недостаточной электролито-выделительной функцией почек повышенное содержание соли в пище новорожденных грудных детей приводит к гипотоническому расширению внеклеточного пространства (гипернатриемический отёк и клеточная дегидратация). Таким образом, кормление неразбавленными молочными смесями может привести к гипернатриемии [76; 104].

Младенцы, рожденные на 29-35 неделях беременности значительно лучше экскретируют солевую нагрузку, чем зрелые новорожденные, приспособляемость которых составляет только 10-20% от нормы 8-14 летних детей. Причиной такого парадоксального отношения является перевес массы почечного клубочка над канальцевой системой. У незрелых новорожденных богатая солями пища значительно медленнее приводит к образованию отёков [54;148].

Экскреция соды, щелочей, хлоридов и бикарбонатов увеличивается от преддиуретической фазы к диуретической и снижается от диуретической к постдиуретической фазе. Хлориды являются анионами, сопровождающими экскрецию бикарбонатов во все три стадии. Экскреция бикарбонатов является независимой от экскреции щелочей. Увеличение реабсорбции бикарбонатов в почечных канальцах в 1-ю неделю жизни может быть связано с уменьшением экстрацеллюлярного объёма [18; 65].

Почечную функцию можно использовать в качестве параметра зрелости организма. Клиренс креатинина положительно соотнесен со сроком беременности, а экскреция натрия - отрицательно. Реабсорбция воды и

натрия в проксимальном канальце в период пре- и неонатального развития оказывается сравнительно постоянной. Канальцевая реабсорбция жидкости возрастает параллельно повышению клубочковой фильтрации [18; 183].

Отличительной особенностью неонатального периода является также задержка натрия в организме, что связано с низким кортико-капиллярным градиентом натрия и низкой концентрацией его во внеклеточной жидкости. Значительно хуже экскретируются другие ионы: калий, кальций, магний. Кроме того, отмечается более низкая кислотность мочи, обеспечиваемая к тому же за счет ионов водорода, а не аммония [54; 76].

Способность почек к выведению кислот зависит от зрелости плода, периода постнатального развития, состава и количества пищи. Зрелый новорожденный, питающийся материнским молоком, выделяет в конце первой недели жизни около 0,71 мэкв/кг водородных ионов, а новорожденный, питающийся коровьим молоком – 1,73 мэкв/кг. Однако, количество экскретируемых кислот в раннем онтогенезе ещё значительно меньше, чем у взрослых, как в норме, так и при повышенном питании. Ацидогенез в канальце созревает примерно в течение 4 недель после рождения [173]. R. L. Chevalier (1996) отмечает, что почечные функции у новорожденных, характеризующиеся сниженной способностью к концентрированию и ацидификации, впоследствии могут способствовать развитию обструктивной уропатии, а также нефрокальциноза [140, 167; 168].

Работы последних лет позволяют лучше представить физиологические изменения функций почек у новорожденных с малой массой тела. Характерной особенностью новорожденных этой группы является склонность к развитию метаболического ацидоза, так как функции почек находятся в прямой зависимости от степени зрелости новорожденного [140; 160]. Почки новорожденных с малой массой тела незрелые. Это подтверждается низким уровнем гломерулярной фильтрации, тубулярной функции, включающей транспорт аминокислот, бикарбонатов, глюкозы.

Клиренс эндогенного креатинина находится у этих детей в прямой коррекции с гестационным возрастом [140;173].

Вышеизложенное показывает, что почки здорового новорожденного ребёнка, даже недоношенного, способна поддерживать гомеостаз при обеспечении физиологических условий существования. Однако, дети, развивающиеся внутриутробно в неблагоприятных условиях, труднее переносят воздействие родового акта и составляют большую часть группы «экстрастрессовых детей». У них легко развиваются тяжёлые формы нарушения мозгового кровообращения, гипогликемические состояния, возникают ацидотические сдвиги, отёчный синдром, требующие проведения неотложных мероприятий. В связи с этим, понимание состояния гомеостатической функции почек у детей данной группы приобретает особое значение.

Гипоксия плода и новорожденного занимает первое место в структуре перинатальной патологии. Она приводит к напряжению компенсаторных реакций, изменению обменных процессов плода. Это проявляется нарушением процессов адаптации к внеутробной жизни [129; 146; 177].

Наиболее частой причиной гипоксии плода являются ОПГ – гестозы, пиелонефрит беременных, при которых в организме ребенка обнаруживаются патологические изменения центральной нервной системы и паренхиматозных органов, прежде всего почек [2 ;171; 34; 43; 140; 145]. По данным ВОЗ, гестозы являются основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости. Частота их колеблется от 2,3 до 16, 6 % [43], и за последние 10 лет не имеет тенденции к снижению [43; 121; 18; 166]. Возросла роль сочетанных гестозов, составляющих в настоящее время около 70 %. У каждого пятого ребенка, родившегося у матери с гестозом, имеются нарушения физического и психоэмоционального развития, значительно возрастает заболеваемость в младенческом и раннем детском возрасте [2; 171; 43; 165]. Довольно значительной (до 3%) бывает перинатальная смертность при воспалительных заболеваниях мочевой системы у

беременных. Нарушения обменных процессов организма матери при этом неблагоприятно, нежелательно действуют на плод [98; 100]. Это состояние усугубляется имеющими место при этом нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, формированием плацентарной недостаточности [98, 206]. Патологические изменения в плаценте, организме матери не могут не отразиться на состоянии плода и новорожденного [180; 195]. У новорожденных от матерей с нефропатией беременных выявляются клинические особенности: масса тела при рождении у новорожденных зависит от степени тяжести и длительности течения нефропатий беременных [214]. Так, по данным некоторых авторов [43; 180] у детей от матерей с гестозом, наряду с хронической гипоксией (55%), задержкой развития плода (56%), недоношенностью (30%) в 11,5-27,2% наблюдаются церебральные поражения, развитие дисадаптационного синдрома, последствия которых прослеживаются в дальнейшем. Перинатальная смертность при гестозах колеблется от 10,0 до 30,0%, а заболеваемость от 46,3 до 78,0% [5]. Основным нарушением функционального состояния почек в неонатальном периоде является развитие острой почечной недостаточности или по новой терминологии, острого поражения почек [21; 30, 173]. Оно может возникать под действием таких неблагоприятных факторов, как гипоксия, инфекционная патология [158;197], а также в результате изменений, возникающих вследствие лечения таких патологических состояний, как синдром дыхательных расстройств, аспирационный синдром, функционирующий артериальный проток [26; 119].

В генезе поражения почек у новорожденных основную роль играет гипоксия в результате перинатальной асфиксии, СДР, гиповолемии, сердечной недостаточности [158]. Известно, что у новорождённых, перенёсших гипоксию в ante- и перинатальном периоде, легко возникают гемодинамические и метаболические сдвиги в организме, что усугубляется морфофункциональной незрелостью всех систем организма, в том числе и

почек, развивается почечная недостаточность – острое поражение почек [12; 64; 96; 138; 115].

В последние годы отмечается существенный рост случаев атипичного течения традиционных для периода новорождённости состояний, характеризующихся ранним проявлением и быстрым прогрессированием симптомов острой почечной недостаточности, отягощающих прогноз и определяющих высокую летальность [58; 116; 159; 212].

Частота возникновения ОПН в 2 раза превышает официальную статистику [33; 146; 138; 159].

Среди новорождённых отделения реанимации и интенсивной терапии острая почечная недостаточность при перинатальном поражении центральной нервной системы наблюдается в 18,5% случаев [12; 11; 13]. Из выживших новорождённых в течение последующих 3-х лет 86,7% детей страдали нефропатиями. У недоношенных новорождённых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями отмечаются субклинические нарушения функций почек, снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции сохраняется дольше, чем инфекционный очаг [12; 207; 215; 179].

Статистических данных о частоте почечных заболеваний у новорождённых детей практически нет. Имеются лишь отдельные сообщения о возросшей частоте заболеваний почек у новорождённых. По данным Е. А. Вашева и соавт. (1989) из 6000 новорождённых, находившихся в ОПН у 42 (0,7%) выявлена патология почек и мочевыводящих путей. Среди них превалировала врождённая патология почек и мочевыводящих путей [139].

Диагностика нарушений функций почек у новорождённых детей представляет определённые трудности, обусловленные особенностями неонатального периода и дисадаптационными процессами [12; 64; 144; 178].

Одной из основных причин нарушений функции почек у новорождённых являются ОПГ-гестозы и хронический пиелонефрит у матери [2; 56; 188; 3].

В последние годы отмечается значительное увеличение частоты заболеваний почек у беременных, особенно пиелонефритов, составляющих 75-78% от всей патологии почек. Перинатальная заболеваемость и смертность при гестозе достигают 50,7% и 67%, а неврологические осложнения у новорожденных составляют 15% [22; 23; 181; 192].

Одним из самых неблагоприятных осложнений гестозов остается плацентарная недостаточность. Частота плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода при гестозах составляет 40-50% [23; 192]. Наряду с хронической гипоксией [55%], задержкой развития плода (56%), недоношенностью (30%) в 11,5-27,2 % наблюдений, в зависимости от тяжести гестоза, диагностируются церебральные поражения, последствия которых прослеживаются в дальнейшем [125; 190].

Плацентарная недостаточность при гестозах в сочетании с экстрагенитальной патологией (ожирение, гипертоническая болезнь) в фазе суб- и декомпенсации обуславливает нарушение фетоплацентарного гомеостаза, следствием чего является гипоксия, задержка роста плода и его внутриутробное инфицирование, и поражение почек плода [56; 96; 102; 114; 146].

При беременности, осложненной гестозом, реализация адаптивных механизмов на тканевом и клеточном уровнях осуществляется за счет уменьшения толщины плацентарного барьера, возрастания под- и интратрофобластически расположенных капилляров, мобилизации генома трофобластических клеток [96; 146].

Различные клинически выраженные нарушения в адаптации в раннем неонатальном периоде у новорожденных от матерей с гестозом, высокая заболеваемость, отставание в физическом развитии свидетельствуют о нарушении компенсаторно-приспособительных механизмов их организма [111; 112; 113].

Большинство авторов при изучении тканей плода и плаценты от матерей перенесших гестоз, находят значительный полиморфизм – от гипоксических

изменений до наличия воспалительных процессов с исходом в плацентарную недостаточность, внутриутробную инфекцию плода [88]. Внутриутробная инфекция плода встречается у 13-72,9% всех родившихся детей, особенно часто у рожденных от матерей с пиелонефритом, гестозами [96; 111].

Анализ литературы свидетельствует о наличии при гестозе полиорганной и полисистемной недостаточности, в том числе и фетоплацентарной, которая сопровождается развитием эндотоксикоза у матери и плода [101; 96].

В литературе существует мнение, что длительное патологическое воздействие во внутриутробном периоде способствует более раннему созреванию гомеостатических функций почек плода [20].

Однако преждевременное созревание и повышенное расходование собственных энергоресурсов приводят к снижению адаптивных возможностей плода и новорожденного [20]. Анализ клинико-лабораторных показателей у новорожденных от матерей с нефропатией позволил С. А. Нестерову [1987] обнаружить у этих детей синдром нарушенной адаптации.

При позднем токсикозе беременности происходят изменения показателей мочеобразования, связанные с уменьшением доставки канальцевой жидкости в разводящий сегмент нефрона при сохранении канальцево – канальцевого баланса. Ведущую роль при этом играет изменение функции клубочкового аппарата почки. Кроме того, при позднем токсикозе беременных отмечается неадекватность почечной регуляции сдвигов кислотно-основного гомеостаза. Снижение выведения кислых продуктов почками наряду с увеличенной их выработкой может быть одной из причин развития метаболического ацидоза, свойственного этому осложнению беременности [15;128].

Мочевыделительная функция плода и новорожденного при гестозе беременности снижена. У плода в конце его внутриутробного развития почки обладают способностью осуществлять процессы фильтрации и реабсорбции. Однако величины скорости клубочковой фильтрации и канальцевой

реабсорбции ниже по сравнению с таковыми у детей 3-х летнего возраста и взрослых соответственно на 21,50 и 10,89% [31; 65].

У плодов женщин, страдающих нефропатиями, достоверно увеличены средние показатели скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Снижение скорости одночасовой продукции мочи у плода при этом – результат активации, главным образом, процессов канальцевой реабсорбции [123; 65].

У новорожденных от матерей с пиелонефритом и гестозами отмечается более высокий диурез, тенденция к более высокой экскреции фосфора, аминокислот, аммиака, выраженные ацидотические сдвиги в крови. Почти все показатели к 5-7 дню жизни стабилизировались на уровне контрольной группы. И только экскреция аммиака оставалась повышенной, а экскреция титруемых кислот сниженной [127]. Более выраженные отклонения выявлены у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом с нарушенными функциями почек. Значительные отклонения в экскреции изучаемых метаболитов указывают на несовершенные механизмы адаптации у детей данной группы. У тяжелых новорожденных, находящихся на парентеральном питании, отмечается гипероксалурия, являющаяся фактором риска развития у них нефрокальциноза [127; 62].

В эксперименте доказано, что при гестозе, внутрисосудистом гемолизе эритроцитов и освобождении большого количества тромбопластических субстанций развивается генерализованный декомпенсированный тромбиногенез, который распространяется через плацентарный барьер, повреждает его и вызывает в почках плода изменения, аналогичные таковым у матери [113].

При гестозах беременных диурез плода достоверно уменьшается, даже в тех случаях, когда, судя по современным методам ультразвукового исследования, нет признаков его отставания в развитии, а при тяжелых гестозах это уменьшение выражено резко: $8,55 \pm 0,45$ мл/час при норме $20,5 \pm 0,28$ мл/час [65; 123]. Диурез плода уменьшается при отставании его в

развитии, вызванном плацентарной недостаточностью [Bissinger R.L., 1995]. Если при пиелонефрите наряду с дистрофическими процессами обнаруживаются явления воспаления, то при гестозах чаще наблюдаются разнообразные сосудистые изменения. Т. А. Романова (1989) в своих исследованиях получила данные о значительной степени влияния урогенитальной инфекции матери на инфицирование плода и новорожденного [111]. Э. М. Дегтярева и соавт. (1983) показали, что при наличии у беременных активного пиелонефрита у новорожденных выявляется высокая частота не только почечных, но и внепочечных заболеваний.

У детей с перинатальной патологией гипоксического генеза параллельно с изменениями в головном мозге развивается гипоксическая нефропатия, характеризующаяся вазодистонией, эхонегативными и эхопозитивными включениями [98; 111]. А. Г. Антонов с соавт. (1997), оценив состояние почек у недоношенных новорожденных при инфекционно – воспалительных заболеваниях, отмечают субклинически протекающие нарушения функций почек, выраженность которых коррелирует с тяжестью основного заболевания. Снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции сохраняется дольше, чем инфекционный очаг, что требует наблюдения за состоянием функций почек при диспансеризации [11].

Л. В. Никитина с соавт. (1982) отмечают существенные сдвиги в величине диуреза и показателей фильтрационной функции почек у детей с тяжелыми формами гемолитической болезни новорожденных, которые необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Нарушения функций почек у недоношенных новорожденных, гломерулярной фильтрации и фракционной экскреции натрия отмечают N. Elciogiu и соавторы (1995). Влияние патологии беременных на функциональное состояние почек новорожденных проявляется изменением всех её гомеостатических функций. Так, по данным S. I. Schaffer, V. M. Meade (1989), у новорожденных с крайне низкой массой тела при рождении

существует система регуляции баланса натрия путем изменения уровня его экскреции с мочой.

Значение макро- и микроэлементов для организма человека определяется их участием во многих биологических процессах. В литературе имеются данные о том, что под влиянием гипоксии у новорожденных существенно нарушаются разнообразные метаболические процессы, в том числе и метаболизм макро- и микроэлементов [153; 208; 210]. Содержание макро- и микроэлементов может быть использовано в качестве объективного критерия оценки компенсаторно-приспособительных процессов новорожденных [156]. По данным Г. Б. Зуевой (1985), у условно здоровых недоношенных детей, рожденных между 33-й и 37-й неделями беременности, имеется ряд особенностей водно-солевого гомеостаза, по сравнению с таковыми у доношенных детей: более высокая величина диуреза в первые дни жизни с выделением осмотически свободной воды и большого количества натрия на фоне возрастания концентрации этого электролита в плазме крови.

Основным катионом внутриклеточной жидкости является калий. Изменение содержания калия в плазме крови достоверно отражает сдвиги его концентрации как в межклеточной жидкости, так и в тканях [136; 153]. Использование клеток крови (эритроциты, лейкоциты) для оценки внутриклеточного содержания калия имеет ряд преимуществ. Поступивший в организм калий распределяется среди тканей организма в течение 24-30 часов, поступление калия в эритроциты происходит непосредственно через плазматическую мембрану. Выводят калий главным образом почки, экскреция калия через желудочно-кишечный тракт не превышает 10% [153]. Экскреция калия является результатом сочетания процессов фильтрации, реабсорбции и секреции. При патологии большое значение имеют внепочечные пути выделения калия. В условиях гиперкалиемии в извитых канальцах подавляется реабсорбция калия. В процесс реабсорбции калия вовлечена $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ – транспортная система [174; 211]. Этот транспортный

путь подавляют диуретики. Особенность этого транспорта заключается в том, что вначале происходит экскреция Na и Cl, после чего ионы калия подвергаются реабсорбции. Экскреция калия с мочой во многом определена кислотно-щелочным состоянием. В условиях ацидоза, как правило, развивается гиперкалиемия, а при алкалозе – гипокалиемия [211]. В то же время, экспериментальные данные M. Detemple et al. (1991) на крысах показали, что в условиях дефицита калия, изменения функций почек не могут служить причиной возникающего в этих условиях алкалоза, в генезе которого, очевидно, большую роль играют экстраренальные механизмы, в частности, перемещение протонов между вне- и внутриклеточными пространствами. A. Sychowu et al. (1990), исследуя электролитный обмен у недоношенных с асфиксией, отметили быстро возрастающую гиперкалиемию, которая, по-видимому, связана с функциональным состоянием почек у этих детей. S. I. Schaffer и Meade (1989) пришли к выводу, что у новорождённых детей с крайне низкой массой тела при рождении существует система регуляции баланса натрия путём изменения уровня его экскреции с мочой. У новорождённых первой недели жизни от матерей с ОПГ - гестозами отмечались нормальные показатели липидного обмена, сахара, мочевины, креатинина. А от матерей с хроническим пиелонефритом и нарушенными функциями почек отмечалось значительное повышение креатинина, сахара, общих липидов, холестерина, НЭЖК и снижение содержания фосфолипидов - необходимого компонента мембран и субклинических структур, обеспечивающего адаптационные возможности самой клетки [205].

Метаболический профиль мочи новорождённых и недоношенных зависит от вскармливания и патологии неонатального периода [76]. У детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании, выявлены особенности функционального состояния почек: замедленное выведение натрия, мочевины, воды и низкая концентрационная способность.

Ф. С. Уаго с соавторами (1990) установили положительную корреляцию между абсорбцией кальция в кишечнике с уровнем метаболитов витамина Д в крови. При этом связи метаболитов витамина Д и балансом магния и фосфора у новорожденных не выявлено.

В раннем неонатальном периоде выведение фуросемида и ионов существенно меньше, чем в старшем возрасте, позднее наступает максимум диуретической и натрийуретической реакций [19].

«Исход беременности у женщин с заболеваниями почек значительно хуже, чем в контрольной группе», - отмечают I. L. Holley с соавт. (1996). Специфично, что гибель плодов больше у женщин с заболеваниями почек, проявляющихся протеинурией и дисфункциями почек [33]. Этот высокий риск предусматривает необходимость рекомендовать время возможной беременности женщинам с заболеваниями почек. Преэклампсия и эклампсия беременных являются серьёзным осложнением беременности, приводящим не только к материнской, но и перинатальной смертности [95; 129; 146].

За последние годы возросло количество новорожденных детей с врожденными обструктивными уропатиями. С возрастом, на фоне нарушения уродинамики, нарастают явления нефросклероза. Поэтому ранняя коррекция предотвращает прогрессирование врождённых тканевых изменений и манифестацию пиелонефрита [31; 52; 129; 146].

ОПГ - гестозы и хронический пиелонефрит у матери довольно часто являются причиной развития аномалий органов мочевыделительной системы [56].

Дисгенезия канальцев почек довольно редкая аномалия, которая не выявляется при аутопсии и подтверждается гистохимическими исследованиями [6; 82]. Одним из основных проявлений нефропатии неонатального периода является отёчный синдром [82]. Г. Д. Першина и Н. П. Брашнина (1993) считают, что отёчный синдром у новорождённых это напряжение и пролонгирование периода адаптации с развитием определённых компенсаторных нейрогуморальных реакций, одним из

компонентов которых являются метаболические расстройства и гиперальдостеронизм. Формирование отёчного синдрома происходит внутриутробно под влиянием неблагоприятных факторов: в 81% случаев это токсикозы беременности, в 33% инфекционно-аллергические заболевания матери, в 36% угрожающие выкидыши и другая патология матери [64; 100; 201]. З. М. Марченко и соавт. (1976), исследуя отёчный синдром у недоношенных, пришли к выводу, что в его патогенезе имеют место снижение уровня глюкокортикоидной функции коры надпочечников, нарушение метаболизма соединительной ткани, выраженные ацидотические сдвиги в крови, изменения электролитного баланса.

Отёчный синдром у новорождённых встречается в 4-28% случаев у детей от матерей с пороками сердца, осложнёнными лёгочной гипертензией [201; 205], а также от матерей с нефропатиями [56; 96]. Проблема нефропатий неонатального периода довольно сложная. Частота её составляет 34,2% среди больных новорождённых. Структура представлена следующим образом: инфекция мочевой системы - 37,3%, гипоксическая нефропатия - 32%, метаболическая нефропатия - 4%, инфаркты почек - 3,5% [205].

Итак, проблема функционального состояния почек у здоровых и новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами является актуальной и малоизученной. Остаются недостаточно освещёнными патогенетические механизмы нарушений функций почек у новорожденных в зависимости от гестационного возраста и пренатальной отягощённости.

I.2. СТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННИЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Учитывая особенности становления функций почек в ранний неонатальный период у новорожденных, нами оценены основные гомеостатические функции у здоровых новорожденных в 1 и 6 сутки жизни (табл.I.2.1). Как видно из таблицы I.2.1, у доношенных новорожденных в первые сутки жизни отмечался низкий уровень клубочковой фильтрации (в среднем $63,9 \pm 4,1$ мл/мин/м²) и достоверно повышался к 6 дню жизни ($P < 0,01$). Эти показатели у недоношенных детей не отличались от таковых у доношенных в 1 сутки ($P_1 > 0,05$), а на 6 сутки разница была достоверной ($P_2 < 0,01$).

Относительная реабсорбция воды в 1 сутки жизни у доношенных составила $98,3 \pm 0,1\%$, у недоношенных – $97,5 \pm 0,1\%$ в среднем, что имело статистически достоверную разницу ($P_1 < 0,001$). На 6 сутки жизни у доношенных и недоношенных новорождённых относительная реабсорбция воды значительно повысилась и имела выраженную статистически достоверную разницу ($P_2 < 0,001$).

Наименьшие показатели клиренса осмотически активных веществ выявлены в 1 сутки у недоношенных ($0,103 \pm 0,005$ мл/мин в среднем), что статистически достоверно отличалось от таковых у доношенных новорождённых ($P_1 < 0,001$). Эта же разница сохраняется и в показателях клиренса осмотически активных веществ на 6 сутки жизни как у доношенных ($P < 0,001$), так и у недоношенных ($P_2 < 0,001$).

Таблица I.2.1.

Парциальные функции почек у здоровых новорожденных в ранний неонатальный период ($M \pm m$)

№	Показатели	Доношенные		Недоношенные			
		1 сутки	6 сутки	1 сутки	P ₁	6 сутки	P ₂
1	Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин/м ²	63,9±4,1	109,5±9,0**	59,2±3,0	>0,05	62,7±3,3	<0,01
2	Относительная реабсорбция воды, %	98,3±0,1	98,8±0,1**	97,5±0,1	<0,001	97,7±0,1	<0,001
3	Клиренс осмотически активных веществ, мл/мин	0,155±0,003	0,189±0,005***	0,103±0,005	<0,001	0,131±0,004**	<0,001
4	Клиренс калия, мл/мин	0,362±0,014	0,231±0,009***	0,458±0,015	<0,01	0,389±0,024*	<0,001
5	Экскретируемая фракция калия, %	4,84±0,49	2,14±0,15**	9,01±0,52	<0,001	7,02±0,39**	<0,001
6	Клиренс натрия, мл/мин	0,013±0,001	0,019±0,0004***	0,014±0,0005	>0,05	0,015±0,0003	<0,001
7	Экскретируемая фракция натрия, %	0,171±0,015	0,179±0,014	0,272±0,017	<0,01	0,010±0,010	<0,01

Примечание: * - достоверность различий показателей у новорожденных в 1 и 6 сутки жизни (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). P₁ – достоверность различий показателей у доношенных и недоношенных в 1 сутки и P₂ – 6 сутки.

При этом клиренс калия у доношенных снизился в среднем от $0,362 \pm 0,014$ мл/мин в 1 сутки до $0,231 \pm 0,009$ мл/мин на 6 сутки, в то время как у недоношенных клиренс калия в 1 сутки статистически отличался от таковых у доношенных ($P_1 < 0,05$). На 6 сутки у недоношенных клиренс калия был больше, чем на 6 сутки у доношенных ($P_2 < 0,001$) и меньше, чем в 1 сутки у новорождённых с малым сроком гестации ($P < 0,05$).

Эта же тенденция отмечалась и в изменениях экскретируемой фракции калия: у доношенных показатели на 6 сутки были статистически достоверно меньше, чем в 1 сутки (в среднем $2,14 \pm 0,15$ %). Более выраженная разница отмечалась в изменениях показателей у недоношенных в 1 сутки и на 6 сутки в сравнении с таковыми у доношенных ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$).

Противоположная направленность отмечается в изменениях показателей клиренса натрия. У доношенных новорождённых в 1 сутки клиренс натрия составил в среднем $0,013 \pm 0,0001$ мл/мин, что было статистически достоверно меньше, чем на 6 сутки ($P < 0,001$). У недоношенных в 1 сутки клиренс натрия отличался от таковых у доношенных ($P > 0,05$), в то время как на 6 сутки клиренс натрия увеличился до $0,015 \pm 0,0003$ мл/мин в среднем у недоношенных, что было достоверно меньше, чем клиренс натрия в тот же день у доношенных новорождённых ($P_2 < 0,001$).

Аналогичная направленность изменений прослеживалась и с экскретируемой фракцией натрия. Отмечалось повышение экскретируемой фракции натрия от $0,171 \pm 0,015$ % в 1 сутки до $0,179 \pm 0,014$ % в среднем на 6 сутки у доношенных и от $0,272 \pm 0,017$ % в 1 сутки до $0,4 \pm 0,010$ % в среднем на 6 сутки у детей, рождённых раньше срока. Изменения носили статистически достоверный характер ($P < 0,01$) лишь у недоношенных.

Более низкие показатели клиренса натрия и высокие показатели экскретируемой фракции натрия у «условно здоровых» детей, рождённых раньше срока, по-видимому, лежат в основе развития у них отечного синдрома в ранний неонатальный период. Это совпадает с данными

литературы: у 14 % условно здоровых недоношенных отмечается отечный синдром [125].

Значительные различия выявлены нами при оценке аммониио – ацидогенетической функции почек. Так, экскреция аммиака у здоровых доношенных новорожденных составила в среднем $12,6 \pm 0,24$ ммоль/сутки в 1 сутки и статистически достоверно ($P < 0,01$) уменьшилась на 6 сутки (рис. I.2.1). У условно здоровых недоношенных на 6 сутки экскреция аммиака (в среднем $6,9 \pm 0,26$ ммоль/сут) статистически достоверно отличалась от таковых у доношенных ($P_1 < 0,001$) и недоношенных в 1 сутки жизни ($P < 0,001$), составившая в среднем $15,2 \pm 0,5$ ммоль/сут. Показатели экскреции титруемых кислот были значительно меньше: в 1 сутки у здоровых новорожденных, родившихся в срок в среднем составили $2,8 \pm 0,16$ ммоль/сут., на 6 сутки – $4,3 \pm 0,19$ ммоль/сутки ($P < 0,001$).

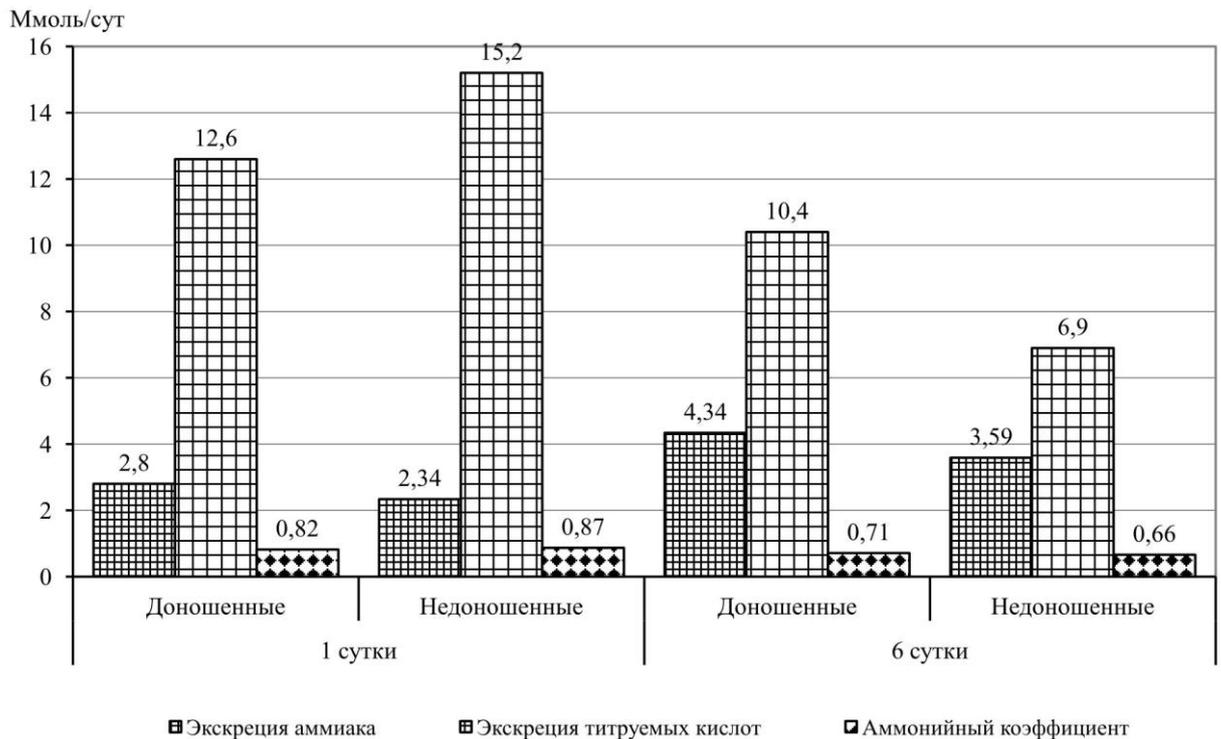


Рис. I.2.1. Функция аммониио-ацидогенеза у здоровых новорожденных в ранний неонатальный период

У новорожденных, родившихся раньше срока, в 1 сутки экскреция титруемых кислот достигла в среднем лишь $2,3 \pm 0,11$ ммоль/сут., что статистически отличалось ($P_1 < 0,05$) от таковых у доношенных. Эта разница отмечается и в показателях экскреции титруемых кислот на 6 сутки - у недоношенных в среднем $3,6 \pm 0,19$ ммоль/сутки по сравнению с показателями у доношенных ($P_1 < 0,05$).

Аммонийный коэффициент у детей, родившихся в срок, в 1 сутки жизни составил в среднем $0,82 \pm 0,005$, а на 6 сутки снизился в среднем до $0,71 \pm 0,012$ ($P < 0,001$). Более высокие показатели аммонийного коэффициента, со статистической достоверностью ($P_1 < 0,001$) выявлены у недоношенных в I ($0,86 \pm 0,009$) и VI ($0,72 \pm 0,011$) сутки жизни. То есть функция аммонииогенеза как у доношенных, так и у недоношенных осуществляется в основном за счет активного выведения H^{\oplus} - ионов в виде аммиака, нежели титруемых кислот. У доношенных новорожденных эта функция более совершенна, чем у детей, родившихся раньше срока.

При скрининг-исследованиях здоровых новорожденных у 140 (89,7%) детей выявлена положительная проба на липидурию (++) и способность мочи к кальцифилаксии (++) , сочетающаяся с достаточно выраженной антикристаллообразующей способностью мочи: к оксалатам – $0,540 \pm 0,007$; фосфатам – $0,6 \pm 0,011$ и трипельфосфатам (++) (табл. I.2.2).

Таблица I.2.2.

Результаты скрининг-исследований мочи на обменные нарушения у новорожденных ($M \pm m$).

№	Показатели группы обследованных	Тест на кальцифилаксию	Тест на перекиси липидов	Антикристаллообразующая способность мочи к:		
				Оксалатам кальция	фосфатам кальция	трипельфосфатам
1	Здоровые новорожденные (n=156)	++	++	$0,540 \pm 0,007$	$0,600 \pm 0,011$	++

2	Новорожденные от матерей с ОПГ-гестозами (n=114)	+++	+++	0,310±0,010	0,200±0,022	-
---	--	-----	-----	-------------	-------------	---

У 91 (79,8%) новорожденных от матерей с ОПГ - гестозами выявлено значительное повышение пробы на кальцифилаксию (+++) и перекиси липидов в моче (+++), которые сопровождались сниженной антикристаллообразующей способностью мочи к оксалатам – 0,310±0,010; фосфатам – 0,200±0,022 и трипельфосфатам – отрицательная.

Таким образом, у здоровых новорожденных отмечены изменения показателей парциальных функций почек в ранний неонатальный период: клубочковой фильтрации, относительной реабсорбции воды, клиренса осмотически активных веществ, клиренса калия и натрия, экскретируемой фракции калия и натрия, аммонийного коэффициента, которые расценены как адаптивные. У «условно здоровых» недоношенных выявлены статистически достоверные различия с показателями доношенных, что, по-видимому, связано с функциональной незрелостью почек у них.

Обнаруженные особенности метаболизма у здоровых новорожденных в ранний неонатальный период, оцененные нами как адаптивные, возможно, связаны с катаболической направленностью обменных процессов в этот особенный период жизни организма. Выявленные изменения у новорожденных от матерей с гестозами, по-видимому, являются результатом влияния патологии матери на обменные процессы ребенка в целом на организм и на почки, и нуждаются в дальнейшем изучении.

Учитывая вышеперечисленные особенности функций почек у здоровых новорожденных в ранний неонатальный период, интересен вопрос о функциональном состоянии почек у новорожденных от матерей с ОПГ - гестозами и хроническим пиелонефритом.

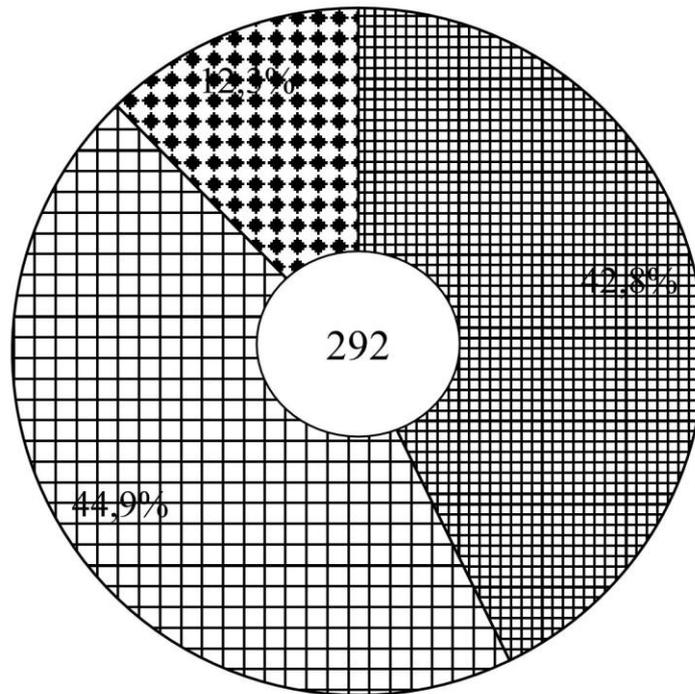
1.3. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ И МОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЁННЫХ (ФУНКЦИИ И МОРФОЛОГИЯ)

Статистических данных о частоте заболеваний почек у новорождённых в литературе нет. Из 55 обследованных у 34 (61,8%) здоровых новорожденных в ранний неонатальный период в 1 день отмечались нарушения скорости клубочковой фильтрации, у 40 (72,7%) - осмоконцентрирующей, у 43 (78,2%) - экскреции калия, у 44 (80,0%) - экскреции натрия, и у 53 (96,4%) функции аммонийно - ацидогенеза. Эти изменения к 6 суткам жизни нормализовывались. В то время как у детей от матерей с гестозами и хроническим пиелонефритом даже к 6 дню жизни отчетливо прослеживались нарушения парциальных функций почек. Так, из 231 ребенка у 165 (71,4%) отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации, у 203 (87,9%) - осмоконцентрирующей, у 187 (81,0%) аммонийно - ацидогенетической, у 180 (77,9%) - натрийуретической и у 185 (80,1 %) - калийуретической функций.

Проведенные нами клинические наблюдения показали, что заболевания у детей от матерей с пиелонефритом и ОПГ - гестозами протекали с выраженными явлениями гипоксии центральной нервной системы, что оказало неблагоприятное влияние на функционирование почек. У 37,7% имелись выраженные нарушения дыхания, связанные с легочными и внелегочными причинами, а у 87 % детей определялся отёчный синдром.

У детей от матерей с ОПГ - гестозами патология сопровождалась более выраженным мочевым синдромом в виде протеинурии от 0,033%, лейкоцитурии до 10-30 в поле/зрения и микрогематурии до 5-10 эритроцитов в поле/зрения по сравнению с детьми от матерей с пиелонефритом. К тому же, у новорожденных от матерей с гестозами выявлены симптомы ДВС - синдрома, которые усугубляли действие гипоксии на функции почек на фоне незрелости новорожденных, особенно недоношенных.

Нами при анализе 500 историй болезни новорожденных, пролеченных в отделении патологии новорожденных областной детской многопрофильной клинической больницы г. Самарканда патология почек была выявлена у 292 (58,4%) детей. Среди них инфекция мочевых путей – 42,8%; гипоксическая нефропатия - 44,9%; метаболическая нефропатия – 12,3 % (рис. I.3.1).



- Инфекция мочеполовых путей
- Гипоксическая нефропатия
- Метаболическая нефропатия

Рис. I.3.1. Нозологическая структура заболеваний почек у новорожденных (по данным ОПН №2 ОДМБ г. Самарканда)

У доношенных детей от матерей с пиелонефритом клубочковая фильтрация составила по клиренсу эндогенного креатинина в среднем $42,8 \pm 1,6$ мл/мин/м², что на 33% меньше по сравнению со здоровыми новорожденными (в среднем $63,9 \pm 4,1$ мл/мин/м²; $P_{д2-1} < 0,01$). У недоношенных, данный показатель был ещё ниже ($41,4 \pm 1,8$ мл/мин./м²), что

имело статистически достоверную разницу с показателями у «условно здоровых» недоношенных ($P_{H2-1} < 0,01$) и не имело статистически достоверную разницу с показателями у доношенных ($P > 0,05$) от матерей, больных пиелонефритом (табл. I.3.1).

Статистически достоверно низкие значения показателей клубочковой фильтрации отмечались у доношенных новорожденных от матерей с гестозами беременных, в среднем $28,4 \pm 1,7$ мл/мин./м² ($P_{D3-1} < 0,001$) и недоношенных, в среднем составившие $24,6 \pm 0,7$ мл/мин./м² ($P_{H3-1} < 0,001$). Приведенные данные свидетельствуют о значительном снижении функциональных возможностей почек, а именно клубочковой фильтрации в группах детей от матерей с пиелонефритом и гестозами.

Относительная реабсорбция воды со статистически достоверной разницей была снижена у доношенных новорожденных от матерей с пиелонефритом в среднем до $97,8 \pm 0,1$ % ($P_{D2-1} < 0,01$), а у недоношенных статистически достоверной разницы не наблюдалось: в среднем до $97,3 \pm 0,1$ %, в отличие от детей контрольной группы ($P_{H2-1} > 0,05$).

Самый низкий показатель относительной реабсорбции воды ($94,5 \pm 0,2$ %) отмечен в группе детей, родившихся раньше срока от матерей с ОПГ – гестозами; он был достоверно ниже на 3,1% ($P_{H3-1} < 0,001$) и на 2,9% ($P_{H3-2} < 0,001$) соответственно данным I (контрольной) и II группы недоношенных. Снижение реабсорбционных процессов в канальцах почек у недоношенных от матерей с гестозами приводит к большей потере ими жидкости, чем у детей, не имеющих их, что требует обязательного восполнения данных потерь. Снижение реабсорбции воды у новорожденных, как доношенных, так и недоношенных от матерей с пиелонефритом и гестозами возможно связано с канальцевыми нарушениями, хотя, несомненно, имеет значение и достоверное снижение реабсорбции натрия у них, что может рассматриваться как компенсаторный момент в условиях сниженной фильтрации клубочков.

Таблица I.3.1.

Парциальные функции почек у новорожденных

№	Группа обследованных	Клиренс эндогенного реатинина, мл/мин/м ²	Относительная реабсорбция воды, %	Клиренс осматически активных веществ, мл/мин	Клиренс калия, мл/мин	ЕF калия, %	Клиренс натрия, мл/мин	ЕF натрия, %
1	Контрольная							
	-доношенные	63,9±4,1	98,3±0,1	0,155±0,003	0,362±0,014	4,84±0,49	0,013±0,001	0,171±0,015
	-недоношенные	59,2±3,0	97,5±0,1	0,103±0,005	0,458±0,015	9,01±0,52	0,014±0,001	0,272±0,017
	P	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,01
2	Новорожденные от матерей с пиелонефритом							
	-доношенные	42,8±1,6	97,8±0,1	0,097±0,001	0,213±0,007	4,2±0,2	0,015±0,001	0,304±0,018
	-недоношенные	41,4±1,8	97,3±0,1	0,058±0,001	0,346±0,003	9,2±0,5	0,016±0,001	0,421±0,023
	P	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01
	P _{д2-1}	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
	P _{н2-1}	<0,01	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,01
3	Новорожденные от матерей с гестозами							
	-доношенные	28,4±1,7	95,2±0,3	0,082±0,003	0,130±0,003	6,3±0,3	0,015±0,001	0,732±0,036
	-недоношенные	24,6±0,7	94,5±0,2	0,049±0,001	0,294±0,011	14,0±0,6	0,016±0,0004	0,743±0,029
	P	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
	P _{д3-1}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001
	P _{н3-1}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
	P _{д3-2}	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
	P _{н3-2}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,001

Клиренс осмотически активных веществ снижался в зависимости от пренатальной отягощенности, зрелости новорожденного. Так, у доношенных детей от матерей с пиелонефритом клиренс осмотически активных веществ в среднем составил $0,097 \pm 0,001$ мл/мин. ($P_{Д2-1} < 0,001$) и $0,058 \pm 0,001$ мл/мин. у недоношенных, что было достоверно ниже таковых у детей контрольной группы ($0,103 \pm 0,005$ мл/мин; $P_{Н2-1} < 0,001$). Кроме того, отмечено дальнейшее снижение клиренса осмотически активных веществ у новорожденных от матерей с гестозами. У доношенных новорожденных этой группы отмечалось снижение клиренса осмотически активных веществ на 47,1 % от уровня здоровых доношенных и на 52,4% у недоношенных ($P_{Н3-1} < 0,001$) по сравнению с показателями у здоровых детей. Этот показатель достоверно ниже на 15,5% ($P_{Д3-2} < 0,01$) у доношенных и на 15,5% ($P_{Н3-2} < 0,001$) у недоношенных, по сравнению с детьми от матерей с пиелонефритом.

Эти нарушения ионорегулирующей функции почек у больных проявлялись и в тенденции к снижению клиренса калия у доношенных новорожденных от матерей с пиелонефритом, в среднем до $0,213 \pm 0,007$ мл/мин ($P_{Д2-1} < 0,001$), а у недоношенных до $0,346 \pm 0,003$ мл/мин. ($P_{Н2-1} < 0,001$). Более выраженное уменьшение клиренса калия отмечалось у детей от матерей с нефропатией беременных: у доношенных в 3 раза, а у недоношенных в 1,5 раза, по сравнению с таковыми у здоровых новорожденных. При этом статистическая достоверность различия показателей между II и III группами сохранялась и у доношенных, и у недоношенных новорожденных ($P_{Д3-2} < 0,001$ и $P_{Н3-2} < 0,01$). Аналогичная направленность изменений выявлена при исследовании экскретируемой фракции калия. Так, у условно здоровых недоношенных детей контрольной группы отмечалось статистически достоверное повышение уровня экскретируемой фракции калия в среднем до $9,01 \pm 0,52$ %, по сравнению с новорожденными, родившимися в срок (в среднем $4,84 \pm 0,49$ %; $P < 0,001$). При наблюдении за этими показателями у новорожденных от матерей с пиелонефритом выявлено снижение экскретируемой фракции калия как у

доношенных ($4,2\pm 0,2\%$) а у недоношенных этот показатель незначительно увеличивался - $9,2\pm 0,5\%$. Более выраженное увеличение этих показателей отмечено у новорожденных от матерей с гестозами, родившихся в срок, в среднем до $6,3\pm 0,3\%$ ($P_{Д3-2}<0,001$), и у родившихся раньше срока до $14,0\pm 0,6\%$ ($P_{Н3-2}<0,001$).

Такая же закономерность получена при изучении клиренса и экскретируемой фракции натрия. Показатели клиренса натрия у новорожденных, родившихся в срок от матерей с гестозами ($0,015\pm 0,001$ мл/мин.) статистически ($P_{Д3-2}>0,05$) не отличались от показателей в группе детей, родившихся от матерей с пиелонефритом (в среднем $0,015\pm 0,001$ мл/мин) и были достоверно выше, чем в контрольной группе доношенных новорожденных ($0,013\pm 0,001$ мл/мин в среднем). Более выраженные изменения прослеживаются в показателях клиренса натрия у недоношенных. Так, клиренс натрия у недоношенных детей от матерей с гестозами статистически не отличался от таковых у детей от матерей с пиелонефритом ($P_{Н3-2}>0,05$) и был на 12,5% больше, чем у «условно здоровых» недоношенных новорожденных. Повышение клиренса натрия, повышение его экскреции канальцами почек помогает выведению жидкости в условиях сниженной фильтрации в клубочках, что важно у рассматриваемых групп больных новорожденных с отёчным синдромом.

Разнонаправленные изменения отмечаются при анализе показателей экскретируемой фракции натрия. Так, у доношенных новорожденных от матерей с пиелонефритом отмечалось статистически достоверное увеличение показателей экскретируемой фракции натрия на 43,7% ($P_{Д2-1}<0,001$), по сравнению с детьми контрольной группы и на 58,5% меньше таковых у новорожденных от матерей с гестозами ($P_{Д3-2}<0,001$). У недоношенных детей II группы уровень экскретируемой фракции натрия составил в среднем $0,421\pm 0,023\%$, что было в 1,5 раза больше, чем у «условно здоровых» недоношенных детей ($P_{Н2-1}<0,01$). Более высокие показатели экскретируемой

фракции натрия выявлены у недоношенных от матерей с гестозами беременности (в среднем до $0,743 \pm 0,029$ %). Эти показатели статистически достоверно отличались от таковых у детей II ($P_{H3-2} < 0,001$) и I группы ($P_{H3-1} < 0,001$). Повышение экскреции натрия у доношенных и недоношенных от матерей с ОПГ – гестозами приводит к отрицательному балансу натрия, что сокращает количество этого иона во внеклеточной жидкости, а значит, ведет к сокращению объёма внеклеточного пространства. При недостаточном поступлении жидкости в организм недоношенных это может усилить гиповолемию, а значит и нарушения функций почек у них. К тому же, необходимо учесть и тот факт, что повышенная экскреция натрия сопровождается снижением реабсорбции воды как у доношенных, так и у недоношенных детей от матерей с гестозами и пиелонефритом.

Выявленные изменения функций почек у новорожденных, как у доношенных, так и у недоношенных детей, по-видимому, связаны с особенностями функционального состояния почек у детей от отягощенной беременности. Эти изменения клинически проявлялись отёчным синдромом, явлениями гипоксии, ацидоза, синдрома дисадаптации.

Для выяснения патогенетических механизмов синдрома дисадаптации нами была оценена функция аммонии - ацидогенеза у обследованных новорожденных (рис. I.3.2).

Как видно из рис. I.3.2 наиболее выраженные изменения функции аммонии – ацидогенеза выявлены у группы недоношенных от матерей с гестозами. Так, экскреция аммиака с суточной мочой у них составила в среднем $36,5 \pm 0,2$ ммоль/сут., а у доношенных новорожденных в среднем $24,5 \pm 0,1$ ммоль/сут., что было статистически достоверно выше, чем у здоровых доношенных ($P < 0,001$) и недоношенных ($P < 0,001$). Статистически достоверная разница отмечалась и в экскреции аммиака у новорожденных от матерей с пиелонефритом, как у доношенных, составив в среднем $19,6 \pm 0,2$

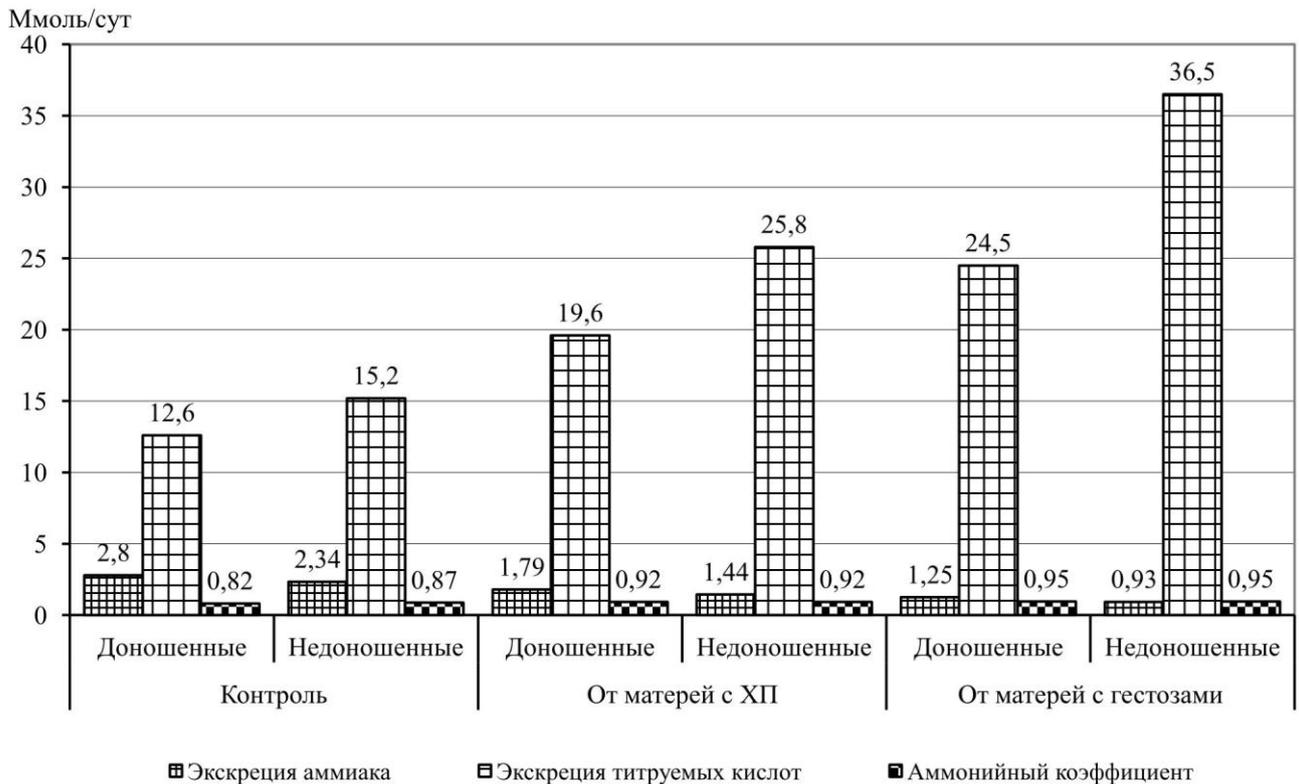


Рис.1.3.2. Функция аммонии-ацидогенеза у новорожденных от здоровых и больных матерей

ммоль/сут. ($P < 0,001$), так и у недоношенных ($P < 0,001$), в среднем $25,8 \pm 0,1$ ммоль/сут. Противоположная тенденция снижения сохраняется и в экскреции титруемых кислот у детей от матерей с пиелонефритом. Так, у доношенных этой группы экскреция титруемых кислот составила $1,79 \pm 0,01$ ммоль/сут. ($P < 0,001$), у недоношенных $1,44 \pm 0,02$ ммоль/сут, что статистически достоверно ниже, чем у здоровых доношенных ($P < 0,001$) и «условно здоровых» недоношенных ($P < 0,001$). Аммонийный коэффициент у доношенных новорожденных от матерей с пиелонефритом был значительно выше ($0,916 \pm 0,001$), чем у здоровых доношенных ($0,819 \pm 0,007$; $P < 0,001$).

У детей от матерей с гестозами отмечалось уменьшение выделения кислых радикалов канальцами почек у доношенных в 2,3 раза, а у недоношенных в 2,5 раза по сравнению с таковыми у новорожденных контрольной группы. Выявленные изменения в экскреции кислых радикалов канальцами почек у новорожденных от матерей с отягощенной

беременностью говорят о недостаточной зрелости канальцевого аппарата, а именно, функции аммонии - ацидогенеза, более выраженное у недоношенных от матерей с ОПГ-гестозами. По – видимому, именно с этими особенностями функций почек новорожденных от матерей с отягощенной беременностью связаны явления ацидоза, имеющегося у них. Незрелость функций канальцевого аппарата почек заставляет задуматься о причинах, патогенезе этих нарушений, что диктует необходимость изучения морфологического состояния почек новорожденных от матерей с отягощенной беременностью.

Из литературы известно [5], что заболевания почек матери могут двояко повлиять на потомство. Во-первых, это неспецифическое влияние, проявляющееся гипотрофией, внутриутробной смертью, преждевременными родами, увеличением заболеваемости и смертности в неонатальный период. Специфическое влияние, “от органа к органу”, сказывается на состоянии органов мочевой системы, а именно, на строении формирующихся нефронов.

По мнению ряда исследователей [145], кислородная недостаточность вызванная нефропатией беременных, нарушает функциональное состояние мембран, течение окислительно-восстановительных, электролитных и циркуляторных процессов в клетке, создает дефицит энергии в организме ребёнка, изменяет синтез белков, обуславливает развитие отёчных и дистрофических изменений. Указанные нарушения усугубляются при наличии у ребёнка функциональной и органической (структурной) несостоятельности почек.

Нами проведено исследование морфологических особенностей изменений почек у 21 новорожденного, родившегося от матерей с хроническим пиелонефритом (II группа), 27 новорожденных, родившихся от матерей с ОПГ-гестозами (III группа). В качестве контроля аналогичное морфоцитологическое изучение почек проводилось у 19 новорожденных тех же сроков гестации от “условно здоровых” матерей (I группа). Группу “условно здоровых” женщин составили матери без экстрагенитальной

патологии и с ожирением I степени. Всего обследовано 67 погибших новорожденных. В I группе было 9 доношенных (со сроком гестации 38-41 недель) и 10 недоношенных (29-36 недель), во II группе – 10 доношенных и 11 недоношенных и в III группе – 12 доношенных и 15 недоношенных (табл. I.3.2).

Новорожденные умерли преимущественно во время родов или в 1 сутки постнатальной жизни. Смерть новорожденных в 1 сутки жизни и в родах свидетельствует о несовершенстве адаптационных механизмов у них. Причины смерти были однотипными во всех трёх обследуемых группах: внутричерепная родовая травма, ателектазы легких, синдром гиалиновых мембран. Вскрытие и взятие материала производили через 3-6 часов после смерти, но были наблюдения, когда вскрытие производили через 11-15 часов (3 случая).

При сравнительном анализе средней массы тела доношенных новорожденных всех групп, выявлено статистически достоверное различие у новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами по сравнению с I группой детей ($2850 \pm 116,6$ граммов и $3122 \pm 155,3$ граммов соответственно; $P < 0,05$). У доношенных детей II группы в сравнении с I группой обследованных такого различия не отмечено ($P > 0,05$). Более выраженное различие ($P < 0,01$) по средней массе тела выявлено у недоношенных II-III групп при одинаковых сроках гестации в сопоставлении с недоношенными I группы (соответственно $1050 \pm 111,6$; $1450 \pm 36,5$ и $1980 \pm 127,2$ граммов). Между новорожденными 3-х групп по средней их длине не было статистически значимых различий. Приведенные данные показывают, что гестозы беременных обуславливают гипотрофию пренатального происхождения как у доношенных, так и у недоношенных детей, в то время, как хронический пиелонефрит у беременных приводит к формированию внутриутробной гипотрофии лишь у преждевременно родившихся детей.

Проведенное определение относительной массы почек и других органов обнаружило следующее. Относительная масса почек у доношенных

новорожденных всех трёх групп достоверно не отличалась, составив $0,91 \pm 0,01\%$; $0,93 \pm 0,01\%$ и $1,06 \pm 0,02\%$ от массы тела соответственно ($P_1 > 0,05$). У недоношенных детей от матерей с хроническим пиелонефритом ($1,09 \pm 0,04\%$) и гестозами ($0,79 \pm 0,0015\%$) масса почек достоверно отличалась от таковых у недоношенных I группы ($1,3 \pm 0,06\%$; $P < 0,001$). Как видно из вышесказанного, хронический пиелонефрит, как и ОПГ-гестозы, оказывают специфическое действие на почки, способствуют задержке их роста у недоношенных детей. Аналогичного специфического влияния на рост других органов у новорожденных всех 3-х групп не выявлено: относительная масса других органов не имела достоверных различий.

Проведенная морфометрия исследованных почек позволила установить, что у новорожденных от матерей с пиелонефритом диаметры почечных телец составили в среднем от $25,6 \pm 0,2$ усл. ед. (минимальные) до $31,2 \pm 0,27$ усл. ед. (максимальные); диаметры их клубочков от $22,5 \pm 0,42$ до $23,9 \pm 0,3$; а просвета капсул Шумлянско-Боумена от $2,75 \pm 0,01$ до $4,9 \pm 0,06$ усл. ед. у доношенных и от $3,5 \pm 0,22$ до $5,6 \pm 0,19$ усл. ед. у доношенных (табл. I.3.2).

У новорожденных от матерей с гестозами также отмечались статистически достоверные индивидуальные различия размеров почечных телец (от $22,4 \pm 0,03$ до $26,35 \pm 0,01$ усл. ед. у недоношенных и от $26,4 \pm 0,06$ до $27,8 \pm 0,05$ усл. ед. у доношенных), просвета капсул Шумлянско-Боумена (от $2,32 \pm 0,08$ до $3,39 \pm 0,22$ усл. ед. у недоношенных и от $2,6 \pm 0,12$ до $3,87 \pm 0,18$ усл. ед. у доношенных). У недоношенных детей этой группы размеры почечных клубочков составили в среднем от $27,8 \pm 0,43$ до $29,7 \pm 0,3$ усл. ед. и имели статистически достоверную разницу индивидуальных размеров ($P < 0,001$). В то время, как у доношенных новорождённых эти размеры не имели статистически достоверной разницы (от $29,3 \pm 0,2$ до $31,3 \pm 0,06$ усл. ед.; $P_1 > 0,05$).

Таблица I.3.2.

Морфометрия исследованных почек новорожденных

№		Масса тела, г	Относительная масса почек, %	Диаметр почечных телец		Диаметр клубочков		Капсула Шумлянско-Боумена	
				max	min	max	min	max	min
1	Контрольная								
	-доношенные	3122±155	0,91±0,01	27,5±0,4	26,2±0,1	24,3±0,1	21,2±1,0	7,2±0,2	6,0±0,2
	-недоношенные	1980±127	1,30±0,06	27,2±0,2	23,2±1,0	23,3±0,2	21,5±0,2	7,6±0,2	4,6±0,2
	P ₁	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
2	Новорожденные от матерей с ПН								
	-доношенные	2860±99	0,91±0,01	31,2±0,2***	25,6±0,2*	23,9±0,2	22,5±0,3	4,9±0,1***	2,8±0,1****
	-недоношенные	1386±102**	0,66±0,04**	29,9±0,2**	23,3±0,2	21,5±0,2***	19,9±0,2***	5,6±0,2***	3,5±0,2**
	P ₁	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
3	Новорожденные от матерей с Г								
	-доношенные	2850±97	1,07±0,02**	27,8±0,3	26,4±0,2	31,3±0,2***	29,3±0,1***	3,9±0,1***	2,6±0,1***
	-недоношенные	1450±74**	0,80±0,02**	26,4±0,1**	22,4±0,2	29,7±0,2***	27,8±0,3***	3,4±0,1***	2,3±0,1***
	P ₁	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,05
	P _{ДЗ-2}	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
	P _{НЗ-2}	>0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); P₁ - достоверность различия между данными доношенных и недоношенных детей; P_{ДЗ-2} - достоверность различия между данными доношенных детей 3 и 2 группами; P_{НЗ-2} - достоверность различия между данными недоношенных детей 3 и 2 группами.

Что касается доношенных новорождённых контрольной группы, достоверные ($P < 0,001$) индивидуальные различия выявлены в размерах почечных клубочков (от $21,2 \pm 3,3$ до $24,3 \pm 0,22$ усл. ед.) и просвета капсулы (от $6 \pm 0,02$ до $7,2 \pm 0,17$ усл. ед.).

Диаметры почечных телец у них статистически не различались ($P > 0,05$), составив от $26,2 \pm 0,03$ до $27,5 \pm 0,3$ усл. ед. Диаметры извитых канальцев у обследованных новорожденных детей разных групп не отличались друг от друга, как и ширина их клеток и диаметр ядер клеток. Приведенные результаты свидетельствуют о наличии специфических изменений размеров структур нефрона у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и гестозами беременных по сравнению с таковыми у новорожденных от здоровых матерей. Влияние патологии почек матери на состояние почек детей более выражено у недоношенных, чем у доношенных.

Проведенное нами гистологическое изучение структуры почек у доношенных новорожденных от условно здоровых матерей позволило выявить, что с увеличением срока гестации отмечается снижение содержания эмбриональных нефронов и увеличение количества зрелых нефронов, слабо выраженные изменения дистрофического и дисциркуляторного характера (рис. I.3.3 и I.3.4). Новообразующиеся почечные тельца встречались также у детей, родившихся в срок, от матерей с пиелонефритом и гестозами беременных. У них, по сравнению со здоровыми новорожденными, выявлены более выраженные морфоцитологические изменения почек. Это проявляется неправильным формированием эмбриональных клубочков в 6 (20%) случаях (рис. I.3.5).

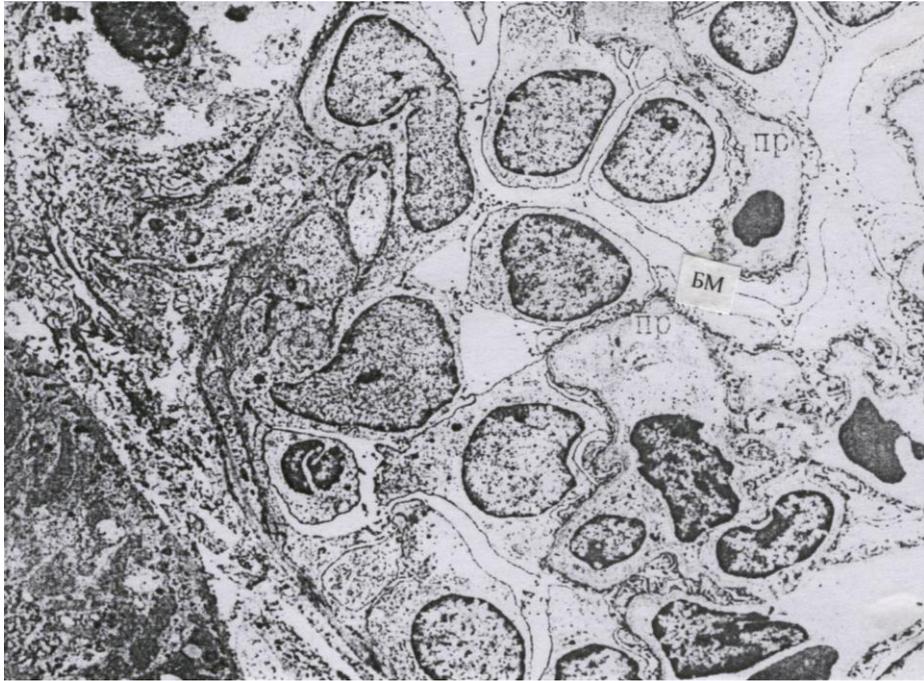


Рис. 1.3.3. Нормальная микроструктура почки новорожденного: интракорткальная зона, клубочки и извитые канальцы. Ув. $\times 3500$

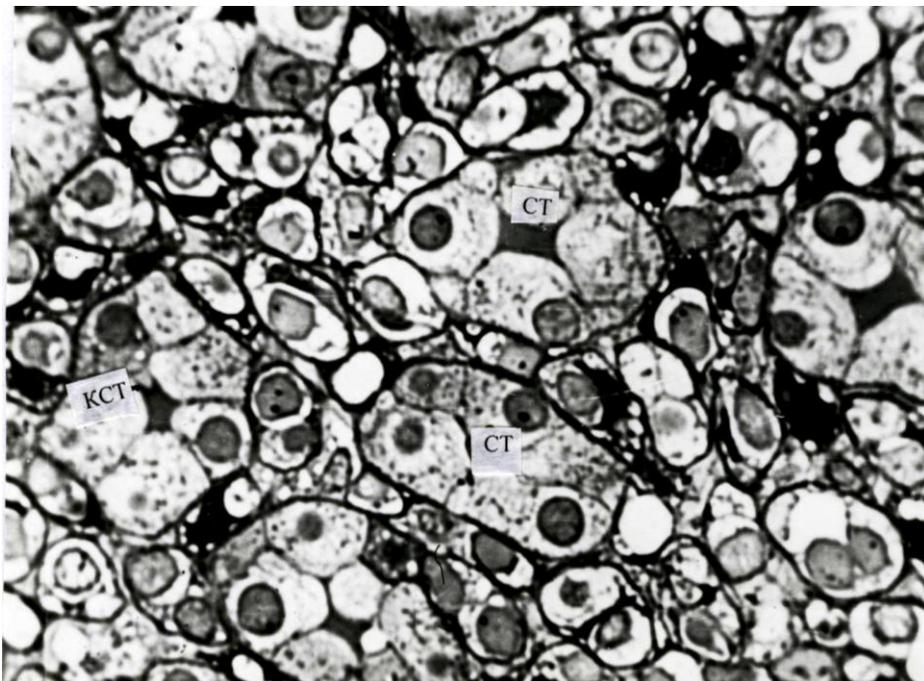


Рис. 1.3.4. Нормальная микроструктура почки новорожденного: мозговой слой, собирательные трубки. Окраска метиленовая синь + фуксин основной. Ув. $\times 120$

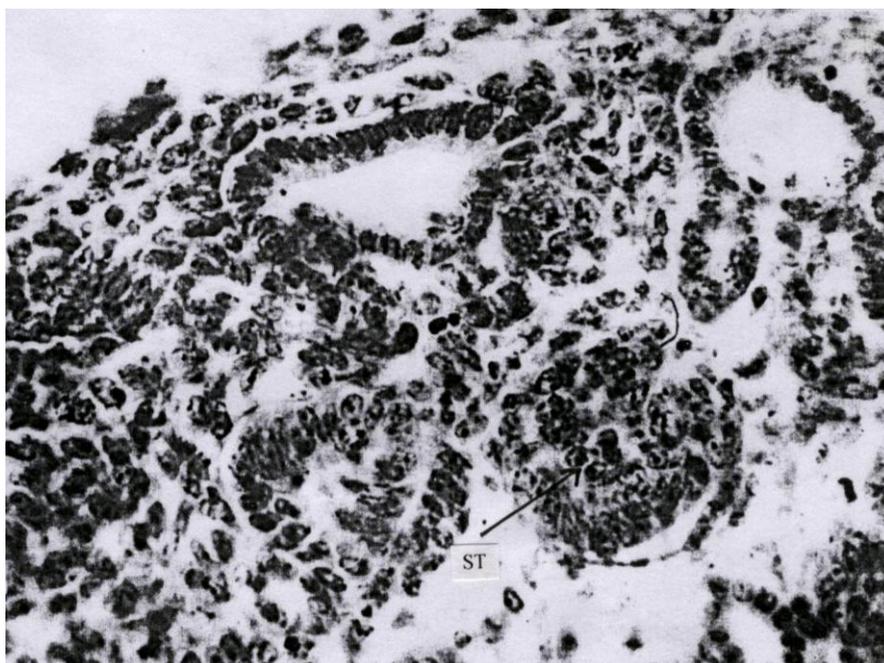


Рис. I.3.5. Суперфициальная зона: почечный пузырек, часть S-образного тельца почки больного новорожденного. Ув.: ок. 10, об. 20

В пяти случаях из 30 (16,7%) выявлен врожденный поликистоз почек (рис. I.3.6 и I.3.7), дегенеративные изменения в канальцах, вплоть до их полного некроза 3 (10%) случая (рис. I.3.8). При этом отмечалась довольно широкая подкапсульная зона с новообразующимися структурами нефрона в 27-случаях (90%), с новообразующимися почечными тельцами с диапедезными кровоизлияниями в 12 (40%) случаях, недостаточно сформированными эмбриональными клубочками и канальцами 4 (13,3%) (рис. I.3.9. и I.3.10). Очаговые изменения почечных телец проявлялись отёком капсул Шумлянського – Боумена в 18 случаях (60 %), утолщением и оголением мембран капилляров 2 (6,7%). Строма как мозгового, так и коркового слоёв в 20 случаях (66,7%) была отечная, с расширенными кровеносными сосудами.

Таким образом, у новорожденных от матерей с пиелонефритом и ОПГ - гестозами отмечаются снижение скорости клубочковой фильтрации, относительной реабсорбции воды, клиренса осмотически активных веществ, клиренса натрия и калия и соответственно повышение уровня экскретируемой фракции натрия в сравнении с таковыми у новорожденных

контрольной группы. Клинически эти изменения функций почек проявлялись у новорожденных отёчным синдромом, внутриутробной гипотрофией, явлениями гипоксии, синдромом дисадаптации. В основе синдрома дисадаптации у новорожденных от матерей с отягощенной по нефропатиям беременностью лежит незрелость функций аммонно – ацидогенеза канальцевого аппарата. Эти нарушения в экскреции кислых радикалов более выражены у недоношенных от матерей с ОПГ – гестозами.

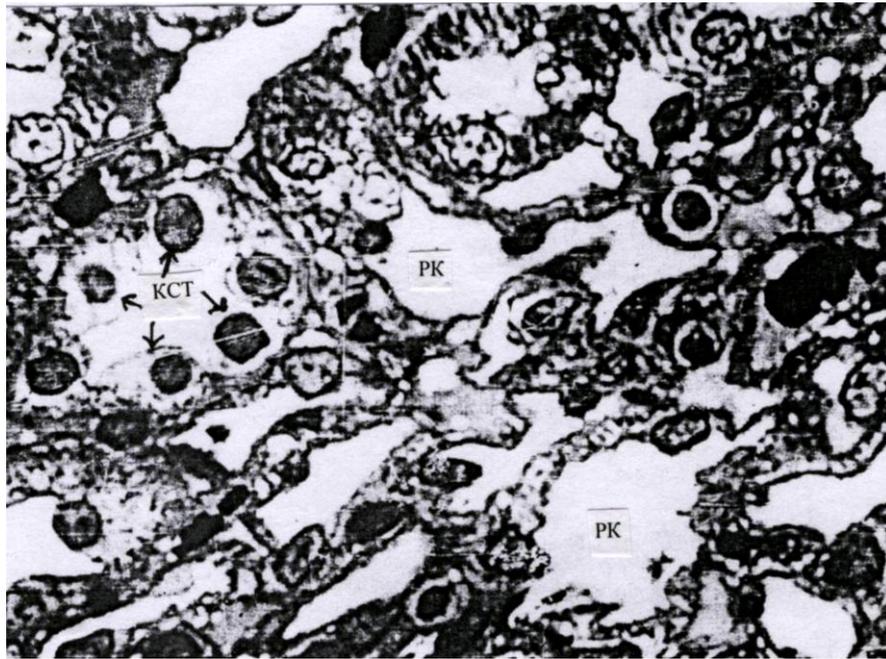


Рис. 1.3.6. Мозговая зона почки больного новорожденного. Кистозно-расширенные канальцы. Собирательные трубки выстланы резко просветленными кубическими клетками. Полутонкий срез. Окраска фуксин основной – метиленовая синь. Ув.: ок. 10, об. 20.

Частота дизадаптационных синдромов и нарушения гомеостатических функций почек новорожденных, родившихся от матерей с хроническим пиелонефритом и гестозами, по-видимому, связана с органоспецифическим действием на почки плода, масса почек достоверно отличалась от таковых у здоровых детей того же срока гестации, как у доношенных, так и недоношенных, при отсутствии подобного отставания в массе других органов.

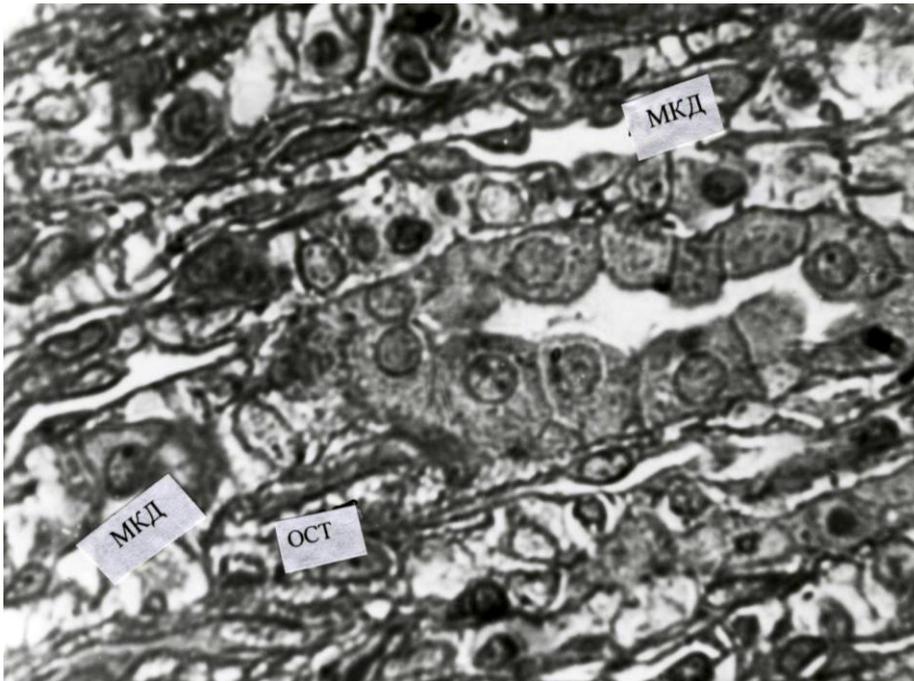


Рис.1.3.7. Микроструктура почки больного новорожденного: мозговой слой, мелкокистозная дисплазия канальцев. Окраска метиленовая синь + фуксин основной. Ув. $\times 120$

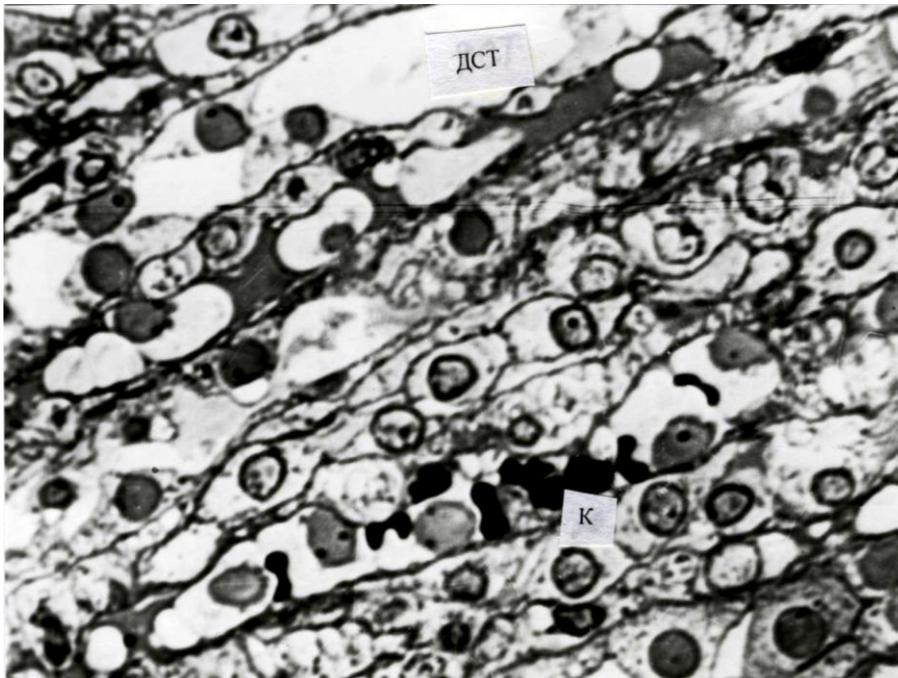


Рис.1.3.8. Микроструктура почки больного новорожденного: мозговой слой, дегенеративные изменения собирательных трубок. Окраска метиленова синь + фуксин основной. Ув. $\times 120$

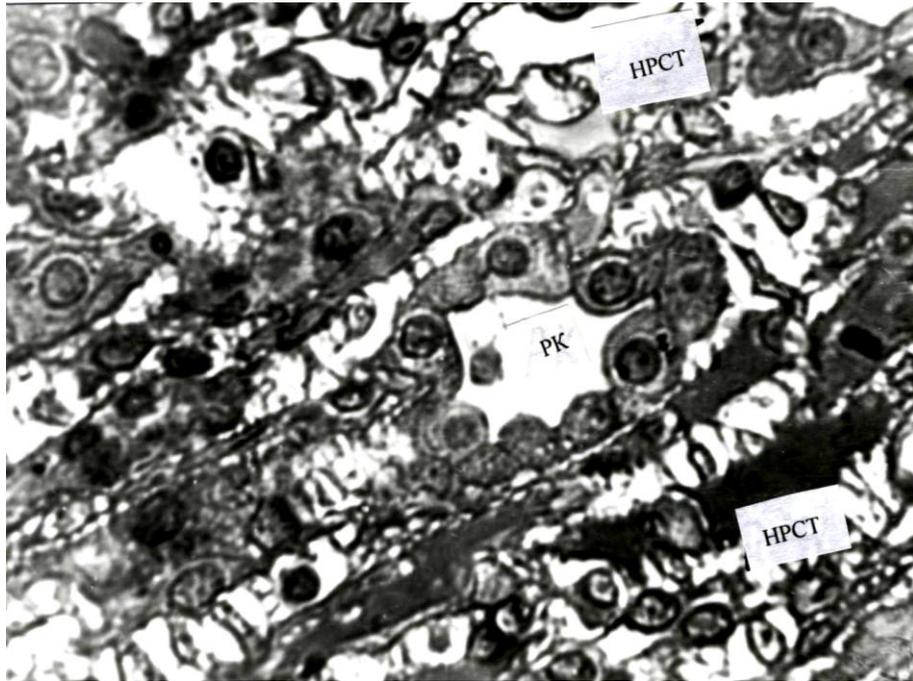


Рис. 1.3.9. Микроструктура почки больного новорожденного: мозговой слой, неправильно сформированные каналцы. Окраска метиленовая синь – фуксин основной. Ув. $\times 120$

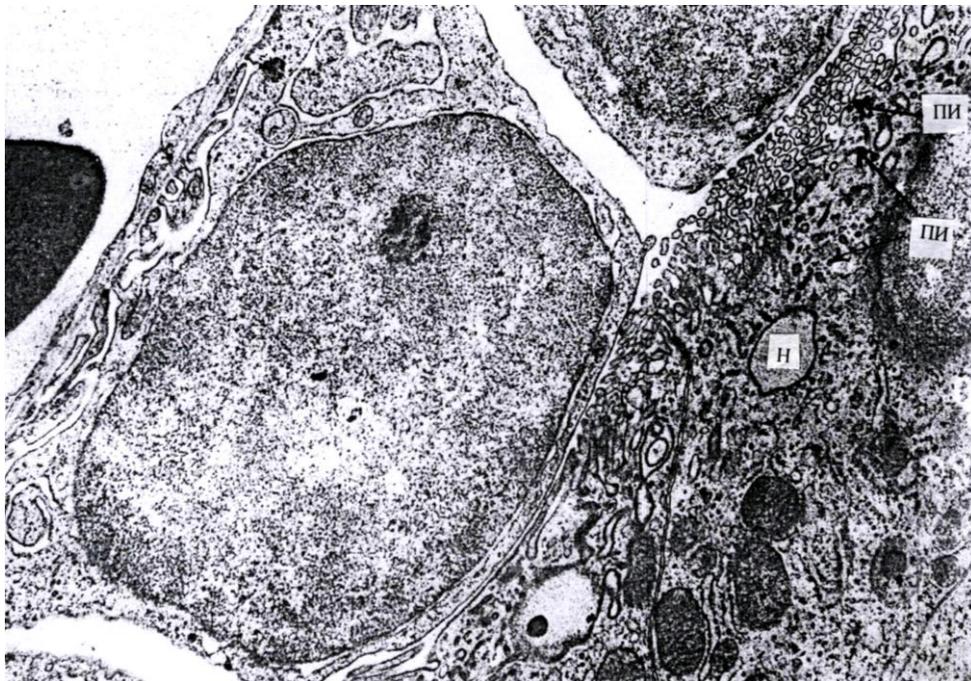


Рис. 1.3.10. Дифференцирующийся подоцит и нефроцит проксимального канальца нефрона почки недоношенного новорожденного. Окраска метиленовая синь – фуксин основной. Ув. $\times 7800$

У доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами и пиелонефритом отмечаются специфические изменения структур нефрона: диаметры почечных телец, их клубочков, просвета капсул Шумлянско-Боумена достоверно отличались от данных группы здоровых новорожденных и условно здоровых недоношенных.

Выявленные дисэмбриогенетические изменения почек у данного контингента, по-видимому, должны рассматриваться в качестве существенных факторов, способствующих увеличению частоты возникновения почечных заболеваний в постнатальном периоде.

ГЛАВА II. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, СТАБИЛЬНОСТИ ЦИТОМЕМБРАН И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ.

Перекисное окисление липидов в клеточных мембранах является универсальным генетическим компонентом практически всех неспецифических заболеваний у человека и, поэтому, в последние годы широко изучаются возможности их коррекции при различной патологии [35; 42].

У рожениц при нормальных своевременных родах повышенную активность физиологической антиоксидантной системы и интенсификацию перекисного окисления липидов следует расценивать как физиологический процесс, учитывая, что гидроперекисы плазмы являются активаторами синтеза простагландинов, необходимых в родах [1; 9]. Защищенность плодов от повреждающего действия свободных радикалов обеспечивается высокой активностью антиоксидантных ферментов и проявляется низким уровнем продуктов переокисления в крови. Однако относительно большая способность к пероксидации липидов эритроцитарных мембран новорожденных и низкий уровень α - токоферола в плазме обуславливают неустойчивость и хрупкость их эритроцитов, что следует учитывать при оценке состояния и терапии новорожденных [7; 9, 137; 168].

У здоровых новорожденных первых дней жизни, несмотря на более высокое потребление кислорода, токсическое действие его активных форм достаточно эффективно контролируется защитными антиоксидантными механизмами [27; 108].

В раннем неонатальном периоде происходит перестройка клеточной адаптации, в которой огромную роль играют изменения перекисного окисления липидов, относящиеся к важнейшим механизмам адаптации [83; 85].

В конце нормальной беременности и, в большей степени, при гестозе увеличивается активность ферментов, участвующих в окислении фосфолипидов клеточных мембран [93], что сопровождается повышенной экскрецией с мочой многочисленных продуктов деградации липидов, фосфолипидов, производных фосфоэтаноламина, перекисных соединений и других метаболитов, которые могут быть причиной нарушения гомеостатической, фильтрационной и азотовыделительной функций почек [204]. При нарастании тяжести гестоза происходит усиление липидной перекисидации в эритроцитах, накопление продуктов перекисного окисления липидов в мембранах клеток. Это приводит к снижению функций эритроцитов, нарастанию гемореологических расстройств, тканевой и циркуляторной гипоксии, антиоксидантной недостаточности [83; 182].

Фетоплацентарная недостаточность, развивающаяся при осложнении беременности гестозом, является причиной внутриутробной хронической гипоксии у плода, вследствие нарушения микроциркуляции, в определенной мере обусловленной модификацией мембран эритроцитов [108]. Важнейшими компонентами последних, выполняющих как структурные, так и метаболические функции являются липиды [45; 47]. Фракция фосфолипидов является важнейшим структурным компонентом биомембран и определяет их метаболическую и функциональную активность [106]. Как и у взрослых, синтез фосфолипидов у плода и новорожденного происходит через ЦДФ-холин, а также глицерол-3, фосфотиацил-КOA, однако, у новорожденных предшественники холинэтанолamina и метильные группы метионина включаются в молекулу лецитина с меньшей скоростью, чем у взрослых [47]. Местом синтеза плазменных фосфолипидов у плода в начале является лишь плацента, а с 7-ми месяцев внутриутробной жизни плод начинает синтезировать фосфолипиды самостоятельно. Однако, по данным W. Кагр и соавторов (1973), способность плода к биосинтезу фосфолипидов проявляется в более ранние сроки. Содержание фосфолипидов в пуповинной крови здоровых новорожденных исследовали многие ученые [44; 45; 47].

Установлено, что уровень фосфолипидов в пуповинной крови, как и содержание других липидных фракций, ниже, чем в венозной крови матери или взрослых. После рождения уровень фосфолипидов в сыворотке крови резко увеличивается. Примерно к 5-му дню жизни отмечается стабилизация концентрации фосфолипидов в крови [45]. В то же время в литературе имеются сведения о том, что после рождения происходит некоторое снижение уровня фосфолипидных фракций в плазме крови новорожденных [85]. В последующие дни (5-7 сутки) постнатального периода уровень фосфолипидов повышается. Многие функции фосфолипидов остаются ещё неразгаданными. Благодаря своему строению, фосфолипиды образуют связи как с белками, так и с липидами, регулируют образование фосфолипидно – белковых компонентов в мембранах [28; 48], являются обязательным компонентом многих ферментов, участвуют в синтезе белков и гормонов, в процессах регенерации и фагоцитоза [47; 54; 59], являются универсальными растворителями и эмульгаторами, что в значительной мере определяет проницаемость клеточных мембран [45; 60], принимают участие в ферментативном транспорте ионов через мембрану [45; 69].

Важная роль фосфолипидов в физиологических процессах обусловлена их участием в адаптационных реакциях организма, состояниях «напряжения» гомеостаза. Значение их возрастает в стрессовых ситуациях, сопровождающихся повышением активности свободнорадикального окисления в организме. Это связано с тем, что большинство фосфолипидов обладают антиоксидантным действием [27]. В физиологически оптимальных величинах процесс ПОЛ поддерживается антиоксидантной системой, обеспечивающей уровень липидов перекисей липидов в пределах физиологических норм [44]. Антиоксидантный эффект дают мочевины, тироксин, стероидные гормоны, токоферолы, дифосфонаты [113]. У здоровых доношенных детей в динамике раннего неонатального периода, в результате перестройки кислородного режима и возникновения относительной гипероксии, после рождения происходят существенные

изменения реакции перекисления и функционирования антиоксидантной системы, функциональная активность которой зависит, в первую очередь, от зрелости организма новорожденного [133]. Данные об интенсивности ПОЛ и активности антиокислительной системы у новорожденных носят противоречивый характер. Для здоровых новорожденных характерна низкая интенсивность процессов ПОЛ, что обеспечивается эффективной антиокислительной системой организма [27; 44]. Однако К. Е. Дубинина и соавторы (1984) обнаружили в крови у новорожденных повышенное содержание продуктов ПОЛ: диенов, диенокетонов, по сравнению со взрослыми. По мнению В. В. Головатюк (1981), чем меньше гестационный возраст и больше сумма неблагоприятных факторов, отягощающих внутриутробное развитие, тем ниже суммарная мощность антиокислительной системы.

В периоде новорожденности у здоровых детей липидный обмен претерпевает существенные сдвиги и протекает с напряженностью, поэтому относительно легко возникают нарушения липидного обмена под влиянием неблагоприятных факторов [47; 54; 72]. Реакция свободнорадикального окисления липидов и состояние структурно – функциональной организации клеточных мембран у новорожденных зависят от климатической адаптационной настроенности, что определяется степенью воздействия совокупности факторов внешней среды, в связи с чем для каждого региона должны быть разработаны свои стандарты [133; 71].

У новорожденных установлены взаимосвязи между уровнем показателей липидного спектра сыворотки крови и степени недоношенности [75], между показателями перекисного окисления липидов и степенью перинатальных повреждений центральной нервной системы [77]. Нарушения липидного обмена, связанные с активацией перекисного окисления липидов, является одним из патогенетических механизмов невынашивания и антенатального повреждения плода [94].

Новорожденные, подвергшиеся воздействию длительной гипоксии, составляют группу повышенного риска по развитию болезни [94]. Это, по – видимому, связано с воздействием гипоксии на обменные процессы в организме, со значительными изменениями структурно–функциональных свойств клеточной мембраны и сниженными адаптационными возможностями, при которых могут возникнуть различные отклонения, ведущие к срыву адаптации и развитию заболеваний у новорожденных [94; 63; 72].

В литературе имеются немногочисленные данные об изменениях метаболизма липидов, в частности процесса перекисного окисления липидов при беременности, осложненной поздним токсикозом и их влиянии на состояние плода и новорожденного ребенка [147; 163]. Биохимические нарушения на клеточном уровне, обнаруженные у женщин с нефропатией, по – видимому, не только являются основой клинических проявлений токсикоза беременных и их тяжести, но и оказывают неблагоприятное влияние на состояние плода и новорожденного [170]. В последнее время многие стороны механизмов адаптации клетки при гипоксии новорожденных, отражающих состояние компенсаторно-приспособительных реакций не раскрыты.

Липидный обмен – одна из основ процессов жизнедеятельности [209]. Это связано с универсальной способностью метаболизма клеток адаптироваться к различным состояниям организма. Известно, что под влиянием позднего токсикоза беременных, сопровождающегося внутриутробной гипоксией плода, уровень общих липидов и отдельных их функций в плаценте меняется. Очевидно, поздний токсикоз беременных, изменяя плацентарную проницаемость, нарушает обмен липидов между матерью и плодом [72].

В сыворотке крови плода и новорожденного при тяжелых формах токсикозов беременных многие исследователи отмечают снижение уровня липидов за счет уменьшения нейтральных жиров и холестерина. В результате нарушений липидного обмена накапливаются продукты перекисного

окисления липидов, обладающие выраженным повреждающим действием на липидные компоненты клеточных мембран и на важнейшие ферментативные системы [72; 170], при этом на фоне ишемии значительно сокращается приток веществ с антиоксидантными свойствами, что снижает потенциал антиоксидантной защиты ишемизированных органов. Нарушения липидного обмена фосфолипидов у рожениц связывают с тяжелым поздним токсикозом, а у их новорожденных с угнетением окислительно-восстановительных процессов в организме у матери, что может привести к возникновению внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода [36; 162].

По мере нарастания степени тяжести нефропатий снижается поступление к плоду высокоэнергетических липидов (преимущественно нейтральных жиров) и увеличенное использование им [плодом] энергетически менее ёмких субстратов (эферы холестерина) [175].

У детей, рожденных от матерей с нефропатиями, с различными формами гипоксии при рождении, отмечаются метаболические изменения на уровне мембраны клетки, которые не нормализуются к концу раннего неонатального периода. Повышение метаболической активности мембран эритроцитов у новорожденных с гипоксией ведёт к выраженному угнетению антиокислительной активности и антиокислительной защиты [72]. Это свидетельствует о снижении у них клеточной адаптации, о возможности быстрой дисадаптации при дополнительных стрессовых воздействиях, об увеличении риска развития осложнений в неонатальный период [72].

У новорожденных с внутриутробной гипотрофией установлено увеличение доли холестерина. Изменения метаболизма липидов клеточных мембран у новорожденных с антенатальной гипотрофией можно считать одним из патогенетических звеньев нарушений адаптации, которые сохраняются и в позднем адаптивном периоде [16].

На активность мембранного метаболизма существенное влияние оказывают не только экологические, но и климатогеографические факторы, о чем свидетельствует факт значительного повышения показателей

мембранного метаболизма и появления риска «срыва» клеточной адаптации у рожениц и их новорожденных детей в условиях субконтинентального климата в городе Самарканде [185]. У новорожденных детей при различных патологических состояниях неонатального периода процессы мембранного метаболизма характеризуются разнонаправленными изменениями, что диктует необходимость индивидуального подхода при назначении препаратов мембранотропного действия [189].

Патогномоничным признаком гестозов является изменение процессов перекисного окисления липидов. Включение в комплекс терапевтических мероприятий антиоксиданта позволяет нормализовать показатели ПОЛ в более короткие сроки [40].

Состояние клеточных мембран страдает у новорожденных от матерей с сахарным диабетом [43], при пневмониях у новорожденных и детей раннего возраста [47, у недоношенных с энцефалопатиями [69; 72].

Характер течения беременности и родов, гипоксия оказывают существенное влияние на показатели липидного обмена новорожденных [72].

Данные литературы по вопросам влияния гипоксии на липидный обмен противоречивы. Такие перинатальные осложнения, как тяжелая нефропатия матери, повышение артериального давления при родах, асфиксия повышают уровень триглицеридов. Отмечено, что при токсикозах беременности значительно снижается уровень липидов, и, особенно, фосфолипидов [55] наблюдается максимальное снижение фосфолипидных мембран эритроцитов плода: фосфатидилхолина, сфингомиелина, уменьшение фосфатидилэтаноламина [72].

В то же время Н. Г. Чхаидзе [1988] выявила при поздних токсикозах беременности в сыворотке пуповинной крови плода повышение уровня общих липидов, фосфолипидов, холестерина, нарушение соотношения фосфолипидных фракций, повышение содержания сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина. При позднем токсикозе беременности в организме женщин создаются условия для активации процессов ПОЛ [95; 97].

Интенсивность перекисного окисления липидов индуцируется ишемическими изменениями в тканях плода [97]. Накапливаясь в повышенных количествах продукты ПОЛ, оказывают повреждающее действие на проницаемость клеточных мембран, приводит к активации лизосомальных ферментов, разобщению окислительного фосфорилирования, гибели клетки, нарушению нормального функционирования органов и систем [72; 97].

У детей с хронической гипоксией повышение скорости ПОЛ сопровождается недостаточностью эндогенных антиоксидантов, особенно, токоферола [4; 5].

Уровень α -токоферола в ходе физиологической беременности повышается [2]. Однако ряд исследователей приводят наблюдения о снижении уровня α -токоферола в сыворотке крови во втором триместре беременности у женщин при выкидыше, у женщин с мертворождением также отмечены низкие уровни витамина Е в сыворотке крови [17]. Большое значение в патогенезе мембранопатологических нарушений у новорожденных имеет дефицит антиоксиданта – витамина Е [106; 149]. При различных гестозах, заболеваниях почек у беременных и плода, отмечаются нарушения всех видов обмена веществ, что приводит к угнетению окислительно-восстановительных процессов, возникновению внутриутробной гипоксии, развитию дисадаптационного синдрома у новорожденных [4; 164]. При внутриутробной гипоксии плода Э. А. Авакян и соавторы [1991] установили достоверное повышение уровня малонового диальдегида и снижение содержания α -токоферола в крови рожениц [4].

Из-за ограниченности плацентарного барьера для витамина Е не приходится удивляться отрицательным воздействиям витаминной недостаточности матери на организм плода со всеми его последствиями. При недостаточности α -токоферола повреждаются мембраны эритроцитов, эндотелий капилляров, что приводит к чрезмерному выходу жидкости и образованию отёков [41; 191]. В то же время относительно большая

способность липидов мембран эритроцитов новорожденных к перекисидации и низкий уровень α -токоферола в плазме обуславливают неустойчивость и хрупкость их эритроцитов, что необходимо учитывать при оценке состояния и терапии новорожденных [9; 193]. Антиоксидантные средства широко применяются при заболеваниях детей, в основе которых лежит гипоксия [43; 66; 74; 81; 87; 89; 118; 122].

Положительный эффект при применении витамина Е отмечен при различных заболеваниях у новорожденных детей [6]. Однако имеющиеся данные о состоянии стабильности цитомембран при гестозах беременности и хроническом пиелонефрите малочисленны. Остаются недостаточно освещенными особенности состояния антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов цитомембран у новорожденных в зависимости от гестационного возраста и степени пренатальной отягощенности.

Решение этих вопросов, на наш взгляд, способствовало бы разработке терапии, коррегирующей нарушения функций почек у новорожденных.

При различных патологических состояниях в организме в первую очередь страдают его мембранные структуры [16]. В связи с этим, анализ структуры клеточных мембран, процессов окисления липидов является актуальным в плане расшифровки патогенетических механизмов заболеваний у новорожденных.

С целью исследования состояния стабильности цитомембран и процессов перекисного окисления липидов у новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами и хроническим пиелонефритом нами были обследованы 147 новорожденных. Первую группу (контрольную) составили 44 здоровых новорожденных (23 доношенных со сроком гестации 38-40 недель и 21 «условно здоровых» недоношенных, гестационный возраст 35-37 недель) от здоровых молодых матерей с благоприятным течением беременности и родов. Вторая группа - 45 новорожденных (24 доношенных и 21 недоношенных) от матерей с хроническим пиелонефритом. Третья группа –

58 детей, рожденных от матерей, с ОПГ-гестозами различной степени тяжести (36 доношенных и 22 недоношенных).

Учитывая особенности адаптационных изменений организма новорожденных в ранний неонатальный период, нами был проведен анализ изучаемых показателей у детей контрольной группы в 1 и 6 сутки жизни. Фосфолипидный спектр и диеновые конъюгаты мембран эритроцитов, α -токоферол и фосфолипазная активность крови у здоровых новорожденных представлены в таблице П.1.

Как видно из таблицы П.1, у здоровых новорожденных, рожденных в срок, суммарная фракция фосфолипидов в первый день жизни составила $38,3 \pm 1,1$ ммоль/л и умеренно повышалась к 6 дню жизни в среднем до $45,6 \pm 2,8$ ммоль/л ($P_1 < 0,05$), такая же тенденция отмечалась и в содержании общих фосфолипидов у недоношенных ($P_2 < 0,05$). Однако их уровень у детей, родившихся раньше срока, так и не достиг значений доношенных новорожденных ($P < 0,05$). При этом содержание легкоокисляемых и метаболически активных фракций фосфолипидов мембран эритроцитов имеют разнонаправленную динамику. Так, в адаптационный период отмечалось увеличение содержания фосфатидилэтаноламина от $22,4 \pm 1,1$ % в 1 сутки у доношенных и $20,3 \pm 1,4$ % в среднем у недоношенных, до $30,2 \pm 1,7$ % и $26,2 \pm 1,8$ к 6 суткам жизни соответственно. Статистической достоверности между уровнем фосфатидилэтаноламина у доношенных и недоношенных при этом не выявлено ($P > 0,05$). В то же время содержание фосфатидилсерина у доношенных новорожденных уменьшалось в среднем от $20,1 \pm 1,1$ % в сутки до $16,2 \pm 1,1$ % на 6 сутки, у недоношенных соответственно от $23,6 \pm 1,7$ % до $18,8 \pm 1,4$ % в среднем, что было статистически достоверным ($P_2 < 0,05$).

Таблица II.1.

Фосфолипидный спектр и диеновые конъюгаты мембран эритроцитов, α -токоферол и фосфолипазная активность крови у здоровых новорожденных ($M \pm m$)

Показатели		1 день жизни		6 день жизни			
		Доношенные (n=23)	Недоношенные (n=21)	Доношенные (n=23)	P ₁	Недоношенные (n=21)	P ₂
1	Общие фосфолипиды, ммоль/л	38,3±1,1	33,1±1,5*	45,6±2,8	<0,05	39,4±1,6	<0,05
2	Лизофосфатидилхолин, %	7,0±0,3	11,2±2,5	3,9±0,2	<0,001	6,2±0,3***	<0,05
3	Сфингомиелин, %	22,3±0,8	19,3±1,3*	27,6±1,2	<0,01	22,3±1,5*	>0,05
4	Фосфатидилхолин, %	28,2±1,3	30,2±1,7	22,0±1,4	<0,01	28,5±2,2*	>0,05
5	Фосфатидилэтаноламин, %	22,4±1,1	20,3±1,4	30,2±1,7	<0,01	26,2±1,8	<0,05
6	Фосфатидилсерин, %	20,1±1,1	23,6±1,7	16,2±1,1	<0,05	18,8±1,4	<0,05
7	Диеновые конъюгаты, ммоль/10 ¹² эр.	5,8±0,6	7,6±0,8	3,7±0,3	<0,01	5,4±0,6*	<0,05
8	α -токоферол, ммоль/л	8,6±0,7	6,2±0,8*	12,8±1,7	<0,05	10,3±1,4	<0,05
9	Фосфолипазная активность, % гемолиза	12,2±1,0	18,7±1,6**	8,6±0,7	<0,05	11,8±1,2*	<0,01

Примечание: * - достоверность различий показателей у доношенных и недоношенных в один и тот же день (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001. P - достоверность различий показателей у новорожденных в 1 и 6 дни жизни

К концу раннего неонатального периода снижается и уровень трудноокисляемых фракций фосфолипидов: сфингомиелин и фосфатидилхолин имеют в ранний неонатальный период разнонаправленную динамику. Уровень сфингомиелина в 1 день жизни у недоношенных составил $19,3 \pm 1,3\%$. К 6 дню жизни фракция сфингомиелина статистически достоверно ($P_1 < 0,01$) повышалась как у здоровых новорожденных, родившихся в срок до средних величин $27,6 \pm 1,2\%$, так и у недоношенных ($P_2 < 0,05$). Фракция фосфатидилхолина уменьшалась от $28,2 \pm 1,3\%$ в среднем в 1 день жизни до $22,0 \pm 1,4\%$ на 6 день жизни у здоровых новорожденных, родившихся в срок ($P_1 < 0,01$) и от $30,2 \pm 1,7\%$ до $28,5 \pm 2,2\%$ в среднем соответственно у детей, родившихся раньше срока ($P_2 > 0,05$).

Выявленные изменения структуры липидного бислоя мембран сопровождались снижением фосфолипазной активности крови (таблица П.2). Так, у доношенных её уровень в 1 сутки составил $12,2 \pm 1,0\%$ гемолиза, а на 6 сутки – $8,6 \pm 0,7\%$ гемолиза в среднем. В то время, как у недоношенных активность фосфолипазы к концу адаптационного периода остаётся статистически достоверно высокой ($P_2 < 0,01$), чем у доношенных.

Таблица П.2.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты
у здоровых и больных новорожденных

№	Группы	Диеновые конъюгаты, нмоль/ 10^{12} эритроцитов	Токоферол, ммоль/л	Фосфолипазная активность, % гемолиза
1	Контрольная группа:			
	- доношенные	$5,8 \pm 0,6$	$8,6 \pm 0,7$	$12,2 \pm 1,0$
	- недоношенные	$7,6 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8$	$18,7 \pm 1,6$
	P_1	$>0,05$	$<0,05$	$<0,01$
2	Новорожденные от матерей с пиелонефритом:			
	- доношенные	$7,1 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,5^*$	$18,6 \pm 1,8^{**}$

	- недоношенные	9,7±0,7*	4,4±0,4*	22,7±2,6
	P ₁	<0,01	<0,01	>0,05
3	Новорожденные от матерей с гестозами			
	- доношенные	10,6±0,7**	6,4±0,5*	24,4±2,0**
	- недоношенные	11,7±1,0**	4,2±0,4*	28,9±2,4**
	P ₁	>0,05	<0,01	<0,05
	P _{ДЗ-2}	<0,01	>0,05	<0,05
	P _{НЗ-2}	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); P₁ - достоверность различия между данными доношенных и недоношенных детей; P_{ДЗ-2} – достоверность различия между данными доношенных детей 3 и 2 группами; P_{НЗ-2} – достоверность различия между данными недоношенных детей 3 и 2 группами.

При определении активности процессов перекисного окисления липидов по уровню диеновых конъюгат у здоровых доношенных новорожденных отмечалось их снижение в течение раннего неонатального периода от 5,8±0,6 нмоль/10¹² эритроцитов в 1 сутки, до 3,7±0,3 нмоль/10¹² эритроцитов в среднем на 6 сутки жизни. В то время как у недоношенных, даже в конце адаптационного периода, уровень диеновых конъюгат остаётся высоким в среднем 5,4±0,6 нмоль/10¹² эритроцитов (P₂<0,05).

Необходимым условием оптимального течения процессов свободнорадикального окисления является состояние антиоксидантной защиты, а именно уровень α-токоферола сыворотки крови. Изучение содержания естественного антиоксиданта α-токоферола в крови позволило установить, что в ранний неонатальный период у здоровых доношенных и «условно здоровых» недоношенных детей отмечается повышение содержания α-токоферола. Так, у детей, родившихся в срок, в 1 сутки жизни содержание α-токоферола составило в среднем 8,6±0,7 ммоль/л, а у новорожденных, родившихся раньше срока, в среднем 6,2±0,8 ммоль/л; на 6 сутки у доношенных повысилось до 12,8±1,7 ммоль/л, а у недоношенных до

10,3±1,4 ммоль/л, что имело статистически достоверную разницу с уровнем доношенных новорожденных ($P<0,05$).

Таким образом, учитывая благоприятное течение беременности, родов и раннего неонатального периода у здоровых доношенных и «условно здоровых» недоношенных выявленные нами изменения структуры эритроцитарных мембран, уровня диеновых конъюгат, α -токоферола и фосфолипазной активности крови в ранний неонатальный период расценены как адаптационные и приняты в дальнейших исследованиях как нормативные.

Сравнительный анализ активности процессов ПОЛ у детей от матерей с хроническим пиелонефритом (табл. II.2) показал увеличение фосфолипазной активности крови у них. Так, у новорожденных этой группы отмечалось статистически достоверное повышение фосфолипазной активности в среднем до 18,6±1,8% гемолиза у доношенных ($P<0,01$) и до 22,7±2,6% гемолиза у недоношенных новорожденных ($P<0,01$). Более выраженное увеличение фосфолипазной активности отмечалось у недоношенных (28,9±2,4% гемолиза) и доношенных (в среднем до 24,4±2,0% гемолиза) новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами ($P<0,01$).

Течение процессов свободно – радикального окисления липидов усугублялось снижением содержания эндогенного антиоксиданта α -токоферола в крови у обследованных новорожденных. Так, у детей, родившихся раньше срока от матерей с гестозами выявлено наименьшее содержание α -токоферола (в среднем 4,2±0,4 ммоль/л), статистически отличавшееся от таковых у доношенных этой же группы ($P_1<0,01$) и «условно здоровых» недоношенных ($P<0,05$). Это же закономерность сохранялась и у доношенных новорожденных этой группы ($P<0,05$), в то время, как у доношенных ($P<0,05$) и недоношенных ($P<0,05$) от матерей с пиелонефритом уровень α -токоферола статистически не отличался от таковых у здоровых детей.

Таким образом, у недоношенных новорожденных всех трёх групп сохраняется выраженный дефицит α -токоферола в крови в сравнении с доношенными; его уровень зависит от характера пренатальной отягощенности: более выраженный у недоношенных от матерей с ОПГ-гестозами.

Интенсивное воздействие эндогенных фосфолипаз, активность которых значительно возрастает в условиях гипоксии является главным пусковым механизмом в процессах перекисного окисления липидов, активность процессов перекисного окисления липидов тестировалась по уровню диеновых конъюгат полиненасыщенных жирных кислот.

Уровень диеновых конъюгат у доношенных новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом повышен в среднем до $7,1 \pm 0,5$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов, а у недоношенных до $9,7 \pm 0,7$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов в среднем ($P_1 < 0,01$). Особенно значительно повысился уровень диеновых конъюгат у доношенных ($10,6 \pm 0,7$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов) и недоношенных ($11,7 \pm 1,0$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов) новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами. Эти изменения с высокой статистической достоверностью отличались от таковых у доношенных ($P < 0,01$) и недоношенных ($P < 0,01$) новорожденных. Конечным итогом всех мембраносвязанных процессов является содержание и соотношение липидов, определяющих их функциональную состоятельность.

Суммарная фракция фосфолипидов, независимо от характера пренатальной отягощенности беременности, понижена у всех групп обследованных детей по сравнению с контрольной группой (табл. II.3.). Так, у доношенных новорожденных от матерей с пиелонефритом общие фосфолипиды снижены лишь до $35,7 \pm 1,8$ ммоль/л, а у недоношенных до $28,7 \pm 1,4$ ммоль/л ($P < 0,05$). Это снижение суммарных фосфолипидов у данной группы обследованных не имело статистически достоверной разницы с показателями новорожденных контрольной группы, однако достоверность ($P_1 < 0,01$) различий сохранялась между показателями доношенных и недоношенных детей.

Таблица II.3.

Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов у здоровых и больных новорожденных

	Группа обследованных	Общие фосфолипиды, моль/л	Лизофосфатидилхолин, %	Сфингомиелин, %	Фосфатидилхолин, %	Фосфатидилэтаноламин, %	Фосфатидилсерин, %
1	Контрольная группа						
	- доношенные	38,3±1,1	7,0±0,3	22,3±0,8	28,2±1,3	22,4±1,1	20,1±1,1
	- недоношенные	33,1±1,5	11,2±2,5	19,3±1,3	30,2±1,7	20,3±1,4	23,6±1,7
	P ₁	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2	Новорожденные от матерей с пиелонефритом						
	- доношенные	35,7±1,8	8,9±0,6*	20,4±1,2	31,4±1,6	17,6±1,4*	24,7±1,7*
	- недоношенные	28,7±1,4*	10,1±0,7	15,2±1,8	32,2±1,4	14,6±1,5*	26,5±1,7
	P ₁	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Новорожденные от матерей с гестозами						
	- доношенные	31,6±1,6**	10,4±0,8**	15,8±1,8**	38,6±1,2***	12,5±1,1***	27,7±2,4*
	- недоношенные	26,2±1,4**	12,8±1,0	10,8±1,5**	36,6±1,2**	10,8±1,0***	29,6±1,9*
	P ₁	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P _{ДЗ-2}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05
	P _{НЗ-2}	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); P₁ - достоверность различия между данными доношенных и недоношенных детей; P_{ДЗ-2} - достоверность различия между данными доношенных детей 3 и 2 группами; P_{НЗ-2} - достоверность различия между данными недоношенных детей 3 и 2 группами.

У новорожденных, родившихся в срок от матерей с гестозами уменьшение содержания суммарных фосфолипидов было более выраженным и составило у доношенных $31,6 \pm 1,6$ ммоль/л, ($P < 0,01$), а у недоношенных лишь $26,2 \pm 1,4$ ммоль/л ($P < 0,01$).

Эти изменения в содержании суммарных фосфолипидов сопровождались диспропорцией в уровнях отдельных их фракций. Изменения соотношения фракций фосфолипидов у новорожденных от срочных родов от матерей с хроническим пиелонефритом происходили за счет увеличения содержания агрессивного продукта метаболизма фосфолипидов – лизофосфатидилхолина до $8,9 \pm 0,6$ % ($P < 0,05$), у недоношенных до $10,1 \pm 0,7$ % ($P_1 > 0,05$).

Эти изменения в содержании суммарных фосфолипидов сопровождались диспропорцией в уровнях отдельных их фракций. Изменения соотношения фракций фосфолипидов у новорожденных от срочных родов от матерей с хроническим пиелонефритом происходили за счет увеличения содержания агрессивного продукта метаболизма фосфолипидов – лизофосфатидилхолина до $8,9 \pm 0,6$ % ($P < 0,05$), у недоношенных до $10,1 \pm 0,7$ % ($P_1 > 0,05$).

Более выраженное увеличение содержания лизофосфатидилхолина происходило у доношенных ($10,4 \pm 0,8$ % в среднем) и недоношенных детей (в среднем $12,8 \pm 1,0$) от матерей ОПГ-гестозами ($P_1 > 0,05$).

Фракции фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина имели разнонаправленную динамику у обследованных групп детей. Так, у доношенных новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом фосфатидилсерин был больше, чем у детей ($P < 0,05$) контрольной группы. В то время как у недоношенных детей этой группы увеличение фосфатидилсерина не имело статистически достоверной разницы с недоношенными контрольной группы.

Выраженная статистическая достоверность ($P < 0,05$) прослеживалась в изменениях содержания фосфатидилсерина у доношенных новорожденных от матерей с гестозами (в среднем $27,7 \pm 2,4$ %).

Фракция фосфатидилэтаноламина у доношенных новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом достоверно снизилась ($P < 0,05$) до $17,6 \pm 1,4\%$ в среднем у доношенных и до $14,6 \pm 1,5\%$ в среднем у недоношенных. Это снижение было статистически достоверно выражено у доношенных ($P < 0,05$) и недоношенных ($P < 0,05$) новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами. Уместно отметить, что показатели фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина у недоношенных детей обеих групп не отличались от таковых у доношенных детей ($P > 0,05$).

Аналогичный разнонаправленный характер изменений выявлен и в динамике изменений фракции сфингомиелина и фосфатидилхолина.

Как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом отмечались низкие показатели содержания сфингомиелина, однако они не были статистически достоверными ($P > 0,05$). Значимое снижение этой фракции фосфолипидов отмечалось у доношенных ($P < 0,01$) и недоношенных ($P < 0,01$) новорожденных от матерей с гестозами.

В то же время, наиболее выраженное снижение содержания фосфатидилэтаноламина отмечалось у доношенных новорожденных ($P < 0,001$) от матерей с ОПГ-гестозами (до $12,5 \pm 1,1\%$ в среднем) и недоношенных ($P < 0,001$).

У новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом при отсутствии ОПГ-гестоза не удалось выявить столь отчетливого различия ($P < 0,05$).

Таким образом, хронический пиелонефрит и ОПГ-гестозы, приводя к развитию плацентарной недостаточности, острой и хронической гипоксии плода являются провоцирующими факторами активации процессов пероксидации на фоне низкой антиоксидантной защиты и развития несостоятельности мембран эритроцитов у доношенных и недоношенных новорожденных.

Глава III. ТЕРАПИЯ, КОРРЕГИРУЮЩАЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЁННЫХ.

III.1. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ.

В последние годы всё большее внимание клиницистов привлекают вопросы коррекции мембранопатологических процессов, лежащих в основе многих заболеваний детского возраста. Наиболее частой причиной гипоксии плода, нарушений маточно – плацентарного барьера и кровообращения являются хронический пиелонефрит, ОПГ – гестозы [7; 42]. Именно при этих патологических состояниях беременности в организме ребенка обнаруживаются метаболический ацидоз, патологические изменения в паренхиматозных органах, прежде всего в почках [47; 46].

Патогномичным признаком ОПГ – гестозов и заболеваний почек является изменение процессов перекисного окисления липидов [42]. У детей от матерей с ОПГ – гестозами при рождении отмечаются метаболические изменения на уровне мембраны клеток [25]. Повышение метаболической активности мембран эритроцитов у новорожденных с гипоксией ведет к выраженному угнетению антиокислительной активности и антиокислительной защиты [86].

При заболеваниях, в основе которых лежит гипоксия, широко применяются антиоксидантные средства [10; 172]. При различных патологических состояниях у новорожденных положительный эффект отмечен при применении витамина Е [35], так как причиной снижения и срыва адаптивных реакций у новорожденных детей являются нарушения в обмене токоферолов. Введение витамина Е является полезным не только с заместительной целью, но и с целью регуляции внутриклеточного метаболизма, улучшения энергетических процессов и стабилизации клеточных мембран [80; 145].

α -токоферол является мощным физиологическим антиоксидантом, действующим на клеточном уровне. Применение α -токоферола ацетата у

больных с нарушением перекисного окисления липидов и антиокислительной системы организма ведет к эффективному торможению реакции перекисного окисления липидов, оказывая тем самым мембраностабилизирующий эффект [14; 70; 71].

Нормализация митохондриальных и микросомальных ферментов под влиянием антиоксидантной терапии свидетельствует об уменьшении образования свободных радикалов [68]. Имея стабильную активную форму, токоферол может эффективно регулировать скорость окисления липидов в мембранах. Даже незначительные изменения концентрации токоферола в липидах приводят к существенным сдвигам в скорости окислительных реакций [70].

Механизм защитного действия α -токоферола связан, с одной стороны со стабилизацией клеточных мембран из-за ингибирования им реакции свободнорадикального распада и пероксидации полиненасыщенных жирных кислот- фосфолипидов [14], а также путём прямого мембраностабилизирующего действия его боковой цепи на остатки полиненасыщенных жирных кислот [36; 149].

Непосредственное взаимодействие витамина Е с полиненасыщенными жирными кислотами на уровне мембран сводится не к физико-химическому антиоксидантному взаимодействию, а к контролированию включения их в фосфолипиды. С другой стороны, антигипоксическое действие токоферола связано с прямым его участием в системе окислительного фосфорилирования как акцептора ионов водорода и стимулятора синтеза убихинона [80]. Эти свойства токоферола являются основанием для широкого использования его в клинической практике. Результатом антиоксидантного действия токоферолов является, в конечном итоге, мембранозащитный эффект [28; 35]. Установлено, что гипоксические состояния приводят к резкому возрастанию потребности организма в витамине Е [129; 56; 96]. Подтверждением этого являются сообщения о высокой эффективности включения токоферола в комплексную терапию пневмонии, бронхиальной астмы [194] и

гипоксических повреждений мозга у доношенных [145] и у недоношенных детей [142; 143].

В последние годы витамин Е находит успешное применение в нефрологической практике: при лечении гломерулонефрита у детей [81; 89] интерстициальном нефрите [87], рецидивирующем камнеобразовании. Наиболее чувствительны к дефициту витамина Е эритроциты: умеренное снижение содержания в них токоферола ведёт к повышенной склонности эритроцитов к гемолизу [89].

Таким образом, многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что нарушения обмена токоферолов в организме представляет собой типичную свободнорадикальную патологию, требующую патогенетического лечения - коррекцию витамином Е.

В свете современных достижений клинической мембранологии определением роли мембранодеструктивных процессов в генезе различных заболеваний интенсивно разрабатываются вопросы мембранопротекторной терапии.

В литературе последних лет широко обсуждается вопрос перспективности изучения и клинического применения малотоксичных фосфорорганических соединений, имеющих в молекуле фосфор-углеродную связь [33]. К таким соединениям относятся производные моно- и дифосфоновых кислот, обладающие многообразными физиологическими и терапевтическими эффектами, ещё не изученными в полном объёме [183].

Обладая высокой метаболической активностью, фосфоновые соединения предотвращают разрушение мембранных структур, обеспечивают нормальное функционирование клеточных мембран.

Из используемых в педиатрии дифосфонатов, наибольшее внимание привлекает препарат – димефосфон, синтезированный институтом органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского филиала Российской АН. Второй по распространенности препарат дифосфонового ряда – ксидифон - обладает свойствами регулирования обмена кальция в

организме [150]. А. Ю. Галяутдинова с соавторами (1998), исследовав сравнительную оценку эффективности димефосфона и ксидифона в коррекции некоторых показателей развития побочных эффектов глюкокортикоидов, пришли к выводу: димефосфон является более эффективным препаратом коррекции побочных эффектов глюкокортикоидов.

Экспериментальное изучение доказало низкую токсичность димефосфона [150], он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, не накапливается в организме, выведение препарата происходит в первые 5-6 часов после однократного приёма внутрь. Димефосфон может быть применен при острых и хронических заболеваниях. Побочного действия не имеет, при длительном применении могут развиваться диспепсические явления, легко устранимые после отмены препарата.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показан широкий спектр его биологической активности: иммуномодулирующее [79; 99], антиацидотическое, мембраностабилизирующее, антигипоксическое, дезинтоксикационное действие, стимуляция регенераторных процессов, противовоспалительная активность [38; 39; 51; 98; 127].

Не являясь антиоксидантом в прямом смысле слова, т.е. не выступая в качестве ловушки кислородных радикалов [51], препарат, обладая сродством к мембранным фосфолипидам, встраивается в мембранные клетки, обеспечивая сохранность качественного и количественного состава фосфолипидов клеточных мембран [51].

Димефосфон включался в комплексную терапию atopической астмы у детей [79], пневмонии у новорожденных [106; 107] при ОРВИ с бронхоструктивным синдромом [108; 136], последствий перинатальной гипоксии [107], хроническом пиелонефрите [49] и для профилактики эконефропатий.

Димефосфон усиливает реабсорбцию бикарбонатов, процессов ацидо- и аммиогенеза в почках, вентиляционную функцию легких [126]. В связи с

этим его действие основано не на химической нейтрализации избытка кислых метаболитов, а на активировании метаболических механизмов регуляции кислотно-основного состояния крови [126]. Эти свойства димефосфона доказаны экспериментальными исследованиями [126] и клиническими испытаниями [38; 39; 135; 136].

По данным Э. А. Юрьевой с соавт. (1998) приём димефосфона детьми с хирургической патологией легких и почек сопровождается снижением гиперкапнии, повышением насыщенности крови кислородом, нормализацией рН крови. Димефосфон обладает диуретическим эффектом, зависящим от дозы препарата, повышает реабсорбцию бикарбонатов, процессы аммонийно-ацидогенеза в почках [152].

Стимуляция регенераторных процессов [38; 39], противовоспалительная активность [50], а также многогранное воздействие на метаболизм, направленное на поддержание гомеостаза на оптимальном уровне [51], в частности стимулирующее влияние на активность многих ферментных систем выявлена при применении димефосфона. Нормализующее влияние препарата на тканевой метаболизм является одним из основных компонентов в реализации его антиацидотического действия [38].

Анализ литературы последних лет показал, что в этом качестве активно изучаются процессы перекисного окисления липидов и система функционирования внутриклеточного окислительно-восстановительного буфера [36].

Отмечено положительное влияние димефосфона на липидный обмен и перекисное окисление липидов. Под воздействием димефосфона нормализуется содержание общих липидов, фосфолипидов, холестерина и эфиров холестерина. Со стороны процессов перекисного окисления липидов отмечалась стабилизация нормального исходного уровня малонового диальдегида в плазме и нормализация диеновых конъюгатов в эритроцитарных мембранах [39]. Ф. С. Шамсиев с соавторами (1991) рекомендуют применение димефосфона в комплексном лечении острой деструктивной

пневмонии у детей раннего возраста[142]. При лечении воспалительных заболеваний гепатобилиарной системы у детей Т. Б. Мороз (1990) применял димефосфон, основываясь на его мембраностабилизирующих свойствах[91]. М. С. Суровкина с соавт. (1995) отмечает нормализацию кининогенеза под влиянием димефосфона при гепатобилиарных заболеваниях у детей[126].

Л. А. Балыкова и соавт (1999) представили результаты клинического исследования антиаритмической активности препарата димефосфона у детей с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца в сравнении с традиционно применяемыми препаратами. При желудочковой экстрасистолии 2-4 класса эффективность димефосфона составляет 65 % и соответственно препарат по своей эффективности превосходит цитохром С, но уступает кордарону. При наджелудочковых аритмиях у детей активность димефосфона была более выражена [21].

В последние годы в литературе появились сообщения о новых возможностях димефосфона. Он стал применяться в психиатрии для лечения интеллектуальной недостаточности [8], в гинекологии [61], эндокринологии [84], онкологии [37; 90], аллергологии [134].

Таким образом, димефосфон и α -токоферол являются препаратами многогранного спектра действия. Учитывая антиацидотический, мембраностабилизирующий, диуретический и аммонийно-ацидогенетический эффект димефосфона, опыт его применения в педиатрической и неонатологической практике, а также удобство его перорального использования у новорожденных, именно димефосфон является средством выбора при лечении отёчного синдрома у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и ОПГ - гестозами. Однако димефосфон не восполняет дефицита эндогенных антиоксидантов [α -токоферола], имеющего место у новорожденных с отёчным синдромом, особенно у недоношенных. Эту проблему, по-видимому, возможно решить путём сочетанного применения димефосфона и витамина Е.

III.2. ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА И ВИТАМИНА Е НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ

Учитывая высокую частоту поражения почек у новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами, в основе которых лежат нарушения стабильности цитомембран и дефицит эндогенных антиоксидантов, следующим этапом нашего исследования является изучение влияния комплексного лечения с включением димефосфона и витамина Е на функциональное и морфологическое состояние почек у них.

Анализ проводился у 43 новорожденных от матерей с ОПГ - гестозами: 21 доношенных и 22 недоношенных I степени. У большинства (95%) детей отмечались изменения в неврологическом статусе, у всех выявлены нарушения парциальных функций почек. Острая почечная недостаточность наблюдалась у 8 больных. Ведущими патологическими синдромами у обследованных новорожденных были: отёчный (96%), асфиксия II-III степени (48%), внутричерепная родовая травма (32%) и внутриутробное инфицирование (20% детей). В разработку не включались новорожденные с врожденными аномалиями развития почек, инфекционными поражениями почек, синдромом дыхательных расстройств. Все обследованные новорожденные были распределены на 2 группы: первая (21 больной) – новорожденные, получавшие “базисное” лечение, вторая (22 ребенка) – на фоне “базисной” терапии получали димефосфон и витамин Е.

В понятие “базис” – терапии мы включали комплекс лекарственных средств современной терапии отёчного синдрома, вызванного нарушениями функций почек у новорожденных. “Базис” – терапия состояла из этиопатогенетического и посиндромного лечения и состав её определялся степенью тяжести нарушений функций почек и глубиной метаболических нарушений.

“Базис” - терапия перинатальных повреждений почек, вызванных гипоксически – травматическими поражениями ЦНС и проявившихся отёчным синдромом I степени ограничивалась введением витаминов и

средств, улучшающих обменные процессы в ЦНС. Это обеспечивалось назначением аскорбиновой кислоты внутрь в дозе 0,001 г/кг массы тела в сутки в течение 10-15 дней, глютаминовой кислоты внутрь в дозе 0,05 г/кг массы тела в сутки в течение 20 дней, фенобарбитал внутрь в дозе 0,001 г/кг массы тела в сутки в течение 15-30 дней в зависимости от динамики неврологических и почечных симптомов.

“Базис” – терапия перинатальных поражений почек, проявившихся отёчным синдромом II – III степени отличалась не только расширением состава лекарственных средств, но и увеличением длительности курса патогенетической терапии: глюкоза 10 % из расчёта 8-10 мл/кг массы тела в сутки в/в №10-20; рутин - 0,001 г/кг массы тела внутрь в течение 15-20 дней, викасол из расчета 0,1 мл/кг в/м №3-5 через день, димедрол – 0,001 г/кг массы тела в день в течение 5 дней, кокарбоксилаза – 8 мг/кг массы тела в/м №5 ежедневно; 10% маннитол 5 мл/кг массы тела в/в №2-3 через день; глюконат кальция 1-2 мл/кг массы тела в/в №3-5 через день, альбумин – 5-8 мл/кг в/в №3-5 через день; гидрокортизон 0,005 г/кг массы тела в/в №7-10 ежедневно, 2,4% эуфиллин-0,1 мл/кг массы тела в/в №3-5 через день.

“Базис-терапия” тяжелых нарушений функций почек осуществлялась под контролем за общим состоянием ребенка и основными показателями, характеризующими состояние pH крови, электролитный и белковый обмен, общий анализ крови, мочи, состояние функций почек и другие.

При выраженном смешанном ацидозе с наличием дыхательных расстройств центрального происхождения от 3 баллов и выше (оценка по шкале Сильвермана) в течение 1-3 суток новорожденные с тяжелыми церебральными нарушениями, отёчным синдромом III степени находились в палате интенсивной терапии, где им проводилась оксигенотерапия. На фоне оксигенации в первые дни после рождения детям с тяжелыми нарушениями ЦНС и почек проводилась инфузионная терапия, которая в первые сутки осуществлялась через пуповинную вену, а в более поздние сроки подкожные

вены. Инфузия жидкостей осуществлялась капельно с помощью перфузатора «Линеомат» (6-7 капель в минуту).

В целях нормализации окислительно-восстановительных процессов и снятия ацидотических сдвигов в зависимости от степени тяжести состояния и метаболических расстройств в/в вводился стандартный раствор кокарбоксилазы в дозе 8 мг/кг массы тела в сутки в течение 12-20 дней. Для улучшения коллоидно-осмотических свойств крови назначалась плазма или низко молекулярный кровозаменитель – реополиглюкин, внутривенно, капельно или одномоментно в зависимости от состояния ребенка в дозе 10 мл/кг массы тела 2 раза в неделю. Курс лечения определялся общим состоянием и показателями белкового обмена. У детей со среднетяжелой степенью церебральных нарушений, отёчным синдромом II степени он обычно составлял 3 инъекции; у детей с тяжелой степенью отёчного синдрома 4 - 5 инъекций. Нормализация электролитного баланса достигалась введением хлористого калия, гемодеза или раствора Рингера.

У детей с тяжелым церебральными нарушениями, отёчным синдромом III степени при проведении инфузионной терапии во избежание клеточной гипергидратации базис-терапия включала осмодиуретики: маннитол или лазикс. 10% раствор маннитола отличался мягким действием, вводили его капельно внутривенно в первые дни после рождения в дозе 5 мл/кг массы ребенка в сутки. Лазикс обладал выраженным диуретическим действием в вводился в конце инфузионной терапии в дозе 0,001 г/кг массы тела 1 раз сутки. Детям с почечной недостаточностью и признаками надпочечниковой недостаточности с целью, как регуляции функций надпочечников, так и с заместительной целью назначался гидрокортизон в дозе 3-5 мг/кг массы тела в сутки внутрь или парентерально в зависимости от степени тяжести и гестационного возраста. Курс лечения определялся динамикой состояния. Антибиотикотерапия назначалась детям с риском внутриутробного инфицирования при аспирации околоплодных вод, при наличии очагов

инфекции. Антибактериальная терапия сочеталась с назначением противогрибковых и десенсибилизирующих средств.

Комплексное лечение нарушений функций почек, отечного синдрома у новорожденных включало применение витамина Е и димефосфона на фоне базисной терапии. Включение димефосфона в комплексное лечение отёчного синдрома, обусловленного нарушениями функций почек, основано на его антиацидотических, мембраностабилизирующих свойствах. Витамин Е назначался для восполнения дефицита антиоксидантов, имеющего место при отёчном синдроме у новорожденных, в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 1 недели в/м. Димефосфон назначался в виде 15% раствора из расчета 50 мг/кг массы тела per os в течение 7-10 дней за 1-1,5 часа до кормления.

Димефосфон и витамин Е назначались в конце первых и начале вторых суток жизни. Курс лечения определялся улучшением общего состояния, неврологического статуса, исчезновением отёчного синдрома, интенсивностью прибавки массы тела, стабилизацией показателей окислительно-восстановительных процессов. Оптимальные дозы были определены путем трёхкратных проб с использованием минимальной, средней и допустимо повышенной доз. У детей, получивших комплексное лечение с включением димефосфона и витамина Е, значительно раньше исчезали патологические симптомы острого периода церебральных нарушений, отёчного синдрома, восстанавливались функции почек (табл. III.2.1).

Восстановление безусловных рефлексов у детей данной группы (основная группа) происходило в среднем на $4,55 \pm 0,21$ сутки жизни в зависимости от степени тяжести и гестационного возраста, что на $5,45 \pm 0,11$ суток раньше по сравнению с детьми, находившимися только на «базис-терапии» (группа сравнения).

Таблица III.2.1.

Сроки восстановления некоторых функций у новорожденных с нарушениями функций почек ($M \pm m$)

№	Критерии оценки	Здоровые новорожденные (n=20)	Основная группа (базис-терапия +димефосфон +токоферол) (n=22)	Контрольная группа (n=21)
1	Улучшение общего состояния, день	-	6,36±0,27*	14,0±2,0
2	Восстановление безусловных рефлексов, день	0,5±0,1	5,0±0,6	10,0±1,4
3	Активное сосание, день	0,5±0,05	5,0±0,5	10,0±0,8
4	Появление активного мышечного тонуса, день	1,0±0,1	10,0±1,3	13,0±0,9
5	Исчезновение отеков, день	2,0±0,5	5,0±1,5	8,0±1,8
6	Нормализация функций почек, день	0,6±0,1	8,0±1,5	15,0±2,1
7	Месячная прибавка массы тела в граммах	726±12	682,0±26	455,0±1,8
8	Время выписки, день	4,0±1,5	8,0±2,0	16,0±3,5

Исчезновение отёков у новорожденных основной группы происходило в 2 раза быстрее, чем у детей контрольной группы. Нормализация функций почек у детей, получивших комплексное лечение с включением димефосфона и токоферола, происходило в среднем на $7,68 \pm 0,34$ день жизни, что на $7,32 \pm 0,2$ дней в среднем раньше, по сравнению с детьми контрольной группы. К тому же при комплексном лечении новорожденных с отёчным синдромом исчезала необходимость повторного применения лазикса, по-видимому мочегонный эффект достигался в последующие дни применением димефосфона и токоферола. Димефосфон улучшал функции почек, по-видимому, путём интенсификации почечного и тканевого метаболизма, усиления реабсорбции бикарбонатов, процессов аммонийно – ацидогенеза в почках. Токоферол предотвращал нарастание отёчного синдрома, очевидно,

путём стабилизации цитомембран. Раннее применение этих метаболитов привело к более быстрому улучшению общего состояния, восстановлению тургора кожи у новорожденных основной группы (на $6,36 \pm 0,27$ день в среднем) нежели у детей контрольной группы ($14,0 \pm 0,32$ день жизни).

Положительный эффект комплексного лечения прослежен нами и при анализе функций почек у новорожденных (табл. III.2.2). Как видно из таблицы III.2.2 скорость клубочковой фильтрации увеличивалась с более выраженной статистической достоверностью ($P_{\text{КЛ-Б}} < 0,001$) у детей, получивших комплексное лечение с димефосфоном и витамином Е. Относительная реабсорбция воды после «базисного лечения» восстанавливалась лишь до $97,0 \pm 0,1\%$ в среднем, что статистически достоверно не отличалось от показателей у здоровых детей ($P < 0,001$). В то время, как у новорожденных II группы (комплексное лечение) относительная реабсорбция воды после лечения восстанавливалась до $97,6 \pm 0,1\%$, что имело ($P < 0,01$) статистически достоверную разницу с показателями у здоровых детей (табл. III.2.2).

Таблица III.2.2.

Влияние димефосфона и витамине Е на функциональное состояние почек новорожденных

Группы		Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин/м ²	Относитель- ная реабсорбция воды, %	Аммонийный коэффициент
Контрольная группа		$63,9 \pm 4,1$	$98,3 \pm 0,1$	$0,819 \pm 0,007$
Новорож- денные от матерей с гестозами	До лечения	$25,5 \pm 0,9$	$95,6 \pm 0,1$	$0,965 \pm 0,002$
	P	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	Базисная терапия	$38,8 \pm 1,7$	$97,0 \pm 0,1$	$0,879 \pm 0,006$
	P	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P _{Б-д}	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	Комплексное лечение	$56,3 \pm 2,2$	$97,6 \pm 0,1$	$0,800 \pm 0,009$
P	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$	

	$P_{\text{КЛ-Д}}$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
	$P_{\text{КЛ-Б}}$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,001$

Примечание: P – достоверно по отношению к данным контрольной группы, $P_{\text{Б-Д}}$ и $P_{\text{КЛ-Д}}$ – достоверно по отношению к данным группы до лечения, $P_{\text{КЛ-Б}}$ – достоверно по отношению к данным группы базисной терапии

У обследованных, находившихся на «базис-терапии» клиренс калия повышался от $0,130 \pm 0,003$ мл/мин. в среднем до лечения, до $0,258 \pm 0,015$ мл/мин. после лечения ($P_{\text{Б-Д}} < 0,001$). У детей II группы эта разница была более выраженная ($P_{\text{КЛ-Д}} < 0,001$) в среднем до $0,412 \pm 0,018$ мл/мин (рис. III.2.1). Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе клиренса осмотически активных веществ: от $0,087 \pm 0,002$ мл/мин. до лечения, этот показатель увеличился у новорожденных, получивших «базис – терапию» до $0,128 \pm 0,004$ мл/мин и до $0,167 \pm 0,003$ мл/мин у детей, получивших комплексное лечение с включением димефосфона и витамина Е. Статистически достоверная разница между этими показателями была выражена ($P_{\text{КЛ-Б}} < 0,001$).

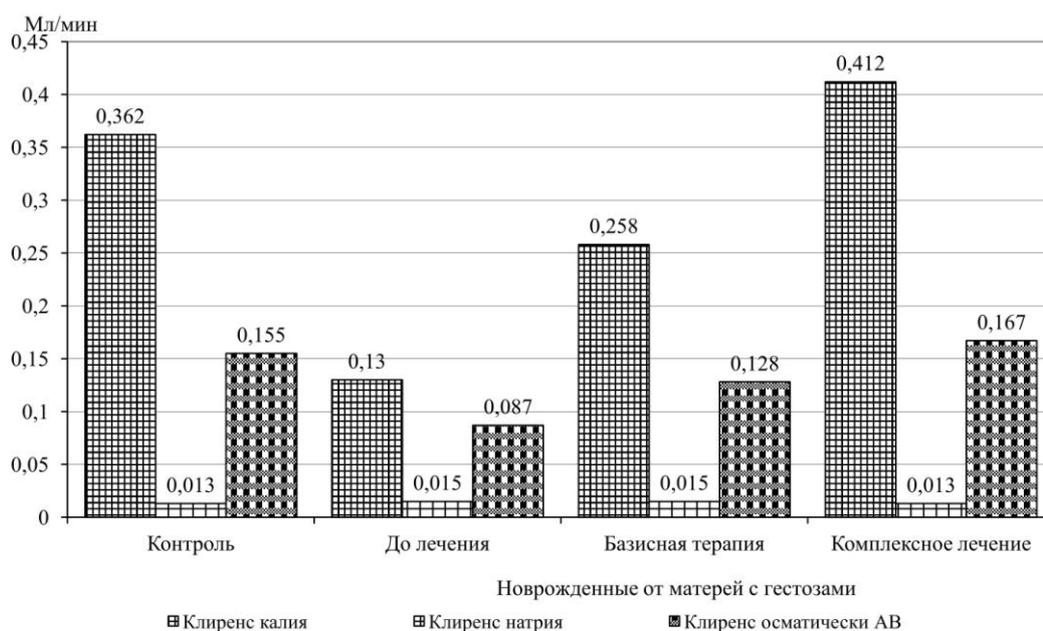


Рис. III.2.1. Влияние димефосфона и витамина Е на функциональное состояние почек новорожденных

Что касается клиренса натрия, этот показатель не имел статистически достоверной разницы ($P_{Б-Д} > 0,05$) разницу у детей 1 группы (в среднем $0,015 \pm 0,0004$ мл/мин.) после базисной терапии. К тому же клиренс натрия после базисного лечения статистически не достоверно ($P > 0,05$) отличался от таковых у детей контрольной группы, и после комплексного лечения с включением димефосфона и витамина Е статистически достоверной разницы не выявлено ($P > 0,05$). Это, по-видимому, свидетельствует о более выраженном натрийуретическом эффекте комплексного лечения с включением димефосфона и витамина Е, что имеет несомненное значение в патогенезе отёчного синдрома.

Таким образом, анализируя действие димефосфона и витамина Е, выяснилось, что в отличие от «базисного лечения» комплексное лечение с включением димефосфона и витамина Е способствует улучшению всех парциальных функций почек и в особенности канальцевых: аммониио – ацидогенеза, ионорегулирующей и реабсорбции воды. Эти способности рекомендуемого лечения очень важны для коррекции метаболических нарушений, наблюдаемых у новорожденных от матерей с ОПГ – гестозами.

III.3. ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА И ВИТАМИНА Е НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ПОЧЕК НОВОРОЖДЕННЫХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Почка, как центральный орган выделительной системы участвует в поддержании постоянства внутренней среды организма, кислотно-основного состояния крови, эндогенного метаболизма белка, выработке ряда биологически активных веществ и т.д. оптимальное выполнение её многочисленных функций обеспечивается высокой специализацией нефрона, интеграцией деятельности её различных структур и собирательной трубки. Кроме внутринефронной специализации, в пределах почки определяются три генерации нефронов, отличающихся по строению, топографии и функции [103; 125]. Внутри - и межнефронные взаимодействия нефрона и собирательной трубки носят закономерный характер [94; 103]. По мнению К. А. Зуфарова (1983), изучение развития и становления интегративных взаимоотношений во внутренних органах, в частности в почке, в динамике возраста позволит установить связи между групповыми морфологическими признаками в физиологических и патологических условиях, адаптивные их возможности в системе орган-организм, интегративные отношения между структурными элементами каждого органа.

Следовательно, морфологическое изучение почек в раннем постнатальном онтогенезе позволит установить интегративные отношения внутри нефрона, между нефроном и собирательной трубкой. Это очень важно в плане возможных изменений этих отношений при развитии патологических процессов, воздействии неблагоприятных факторов.

Постановка таких вопросов требует новых методологических подходов, количественной оценки системы нефрона и собирательной трубки. При этом, как считает Д. С. Саркисов (1982), всегда наблюдается соответствие морфологических и функциональных перестроек.

В доступной литературе нами не обнаружены данные о системном влиянии димефосфона и витамина Е, характеризующих закономерности

интегративных отношений в почке: отделов нефрона, нефрона и собирательной трубки в раннем постнатальном онтогенезе и в эксперименте. Количественная оценка указанных интегративных отношений между структурами целого органа, по мнению Г. Г. Автандилова (1990), не только увеличивает точность описания изучаемых явлений, но и значительно увеличивают логику доказательств[6].

Таким образом, морфологические исследования развития и становления почки в раннем постнатальном онтогенезе позволят нам составить объективное представление о возрастной динамике интегративных взаимоотношений структур нефрона, нефрона и собирательной трубки в естественных условиях, а также при воздействии димефосфона и витамина Е, используемых в клинике при коррекции патологических изменений в органе.

Для решения поставленной цели и вытекающих из неё задач нами проведено изучение строения почек крысят в сроки 1, 3, 7, 12, 14 и 30 дней после рождения (I серия - контрольная, n=36), а также после введения димефосфона per os (5 мг или 0,01 мл в сутки 15% раствора на 100 грамм массы тела, II серия, n=36) и витамина Е (0,1 мл в сутки на 100 грамм массы тела; III серия, n=36).

Во II и III серии почки изучались в сроки 7, 14, 30 дней после рождения. Животные всех трёх серий находились в одинаковых условиях вивария на естественном вскармливании. Масса крысят определялась каждый день от рождения до забоя.

Задачи, которые решались нами, сводились к структурной характеристике развития и становления нефрона и собирательной трубки, количественной их оценке, определению динамики массы тела и почек, митотической активности эпителия, количественной характеристике почечных телец, сосудистых клубочков, просвета капсулы нефрона почек крыс в постнатальном онтогенезе.

Почка новорожденных крыс не сформирована: при отчетливом различии коркового и мозгового веществ сосочка, в ней выявляется нефрогенная ткань

и нефроны, находящиеся на различных стадиях развития (рис. III.3.1., рис. III.3.3.).

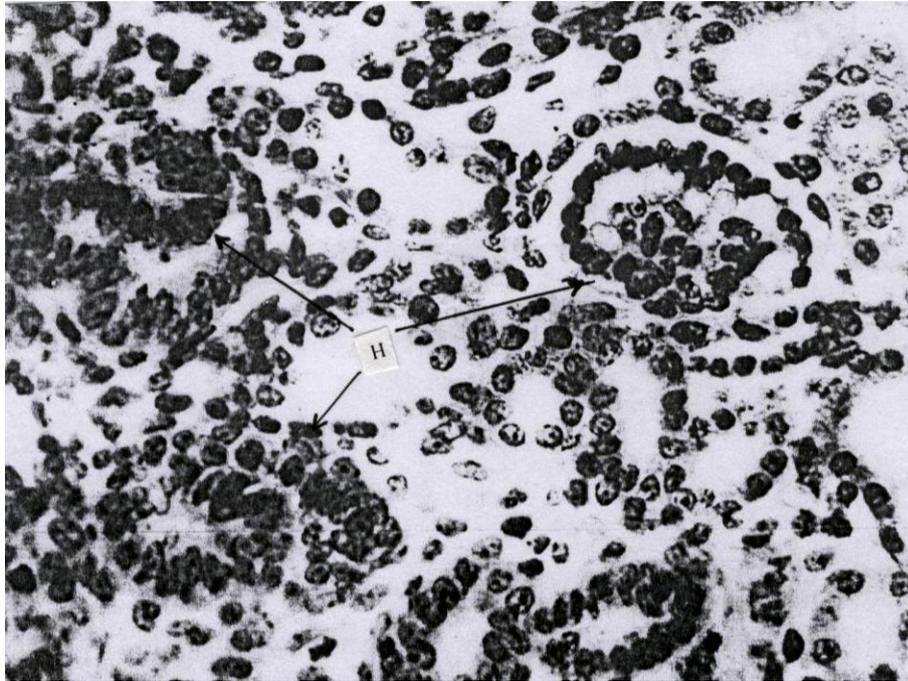


Рис. III.3.1. Суперфициальная зона почки новорожденной крысы. Нейрогенная зона и нефроны, находящиеся на различных стадиях развития. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. ок. 10, об. 20.

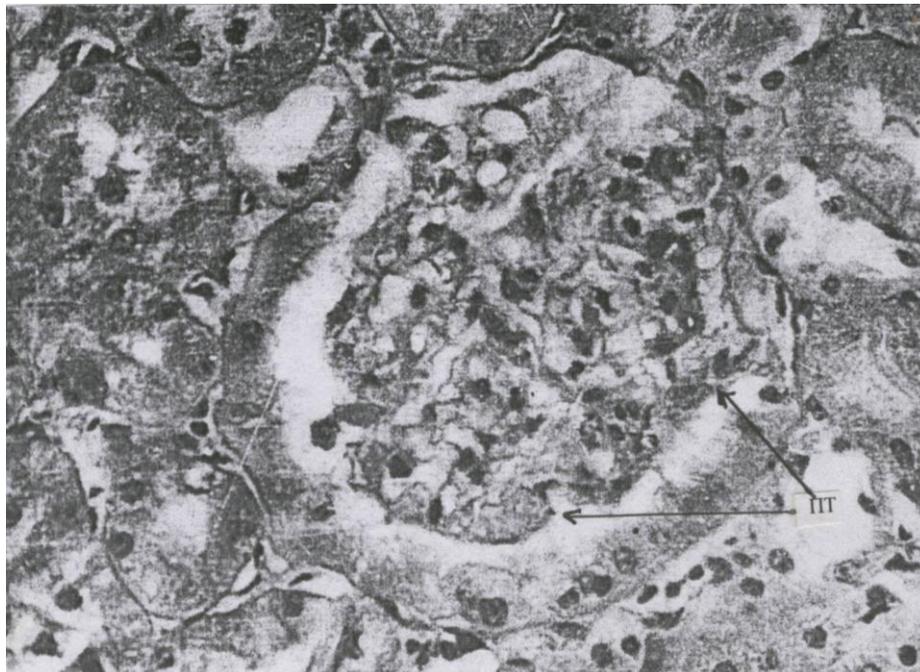


Рис. III.3.2. Сформированные почечные тельца и каналцы юкстамедуллярных нефронов почки новорожденных крыс. Окраска: гематоксилин – эозин. Увел. ок. 10, об. 40.

Нефрогенная зона располагается в наружной части коркового вещества и составляет 42,9%. Зоны сформированных структур коркового и мозгового веществ составляют 33,6 и 23,5% соответственно (табл. III.3.1). Следовательно, более половины коркового вещества состоит из несформированной нефрогенной ткани.

Таблица III.3.1

Возрастная динамика площади различных зон почки
у контрольных крыс, после ведения димефосфона и витамина Е
($M \pm m$ мм²; n=6).

Возраст, сутки	Зоны почек			Всего
	Нефрогенная	Сформированных структур	Мозговая + сосочек	
Контрольная группа				
1	5,26±0,03	4,12±0,01	2,89±0,02	12,27±0,05
3	5,02±0,03	7,06±0,05	3,46±0,05	15,53±0,09
7	3,62±0,05	13,32±0,12	5,52±0,09	21,46±0,12
12	1,30±0,03	17,78±0,10	7,25±0,04	26,33±0,13
14	-	19,72±0,16	10,83±0,05	30,55±0,13
30	-	32,75±0,29	18,01±0,18	50,76±0,30
Димефосфон				
1	5,24±0,03	4,13±0,03	2,9±0,04	12,27±0,06
3	4,79±0,03*	7,81±0,03*	4,41±0,03*	17,00±0,04*
7	2,01±0,03	15,01±0,05	7,37±0,07*	24,39±0,07*
12	-	19,41±0,15*	9,64±0,12*	29,05±0,18*
14	-	22,18±0,15*	11,15±0,12*	33,33±0,26*
30	-	37,0±0,26*	20,62±0,48*	57,61±0,39*
Витамин Е				
1	5,20±0,04	4,14±0,02	2,85±0,02	12,20±0,06
3	4,77±0,04*	7,73±0,02*	4,35±0,03*	16,85±0,06*
7	2,0±0,05*	15,28±0,08*	7,45±0,07*	24,73±0,12*
12	-	19,54±0,19*	9,65±0,07*	29,18±0,14*

14	-	21,33±0,24*	15,40±0,08*	36,71±0,21*
30	-	36,03±0,17*	21,76±0,27*	57,79±0,35*

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы

Сформированные нефроны располагаются над мозговой тканью (рис. III.3.3). Это позволяет считать, что при рождении функционируют юкстамедуллярные сосудистые клубочки, на стадии образования находятся интракортикальные и суперфициальные клубочки, сформированных из сосудистых клубочков представляют собой небольшую полосу над мозговой тканью почки на срезе, проведенном через ворота почки. Мозговое вещество состоит в основном из параллельно располагающихся собирательных трубочек, выстланных эпителиальными клетками кубической формы (табл. III.3.2).

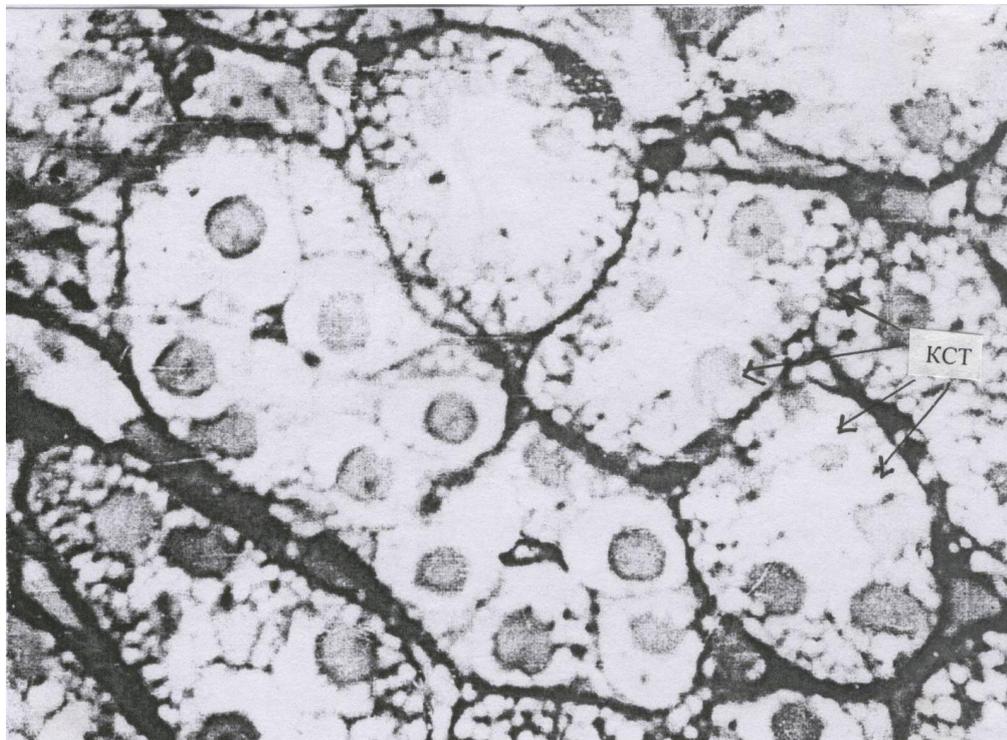


Рис. III.3.3. Собирательные трубки сосочковой зоны почки новорожденных крыс выстланы клетками кубической формы. Окраска: гематоксилин – эозин. Увел. ок. 10, об. 40.

Таблица III.3.2.

Возрастная динамика числа и площади
сосудистых клубочков почки крыс ($M \pm m$; $n=6$).

Возраст, дни	Число сосудистых клубочков	Площадь сосудистых клубочков, мкм^2
Контрольная группа		
1	$28,5 \pm 0,8$	2642 ± 27
7	$72,7 \pm 1,5$	2857 ± 19
12	$133,0 \pm 1,8$	3044 ± 14
14	$152,8 \pm 1,6$	3375 ± 23
30	$153,5 \pm 1,7$	3929 ± 17
Димефосфон		
1	$28,3 \pm 0,7$	2634 ± 20
7	$94,3 \pm 1,7^*$	$3719 \pm 22^*$
12	$153,0 \pm 1,9^*$	$4072 \pm 9^*$
14	$153,5 \pm 1,6$	$4283 \pm 19^*$
30	$153,2 \pm 1,7$	$4714 \pm 22^*$
Витамин Е		
1	$28,0 \pm 0,6$	2659 ± 21
7	$93,2 \pm 2,3^*$	$3736 \pm 14^*$
12	$154,2 \pm 1,8$	$4076 \pm 14^*$
14	$152,2 \pm 1,8$	$4311 \pm 15^*$
30	$152,0 \pm 0,9$	$4704 \pm 21^*$

Примечание:

* - достоверно по отношению к данным контрольной группы

Просвет их умеренно расширен. Тонкие прослойки рыхлой соединительной ткани содержат капилляры и малодифференцированные клетки. Сосочковая зона почки новорожденных крыс представлена дистальными участками собирательных трубочек, которые на срезе имеют вид округлых трубочек, выстланных кубическими клетками (рис. III.3.4).

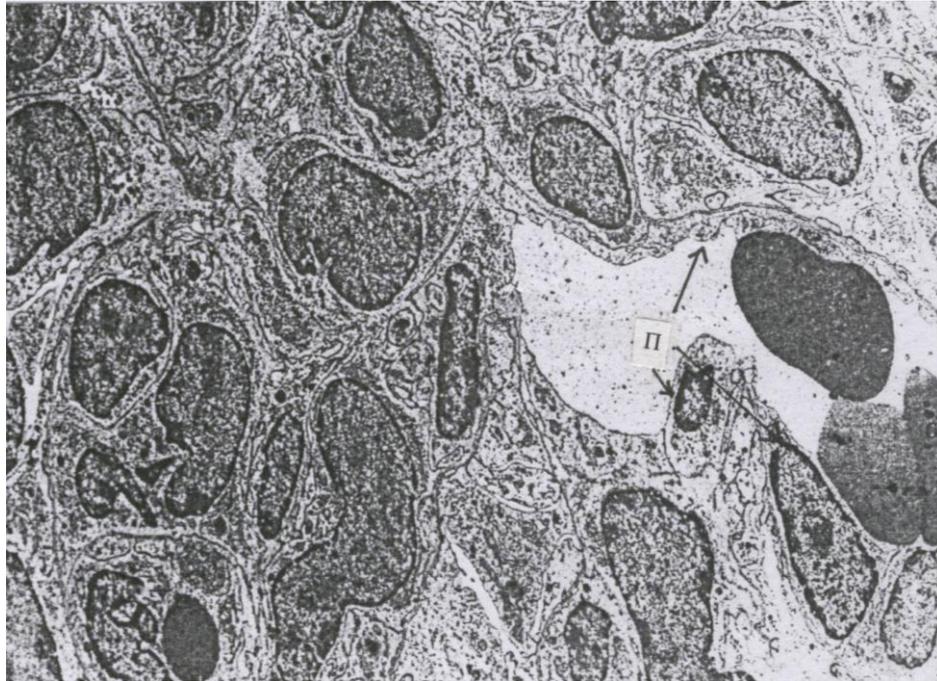


Рис. III.3.4. Нефрогенные клетки почки новорожденных крыс, участвующие в формировании S-образных тел. Видно образование подоцитов и различных канальцев. Увел. х 3700.

Нефрогенная зона содержит нефрогенные и мезенхимные клетки, характеризующиеся высокой митотической активностью (табл. III.3.3 и III.3.4).

Таблица III.3.3.

Возрастная динамика митотической активности нефрогенных клеток и эпителия канальцев почек крыс ($M \pm m$; $n=6$).

Возраст, сутки	Нефрогенная зона	Проксимальные канальцы	Собирательные трубки
Контрольная группа			
1	$12,57 \pm 0,52$	$6,15 \pm 0,42$	$4,15 \pm 0,31$

7	6,08±0,26	3,43±0,12	2,49±0,07
12	0,40±0,01	2,20±0,03	2,19±0,02
14	-	2,28±0,05	1,87±0,08
30	-	0,79±0,05	0,74±0,02
Димефосфон			
1	13,75±0,35	6,81±0,28	4,47±0,16
7	2,22±0,11*	4,51±0,15*	2,38±0,09
12	-	3,05±0,04*	1,84±0,05
14	-	2,03±0,02	1,86±0,02
30	-	0,71±0,01	0,71±0,01
Витамин Е			
1	13,28 ± 0,21	6,88 ± 0,28	4,11±0,14
7	2,18 ± 0,06*	4,4 ± 0,09*	2,27±0,08
12	-	3,04 ± 0,02*	1,88±0,02
14	-	2,09 ± 0,01	1,81±0,01
30	-	0,74 ± 0,01	0,72±0,01

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы

Таблица III.3.4.
Динамика массы крыс в различные сроки после рождения
(M±m; n=6)

Возраст (сутки)	Контроль	Димефосфон	Витамин Е
1	4947±22	4992±54	4933±54
3	6888±8	6945±6 ^A	6955±66
7	8930±29	9040±31 ^A	9145±24 ^{AB}
14	14280±21	17090±108 ^A	17338±22 ^{AB}
30	20598±7	23800±47 ^A	24333±44 ^{AB}

Примечание: А – достоверно по отношению к данным контрольной группы, Б – достоверность различия между данными групп димефосфон и витамин Е.

Нефрогенные клетки базофильны, полигональной формы, некоторые из них в состоянии митоза. Электронномикроскопически в цитоплазме этих клеток много рибосом, полисом, митохондрии единичные, мелкие. Они участвуют в формировании нефрогенных пузырьков и S-образных тел. В непосредственной близости от них выявляются слепые концы собирательных трубок (рис. III.3.5). Мезенхимные клетки немногочисленны, имеют отросчатую структуру, эксцентрично расположенное, относительно крупное ядро. Цитоплазма содержит много рибосом и полисом.

Клетки, выстилающие нефрогенный пузырёк или S-образное тело, являются также малодифференцированными, имеют многочисленные рибосомы и полисомы, мелкие округлые митохондрии, равномерно распределенные по всей цитоплазме. Нефрогенные клетки, нефрогенный пузырёк и S-образное тело представляют собой первые последовательные этапы развития нефронов. Один конец S-образного образования, взаимодействуя с мезенхимными клетками, участвует в образовании почечного тельца, другой – формирует канальцы нефрона, соединяется с собирательной трубкой.

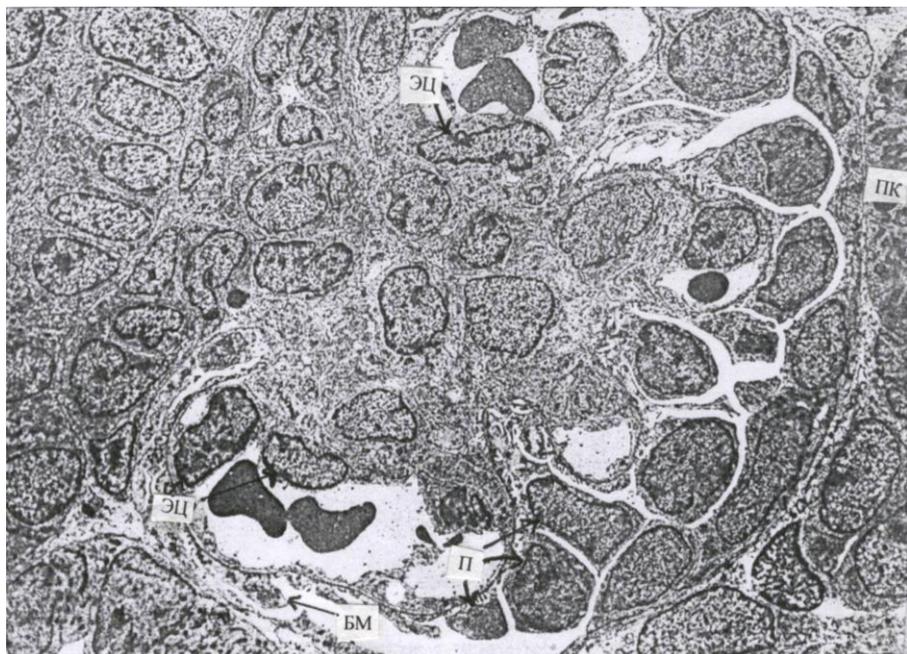


Рис. III.3.5. Дифференцировка подоцитов, образование эндотелиоцитов, базальной мембраны, канальцев нефрона новорожденных крыс. Увел. $\times 3000$.

Мезенхимные клетки, вдавливаясь в шаровидное скопление эпителиальных клеток, способствуют дифференцировке подоцитов, образованию эндотелиоцитов капилляров, тонких прослоек базальной мембраны между ними. Канальцы нефрона формируются почти одновременно с образованием сосудистых клубочков. Его источником являются клетки S-образного образования. Тонкий отдел образуется после извитых канальцев (рис. III.3.5).

Дифференцировка клеток проксимальных канальцев характеризуется резким нарастанием признаков пиноцитоза, появлением в апикальной цитоплазме многочисленных вакуолей, формированием щеточной каемки, базальной складчатости и ориентации митохондрий (рис. III.3.6).

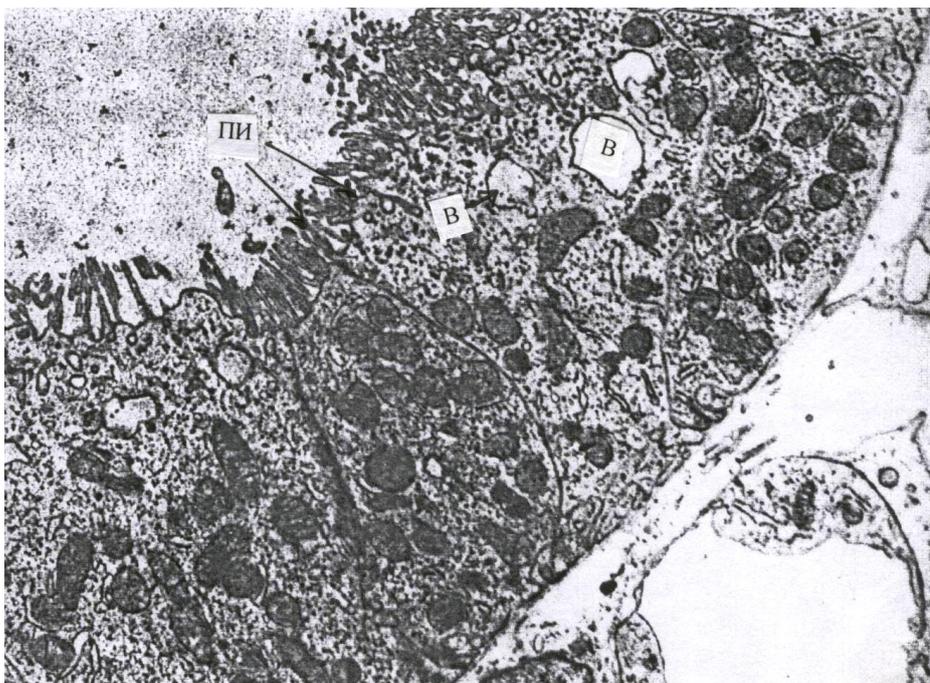


Рис. III.3.6. Нарастание пиноцитоза, везикул и вакуолей, формирование щеточной каемки при дифференцировке клеток проксимальных канальцев у новорожденных крыс. Увел. $\times 5700$.

Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдаются в дистальном отделе нефрона. Клетки собирательных трубок являются относительно более дифференцированными по сравнению с клетками канальцев нефрона. По мере формирования нефрона возникают светлые клетки, в которых уменьшаются свободные рибосомы и полисомы,

увеличивается число округлых митохондрий, равномерно распределенных по всей цитоплазме (рис. III.3.7).

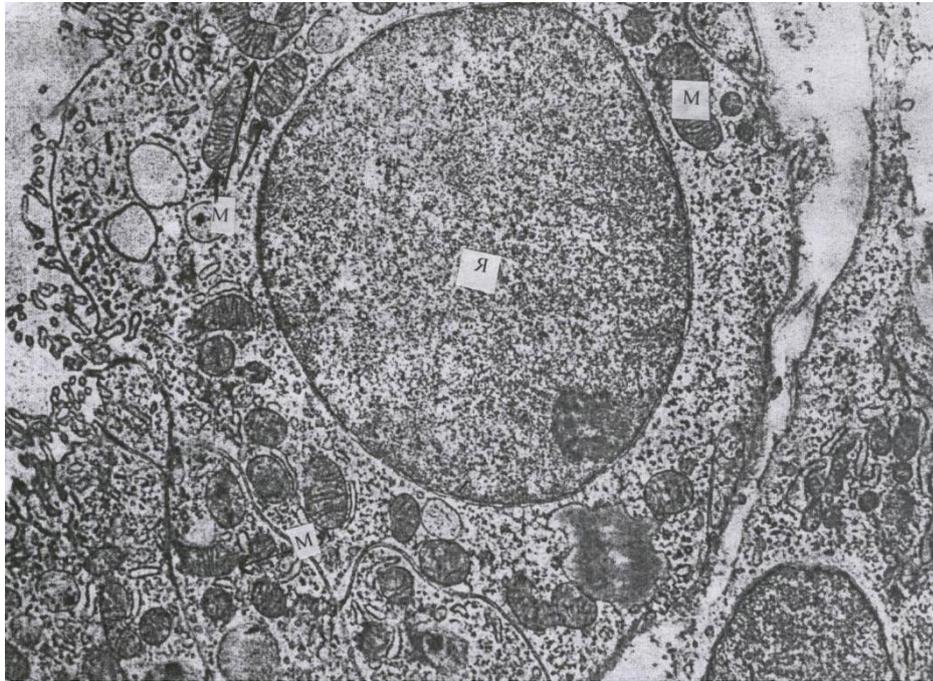


Рис. III.3.7. Дифференцировка клеток собирательных трубок почки новорожденных крыс. Увел. $\times 11500$.

Таким образом, при рождении крыс большая часть коркового вещества почти не сформирована, состоит из нефрогенной ткани, нефрогенных пузырьков и S-образного тела. Сформированные структуры нефрона выявляются непосредственно над мозговой тканью. S-образное тело образует париетальный и висцеральный листки, каналцы нефрона. Капилляры почечного тельца дифференцируются при взаимодействии мезенхимных клеток с нефрогенными эпителиальными клетками. Дифференцировка клеток собирательных трубок осуществляется параллельно с дифференцировкой клеток каналцев нефрона.

Учитывая, что развитие и становление внутренних органов млекопитающих осуществляется в течение периода грудного вскармливания [52, 104], нами произведено определение массы крыс и их почек в возрасте от 1 до 30 дней после рождения. Из таблицы III.3.4. видно, что на протяжении изучаемого отрезка времени (30 дней) масса тела крыс

постоянно увеличивается. Через 30 дней она становится в среднем в 4 раза больше, чем при рождении. Наиболее интенсивный рост при этом обнаруживается в первые 3 дня, между 7 и 14 днями жизни, когда ежедневно прирост массы тела составляет в среднем 13-14%.

При введении димефосфона масса тела крыс, как у контрольных животных, в течение 30 дней постоянно нарастает (табл. III.3.4.). К концу исследования она в 4,76 раз превышает исходную массу. В динамике роста она наиболее значительно возрастает между 3 и 7, 7 и 14 днями. В эти сроки прирост массы тела животных происходит достоверно больше, чем у контрольных крыс. В результате масса тела крыс у животных с введением димефосфона на 15,5% больше, чем у контрольных животных.

При введении витамина Е масса тела крыс также постоянно увеличивается, однако, за весь отрезок наблюдения (30 дней) при естественном кормлении прирост составил 15651 мг (т.е. увеличилась в 4,16 раз), а у крыс, получавших витамин Е, прирост массы тела составил 19400 мг ($P < 0,05$), т.е. увеличилась в 4,93 раз. При анализе прироста массы от срока к сроку следует отметить почти полную аналогию с введением димефосфона, однако, в отличие от него витамин Е на протяжении первых 7 дней способствует большему приросту массы тела животных.

Таким образом, димефосфон и витамин Е на протяжении первого месяца жизни вызывают почти идентичное увеличение массы тела. Темп прироста наиболее значительный в первые дни после рождения, затем постепенно уменьшается к концу наблюдения.

На протяжении этого же месяца в 3-х изучаемых группах животных исследована динамика массы левой и правой почек (табл. III.3.5.). Как показывают данные, в течение первых 30 дней жизни масса каждой правой и левой почек увеличилась в среднем в 9,6 и 9,9 раза соответственно, т.е. относительный прирост массы почечной ткани контрольных животных существенно опережает относительный прирост массы тела за тот же отрезок времени. Если рассмотреть увеличение массы почек в динамике роста, то оно

между 1 и 3, 3 и 7, 7 и 14, 14 и 30 днями в среднем составляет 27, 15, 11 и 6% соответственно. Это свидетельствует о постепенном снижении темпов прироста массы почек в течение первых 30 дней после рождения. Ввиду того, что относительный рост каждой почки опережает рост тела, отношение абсолютной массы почки к абсолютной массе тела постоянно увеличивается от 0,0036 до 0,0085, т.е. возрастает в среднем в 2,4 раза.

Таблица III.3. 5.

Возрастная динамика массы почек крыс в контроле, после введения димефосфона и витамина Е ($M \pm m$ мг; $n=6$)

Возраст (дни)	Контроль		Димефосфон		Витамин Е	
	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая	левая
1	18,5±0,2	17,3±0,2	18,7±0,3	16,8±0,3	18,8±0,3	16,8±0,3
3	33,6±0,4	31,8±0,3	35,5±0,4*	33,7±0,3*	36,8±0,5*	34,0±0,4*
7	54,2±0,3	50,8±0,2	62,2±1,0*	58,3±0,9*	66,3±0,9*	60,7±0,7*
14	97,2±1,0	95,3±0,8	115,7±1,3*	103,7±0,6*	121,7±1,5*	109,7±1,3*
30	178,3±2,6	171,8±1,5	208,7±3,4*	191,0±1,7*	217,7±2,7*	194,8±2,2*

Примечание: А – достоверно по отношению к данным контрольной группы

Если рассматривать прирост массы правой и левой почек при введении димефосфона, то можно отметить достоверное по сравнению с контролем, значительное увеличение их массы в каждом из исследуемых сроков эксперимента, в конечном итоге это приводит к возрастанию массы каждой почки в среднем в 11,3 раза.

После введения витамина Е динамика изменения массы каждой из почек почти идентична таковой после введения димефосфона. Таким образом, сравнительное исследование влияния димефосфона и витамина Е на рост и развитие крыс от рождения до 30 дней выявило однотипный эффект, выражающийся в существенном увеличении массы почек и умеренном увеличении массы тела животных. Это является косвенным отражением

ускорения процессов развития и становления органа, дифференцировки структурно-функциональных единиц почки.

Ранее мы отметили, что у новорожденных крыс в корковом веществе значительная её часть состоит из нефрогенной ткани (42,9%).

Через три дня после рождения (табл. III.3.1) при естественном вскармливании контрольных животных нефрогенная зона сформированных структур коры и мозгового слоя с сосочком занимают 32,3, 45,4 и 22,3%. В течение этого времени уменьшение доли нефрогенной ткани в среднем на 10% вызвало соответствующее её увеличение в зоне сформированных структур. Через 7 суток после рождения крысят почти в 2 раза в среднем уменьшилась доля нефрогенной ткани: образование нефронов вызвало увеличение зоны сформированных структур коры и мозговой зоны до 62,1 и 25,7%. Через 12 суток лишь небольшой участок под капсулой (4,9%) занимает нефрогенная зона, а корковая и мозговая зона с сосочком – 67,6 и 27,5% соответственно. Общая площадь среза, проходящего через ворота почки, возрастает в среднем в 2 раза. Как видно из полученных данных, при естественном развитии, наиболее интенсивное преобразование нефрогенной ткани в сформированные структуры осуществляется между 3 и 7 сутками после рождения. В этот же срок исследования наиболее значительна величина прироста площади коры и площади всего сечения почки. Хотя через 14 дней нефрогенная ткань уже не определяется и корковая с мозговой зоной составляют $19,72 \pm 0,16$ и $10,83 \pm 0,05$ мм² соответственно, в течение последующих 2 недель каждая из них возрастает в среднем в 1,6 и 1,4 раза соответственно. В результате площадь всего сечения возрастает в 1,66 раза в среднем. Учитывая топографию канальцев нефрона и собирательных трубок, полученные данные следует рассматривать как свидетельство преимущественного роста в раннем постнатальном онтогенезе корковой зоны, почечного тельца, проксимального и дистального отделов нефрона. Измерения величин площадей коркового и мозгового вещества в онтогенезе носит линейный характер, хотя темпы их неравнозначны: во все сроки

наблюдения увеличение площади коркового вещества опережает темпы прироста мозговой ткани. Завершение нефрогенеза ко второй неделе после рождения ускоряет их рост в течение последующих двух недель жизни (3 и 4 недели жизни).

При введении димефосфона площадь нефрогенной зоны, сформированных структур и мозговой ткани с сосочком изменяется с 3-их суток опыта (табл. III.3.1.). При относительно умеренном влиянии на уменьшение площади нефрогенной ткани, димефосфон существенно – в 1,89 и 1,52 раза увеличивает площадь корковой и мозговой зоны соответственно. Через 7 суток нефрогенная зона уменьшается в 2,6 раза (рис. III.3.8). Лишь 8,2% площади среза занимает камбиальная ткань. В течение этого времени в корковой зоне площадь сформированных структур увеличивается в 3,6 раза.

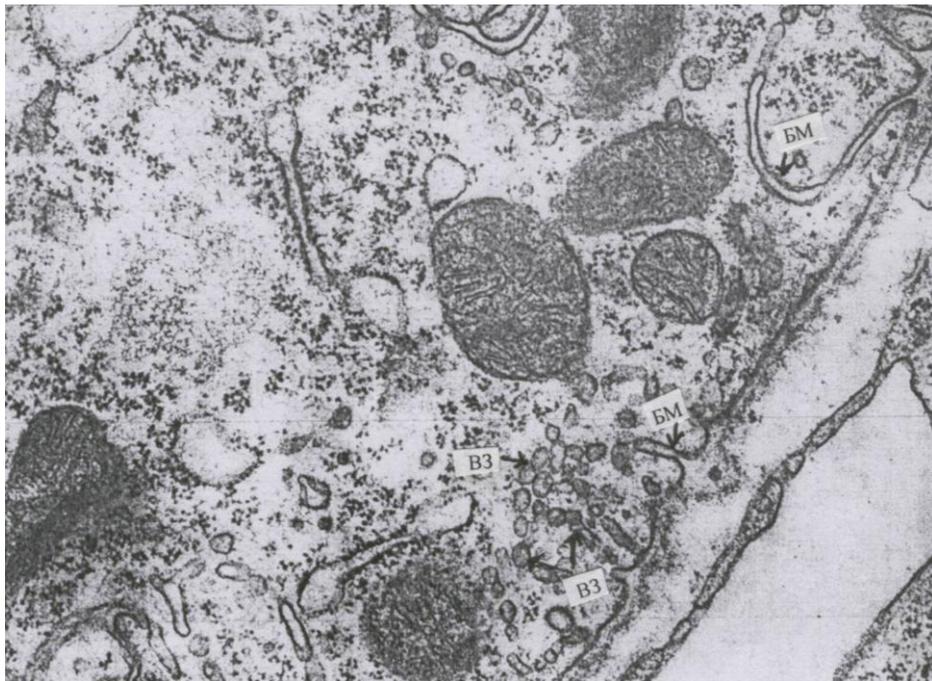


Рис. III.3.8. Увеличение везикул и мембран в базальной части дифференцирующихся нефроцитов проксимальных канальцев после введения димефосфона 7-дневным крысам. Увел. $\times 22500$.

За этот же отрезок времени мозговая зона и сосочек возрастают в 3,3 раза. По сравнению с контрольными животными темпы прироста площади каждой из зон значительно больше.

Через 12 дней после рождения нефрогенная ткань в корковом веществе не обнаруживается (рис. III.3.9.). На срединном разрезе площадь коркового вещества составляет 66,8%, мозговое вещество и сосочек – 33,2%. По абсолютной величине площадь коркового и мозгового вещества экспериментальных и контрольных животных отличается в 1,1 и 1,3 раза соответственно.



Рис. III.3.9. Сформированные суперфициальные нефроны почек при введении димефосфона. 12 дней после рождения крыс. Окраска: гематоксилин – эозин. Увел. ок. 10, об. 40.

Через 14 суток доля коркового и мозгового вещества составляет в среднем 66,5 и 33,5% соответственно. При введении димефосфона площадь коркового и мозгового вещества больше, чем у контрольных животных на 113 и 103% соответственно.

Через 30 дней корковое и мозговое вещество занимают площадь $37,0 \pm 0,26$ и $20,62 \pm 0,48$ мм², что больше, чем у контрольных крыс на 113 и 114% соответственно ($P < 0,05$).

Следовательно, димефосфон оказывает индуцирующее влияние на процессы нефрогенеза и становление канальцев нефрона, собирательных

трубок. Он синхронно ускоряет образование структурно-функциональных единиц и собирательных трубок, рост и дифференцировку в раннем постнатальном онтогенезе.

При введении витамина Е общая динамика структурных преобразований нефрогенной зоны, сформированных структур и мозгового вещества аналогична введению димефосфона (рис. III.3.10 и III.3.11). Как и при введении димефосфона на 12 сутки не выявляется нефрогенная зона, корковое и мозговое вещество занимают площадь $19,54 \pm 0,19$ и $9,65 \pm 0,07$ мм², что составляет в среднем 73,8 и 26,2% соответственно. На 14 и 30 сутки опыта абсолютные и относительные значения коркового и мозгового вещества после введения димефосфона и витамина Е достоверно не различаются. Следовательно, витамин Е, как и димефосфон, ускоряет развитие нефронов и их последующее становление в раннем постнатальном онтогенезе. Он однотипно влияет на процессы, протекающие как в корковом, так и мозговом веществе.

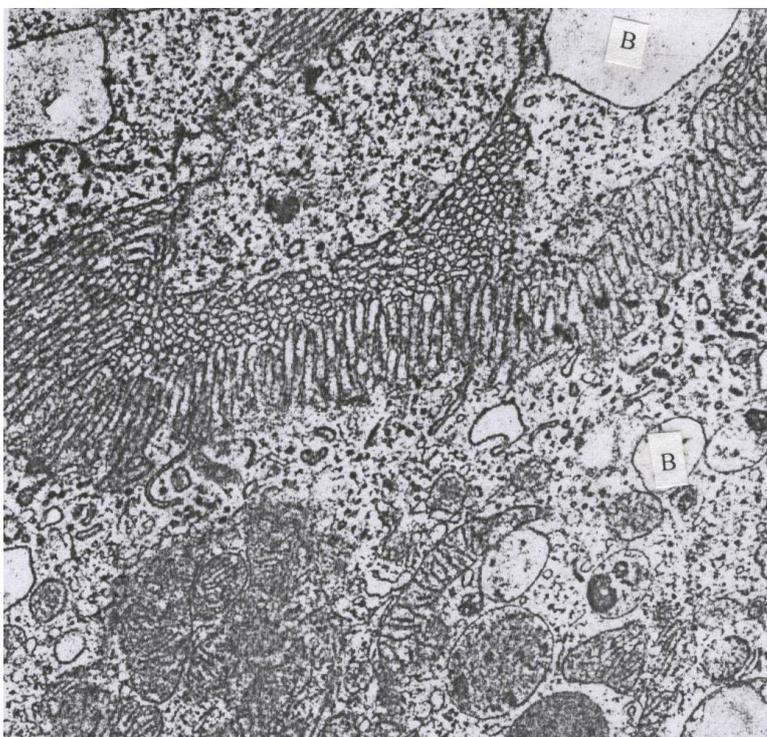


Рис. III.3.10. Дифференцированные нефроциты проксимального отдела нефрона и собирательных трубок почек при введении витамина Е новорожденным крысам. 12 дней после рождения. Увел. $\times 17000$.

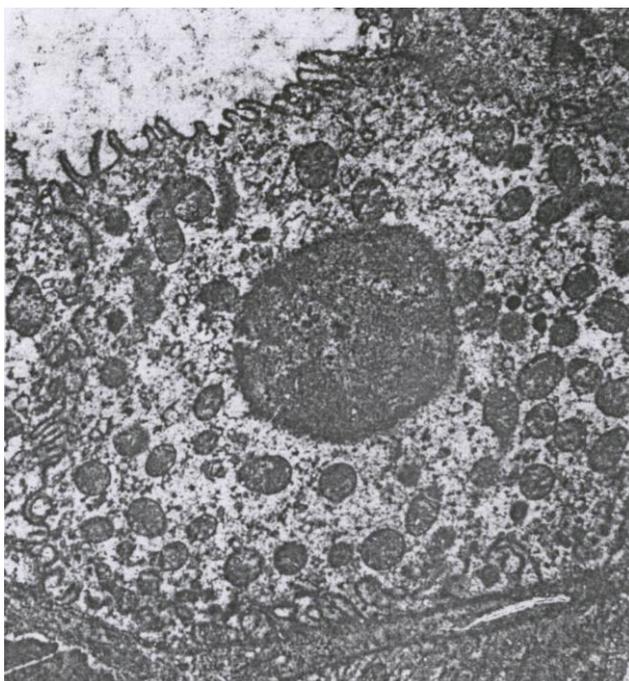


Рис. III.3.11. Дифференцированные нефроциты собирательных трубок почек при введении витамина Е новорожденным крысам. 12 дней после рождения. Увел. $\times 7500$.

Подсчет числа сосудистых клубочков почки крыс в динамике возраста (на 1-30 дни после рождения) констатирует их постепенное увеличение от 1 суток до 14 суток после рождения (табл. III.3.2). При рождении их число в среднем составляет $28,5 \pm 0,8$ при площади 2642 ± 27 мкм^2 . Через 12 дней после рождения число клубочков в коре равно $133,0 \pm 1,8$. К этому возрасту площадь сосудистых клубочков достигает значения 3044 ± 14 мкм^2 , что в 1,15 раза больше, чем при рождении крысят. Через 2 недели при отсутствии нефрогенной ткани число клубочков на срединном срезе достигает уровня $152,8 \pm 1,6$. Через 1 месяц после рождения это количество не меняется. Однако площадь каждого сосудистого клубочка увеличивается от 3044 ± 14 мкм^2 через 12 дней после рождения, до 3929 ± 17 мкм^2 . Следовательно, при естественном развитии крыс в течение 14 дней закладываются все нефроны. Их образование заканчивается с исчезновением нефрогенной ткани в коре каждой почки. Рост почки, нефрона, естественно, сопровождается постоянным увеличением сосудистого клубочка. Образование в течение 2 недель новых нефронов и последующая дифференцировка составляющих

структур и вызывает их развитие и становление, сопровождающееся постоянным их увеличением.

При введении димефосфона образование новых нефронов соответствует темпам убыли нефрогенной ткани из области коры почки. Через 1 неделю после рождения число нефронов становится в 3,3 раза больше, чем при рождении ($94,3 \pm 1,7$ против $28,3 \pm 0,7$). Через 12 дней, когда исчезает нефрогенная ткань, общее количество нефронов равно $153, \pm 1,9$ в среднем, что соответствует их числу при завершении образования нефронов. Димефосфон оказывает влияние не только на процессы нефрогенеза, но и на дифференцировку сосудистых клубочков (рис. III.3.12) и увеличение их площади. Через 7 дней их площадь возрастает в 1,41 раза и становится равной 3719 ± 22 мкм² (у контрольных животных – 2857 ± 19 мкм²; $P < 0,001$).



Рис. III.3.12. Дифференцировка эндотелиоцитов и подоцитов сосудистых клубочков почки новорожденной крысы после введения димефосфона. 12 дней после рождения. Увел. $\times 35000$.

Через 12 дней сосудистые клубочки нефронов становятся ещё больше: 4072 ± 9 мкм², что в 1,34 раза больше, чем в контроле. В дальнейшем площадь сосудистых клубочков продолжает увеличиваться и составляет 4283 ± 19 и 4714 ± 22 мкм² соответственно 14 и 30 дням после рождения крыс. Надо полагать, что с завершением нефрогенеза усиливается влияние димефосфона на развитие и становление структур нефрона и, в частности, сосудистого клубочка.

При введении витамина Е динамика образования сосудистых клубочков и увеличения их площади почти идентичны таковой при введении димефосфона (рис. III.3.13). Образование сосудистых клубочков (и, следовательно, нефронов) у данной группы экспериментальных животных завершается также через 12 недель после рождения. Темпы прироста площади сосудистых клубочков составляют 3,3; 1,65; 0,97 и 1,0 в сроки 7, 12, 14 и 30 дней после рождения крыс.



Рис. III.3.13. Дифференцировка эндотелиоцитов и подоцитов сосудистых клубочков почки новорожденной крысы после введения витамина Е. 12 дней после рождения. Увел. $\times 35000$.

Таким образом, витамин Е, как и димефосфон, стимулирует процесс образования сосудистых клубочков, увеличение их площади.

Из результатов, приведенных в таблице III.3.2 видно, что образование сосудистых клубочков в раннем постнатальном онтогенезе осуществляется неравномерно по срокам и зонам коркового вещества. Если у новорожденных крыс в 1 сутки после рождения сосудистые клубочки обнаруживаются в коре, коре, прилежащей к мозговому веществу, то позже их количество нарастает по направлению к наружной поверхности коркового вещества, где уменьшаются доля нефрогенной ткани. В связи с этим, по мере образования новых сосудистых клубочков уменьшается доля юкстамедуллярных и возрастает доля интракорткальных и суперфициальных сосудистых клубочков. Эта динамика, но более ускоренными темпами сохраняется и при введении димефосфона и витамина Е.

Изменения величин площадей сосудистых клубочков в онтогенезе носит линейный характер, как у контрольных, так и у экспериментальных животных. Не отличаясь в 1 сутки после рождения, они существенно больше при введении димефосфона и витамина Е. Опережающий их рост у экспериментальных животных свидетельствует об их чувствительности к различным воздействиям, необходимости исследования в 3 различных генерациях, на каждом из этапов онтогенеза.

При рождении наибольшая митотическая активность (МА) отмечена среди клеток нефрогенной ткани – $12,57 \pm 0,52\%$ (табл. III.3.3). Она меньше в эпителиальных клетках проксимальных канальцев ($6,15 \pm 0,42\%$) и собирательных трубок ($4,15 \pm 0,31\%$). Через 7 дней МА клеток изучаемых структур снижается в среднем в 2 раза. Через 12 суток после рождения среди нефрогенной ткани только $0,40 \pm 0,01\%$ клеток пролифелируют; в проксимальных канальцах и собирательных трубках МА почти равна $2,20 \pm 0,03$ и $2,19 \pm 0,02\%$, снижаясь в 2,8 и 1,9 раза по сравнению с первым днём после рождения. Через 14 дней, когда нефрогенная ткань не выявляется, МА эпителия, проксимальных канальцев и собирательных трубок достаточно

высока; $2,28 \pm 0,05$ и $1,87 \pm 0,08\%$ соответственно. Через 30 дней в обоих канальцах почки МА снижается в среднем в 2,7 – 2,8 раза и составляет $0,79 \pm 0,05$ и $0,74 \pm 0,02 \%$. По сравнению с исходным уровнем МА снижается в 7,8 и 5,6 раза в проксимальных канальцах и собирательных трубках. Снижение МА в соответствующих структурах отражает процесс органогенеза, дифференцировки его структур на уровне структурно-функциональных единиц и его клеток.

Таким образом, в раннем постнатальном онтогенезе у контрольных животных высокая при рождении МА среди клеток нефрогенной ткани и эпителия канальцев почки с возрастом существенно снижается. Со второй недели после рождения она почти одинакова в эпителии проксимальных канальцев и собирательных трубках.

Если животным ввести димефосфон, то через неделю после рождения крыс, МА резко снижается до $2,22 \pm 0,11\%$ среди клеток нефрогенной ткани. Это меньше в среднем в 3 раза, чем у контрольных животных. В этот же срок исследования МА эпителия проксимальных канальцев достоверно больше, чем в контроле. В собирательных трубках МА контрольных и экспериментальных животных достоверно не различается. Аналогичная закономерность прослеживается и через 12 дней после рождения животных. Через 14 и 30 дней показатели МА эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубок экспериментальных и контрольных животных почти одинаковая ($P < 0,05$).

При введении витамина Е, как и при введении димефосфона, через 7 дней после рождения крыс МА нефрогенной ткани также уменьшается до $2,18 \pm 0,06\%$. Это в 3 раза меньше, чем у контрольных животных. МА эпителия проксимальных канальцев составляет $4,40 \pm 0,09 \%$. Это достоверно больше, чем у контрольных крыс. В собирательных трубках МА равна $2,27 \pm 0,08 \%$. Этот показатель достоверно не отличается по сравнению с таковыми у контрольных животных. Лишь к 14 дню после рождения МА эпителия

канальцев у контрольных и экспериментальных животных достоверно не различается.

Таким образом, в постнатальном онтогенезе у контрольных и экспериментальных животных МА снижается, однако, в исследуемых группах её динамика отличается. После введения димефосфона и витамина Е она снижается резко среди клеток нефрогенной ткани, медленнее – в эпителии проксимальных канальцев, а собирательные трубки остаются без изменений. Через 2 недели после рождения во всех группах животных МА эпителия канальцев почти идентична. Через 30 дней МА эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубок становится значительно меньше и одинаково как между собой, так и между изучаемыми группами животных.

Итак, при рождении крыс большая часть коркового вещества почки не сформирована и состоит из нефрогенной ткани, нефрогенных пузырьков и S-образного тела. Сформированные структуры нефрона выявляются непосредственно над мозговой тканью. Дифференцировка клеток собирательных трубок осуществляется параллельно с дифференцировкой клеток канальцев нефрона.

Изучение влияния димефосфона и витамина Е на процессы возрастной динамики интегративных взаимоотношений структур нефрона, нефрона и собирательной трубки позволило выявить ускорение процессов созревания структур нефрона и собирательных трубок. Взаимосвязанное и взаимообусловленное их развитие и становление способствует оптимальному осуществлению многочисленных функций почек.

III.4. ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА И ВИТАМИНА Е НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИТОМЕМБРАН У НОВОРОЖДЕННЫХ

Выявленные нами нарушения процессов перекисного окисления липидов, дефицит эндогенных антиоксидантов, изменения структурно – функционального состояния цитомембран, экспериментальные и литературные данные о механизмах действия димефосфона и витамина Е послужили предпосылкой для использования витамина Е и димефосфона у новорожденных с нарушениями гомеостатических функций почек (изобретение №IDP 04266 зарегистрировано в государственном реестре изобретений Республики Узбекистан 14.02.2000).

Под наблюдением находилось 43 новорожденных с нарушениями функций почек, проявляющихся отечным синдромом: 21 больной – находился на «базисном лечении» и 22 ребенка – на фоне «базисного лечения» получали димефосфон и витамин Е («базис – терапия» и дозы витамина Е и димефосфона описаны в предыдущей главе III.1). Контроль изучаемых показателей проводился через 1-2 дня после окончания курса терапии.

Установлено, что у новорожденных, находившихся на «базис – терапии» отмечалось снижение уровня диеновых конъюгатов в мембранах эритроцитов до $9,6 \pm 0,7$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов в среднем (табл.III.4.1), что не имело статистически достоверной разницы с уровнем у больных до лечения ($P > 0,05$) и статистически достоверно отличалось ($P_A < 0,001$) от содержания у здоровых новорожденных ($5,8 \pm 0,6$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов в среднем). В то время как уровень промежуточного продукта липопероксидации достоверно снижался ($P_{БВ} < 0,001$) при включении в лечение димефосфона и витамина Е, в среднем до $4,9 \pm 0,5$ нмоль/ 10^{12} эритроцитов.

Таблица III.4.1.

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной ащиты у новорожденных в зависимости от вида лечения

	Параметры	Контрольная группа	Новорожденные от матерей с гестозами		
			До лечения	Базисная терапия	Комплексная терапия
1	Диеновые коньюгаты, нмоль/ 10^{12} эритроцитов	5,8±0,6	10,6±0,7 ^A	9,6±0,7 ^A	4,9±0,5 ^{BB}
2	α-токоферол	8,6±0,7	6,4±0,5 ^A	6,2±0,6 ^A	11,3±1,2 ^{BB}
3	Фосфолипазная активность, % гемолиза	12,2±1,0	24,4±2,0 ^A	18,7±1,5 ^{AB}	10,5±1,2 ^{BB}
4	Общие фосфолипиды, моль/л	38,3±1,1	31,6±1,6 ^A	31,2±3,0 ^A	41,8±1,3 ^{ABB}

Примечание: А – достоверно по отношению к данным контрольной группы, Б – по отношению к данным группы до лечения, В – по отношению к данным группы базисной терапии.

При этом отмечалось низкое содержание эндогенного антиоксиданта α - токоферола, составившего в среднем 6,2±0,6 ммоль/л после базисного лечения, и его увеличение до 11,3±1,2 ммоль/л в среднем ($P_{BB}<0,001$) после лечения с включением димефосфона и витамина Е, что статистически не отличалось от показателей новорожденных контрольной группы (8,6±0,7 ммоль/л в среднем, $P>0,05$).

Активность процессов перекисного окисления липидов оставалась повышенной за счёт сохранения повышенной фосфолипазной активности эритроцитов у больных после «базисного лечения» в среднем до 18,7±1,5 % гемолиза, что статистически достоверно отличалось от показателей у больных новорожденных до лечения ($P_B<0,05$) и детей контрольной группы ($P_A<0,001$); в то время, как после комплексного лечения с включением димефосфона и витамина Е, фосфолипазная активность эритроцитов снижалась до среднего уровня 10,5±1,2 % гемолиза и статистически

достоверно отличалась от показателей больных до лечения ($P_B < 0,001$) и после «базисного лечения» ($P_B < 0,001$), приближаясь к уровню у новорожденных контрольной группы ($P > 0,05$).

После «базисного лечения» сохраняющийся дефицит эндогенного антиоксиданта, активность процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазная активность эритроцитов сопровождались снижением уровня общих фосфолипидов до $31,2 \pm 3,0$ ммоль/л в среднем, что статистически не отличалось от уровня больных новорожденных до лечения ($P > 0,05$) и статистически достоверно отличалось от уровня у здоровых детей ($P_A < 0,001$). Общие фосфолипиды увеличились до среднего уровня $41,8 \pm 1,3$ ммоль/л на фоне лечения димефосфоном и витамином Е, приближаясь к нормативным показателям.

Положительный эффект лечения с включением димефосфона и витамина Е прослеживался и при анализе качественного состава фосфолипидов мембран эритроцитов – их структуры (таб. III.4.2). Так, при лечении новорожденных с отёчным синдромом с включением в комплекс лечения димефосфона и витамина Е практически не нарастает уровень токсической фракции фосфолипидов – лизофосфатидилхолина (в среднем $6,2 \pm 0,3$ %; $P > 0,05$) в отличие от новорожденных, находившихся на «базис - терапии» ($9,8 \pm 0,7$ в среднем; $P_A < 0,001$).

Таблица III.4.2.

Фосфолипидный спектр мембран эритроцитов у новорожденных в зависимости от вида лечения

	Параметры	Контрольная группа	Новорожденные от матерей с гестозами		
			До лечения	Базисная терапия	Комплексная терапия
1	Лизофосфатидилхолин, %	$7,0 \pm 0,3$	$10,4 \pm 0,8^A$	$9,8 \pm 0,7^A$	$6,2 \pm 0,3^{BB}$
2	Фосфатидилсерин, %	$20,1 \pm 1,1$	$27,7 \pm 2,4^A$	$21,4 \pm 1,5^B$	$18,6 \pm 1,0^B$
3	Сфингомиелин, %	$22,3 \pm 0,8$	$15,8 \pm 1,8^A$	$14,8 \pm 1,2^A$	$20,3 \pm 1,5^B$

4	Фосфатидил-холин, %	28,2±1,3	38,6±1,2 ^А	35,2±1,7 ^А	27,4±1,5 ^{БВ}
5	Фосфатидил-этаноламин	22,4±1,1	12,5±1,1 ^А	18,8±1,4 ^{АБ}	27,4±1,9 ^{АБВ}

Примечание: А – достоверно по отношению к данным контрольной группы, Б – по отношению к данным группы до лечения, В – по отношению к данным группы базисной терапии.

Кроме того, в мембранах эритроцитов увеличивается содержание легко окисляемого фосфатидилэтанолamina до 27,4±1,9 % в среднем. Он практически достигает показателя у здоровых новорожденных. Уровень фракции фосфатидилсерина снизился (18,6±1,0 %), что статистически не отличалось ($P>0,05$) от таковых у новорожденных контрольной группы (20,1 ± 1,1 %).

Разнонаправленный характер изменений отмечался у трудно окисляемых фракций фосфолипидов мембран эритроцитов. До нормативных показателей снизился уровень фосфатидилхолина у новорожденных на фоне лечения димефосфоном и витамином Е (среднем 27,4±1,5 %; $P>0,05$) по сравнению с детьми, находившимися на «базисном лечении» (в среднем 35,2 ±1,7 %; $P_A<0,001$). При этом фракция сфингомиелина повышалась у детей II группы до средних значений 20,3±1,5 % по сравнению с новорожденными I группы, у которых показатели сфингомиелина увеличились лишь до 14,8±1,2 % и имели статистически достоверную разницу с таковыми у здоровых детей ($P_A<0,01$).

Для демонстрации динамики клинических синдромов и мембранодеструктивных процессов у новорожденных с отечным синдромом приводим выписку из истории болезни:

Ребенок И. (и/б №7079/333) родился 16.04.1994 г. у матери 21 года от 1-ой беременности и 1-ых преждевременных родов (34 недель срок беременности). Во время беременности мать болела острым пиелонефритом, лечилась стационарно в 24 недели беременности. Роды самопроизвольные, стремительные (II период родов –15 минут) двойней, 1-ый плод - девочка

весом 1700 грамм, ростом – 44 см. Осложнения в родах – разрыв матки. Состояние при рождении было тяжелым, возбуждена, стонет, оценка по шкале Апгар – 5 баллов, отмечалось обвитие пуповины вокруг шеи 1 раз, выраженный тотальный цианоз кожных покровов, отёки на лице, животе, ручках и ножках. Тоны сердца приглушены, ритмичные. В акте дыхания участвует вся вспомогательная мускулатура. Аускультативно над легкими выслушивается ослабленное дыхание, местами отсутствует. Не мочится, меконий отходит. Рефлексы угнетены. Остаток пуповины в повязке. Был поставлен диагноз: внутричерепная родовая травма II степени тяжести, острый период, фаза возбуждения. Пневмопатия, ателектаз легких. Недоношенность II ст. В роддоме проведено лечение: кувезный режим, рутин, викасол, глюкоза, кокарбоксилаза, гидрокортизон, пенициллин. Состояние не улучшилось, на 2 день жизни ребенок переведен в отделение выхаживания недоношенных областной детской многопрофильной больницы.

При поступлении: общее состояние тяжелое, беспокойный, отмечается монотонный слабый крик, сходящееся косоглазие, запрокидывание головы, общие отёки, тремор ручек, судорожные подергивания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, цианоз вокруг рта, носа, ручек и ножек. На фоне общей гипервозбудимости снижены мышечный тонус и рефлексы. На вторые сутки после рождения в анализах мочи обнаружена следовая протеинурия, микрогематурия (3-5 свежих эритроцитов в п/зр., салурия – сплошь ураты. В анализах крови установлена сниженная антиоксидантная активность крови и нарушение стабильности цитомембран: общие фосфолипиды эритроцитов составили – 28,8 ммоль/л; лизофосфатидилхолин – 10,8%; фосфотидилсерин – 26,4%; сфингомиелин – 16,5%; фосфатидилхолин – 32,8%; фосфатидилэтаноламин – 13,5%; фосфолипазная активность- 22,6% гемолиза; диеновые конъюгаты – 9,5 нмоль/1012 эритроцитов; содержание α -токоферола - 5,3 ммоль/л.

При обследовании функций почек обнаружено снижение их функций: скорость клубочковой фильтрации до 23,2 мл/мин/м²; относительная реабсорбция воды до 95,2%, клиренс осмотически активных веществ до 0,085 мл/мин., клиренс калия – 0,238 мл/мин., экскретируемая фракция калия – 11,3%; клиренс натрия – 0,018 мл/мин., экскретируемая фракция натрия – 0,612%. Проведено общепринятое лечение: комплексная инфузионная терапия с включением преднизолона, глюкозы, эуфиллина, магнезии, аскорбиновой кислоты, кокарбоксилазы, викасола, лазикса в общепринятых дозах. Состояние ребёнка медленно улучшалось: отёки исчезли лишь на 9-10 день жизни, отмечалось позднее отпадение пуповины на 10 день жизни, затем мокнутие пупочной ранки. Ребенок стал спокойнее, исчезли отёки, цианоз кожных покровов, нормализовался мышечный тонус, восстановились физиологические рефлексы, пупок чистый. Анализы мочи санировались, но сохранялась уратурия, функции почек нормализовались, однако показатели стабильности цитомембран и антиоксидантной защиты крови так и не достигли нормы: уровень диеновых конъюгат составил – 8,9 нмоль/1012 эритроцитов; α - токоферол – 5,1 ммоль/л; общие фосфолипиды – 29,1 ммоль/л; лизофосфатидилхолин – 10,1%; фосфатидилсерин – 26,8; сфингомиелин – 16,9%; фосфатидилхолин – 31,7%; фосфатидилэтаноламин – 14,5%; фосфолипазная активность – 19,8 % гемолиза ($p < 0,05$). За первые 10 дней жизни ребенок прибавил лишь 30 граммов, к моменту выписки он весил 2 кг., за вторую декаду прибавил 60 граммов, за третью – 80 граммов. За первый месяц жизни девочка прибавила 170 грамм, что в среднем на 200 грамм меньше, чем дети, получавшие димефосфон и витамин Е в комплексном лечении. Домой ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, лечение отёчного синдрома новорожденных общепринятым способом даёт отчётливое улучшение общего состояния ребенка, функций почек, однако патологические изменения на мембранном

уровне сохраняются, что по-видимому, является причиной затяжного восстановления всех физиологических функций органов и систем.

Сказанное нацеливает на необходимость дополнения «базисной терапии» препаратами мембранопротекторного действия.

Примером эффективности лечения с включением димефосфона и витамина Е при раннем и своевременном их назначении при отёчном синдроме II степени у новорожденных может служить следующая история болезни.

Мальчик К. (история болезни №1832 /40) родился 28.03.92 г. у матери 22 лет от III беременности и родов. У матери во время беременности отмечался гестоз, на 16 неделе женщина перенесла ОРВИ с повышением температуры. Роды произошли на 39 неделе, самопроизвольные. Вес при рождении 2600 г, рост –52 см. Во время родов отмечалось тугое обвитие пуповиной вокруг шеи 1 раз. Состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале Апгар составила 6 баллов. Крик негромкий, выраженный цианоз лица, акроцианоз, на остальной части тела кожа синюшно – розового цвета. Отмечаются отёки по всему телу, более выраженные на глазах, ручках, ножках, нижней части живота. Тоны сердца частые, аритмичные, приглушены. Дыхание над легкими прослушивается везде, ослабленное. Тонус мышц снижен. Рефлексы угнетены. В родзале внутривенно введено: глюкоза, 5% аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза, внутримышечно – викасол. После чего ребенок переведен в палату интенсивной терапии. Ребенок был осмотрен невропатологом, поставлен клинический диагноз: Асфиксия II степени. Нарушение гемодинамики II степени. Отечный синдром III степени. Внутриутробная гипотрофия II степени. Проведено лечение: глюкоза, магнeзии сульфат, аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза, викасол, преднизолон, нативная плазма, панангин, витамины В1, В6. Состояние ребенка не улучшалось, по поводу чего он переведен в областную детскую многопрофильную больницу, отделение патологии новорожденных на 4-й день жизни. Общее состояние ребенка при поступлении тяжелое, отмечалось

беспокойство, болезненный крик, сходящееся косоглазие, кожные покровы багрово – субиктеричные, выраженный цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, отмечаются отёки на конечностях, нижней части живота, срыгивания, тремор конечностей, судорожные подёргивания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, в легких – ослабленное дыхание, тоны сердца приглушены, ребенок мало и редко мочился, суточный диурез снижен до 80 мл. Анализы при поступлении: содержание диеновых конъюгат увеличено до 10,6 нмоль/10¹² эритроцитов, α - токоферол крови – 6,5 ммоль/л, общие фосфолипиды – 31,8 ммоль/л, лизофосфатидилхолин – 10,6%, фосфатидилсерин – 27,9 %, сфингомиелин – 14,3%, фосфатидилхолин – 36,8 %, фосфатидилэтаноламин – 10,4 %, фосфолипазная активность составила – 25,6% гемолиза. Отмечались следующие нарушения функций почек: скорость клубочковой фильтрации снижена до 23,2 мл/мин. /м²; относительная реабсорбция воды до 94,6%; клиренс осмотически активных веществ до 0,080 мл/мин.; клиренс калия до 0,230 мл/мин.; экскретируемая фракция калия до 6,2%; клиренс натрия – при этом составил 0,019 мл/мин.; экскретируемая фракция натрия – 1,61 %.

На 4-е сутки после рождения на фоне базисной терапии внутримышечно назначен 10 % раствор витамина Е из расчёта 20 мг/кг массы в течение 7 дней и 15 % раствор димефосфона по 50 мг/кг массы тела в сутки перорально. Состояние ребенка оставалось тяжелым до 6-го дня жизни. С 7-го дня жизни и 4 дня приёма димефосфона и витамина Е состояние ребенка заметно улучшилось. Исчезли отёки, частые срыгивания, судорожные подергивания, ребенок стал спокойнее, нормализовался мышечный тонус. Сохранялись напряженный взгляд, тремор ручек, пастозность век. На 10-й день жизни и 7 день приёма витамина Е состояние ребенка стало удовлетворительным, ребёнок стал спокойнее, мышечный тонус нормализовался, исчезли пастозность век, симптомы поражения центральной нервной системы, стали восстанавливаться большинство физиологических рефлексов (Робинсона, Бабкина, шаговый, ползания, ходьбы, Моро). Исчезли

срыгивания, состояние стало активным, ребёнок стал хорошо и часто мочиться: суточный диурез увеличился до 450 мл в сутки. Анализы крови на 12 день жизни свидетельствовали о выраженной положительной динамике: диеновые конъюгаты эритроцитов – 5,9 нмоль/10¹² эритроцитов, α -токоферол крови – 9,1 ммоль/л; общие фосфолипиды – 39,0 ммоль/л; лизофосфатидилхолин – 7,1 %; фосфатидилсерин – 21,4%; сфингомиелин – 22,8%; фосфатидилхолин – 27,9%; фосфатидилэтаноламин – 20,8%; фосфолипазная активность крови составила – 12,6% гемолиза. Нормализовались и анализы мочи: скорость клубочковой фильтрации составила 58,2 мл/мин/м²; относительная реабсорбция воды – 97,6%; клиренс осмотически активных веществ – 0,167 мл/мин.; клиренс калия – 0,412 мл/мин; экскретируемая фракция калия – 11,3%; клиренс натрия – 0,013 мл/мин.; экскретируемая фракция натрия – 0,58%.

Динамика массы тела за первые 10 дней составила 60 грамм. Ребенок выписан из стационара на 13 день жизни в удовлетворительном состоянии. За вторую декаду жизни он прибавил 140 грамм, что в среднем на 180 грамм больше по сравнению с детьми группы сравнения (не получавших димефосфон и витамин Е).

Таким образом, включение витамина Е и димефосфона в комплекс лечения детей с отёчным синдромом позволило значительно быстрее добиться выздоровления как клинического, так и лабораторного.

В результате проведенных комплексных клинико-биохимических исследований эффективности применения димефосфона и витамина Е у новорожденных от матерей с ОПГ – гестозами, можно сделать заключение, что включение этих препаратов в комплексную терапию способствует нормализации процессов перекисного окисления липидов мембран эритроцитов, значительно активизирует антиоксидантную защиту клеточных структур, повышает резистентность мембран и, как следствие, улучшает функцию почек. Эти положительные биохимические изменения, по-видимому, способствуют стабилизации структуры цитомембран всего

организма, в том числе и почек, что и лежит в основе положительной морфологической (в эксперименте) и клинической динамики в данной группе новорожденных.

ГЛАВА IV. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗАМИ

Для подтверждения взаимосвязи между структурной организацией липидного бислоя мембран эритроцитов и функциями почек в настоящей главе проведен корреляционный анализ между уровнем общих фосфолипидов, их фракциями, показателями процессов перекисного окисления липидов, уровнем α -токоферола и показателями функций почек. Данные представлены в таблице IV.1.

Таблица IV.1.

Характеристика биохимических корреляционных
взаимосвязей у доношенных новорожденных

№	Показатели стабильности цитомембран показатели функций почек	Диеновые конъюгаты	Фосфолипидная активность	α -токоферол	Общие фосфолипиды	Лизофосфатидилхолин
I. Здоровые новорожденные						
1	Клиренс эндогенного креатинина	0,072	0,161	-0,206	-0,179	-0,180
2	Относительная реабсорбция воды	0,032	0,167	-0,318	-0,219	0,072
3	Аммонийный коэффициент	0,095	-0,098	-0,061	-0,200	-0,275
4	Клиренс калия	0,083	0,268	0,321	-0,189	0,459
5	Клиренс натрия	0,034	-0,115	-0,173	0,177	-0,189
6	Клиренс осмотически активных веществ	0,239	0,138	-0,113	-0,019	-0,406
II. Новорожденные от матерей с хроническим пиелонефритом						
1	Клиренс эндогенного креатинина	-0,465	0,196	-0,004	0,090	0,184
2	Относительная реабсорбция воды	0,399	0,097	-0,159	-0,034	0,100
3	Аммонийный коэффициент	-0,146	0,246	0,049	0,201	-0,105
4	Клиренс калия	-0,056	0,307	0,297	0,328	-0,162
5	Клиренс натрия	0,251	0,010	-0,291	-0,263	-0,177

6	Клиренс осмотически активных веществ	-0,139	0,148	-0,044	0,268	-0,310
III. Новорожденные от матерей сОПГ-гестозами						
1	Клиренс эндогенного креатинина	-0,070	0,397	0,053	0,153	-0,024
2	Относительная реабсорбция воды	-0,062	0,112	0,121	0,159	0,068
3	Аммонийный коэффициент	0,059	0,621	-0,068	0,256	0,049
4	Клиренс калия	-0,026	0,002	-0,215	-0,289	0,152
5	Клиренс натрия	0,060	0,122	-0,057	-0,129	0,152
6	Клиренс осмотически активных веществ	-0,038	-0,137	-0,216	0,018	-0,165

Из таблицы IV.1 видно, что у здоровых доношенных новорожденных нарушение функций почек, а именно скорости клубочковой фильтрации и канальцевых функций определяется уровнем промежуточного продукта липопероксидации диеновыми конъюгатами, активностью мембранных ферментов – фосфолипазы, уровнем наиболее агрессивного продукта метаболизма фосфолипидов-токсического лизофосфатидилхолина и α -токоферола в крови. Так, наиболее выраженная прямая корреляционная связь отмечается между клиренсом калия и лизофосфатидилхолина (0,459), фосфолипазной активностью (0,268), токоферолом (0,321). Такая же тенденция, но менее выраженная отмечается и между диеновыми конъюгатами и клиренсом осмотически активных веществ (0,239). Обратная корреляционная взаимосвязь прослеживается между показателями клиренса осмотически активных веществ и уровнем лизофосфатидилхолина (-0,406), относительной реабсорбции воды и токоферолом (-0,318), лизофосфатидилхолином (-0,275).

Эта система полностью разбалансирована у доношенных новорожденных, рожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, гестозами. Если в норме уровень лизофосфатидилхолина, фосфолипазной активности, диеновых конъюгатов прямо пропорционален показателям функций почек: клиренсу эндогенного креатинина, относительной

реабсорбции воды и другим, то у новорожденных от матерей с отягощенной беременностью эта система имеет другие взаимосвязи. Так, у доношенных новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом выявлена обратно пропорциональная связь между клиренсом осмотически активных веществ и лизофосфатидилхолином (-0,310), а также содержанием токоферола и клиренса натрия (-0,291).

Эта зависимость была сильной между содержанием диеновых конъюгат и клиренсом эндогенного креатинина (-0,465).

Прямо пропорциональная связь определяется при этом между уровнем фосфолипазной активности, α -токоферола сыворотки крови, общих фосфолипидов мембран эритроцитов и показателями функций почек.

Так, слабая корреляционная зависимость отмечается между содержанием α -токоферола и клиренсом калия (0,297), содержанием общих фосфолипидов мембран эритроцитов (0,328); уровнем фосфолипазной активности (0,307) у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом.

Однонаправленная умеренно выраженная корреляционная зависимость определяется между показателями фосфолипазной активности крови и аммонийным коэффициентом (0,621), клиренсом эндогенного креатинина (0,397), общими фосфолипидами и аммонийным коэффициентом (0,256) у доношенных новорожденных от матерей с ОПГ-гестозами.

В отличие от доношенных, в группе недоношенных новорожденных, даже «условно здоровых», отмечается умеренная обратно пропорциональная связь между показателями лизофосфатидилхолина и клиренсом осмотически активных веществ (-0,406) и прямая его зависимость с клиренсом калия (0,459).

Эта направленность системы сохраняется и у недоношенных от матерей с хроническим пиелонефритом (таблица IV.2.). Однако между показателями фосфолипазной активности и клиренсом натрия (0,611), общими

фосфолипидами и аммонийным коэффициентом (0,483) отмечается прямая корреляционная взаимосвязь.

Таблица IV.2.

Характеристика биохимических корреляционных взаимосвязей у недоношенных новорожденных

№	Показатели стабильности цитомембран показатели функций почек	Диеновые конъюгаты	Фосфолипидная активность	α -токоферол	Общие фосфолипиды	Лизофосфатидилхолин
I. Здоровые новорожденные						
1	Клиренс эндогенного креатинина	0,072	0,161	-0,206	-0,179	-0,180
2	Относительная реабсорбция воды	0,032	0,167	-0,318	-0,219	0,072
3	Аммонийный коэффициент	0,095	-0,098	-0,061	-0,200	-0,275
4	Клиренс калия	0,083	0,268	0,321	-0,189	0,459
5	Клиренс натрия	0,034	-0,115	-0,173	0,177	-0,189
6	Клиренс осмотически активных веществ	0,239	0,138	-0,113	-0,019	-0,406
II. Новорожденные от матерей с хроническим пиелонефритом						
1	Клиренс эндогенного креатинина	-0,172	-0,281	-0,405	0,063	0,124
2	Относительная реабсорбция воды	-0,249	-0,300	-0,435	0,142	0,169
3	Аммонийный коэффициент	-0,327	-0,198	0,196	0,483	0,389
4	Клиренс калия	0,073	0,340	0,320	0,122	0,137
5	Клиренс натрия	-0,230	0,611	0,138	-0,071	-0,415
6	Клиренс осмотически активных веществ	0,071	-0,263	-0,076	0,189	0,032
III. Новорожденные от матерей с ОПГ-гестозами						
1	Клиренс эндогенного креатинина	0,194	-0,218	-0,365	0,045	0,176
2	Относительная реабсорбция воды	0,070	-0,240	-0,080	-0,021	-0,010
3	Аммонийный коэффициент	-0,138	0,406	0,004	-0,368	0,241
4	Клиренс калия	0,372	0,017	-0,188	0,096	-0,089
5	Клиренс натрия	0,149	0,389	-0,094	-0,109	0,047

6	Клиренс осмотически активных веществ	0,057	0,229	-0,127	0,160	-0,140
---	--------------------------------------	-------	-------	--------	-------	--------

При этом между уровнем антиоксидантов в крови и клиренсом эндогенного креатинина отмечалась обратно пропорциональная связь (-0,405).

Аналогичная направленность взаимосвязи между показателями функций почек, антиоксидантной системы, процессов перекисного окисления липидов и структуры цитомембран отмечается и у недоношенных от матерей с гестозами. Обратно пропорциональная зависимость выявлена между показателями клубочковой фильтрации и токоферолом (-0,365), аммонийным коэффициентом и общими фосфолипидами (-0,368). Прямая корреляционная зависимость выявлена между показателями фосфолипазной активности и аммонийным коэффициентом (0,406), клиренсом натрия (0,389).

Таким образом, у здоровых доношенных новорожденных отмечается прямая зависимость показателей функций почек от показателей интенсивности процессов ПОЛ, промежуточного и токсического продукта липопероксидации – лизофосфатидилхолина. Эта система полностью разбалансирована у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами.

Чем глубже нарушения функций почек, тем интенсивнее процессы ПОЛ, нарушения стабильности цитомембран, дефицит естественного антиоксиданта - α -токоферола - в сыворотке крови.

Проведенные нами комплексные биохимические исследования и клинические наблюдения свидетельствуют, что у доношенных и недоношенных новорожденных от отягощенной гестозами беременности отмечаются признаки перенесенной внутриутробной гипоксии, сопровождающейся появлением различных патологических симптомов, в том числе отечного. Это обуславливает развитие нарушений функций почек, процессов ПОЛ и стабильности цитомембран. С целью более тщательного

изучения патофизиологических механизмов эффективности лечения отёчного синдрома нами проведены исследования корреляционных взаимосвязей до и после лечения димефосфоном и витамином Е.

Слабо выраженная обратно пропорциональная корреляционная зависимость до лечения определялась между клиренсом осмотически активных веществ и уровнем токоферола (-0,216), клиренсом калия и токоферола (-0,215), общими фосфолипидами (-0,289). При этом умеренная прямая корреляционная зависимость отмечалась между клиренсом эндогенного креатинина и фосфолипазной активностью крови (0,397) (рис. IV.1).

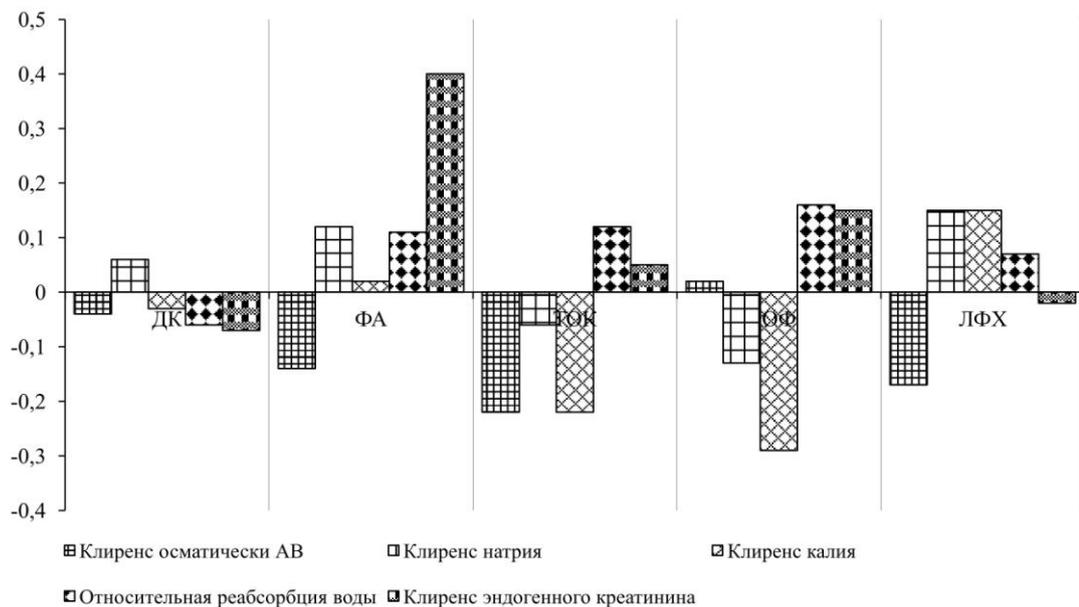


Рис. IV. 1. Характеристика биохимических корреляционных взаимосвязей у новорожденных от матерей с гестозами до лечения

В то же время после проведенного лечения с включением антиоксиданта и мембраностабилизатора обнаруживается слабая прямая корреляционная связь между содержанием лизофосфатидилхолина и относительной реабсорбции воды (0,271), чего не отмечалось до лечения. Обратно пропорциональная умеренно выраженная корреляционная зависимость обнаружена между клиренсом осмотически активных веществ и общими фосфолипидами (-0,468), токоферолом (-0,323); клиренсом натрия и общими

фосфолипидами (-0,333), клиренсом калия и общими фосфолипидами (-0,276) (рис.IV.2).

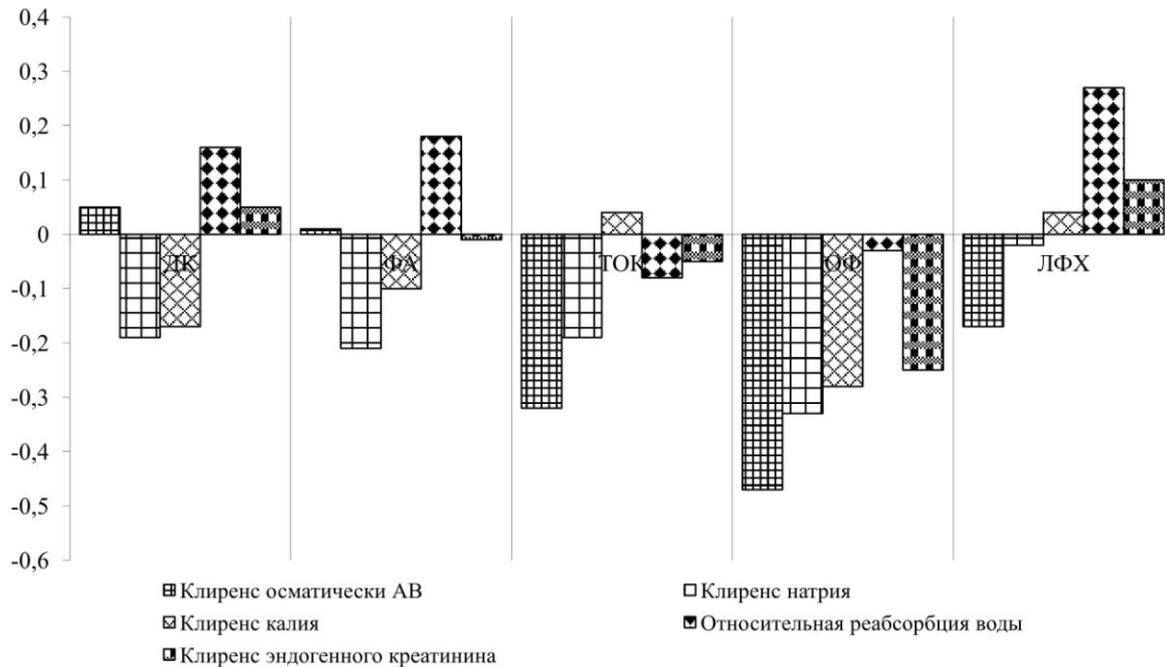


Рис. 6.2. Характеристика биохимических корреляционных взаимосвязей у новорожденных от матерей с гестозами после лечения

Проведенные исследования доказывают существование тесной взаимосвязи между функциональными возможностями почек и состоянием стабильности цитомембран, уровнем активности процессов ПОЛ и состоянием антиоксидантной системы клетки, т.е. в основе нарушений функций почек лежат мембранопатологические процессы, которые компенсируются комплексной мембраностабилизирующей антиоксидантной терапией.

ГЛАВА V. КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ АНТЕНАТАЛЬНЫМ АНАМНЕЗОМ.

Оценка эффективности терапии димефосфоном и α -токоферолом в отдаленном периоде проводилась у детей в течение 3 лет, при этом учитывалась равноценность социальных условий, в которых находились дети основной и контрольной группы.

Под диспансерным наблюдением находилось 84 новорожденных, перенесших в неонатальный период отёчный синдром: из них 44 ребенка получили комплексное лечение с включением димефосфона и α -токоферола (основная группа) и 40 детей – базисное, общепринятое лечение (группа сравнения). Дети осматривались в 3, 6, 9, 12 месяцев в 2 и 3 года. В ходе диспансеризации при патологических состояниях, приводящих к «окислительному стрессу» (ОРВИ, пневмония, отит, пиелонефрит) проводился курс противорецидивной антиоксидантной, мембраностабилизирующей терапии на фоне лечения основного заболевания. Курс противорецидивного лечения состоял из димефосфона, вводимого перорально из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки в течение 5 дней и витамина Е из расчета 10 мг/кг массы тела на курс лечения внутрь в течение 5 дней.

Критериями необходимости проведения противорецидивного лечения у этих детей были: появление пастозности век по утрам, мочевого синдрома (следовой протеинурии, оксалурии, микрогематурии), интоксикации.

На первом году жизни у 3-х из 15 детей, перенесших легкую степень отёчного синдрома в периоде новорожденности, отмечались случаи инфекции мочевых путей 1-2 раза, мочевого синдрома, обусловленный дизметаболической нефропатией на фоне простудных заболеваний и пневмонии. Клинически это проявлялось в виде пастозности век по утрам, симптомов интоксикации, лейкоцитурии, микрогематурии, протеинурии,

оксалурии, липидурии, урикозурии. Это в 2,6 раза меньше по сравнению с числом детей, не получивших в остром периоде димефосфон и витамин Е (рис. V.1). К 2,5-3 годам жизни все дети с I степенью отёчного синдрома по показателям физического и психомоторного развития не отличались от здоровых детей, а проявления нефропатий, имевшиеся в неонатальном и грудном возрасте, были полностью компенсированы. В то время как у 3-х детей из группы сравнения даже на 3 году жизни отмечались проявления нефропатий до 3-4 раз за год на фоне пневмонии и после перенесенных простудных заболеваний. У 50 % детей этой группы при анализе парциальных функций почек выявлены нарушения осмоконцентрирующей и функций аммонии - ацидогенеза.

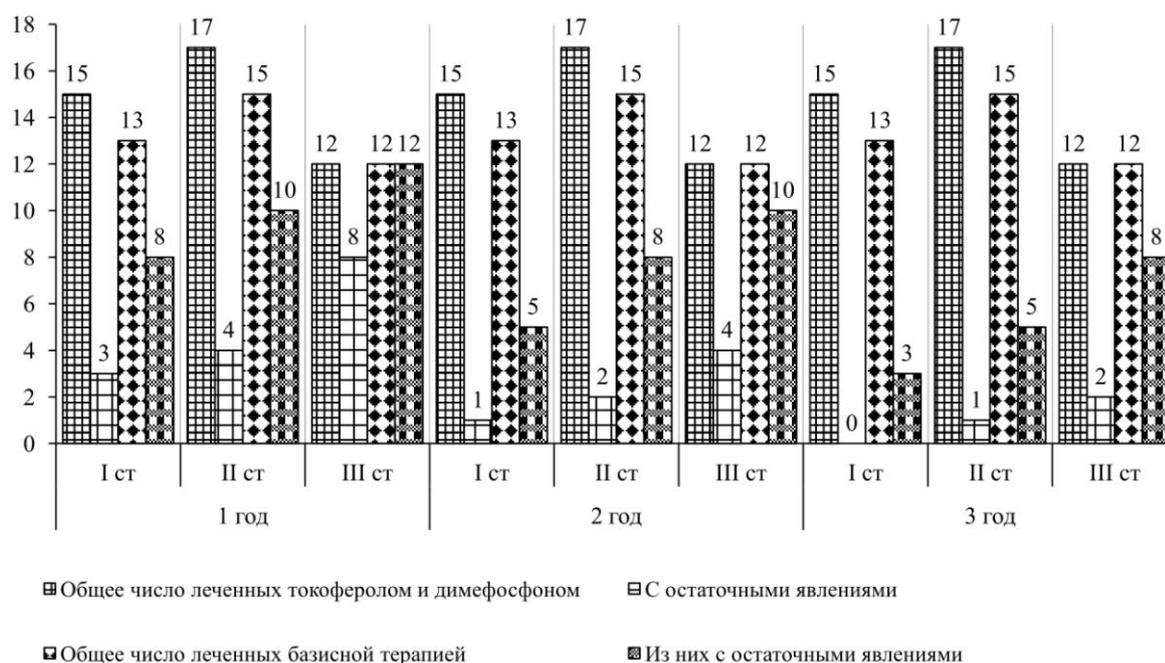


Рис. 7.1. Частота остаточных явлений отеочного синдрома у новорожденных, леченных димефосфоном и токоферолом

Динамика восстановления функций почек у детей, получивших димефосфон и витамин Е, была значительно быстрее, чем у детей группы сравнения. Парциальные функции почек и показатели физического развития детей перенесших легкую степень отёчного синдрома, леченых

димефосфоном и витамином Е, к 3-х летнему возрасту практически не отличались от таковых у здоровых детей.

У детей, перенесших в периоде новорожденности отёчный синдром II степени, пролеченных антиоксидантами и мембраностабилизаторами (основная группа), раньше чем у детей, не получивших такую терапию, происходило восстановление функций почек, исчезала пастозность век, отёки на ручках и ножках (на 2-3 день от начала лечения), санировалась моча (на 3-4 день от начала лечения), восстанавливалась функция аммонийно-ацидогенеза и осмоконцентрирования (на 5-6 день лечения). Положительный эффект отмечался и в физическом развитии больных. Дети этой группы стали раньше сидеть (к 5-6 месяцам жизни), самостоятельно вставать, придерживаясь за барьер, стоять и опускаться (на 8-9 месяце жизни), на 1-1,5 месяца раньше стали ходить. В то время как у 10 детей контрольной группы, перенесших в неонатальный период отёчный синдром II степени, к годовалому возрасту 3-4 раза отмечались обострения нефропатий, сопровождающихся лейкоцитурией, протеинурией, салурией, симптомами интоксикации на фоне ОРВИ, пневмоний. У 8 детей этой группы к 2 годам жизни и 5 детей к 3 годам жизни развился хронический пиелонефрит, обусловленный дизметаболическими нефропатиями. Это были дети из семей с обменными нарушениями мочевой и щавелевой кислот. 7 (41,1%) детей рассматриваемой группы отставали в физическом развитии (показатели веса и роста были ниже 3-ей центили), у 5 (29,45%) отмечались признаки рахита (лобные и теменные бугры), килевидная грудная клетка - у 3-х, грудь сапожника и Х-образные нижние конечности - у 4-х; они начинали позже ходить (в 1,5-2 года), сидеть (в 1 год) и вставать на ножки (в 1 год 2 месяца - 1,5 года).

Примером серьёзных последствий отёчного синдрома легкой степени у новорожденного от матери с гестозом является представленная выписка из истории болезни.

Ребенок Х. (и/б №1998) родился 18 апреля 1994 года у матери 26 лет от III беременности и II родов. Во время беременности у матери отмечался ОПГ – гестоз тяжелой формы. Анемия I степени. Роды самопроизвольные при сроке 38-39 недель, затяжные, околоплодные воды окрашены меконием. Вес при рождении – 3000 г, рост - 54 см., оценка по шкале Апгар - 6 баллов. Состояние при рождении средней тяжести, отмечалась пастозность век, отёчность ручек и ножек, цианоз носогубного треугольника, тремор подбородка и конечностей. Тоны сердца приглушены, ритмичные. В легких выслушивается ослабленное дыхание. Рефлексы угнетены, ослаблены. Диагноз: Асфиксия II степени. Внутриутробная гипотрофия I степени. Риск внутриутробного инфицирования. В роддоме начата антибактериальная терапия, внутривенно введено: аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза. Улучшения не отмечалось, 18.04.94 г. переведен в отделение патологии новорожденных областной многопрофильной детской больницы г. Самарканда.

При поступлении в отделение патологии новорожденных состояние новорожденного тяжелое, бледные кожные покровы, акроцианоз, отёчность ручек и ножек (стоп), гипорефлексия, выраженный гипертонус конечностей. В легких дыхание ослаблено, тоны сердца приглушены. Живот мягкий, остаток пуповины в повязке, мочится свободно, мало. Стул переходный. В общем анализе крови, мочи и кала патологии не выявлено. При обследовании ребёнка на предмет состояния функций почек и показателей стабильности цитомембран и антиоксидантной защиты выявлено следующее: в суточной моче отмечалось повышение содержания перекисей (+++) и способности мочи к кальцификации (+++), сниженная способность мочи к антикристаллизации к оксалатам (0,4), фосфатам (0,2) и трипельфосфатам (-). Клубочковая фильтрация почек снижена до 26,2 мл/мин./м², относительная реабсорбция воды снижена до 94, 9%, клиренс осмотически активных веществ до 0,082 мл/мин; клиренс калия составил 0,128 мл/мин. при норме у здоровых новорожденных 0,391±0,02 мл/мин., экскретируемая фракция калия

– 6,37% при норме $5,17 \pm 0,6$ % в среднем; клиренс натрия 0,016 мл/мин., при норме – $0,013 \pm 0,0001$ мл/мин. в среднем; экскретируемая фракция натрия составила 0,74% при среднем уровне у здоровых доношенных – $0,17 \pm 0,017$ %. Экскреция аммиака с мочой составила 22,8 ммоль/сут. при средних значениях у здоровых – $12,6 \pm 0,24$ ммоль/сут., экскреция титруемых кислот 1,2 ммоль/сут., при норме у здоровых $2,8 \pm 0,16$ ммоль/сут., аммонийный коэффициент составил при этом 0,96 при норме $0,82 \pm 0,005$ в среднем.

В анализах крови обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов: уровень диеновых конъюгат составил – 10,8 нмоль/1012 эритроцитов при норме – $5,8 \pm 0,54$ нмоль/1012 эритроцитов, повышение фосфолипазной активности крови до 24,9% гемолиза (норма $12,2 \pm 1,2$ % гемолиза), снижение содержания α -токоферола в крови до 6,2 ммоль/л (норма – $8,6 \pm 0,8$ ммоль/л в среднем). При этом отмечалось снижение содержания общих фосфолипидов в мембранах эритроцитов до 31,9 ммоль/л при средних нормативных значениях – $38,7 \pm 2,12$ ммоль/л. Содержание фракции лизофосфатидилхолина увеличивалось до 10,8 %, при норме – $7,0 \pm 0,32$ % в среднем, фосфатидилсерина – до 27,9%, при норме – $20,1 \pm 1,38$ % в среднем; сфингомиелина снижено до 15,6%, при норме $22,3 \pm 1,32$ %; фосфатидилэтаноламина до 12,6%, при норме $22,4 \pm 1,22$ % и увеличение уровня фосфатидилхолина до 38,8%, при норме у здоровых $28,2 \pm 1,76$ %.

Таким образом, несмотря на нормальные показатели общеклинических анализов крови и мочи, отсутствии явных признаков поражения почек новорожденного от матери с ОПГ-гестозом отмечается нарушение функций почек и показателей стабильности цитомембран, антиоксидантной защиты крови.

Проведено общепринятое базисное лечение: антибактериальные препараты, фенobarбитал, глюкоза, аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза, магнезия, альбумин, фестал, гемодез, нистатин, пирacetам, эуфиллин, витамины группы В. Состояние ребенка улучшилось на 14 день жизни и 10

день пребывания в отделении патологии новорожденных. Ребёнок стал спокойнее, однако тонус мышц оставался сниженным, цианоз кожных покровов исчез, рефлексы стали живыми, пуповина отпала на 11 день жизни. Общеклинические анализы крови, мочи и кала оставались в норме. Анализы функций почек и состояния антиоксидантной защиты крови и стабильности цитомембран имели тенденцию к улучшению, но не нормализовались. Уровень диеновых конъюгат уменьшился до 9,7 нмоль/10¹² эритроцитов, фосфолипазная активность крови - 22,5% гемолиза, содержание α - токоферола в крови не изменилось - 6,3 ммоль/л. При этом клиренс эндогенного креатинина повысился лишь до 39,1 мл/мин/м², относительная реабсорбция воды до 96,9%, клиренс калия до 0,258 мл/мин, клиренс натрия до 0,014 мл/мин, что имело статистически достоверную разницу с таковыми у здоровых новорожденных ($p=0,001$). Аммониевая - ацидогенетическая функция почек также не нормализовалась, аммонийный коэффициент составил лишь 0,88 ($p<0,001$).

В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой. За первые 10 дней жизни ребенок потерял более 11% первоначального веса (330 граммов), затем стал прибавлять в массе тела, домой выписан с весом 2800 граммов. За вторую декаду прибавил 130 граммов. За первый месяц жизни ребенок прибавил лишь 300 граммов, что составляет 50 % от нормативной прибавки веса (600 граммов).

В катамнезе ребенок осмотрен в 3 мес. при посещении консультативной поликлиники областной детской многопрофильной больницы. Ребенок за период наблюдения часто болел простудными заболеваниями (3-4 раза), на фоне которых проявлялся мочевого синдром: лейкоцитурия (8-10 лейкоцитов в п/зр.), микрогематурия (5-6 свежих эритроцитов в п/зр., местами скопления), уратурия. Ребенок не держит головку, появились признаки рахита (потливость, залысины, уплощенный затылок), а также пастозность век по утрам, синева вокруг глаз. Дефицит массы тела на момент осмотра составил 19%: при норме 5200 г весит 4200 г;

рост 58 см, при норме – 63 см. Назначено и проведено общепринятое лечение мочевого синдрома и рахита.

Итак, ближайший катамнез показал отставание девочки в психомоторном и физическом развитии от сверстников, её болезненность и нарушения со стороны мочевой системы.

Отдаленный катамнез проведен в возрасте 3 года 1 месяц (14.05.97 г.). Ребенок госпитализирован в пульмонологическое отделение областной детской многопрофильной больницы по поводу бронхопневмонии, острое течение, ДН I ст. Сопутствующее заболевание - острый пиелонефрит. Из анамнеза выяснилось, что ребенок до 1 года вскармливался грудным молоком, сидеть начал в 9-10 мес., самостоятельно стоять в 1 год 2 мес., ходить с 1 год 9 мес., зубы появились в 1 год 4 мес. Перенесенные заболевания: частые простудные, рахит, ацетонемическая рвота, острый пиелонефрит. При объективном осмотре: ребенок отстаёт в физическом и психомоторном развитии: вялый, тонус мышц понижен, рахитические изменения: выраженные лобные и теменные бугры, рахитические четки на грудной клетке, 0-образные нижние конечности, говорит мало слов, плохо вступает в контакт. Вес 9500 гр. (норма 14 кг), рост - 80 см (норма – 89 см). Социальные условия нормальные. Детское дошкольное учреждение не посещает.

Таким образом, катамнез позволил обнаружить, что ребенок отставал от сверстников в физическом и психомоторном развитии. Лечение общепринятыми методами не способствовало, по-видимому, своевременной ликвидации патологических изменений на мембранном уровне и привело к развитию хронического патологического процесса в почках, который явился причиной периодических обострений, проявляющихся мочевым синдромом на фоне простудных заболеваний. Это нацеливает на необходимость ранней диагностики поражений почек у новорожденных и своевременной их коррекции

Более выраженные остаточные явления отмечались у детей, перенесших отёчный синдром III степени, обусловленных неонатальными нефропатиями.

Так, у всех 12 детей группы сравнения к годовалому возрасту 5-6 раз отмечались простудные заболевания, пневмонии, омфалиты, гнойничковые заболевания кожи, на фоне которых выявлялись инфекции мочевых путей (в 5 случаях), дизметаболические нефропатии (3 случая), пиелонефриты (4 случая). Уже в раннем катамнезе (до 1 года) у детей обнаруживались симптомы задержки физического развития: большой родничок не закрыт к 1 году у 10 детей, сидеть начали в 8-9 мес. – 12 детей, стоять при поддержке к 12 мес., ходить к 1,5 – 2 годам – все 12 детей. На 2 году жизни у 5 детей диагностированы рахитоподобные заболевания: фосфат – диабет – 3 случая, витамин Д - зависимый рахит у 2-х. Двоим детям рассматриваемой группы был поставлен диагноз – поликистоз почек, у 4-х- мочекаменная болезнь и у 5 детей диагностирован хронический дизметаболический пиелонефрит. Среди новорожденных с отёчным синдромом, получивших общепринятую базис–терапию, остаточные явления к концу 1 года наблюдения отмечались у 30 (75%) детей, к концу 2-го жизни – у 23 (57,5%) детей, а к концу 3 года жизни у 40% (16) детей. В то время как у новорожденных с отёчным синдромом, получивших комплексное лечение с включением димефосфона и витамина Е к годовалому возрасту 15 (34%) детей страдали нефропатиями, ко 2-му году жизни 7 (15,9%) детей, а к 3 году – лишь у 3 (6,8%) детей диагностированы нефропатии. Это было более чем в 5 раз меньше таковых у детей группы сравнения. Все 3 детей страдали наследственно обусловленными врожденными нефропатиями: двое - дизметаболическим вторичным пиелонефритом и один – поликистозом почек.

Эффективность антиоксидантной, мембраностабилизирующей терапии хотелось бы продемонстрировать на примере тяжелой степени отёчного синдрома, нарушений функций почек, чаще всего сопровождающегося активизацией фосфолипазы, депрессией антиоксидантной системы крови.

Девочка Умида Т. и/б №6726 родилась 30.11.92 г. у матери 22 лет от 1 беременности и 1 родов. Акушерский анамнез у матери отягощен наличием эрозии шейки матки. Беременность осложнена ОПГ – гестозом тяжелой

степени, по поводу которого во второй половине беременности находилась на стационарном лечении. Роды произошли на 36 неделе беременности, отмечался длительный безводный период – 4 часа. Продолжительность родов в пределах нормы. Ребенок родился с массой 2600 г, длиной 46 см, окружностью головы - 33 см, окружность груди – 27 см. Состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале Апгар – 5 баллов, по шкале Сильвермана – 3 балла. В родильном зале проводились реанимационные мероприятия в связи с тяжелым состоянием и аспирацией околоплодных вод. Был поставлен диагноз: Синдром дыхательных расстройств. Рассеянный ателектаз легких. Асфиксия III степени. Отёчный синдром III степени. Недоношенность 1 степени. В течение 1 суток жизни ребенок находился в родильном доме и получал следующую терапию: внутривенно глюкозу, гемодез, кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту, внутримышечно пенициллин, внутрь – люминал, глюконат кальция, увлажненный кислород. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка оставалось тяжелым, по поводу чего он был переведен в отделение для недоношенных детей областной детской многопрофильной больницы на 2 день жизни. При осмотре обращало на себя внимание тяжелое состояние ребенка, крик раздраженный, болезненная гримаса, умеренное запрокидывание головы, выраженный тремор рук, отеки на веках, ручках, ножках, нижней части живота, бледная, иктеричная кожа, выраженный акроцианоз и цианоз носогубного треугольника. Грудина западает, отмечается втяжение межреберий. Все физиологические рефлексы угнетены. Сосательный рефлекс слабо выражен. До назначения соответствующей терапии были проведены следующие анализы: общий анализ крови без особенностей. В анализах мочи: суточный диурез – 90,0 мл, клиренс эндогенного креатинина – 25,0 мл/мин/м², аммонийный коэффициент – 0,97 (при норме 0,83±0,005); осмолярность мочи 144 мосм/л, (норма - 300±65,0 мосм /л); экскреция натрия – 6,0 ммоль/л, (норма – 8,3±0,3ммоль/л); экскреция калия – 3,8ммоль/л (норма 6,7 ±0,25), рН крови – 7,18 (норма – 7,32±0,05). Метаболический

состав крови: диеновые конъюгаты – 7,62 ммоль/1012 эритроцитов; общие фосфолипиды – 35,8 ммоль/л; лизофосфатидилхолин – 6,5%; сфингомиелин – 29,8%; фосфатидилхолин – 18,4%; фосфатидилэтаноламин – 27,3%; фосфатидилсерин – 18%; α -токоферол – 7,64 ммоль/л; фосфолипазная активность – 29,5% гемолиза.

Проведенные анализы свидетельствовали о наличии у ребенка компенсированного ацидоза, нарушениях парциальных функций почек: клубочковой фильтрации, концентрирующей и аммонийно-ацидогенетической функций канальцев почек, подавлении антиоксидантной защиты крови, стимуляции процессов ПОЛ и нарушениях спектра фосфолипидов мембран эритроцитов. Учитывая нарушения функций почек, сочетающихся с усилением процессов ПОЛ, изменениями спектра фосфолипидов мембран эритроцитов, дефицитом антиоксидантов крови, в день поступления ребенка в ОПН была назначена антиоксидантная терапия α -токоферолом в дозе 3 мг/кг массы тела в сутки, димефосфоном 15% из расчета 50 мг/кг веса в сутки внутрь на фоне «базисной терапии», начатой ещё в родильном доме. На 3 день после начатой антиоксидантной терапии состояние ребенка заметно улучшилось и расценивалось как среднетяжелое. Это произошло на 6-8 дней раньше, чем у детей, которые получали только «общепринятое лечение». Уже на 3 день лечения появилась статистически значимая положительная динамика в лабораторных анализах: суточный диурез увеличился до 155,6 мл; клубочковая фильтрация по клиренсу эндогенного креатинина увеличилась до 57,2 мл/мин/м²; отмечалась и стимуляция функций аммонийно – ацидогенеза: аммонийный коэффициент составил 0,82, осмолярность мочи повысилась до 312,4 мосм/л, экскреция калия увеличилась до 12,1 ммоль/л в сутки, натрия до 26,8 ммоль/л в сут., рН крови приблизилась к норме 7,196; диеновые конъюгаты мембран эритроцитов уменьшились до 3,75 ммоль/1012 эритроцитов, содержание α -токоферола увеличилось до нормальных значений – 13,24 ммоль/л

фосфолипазная активность нормализовалась - 17,5% гемолиза, общие фосфолипиды мембран эритроцитов увеличились до 35,5 ммоль/л.

Улучшение общего состояния ребенка характеризовалось активацией сосания, розовой окраской кожных покровов, исчезновением отёков, уменьшением признаков гипервозбудимости (тремора, раздраженного крика, спонтанных движений). Ребенок активно прибавлял в весе (по 50-60 грамм в сутки) и в удовлетворительном состоянии на 9 день пребывания в стационаре выписан домой с рекомендацией наблюдения педиатра.

Ближайший катамнез был произведен в возрасте 2 месяцев. Ребёнок находился на грудном вскармливании, сосал активно, хорошо удерживал головку, адекватно реагировал на осмотр. Кожные покровы были чистые, розовые, мышечный тонус удовлетворительный, рефлексы живые. Ребенок следил за игрушкой. За прошедшее время ничем не болел.

Таким образом, ближайший катамнез показал, что ребенок развивался нормально и, несмотря на низкий вес при рождении, физически не отставал от здоровых сверстников. Масса при осмотре 3800 г, с момента выписки из больницы прибавил в массе 1200 г.

Отдаленный катамнез был проведен в возрасте 2 г 11 мес. (30.10.1995 г.). Из анамнеза до 1 года ребенок вскармливался грудью, самостоятельно сидеть стала в 7 мес., ходить с 1 г 1 мес., зубы появились на 9 месяце жизни. После выписки из больницы ничем не болела. При осмотре девочка правильного телосложения, кожные покровы чистые, розовые, упитанность удовлетворительная, рост и вес в пределах нормы. Ребенок общительный, адекватно реагирует на незнакомую обстановку, говорит много слов, признаков рахита, нарушений функций почек, анемии, аллергии организма отсутствуют. Социальные условия нормальные. Ясли ребенок не посещает.

Таким образом, отдаленный катамнез показал, что ребенок развивался нормально и в психофизическом развитии не отставал от здоровых сверстников. Отсроченный эффект проведенной антиоксидантной терапии

проявился в своевременном становлении функций почек, почти всех психомоторных реакций на протяжении первых 3-х лет жизни.

Заключая главу, хотелось бы отметить, что ранние проявления поражений почек у новорожденных, клинически проявляющиеся отёчным синдромом, лабораторно-нарушениями электролитного обмена, клубочковой фильтрации, осмоконцентрирующей и аммонийно – ацидогенетической функций почек, как правило, сопровождаются нарушением фосфолипидного спектра цитомембран, угнетением антиоксидантной защиты клеток, повышением активности процессов ПОЛ-фосфолипидной активности, диеновых конъюгат.

Динамическое наблюдение показало самостоятельную информативность биохимических показателей стабильности цитомембран, поскольку их изменение предшествовало изменению клинической картины. Мы убедились в значительной роли димефосфона и α -токоферола в поддержании структуры и функции мембран – нормализации окислительно – восстановительных и гидролитических процессов. Участие димефосфона как мембраностабилизатора, а α -токоферола как антиоксиданта в процессах регуляции перекисного окисления липидов в мембранах делает их приём универсальным при нарушениях функций почек, вызванных различными причинами: будь то незрелость всего организма и почек, в частности: гипоксические, ишемические нефропатии, микробно – воспалительные поражения почек. Однако, мы выявили, что наилучший клинический эффект наблюдается у новорожденных с ишемическими и дизметаболическими поражениями почек, а также при наложении микробно – воспалительных поражений почек.

Практически ценными являются данные о взаимопотенцировании димефосфона и витамина Е. Витамин Е на протяжении многих лет является неотъемлемой частью комплексной патогенетической терапии перинатальных поражений организма новорожденных. Однако из наших данных вытекает, что, отсутствие эффекта от применения α -токоферола при

перинатальных поражениях почек, проявляющихся отёчным синдромом, возможно, было связано с отсутствием в составе комплексной терапии его «синергиста» – димефосфона. По данным М. Ф. Дещёкиной и соавторов (1990) и Д. Н. Яхниной (1990) витамин Е у больных с нарушениями процессов перекисного окисления липидов (гипоксия), антиокислительной системы организма ведет к эффективному торможению реакции перекисного окисления липидов, оказывая тем самым мембраностабилизирующее действие. В наших исследованиях это было наиболее выражено при комбинации α -токоферола с димефосфоном, так как димефосфон, обладая сродством к мембранным фосфолипидам, встраивается в мембраны клеток, обеспечивая сохранность качественного и количественного состава фосфолипидов клеточных мембран. Отдаленные положительные результаты обследования детей доказали адекватность разработанных доз димефосфона и α -токоферола, применяемых при отёчном синдроме у новорожденных.

Таким образом, к 3-летнему возрасту выздоровление отмечалось лишь у 60% детей, находившихся на общепринятом лечении. Среди новорожденных, леченных димефосфоном и витамином Е лишь у 6,8% отмечались остаточные явления, несмотря на проведение реабилитационной терапии. Это свидетельствует о медленной репарации почек и постепенном восстановлении нефрона у детей, перенесших патологию почек в периоде новорожденности.

Результаты катamnестического наблюдения свидетельствуют о необходимости обязательного диспансерного наблюдения детей, перенесших нефропатию в периоде новорожденности, с проведением, помимо общепринятых диагностических методов, также УЗИ - почек, исследование функций почек, активности процессов ПОЛ, стабильности цитомембран с целью своевременной диагностики активизации патологического процесса в почках и выработки тактики реабилитационных мероприятий. В комплекс профилактических и лечебных мероприятий обязательно включение антиоксиданта α - токоферола и мембраностабилизатора - димефосфона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы позволил констатировать: недостаточную изученность и противоречивость данных о гомеостатических функциях и морфологии почек у новорождённых, гестация которых протекала на фоне хронического пиелонефрита и ОПГ-гестозов у матери; увеличение частоты врождённых нефропатий в последние годы, клинический полиморфизм поражений почек, манифестация которых у новорождённых всегда протекает на фоне какой-либо патологии неонатального периода.

Ранними проявлениями поражений почек у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами являются дисадаптационный синдром, проявляющийся отечным синдромом, патологической потерей массы тела, признаками внутриутробной гипотрофии, поражения ЦНС. Синдром дисадаптации при этом сопровождается нарушениями электролитовыделительной, осмоконцентрирующей, аммонийно-ацидогенетической функций и клубочковой фильтрации почек. В основе этих нарушений функционального состояния почек лежат повышение процессов перекисного окисления липидов – фосфолипазной активности, диеновых конъюгат, угнетение антиоксидантной защиты клеток, нарушение структуры цитомембран, а именно фосфолипидного спектра. Эти изменения стабильности цитомембран предшествовали проявлениям клинической картины, что доказывает самостоятельную информативность биохимических показателей стабильности цитомембран.

В поддержании стабильности структуры и функции цитомембран, процессов ПОЛ значительна роль димефосфона и витамина Е. Участие димефосфона как мембраностабилизатора и α -токоферола как антиоксиданта в процессах регуляции ПОЛ организма, делает их применение универсальным при нарушениях функций почек, вызванных различными причинами: будь то незрелость всего организма и почек, в частности: гипоксические, ишемические нефропатии, микробно – воспалительные поражения почек. Однако, нами установлено, что наилучший клинический

эффект наблюдается у новорожденных с ишемическими дизметаболическими поражениями почек, а также при наложении микробно-воспалительных поражений почек.

Отдаленные положительные результаты обследования детей, получивших в неонатальный период комплексное лечение с включением димефосфона и витамина Е, доказали адекватность разработанных доз димефосфона и α -токоферола, применяемых при лечении отечного синдрома у новорожденных.

Итак, новорожденные от матерей с хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами являются группой риска по заболеваниям почек и нуждаются в проведении обследования с целью ранней диагностики поражений почек и своевременного комплексного лечения с включением димефосфона и α -токоферола.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаходжаева И. М. Мембранные нарушения эритроцитов и их коррекция у беременных с гестозом, развившимся на фоне анемии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Т., 1989. - 18 с.
2. Абдуллаходжаева М. С., Елецкая Н. В., Бабанов Б. Х. Гестозы и их осложнения в структуре материнской смертности //Мед. журнал Узбекистана. – 2002. - №1. – С. 11-13.
3. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019.- т. 64 № 2. - С.57-62
4. Авакян Э. А., Рапаян В. В., Мартиросян С. О. ПОЛ и некоторые показатели антиоксидантной системы при гипоксии плода //Вопросы охраны материнства и детства. –1991. - №9. – С. 77.
5. Аверкина Р. Ф., Пономарёва Л. П. Влияние хронического пиелонефрита беременных на морфологию почек у их новорожденных //Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. - №1. - С. 22-25.
6. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М.: Медицина, 1993. – 206 с.
7. Айламазян Э. К. Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза беременных и связанной с ним хронической гипоксией плода //Акушерство и гинекология. – 1991. -№3. – С.30-34.
8. Акберова С. А., Менделеевич Д. М., Студенцова И. А. Сравнительный анализ терапевтической эффективности димефосфона и ноотропила при лечении детей с интеллектуальной недостаточностью //Социальная и клиническая психиатрия. - 1995. - №2. – С. 98-102.
9. Акунц Н. С., Мокацяк Р. Г., Григорьян В. С. Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у женщин и их новорожденных при нормальных родах //Вопросы охраны материнства и детства. - 1989. - №4. - С.67-68.

10. Алексанян Л.А., Полосьянц О.Б. Витамины-антиоксиданты в профилактике и лечении сердечнососудистых заболеваний // Российский медицинский журнал. - 2005. - № 13 (11). - С. 780-784.
11. Антонов А. Г., Байбарина Е. Н., Антонова Л. К. Функциональное состояние почек у недоношенных детей с инфекционно – воспалительными заболеваниями //Российский Вестник перинатологии и педиатрии. - 1997.- т.42, №3. - С.29.
12. Антонов А. Г., Байбарина Е. Н., Буркова А. С. Основные причины и пути преодоления полипрагмазии при критических состояниях у новорожденных //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. - №6. – С.12-15.
13. Антонов А. Г., Буркова Л. С., Байбарина Е. Н. Профилактика и интенсивная терапия критических состояний, обусловленных церебральными нарушениями у новорожденных //Педиатрия. - 1997. - №5. - С. 38-41.
14. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. - М.: Наука, 1975. - С. 327.
15. Асадов Д. А., Яркулов А. Б., Махамаджанова М. А. Узбекистон Республикасида 1999 йилдаги гудаклар улимнинг тахлили ва камайтириш истикболлари //Педиатрия. – 2000. - №1. – С.5-12.
16. Атаджанова Ф. Н. Показатели липидов мембран эритроцитов в период адаптации у новорожденных с внутриутробной гипотрофией //Медицинский журнал Узбекистана. – 1997. - №8 - 10. - С.120-121.
17. Афонина Л. Г., Зурхолова Х. Р., Банкова В. В. Особенности процесса ПОЛ в эритроцитах новорожденных детей при нефропатии у матерей //Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. - №6. - С.36-41.
18. Багров Я. Ю. Отеки: патогенез и клиническая физиология //Нефрология. – 2001. – т.5, №3. – С.72-73.
19. Байбарина Е. Н. Нарушения функций почек при критических состояниях у новорожденных детей: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. - М.,1999. – 36 с.
20. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Буркова А.С. Применение диуретиков при критических состояниях у новорожденных под контролем доплерэхографии почек //Педиатрия. – 1997. - №3. - С.23-25.

21. Балыкова Л. А., Балашов В. П., Школьников М. А. Эффективность димефосфона при нарушениях ритма сердца у детей //Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. - №2. – С.35-38.
22. Барашнёв Ю. И. Роль гестоза в возникновении патологии плода и новорожденного //Проблемы ОПГ – гестозов: Тез.докл. - Чебоксары, 1996. - С. 202.
23. Барашнёв Ю. И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически–ишемических энцефалопатиях //Акушерство и гинекология. - 2000. - №5. - С. 39-42.
24. Баринов Э.Ф., Ткачева О.Н. Современные представления о механизмах эмбрионального развития почки// Морфология. – 2001. - №6. – С.90-98.
25. Бекезин В.В., Коваленко О.М., Козлова Л.В., Козлова И.С., Милягин В.А., Леонов С.Д., Федоров Г.Н., Пересецкая О.В. Особенности жесткости сосудистой стенки и эндотелий-зависимой вазодилатации у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом в зависимости от состояния оксидативного статуса // Актуальные проблемы клинической медицины: Матер. науч.-практ. конф., посв. 25-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов СГМА. - Смоленск, 2009. - С. 35-48.
26. Буриходжаева Н.Х., Каримова Д.Ф., Баширова Н.С. Фосфолипидный состав эритроцитов матери и плода при беременности, осложненной гестозом //Мед. журнал Узбекистана. - 1991. - №5. - С.56-59.
27. Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян А.А. Особенности ПОЛ и активности антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых //Российский Вестник перинатологии и педиатрии. - 1997. – т. 42, №2. - С.8.
28. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. - Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. -378 с.
29. Валькович Э.И., Скворцова М.Ю. Дифференцировка эпителиев капсулы капиллярных клубочков почек у крыс в онтогенезе //Морфология. – 1997. - т.112. - №4. - С. 67-72.

30. Великанова В.И., Носова О.М., Турдалиев Р.А. Результаты катамнестического наблюдения детей, родившихся в условиях осложненного течения беременности и родов //IX съезд педиатров России: Тез. докл. - М., 2001. - С. 117.
31. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология //Лекции для врачей. – М., 1996. – 61 с.
32. Вельтищев Ю.Е., Тьлькиджи Ю.А. Гомеостаз новорожденного. М.: Медицина, 1984. – 186 с.
33. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А. О значении методов лабораторной диагностики для профилактической (превентивной) педиатрии //Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. - №5. – С.6-14.
34. Вербицкий В.И., Чугунова О.А., Яковлева С.В. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста //Педиатрия. – 2002. - №2. – С.4-9.
35. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. - 2000. - № 6 (9). -С. 2-9.
36. Вялкова А.А., Перепёлкина Н.Ю., Журба Е.В., Зорин И.В. Профилактика инвалидности в системе нефрологического мониторинга здоровья детей. // IX съезд педиатров России: Тез. докл. - М., 2001. - С. 135.
37. Гилёв А.В., Гаффаров И.Т., Егорова С.Р., Кафтанюк Т.Н. Оценка местного радиопротекторного действия гелевой формы димефосфона у больных злокачественными опухолями орофаринкса //Современная диагностика в практике здравоохранения: реалии, проблемы, перспектива: Тез. докл. науч. конф. – Самара, 1995. – С. 167-168.
38. Гришин М.Н., Новикова А.В., Риморчук Г.В., Лозовская Л.И. Эффективность использования димефосфона при неспецифическом язвенном колите у детей //Сб. науч. тр. – Смоленск, 1993. - С. 87-90
39. Гришина М.В. Димефосфон в комплексной терапии неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - М.,1994. – 27 с.

40. Дармограй Н.В. Поздний токсикоз беременных (влияние на мать и плод). Л.: Медицина. - 1984. – 100 с.
41. Ершова Е.М. Роль структурно-функциональной организации клеточных мембран нейтрофилов в клинико-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Тюмень, 1998. – 22 с.
42. Ершова Е.М., Петрушина А.Д., Супрунец С.Н., Сосланд М.И. Состояние резистентности цитомембран у новорожденных при различных видах гипоксии // Медицина и охрана здоровья: Тез. докл. междунар. симпозиума. - Тюмень. - 1996.- С. 59.
43. Забродина Л.В., Гапонова Е.Б., Горохова Л.Г. Показатели липидного обмена и перекисного окисления липидов у здоровых новорожденных детей // Лабораторное дело. – 1991.- №9. - С.16-18.
44. Забродина Л.В., Серебряникова О.А., Гапонова Е.Б. Состояние ПОЛ и АО системы у новорожденных // Педиатрия. – 1990. - №4. - С. 34-37.
45. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Амбросийчук Е.В. Особенности осморегулирующей функции почек при анемии беременных в условиях водно-солевой нагрузки // Нефрология. – 2002. – т.6, №1. – С.75-78.
46. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Скоробогатова Е.В., Обычная Е.Г. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике. // Педиатрия. Трудный пациент. 2010, №3, т.8, с.33-36.
47. Зеленцова В.Л. /б/, Шилко В.И., Медведева С.Ю. Патоморфология почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию // IX съезд педиатров России: Тез. докл. - М., 2001. - С. 226-227.
48. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. - М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. - 343 с.
49. Зернов И.Н., Володина Н.В. Влияние димефосфона на иммунный статус детей с пиелонефритом // Педиатрия. – 1988. - №5. – С. 23-25.

50. Зиганшина Л.Е., Зиганшин А.У., Студенцова И.А. Влияние димефосфона на процессы экссудации и пролиферации //Фармакология и токсикология. – 1990. - т. 53, №1. - С. 57-59.
51. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У., Валеева И.Х. Механизм действия димефосфона //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – т. 55, №2. – С. 43-45.
52. Зуфаров К.А. Ультраструктурные основы системной организации органов и тканей. – Т.: Медицина, 1983. – 453 с.
53. Зуфарова Н.К., Юлдашев А.Ю. Взаимоотношение главных и вставочных клеток собирательных трубочек у крыс в постнатальном онтогенезе // Морфология.- 1997.- т. 112, №4.- С. 73-74.
54. Иванов И.И. Биоантиокислители. - М.: Наука, 1975. - 26 с.
55. Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т. 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. СПб.: Наука, 1993.
56. Игнатко И.В., Демидович Е.О. Принципы терапии плацентарной недостаточности для коррекции нарушений ренальной гемодинамики плода. Вопр гинекол акуш и перинатол 2007; 6:25-31.
57. Игнатова М.С. Современные проблемы детской нефрологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – т.47, №5. – С.33-38.
58. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия 2007; 86: 6: 6—13.
59. Ильин В.П., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Особенности взаимодействия процессов липопероксидации и гормональной регуляции у больных сахарным диабетом 1 типа в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2004. - № 2, Ч. 1. - С. 127-133.
60. Ишутина Н.А. Перекисное окисление липидов и микровязкость мембран эритроцитов у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 154 (7). - С. 126-129.

61. Камаева С.С. Создание и исследование лекарственных форм мефопрана и димефосфона для применения в гинекологии: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. - М., 1995. – 25 с.
62. Канатбаева А.Б. Новые подходы в диагностике и лечении острой почечной недостаточности у детей //Педиатрия и детская хирургия. – 2012. – №3. – С.18–22.
63. Капралов А.А., Петрова Г.В., Донченко Г.В. Физико-химические свойства и биологическая роль α -токоферолсвязывающих белков // Успехи современной биологии. - 1993. - № 113. - С. 131-137.
64. Каюков И.Г., Есаян А.М. Современные методы функциональной диагностики заболеваний почек: диагностика нарушений водно-солевого гомеостаза //Нефрология. – 2002. – т.6, №1. – С.87-100.
65. Козлова Е.М. Канальцевые нарушения при ОПН у новорожденных. Мат. II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М 2002; 124.
66. Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Петрова В.А., Долгих М.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В. Этнические особенности липидного и углеводного обменов у больных сахарным диабетом 1 типа // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2006. - № 1. - С. 127-130.
67. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Болотова Ц.Ц. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. -2010. - № 6 (2). - С. 31-33.
68. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В. Адаптационно-компенсаторные реакции у подростков, представителей коренных народностей севера Иркутской области // Физиология человека. - 2014. -№ 40 (2). - С. 80-86.
69. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Семенова Н.В., Цыренов Т.Б., Даржаев З.Ю., Курашова Н.А., Толпыгина О.А. Особенности состояния антиоксидантной системы у

здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // Вопросы питания. - 2012. - № 81 (3). - С. 46-55.

70. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Долгих М.И., Натяганова Л.В., Первушина О.А. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 153-159.

71. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шенин В.А., Дутова С.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Про- и антиоксидантный статус у подростков-тофов и европеоидов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. - 2010. - № 12 (1-7). - С. 1687-1691.

72. Колесникова Л.И., Иванова И.В., Скосырева Г.А., Петерсон В.Д. Перекисное окисление липидов как диагностический критерий угрозы невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. - 1990. - № 1. - С. 24-29.

73. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - № II (1). - С. 52-56.

74. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Фадеева Н.И. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутаза и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией. Бюллетень сибирской медицины 2011; 2: 26-30.

75. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Петрова В.А., Лазарева ЛЖ, Даренская М.А., Осипова Е.В., Сутурина Л.В. Характеристика процессов перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2007.-№ 1-С. 78-80.

76. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Нетребенко О.К., Еремеева А.В. Функциональное состояние почек у детей при различных видах вскармливания. РМЖ. 2005;3:133.

77. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей // Педиатрия. - 2008. - № 87 (3). - С. 86.
78. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Антиоксиданты при обострении хронических гастродуоденитов у детей // Врач. 2007; 9: 79–81.
79. Кравцов А.М. Клинико-иммунологическая эффективность димефосфона при atopической бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс. ...канд мед. наук. - М., 1990. – 20 с.
80. Кукушкина И.П., Дмитриева Н.В. Оценка влияния витамина Е на организм плода и новорожденного // Педиатрия. – 1991. - №5. - С.13-16.
81. Куликов В.Ю., Семенюк А.В., Колесникова Л.И. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор. -Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1988. -192 с.
82. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. – М., 2010. – 400 с.
83. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Валеева И.Х., Полякова О.И., Вахитова Л.Ф., Шибалова О.Н., Нуриахметова И.Т., Шарафутдинова Э.А., Сафиуллин Т.Р. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(5):135-138. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138>
84. Маленкова Т.С. Обоснование применения димефосфона в послеоперационной терапии больных диабетической и атеросклеротической ангиопатиями: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук.. – Казань, 1995. - 24 с.
85. Мамонтова М.В. Влияние гипоксии на структурно – функциональное состояние мембран эритроцитов новорожденных: Дисс.... канд. мед. наук. – Минск, 1990. – 134 с.
86. Меерович Н.С., Абдуллаходжаева И.М. Функциональное состояние биологических мембран матери и плода при гестозах //Мед. журнал Узбекистана. – 1990. - №1. - С.45-47.

87. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. - Новосибирск: АРТА, 2008. - 284 с.
88. Милованов Ю. С., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность. //Рус. мед. журн. – 2008. – № 19. – С. 28-36.
89. Мироманова Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гриппе А H1N1 pdm09 // Журнал инфектологии. - 2014. - № 6 (1). - С. 29-34.
90. Мокринская И.С., Студенцова И.А., Хафизьянова Р.Х. Влияние димефосфона на миелотоксический побочный эффект цитотоксической терапии злокачественных новообразований //Казанский мед. журнал. - 1995. - №3. - С. 218-219.
91. Мороз Т.Б. Результаты применения димефосфона у детей с обострением хронического холецистохолангита //Казанский мед. журнал. - 1990. - т.LXXI, №4. - С.263-264.
92. Муратов Р.О. Морфо-функциональная характеристика собирательных трубок почек при экспериментальных калиевых нагрузках: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1993.- 25 с.
93. Мусаев А.Т., Банкова В.В., Яцык Г.В. Диагностика гипоксии плода и новорожденного по данным показателей ПОЛ и антиокислительной активности //Педиатрия. – 1991.- №12. - С. 88.
94. Наточин Ю.В. Онтогенез почки. М.: Наука, 1988. – 165 с.
95. Наточин Ю.В. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб: СОТИС. - 1997. – 220 с.
96. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии. Клини нефрол 2011; 4: 4—9.
97. Новиков В.Д., Машак С.В., Бачурина Т.В. Структурные проявления адаптивных механизмов, возникающих в ворсинковых плацентах при гестозе // Морфология. – 2000. – т.117, №2. - С. 72-75.
98. Омаров С.-М.А., Омаров Н.С.-М., Абу Насер М.А., Давыдова И.С. Оптимизация дородовой подготовки и ведения родов при сочетании гестоза с

железодефицитной анемией //Акушерство и гинекология. – 2000. - №5. – С.31-34.

99. Осинцев А.Н. Применение димефосфона в комплексной терапии рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей с контролем иммунологического статуса. //Современные клинико-социологические проблемы бронхолегочных заболеваний: Сб. тр. – Горький, 1988. – С. 83-87.

100. Панахова Н.Ф., Гасанов С.Ш., Ахундова А.А., Алескерова С.М., Полухова А.А. Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 3, 2014,с.57-62.

101. Панова Л.Д., Латыпова Ф.М., Ошлепсина Л.М. Пинчук Г.И. Доклиническая диагностика и реабилитация младенцев с лекарственными нефропатиями // IX съезд педиатров России: Тез. докл. - М., 2001. - С. 444.

102. Папаян А.В., Ниоде П., Бенаменьо Ж.П. Острая почечная недостаточность у новорожденных детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - №1. – С.12-18.

103. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Эмбриогенез мочевой системы в норме и при патологии //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. - №2. – С.43-50.

104. Папаян А.В., Стяжкина И.С.. Неонатальная нефрология .– М., 2009. – 132 с.

105. Парсли Д., Ричардсон Д. Болезни почек новорожденных. М.: Практика, 1997. – 265 с.

106. Петрушина А.Д., Левитина Е.В., Халитов М.Ш., Сосланд М.И. Роль структурно – функциональных нарушений клеточных мембран в клинко-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути их коррекции //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. - №1. – С. 22-23.

107. Пикуза О.И., Заиконникова И.В., Студенцова И.А., Александрова Л.Я. Опыт применения димефосфона в комплексной терапии пневмонии у новорожденных детей //Педиатрия. – 1989. - №3. - С. 39-40.

108. Пикулина Е.В., Турдыева Д.Э., Турсунова Н.Э., Алимова З.А. Эффективность мембраностабилизирующей и антиоксидантной терапии у новорожденных с перинатальной гипоксией //Актуальные вопросы неонатологии: Сб. тез. конф. – Самарканд, 1998. - С. 16.
109. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Павленко Т.А. и др. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 58-63. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00004
110. Погодаева Т.В., Лучанинова В.Н. Исследование гомеостатической функции почек для прогнозирования нефропатий у новорожденных // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 290-295; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30633>.
111. Романова Т.А. Почечная регуляция гомеостаза и синдромы поражения мочевой системы при гнойно-воспалительных заболеваниях у новорожденных и детей первых месяцев жизни в условиях интенсивной терапии с применением УФ - облучения крови: Дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1989. – 136 с.
112. Ромеро. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М.: Медицина, 1994. – 300 с.
113. Рябых О.В., Малахова М.Я., Шеремет Г.С. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных при гестозе различной степени тяжести // Эфферентная терапия. – 1999. – №5 (1). – С.41-45.
114. Савельева Г.М., Шамина Р.И., Курцер М.А. Современные проблемы гестозов // Московский мед. журнал. - 1997-№2. - С. 37-40.
115. Савенкова Н. Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек. Журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. т. 63 № 5. - С.36-42.
116. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. Рос. вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 166–173. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–166–173.
117. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных // Практическая медицина. 2011. № 5. С. 43–50.

118. Сафронов И.Д. Роль жирорастворимых анти-оксидантов в патогенезе атеросклероза // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - № 2 (120). - С. 43-44.
119. Сергеева К.М., Заячникова А.И. Функциональное состояние почек у детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом // Нефрология. – 2001. – т.5, №3. – С.85-88.
120. Сигела Н. Детская нефрология / Под ред. Н.Сигела. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
121. Скрябина В.В., Сандакова Е.А., Касатова Е.Ю., Гилева С.А. Поздние гестозы: Прогнозирование, диагностика, оценка тяжести, принципы ведения больных. Методические рекомендации. Пермь: ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера 2008; 38.
122. Смолянинова Ю.В., Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Петрова В.А., Даренская М.А. Закономерности свободнорадикального окисления липидов в развитии адаптационной и дизадаптационной реакций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2007. - № 1. - С. 239-240.
123. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Меликова Н.Л., Мельников В.А. Дифференцированный подход к профилактике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска //Акушерство и гинекология. - 2000. - №3. - С. 14-17.
124. Сукало А. Острая почечная недостаточность у новорожденных //Педиатрия. – 2008. – №39. – С. 873-876.
125. Сукало А.В., Ткаченко А.К. Неонатальная нефрология. Учебно-методическое пособие, Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2006. 48 страниц. — ISBN: 985–462–555–9.
126. Суровкина М.С., Савельева Л.А., Валеева В.Ф. Нарушение кининогенеза и его нормализация под влиянием димефосфона при гепатобилиарных заболеваниях у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – т.40, №6. – С. 51.

127. Таболин В. А., Вербицкий В. И., Чугунова О. А. Динамическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде // Педиатрия. – 2000. - №3. - С.42-47.
128. Тайшыкова А.А., Дильдабекова А.С., Серикбаева Н.М., Абеуова Б.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных: этиопатогенез и критерии диагностики. Медицина и экология 5, 2013, 1, с.5-10
129. Торчинов А. М., Цахилова С. Г., Сарахова Д. Х., Джонбобоева Г.Н. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы). Пробл репрод 2010; 3: 87—91.
130. Углева Т.Н., Алексеенко Л.А. Функция почек у новорожденных детей. Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) #7(76), 2020.с.54-59.
131. Углева Т.Н., Янин В.Л., Алексеенко Л.А., Хадиева Е.Д. и др. Функциональное состояние почек с десинхронным нефроногенезом у детей с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде // Научный медицинский вестник Югры. 2019. № 4 (22). С. 31-37.
132. Усачева Е.А. Состояние почек у новорожденных в зависимости от гестационного возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 1997. – 20 с.
133. Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. - 2005. - № LIV (2). - С. 44-49.
134. Хафизьянова Р.Х., Мокринская И.С., Мусин М.С. Антиишемическое свойство димефосфона и механизмы его реализации. //Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Сб. тез. науч. конф.. – М., 1994. - С. 193-195.
135. Цыбулькина В.Н. Лечение хронической крапивницы димефосфоном и антагонистами гистамина //Казанский мед. журнал. – 1996. – т.77, №3. - С. 190-193.

136. Цыбулькина В.Н. Оптимизация клинического применения димефосфона на основе исследования ведущих механизмов его действия: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Казань, 1997. - 44 с.
137. Чугунова О.Л. Клинические особенности, ранняя диагностика и лечение заболеваний почек у новорожденных детей: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – М., 1995. - 26 с.
138. Чугунова О.Л., Макулова А.И., Лифшиц В.И. и др. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Педиатрия 2007; 6: 40—45.
139. Чугунова О.Л., Эмирова Х.М., Макулова А.И., Зверев Д.В. Актуальные вопросы острого почечного повреждения и острой почечной недостаточности у детей // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. 2015. № 2. С. 62–68.
140. Шабалов Н.П. Неонатология, т.1. СПб.: ГЭОТАР, 2019. – 494 с.
141. Шабалов Н.П. Перинатальный опыт адаптации к внеутробной жизни // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 9-21.
142. Шамсиев С.Ш., Исмаилова М.А., Мирахмедова М.Ю. Применение димефосфона в комплексном лечении острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста //Мед. журнал Узбекистана. - 1991. - №1. - С.6-8.
143. Шарипов А.М., Алимов А.В. Частота и структура неотложных состояний у детей с заболеваниями почек //Педиатрия.- Ташкент. - 2000. - №1. - С.50-54.
144. Шафранская К.С., Кашталап В.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии. Сибирский медицинский журнал 2011; <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-diagnostiki-ostrogo-povrezhdeniya-pochek-s-ispolzovaniem-lipokalina-assotsiirovannogo-s-zhelatinazoy-neytrofilov-ngal-v/viewer>
145. Шехтман М. М., Елисеев О. М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. - Ростов на Дону: Феникс, 1997. – 640 с.

146. Шунькина Г.Л. Роль биохимических исследований в оценке повреждений функций почек новорожденных после перенесенной гипоксии. *Современные технологии в медицине* 2010; 4: 65—68.
147. Щербак В.А. Нарушение перекисного окисления липидов и их коррекция у детей с хроническим гастродуоденитом // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2016. - № 8. - С. 63-65.
148. Эйгенсон О.Б. Особенности функционального состояния почек у новорожденных детей в норме и патологии // *Педиатрия*. – 1994. - №6. - С. 93-95.
149. Юлдашев А.Ю., Саидкариев Б.К., Муравьева Н.В. Нарушения антиоксидантного статуса эритроцитов и его коррекция у беременных с пиелонефритом // *Мед. журнал Узбекистана*. – 2002. - №1. – С.42-44.
150. Юрьева Э.А., Алексеева Н.В. Ксидифон - кальций-регулирующий препарат // *Российский вестник перинатологии и педиатрии* – 1999. - №4. - С.45-49.
151. Юрьева Э.А., Кушнарера М.В., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Диагностика заболеваний органов мочевыделительной системы у детей раннего возраста. // *Практика педиатра* № 3, <https://medi.ru/pp/2020/03/26296/>.
152. Юрьева Э.А., Матковская Т.А. О бифосфонатах как лекарственных соединениях (по материалам международного конгресса) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 1998. – т. 43, №5. - С. 59.
153. Adroge H. J. Hyponatremia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 342. – P/ 1581-1589. *Обзоры литературы*
154. Alabbas A., Campbell A., Skippen P. et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study // *Pediatr. Nephrol.* 2013. Vol. 28. № 7. P. 1127–1134.
155. Askenazi D.J., Koralkar R., Hundley H.E. et al. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/ term neonate // *J. Pediatr. Nephrol.* 2013. Vol. 28. № 4. P. 661–666.

156. Bellomo R. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of Acute dialysis Quality Initiative (ADQI) / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum, R. L. Mehta, P. Palevsky // *Crit/ Care.*– 2004.– V. 8. – P. 204-212.
157. Bissinger R.L. Renal physiology. Part I: Structure and function // *Neonatal Netw. (United states).* - 1995. – Vol.14, №4.- P. 9-20.
158. Björk J., Nyman U., Berg U., Delanaye P., Dubourg L., Goffin K., Grubb A., Hansson M., Littmann K., Osling-Monemi K. и др. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jun;34(6):1087-1098.
159. Bolat F., Comert S., Bolat G. et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* 2013; 9: 4: 323—329.
160. Brenner B.M. Kidney development./ In: *The Kidney.*- New York.- 1996.- Vol.1.- P.632-695.
161. Bruel A, Rozé JC, Flamant C, Simeoni U, Roussey-Kesler G, Allain-Launay E. Critical serum Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) #7(76), 2020 59 creatinine values in very preterm newborns. *PLoS One.* 2013; 8(12):e84892. Published 2013 Dec 30. References (2, 4, 8)
162. Burrow C.R. Regulatory molecules in kidney development // *Pediatric Nephrology.*- 2000. - Vol.14, №3.- P.240-254.
163. Burton GW, Ingold KU. (1984). Beta-carotene: an unusual type of antioxidant. *Science*, (224), 569-573.
164. Carmeliet P. Developmental biology. One cell, two fates // *Nature.* - 2000. - 408; 6808.- P.43-45.
165. Chaturvedi S., Ng K.H., Mammen Ch. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective // *J. Pediatr. Nephrol.* 2017. Vol. 32. № 2. P. 227–241.
166. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 1. P. 58–66.

167. Chevalier R.L. Developmental renal physiology of the low birth weight preterm newborn //J. Urol. (United States). - 1996. - 156 (2 pt-2). - P.714-719.
168. Ciccia E., Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. 2017. Vol. 10. P. 77–84
169. Clark A.T., Bertman I.F. Molecular of nephron endowment //Amer. J. Physiol. - 1999. - Vol.276, №4. - pt.2.- P.485-497.
170. Cruz A, Padillo FJ, Tunez I. (2001). Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. Eur. J. Pharmacol., 425 (2), 135-139.
171. Devarjan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 2006; 17: 6: e 1503—1520.
172. Dubick M.A., Barr J.L., Keen C.L., Atkins J.L. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients. Antioxidants 2015; 4(1): 153-169. <https://doi.org/10.3390/antiox4010153>
173. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis // Pediatric Nephrology. - 2000.- Vol.15, № 3-4. - P.290-301.
174. Eliakim A. Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy //J. Perinatol.- 1997.- Vol.17, №4. - P.305-308.
175. Esterbauer H, Wag G, Puhl H. (1993). Lipid per-oxidation and its role in atherosclerosis. British Medical Bulletin, (49), 566-576.
176. Flogelova H., Geier P., Michalkova K. Exploitation of prenatal and neonatal ultrasonnd (US) screening of uropathies and incidence of urinary tract infection in children below 1 year of age //Ped. Nephrol. Abstract, the 33-r Annual meeting of the European Society for Pediatric Nephrology. - 1999. - №4.
177. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C. Progression of renal function in preterm neonates with gestation age 32 weks //Pediatric Nephrology. - 2000. - Vol.15, №1-2. - P.119-124.
178. Genc G., Ozkaya O., Avci B. et al. Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. Am J Perinatol 2013; 30: 245—252.

179. George I., Mekahli D., Mekahli D. Postnatal trends in creatinemia and its covariates in extremely low birth weight (ELBW) neonates. *Pediatric Nephrology* volume 2011;26, 1843–1849.
180. Gomez R.A., Norwood V.F. Recent advances in renal development // *Curr. Opin. Pediatr.* - 1999. - Vol.11, №2.- P.135 -140.
181. Greenberg J.H., Coca S., Parikh C. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review // *BMC Nephrology.* – 2014. – Vol. 15. – P. 184
182. Guignard J.P. Neonatal nephrology /*Pediatric nephrology.*- Barrat T.M. Baltimore:USA. - 1999. - P. 960-1015.
183. Guignard J.P., Drukker A. Clinical neonatal nephrology. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.– 2009.– P. 1123–1129.
184. Haase M., Devarayan P., Haase-Fielitz A. et al. The outcome of neutrofil gelatinase associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies. *Jam Coll Cardiol* 2011; 57: 17: e 1752—1756.
185. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1984). Lipid per-oxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*, 1396-1398.
186. Hogg R. *Kidney disorders in children and adolescents. A global perspective of clinical practice.* Ed. R. Hogg //Taylor & Francis, London. – 2006. – 98– 112 p.
187. Hoste E.A., Kellum J.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006. Vol. 12. № 6. P. 531–537.
188. Hoste E.A., Lameire N.H., Vanholder R.C. et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome // *J AmSocNeprol* – 2003;14: 1022–1030.
189. Jensen GE, Clausen J. (1984). Glutathione peroxi-dase and reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, (63), 45-53.
190. Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S. et al.; Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury

(AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health.* 2017. Vol. 1, N 3. P. 184–190

191. Kellogg EW, Fridovich I. (1975). Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by xanthine oxidase system. *J. Biol. Chem.*, (250), 8812-8817.

192. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 109(4). – P. 182–187.

193. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Vlasov BY, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Dolgikh MI. (2013). Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 154 (6), 731-733.

194. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Suturina LV, Gnusina SV. (2014). Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 157 (6), 715-717. doi: 10.1007/s10517-014-2649-z.

195. Lechner M.S., Dressier G.R. The molecular basis of embryonic kidney development // *Mech. Dev.* - 1997. - Vol.62, №2. - P.105-120.

196. Liborio A.B., Branco K.L., Bezerra C.T.M. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers // *Bio. Med. Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 601568. – P. 8.

197. Mannan MA, Shahidulla M, Salam F, Alam MS, Hossain MA, Hossain M. Postnatal development of renal function in preterm and term neonates. *Mymensingh Med J.* 2012; 21(1):103-108.

198. Mattoo TK. Neonatal acute kidney injury: pathogenesis, etiology, clinical presentation and diagnosis. UpToDate Inc.; 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-acute-kidney-injury-pathogenesis-etiology-clinical-presentation-and-diagnosis>. Accessed January 5, 2020].

199. Mehkali D., Debeer A., George I., Allegaert K. Until When Does Creatinaemia in Elbw Infants Still Reflects Maternal Renal Function? *Pediatric Research* 2010 Nov 68:468-469.

200. Miranda X., Sampera S., Rodriguez T., Rodriguez C. Velocidad de filtracion glomerular en recién nacidos. Ajuste de la expresion de Schwartz et al. A una muestra de neonatos de 0 a 7 dias de edad. //MPЖ. - 1990. - p.V. - №8. - C.9.

201. Moritz M.L., Ayus J.C. Disorders of water metabolism in children. Hyponatremia and hypernatremia // Pediatrics in Reviews.– 2002.– 23.–371–380

202. Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D.J. Acute kidney injury in the fetus and neonate // Semin. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 22, N 2.

P. 90–97. ;

203. O'Hara K., Schneider J., Wright I.M, Jones A. L.Pharmacokinetics in neonatal prescribing: Evidence base, paradigms and the future. British Journal of Clinical Pharmacology. 80(6). August 2015.

204. Ojalaa R., Ala – Houhalaam., Ahonenb S. Renal follow-up of premature infants with and without perinatal indomethacin exposure //Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2001. – Vol.84. – P. 28-33.

205. Palmer B.F., Alpern R.Y. Pathogenesis of oedema formation in the nephrotic syndrome //Kidney Interh. - 1997. - Vol.251. - S.59.- P.s21-s27.

206. Petridou E., Trichopoulos D. Revinthi K. Modulation of birth – weight through gestational age and fetal growth //Child Care Health Dev. (England). - 1996. – Vol.22, №1. - P. 37-53.

207. Raaijmakers A., Ortibus E., Van Tienoven T. P., Allegaert K. Neonatal creatinemia trends as biomarker of subsequent cognitive outcome in extremely low birth weight neonates. Early Hum Dev 2015 Jun 25;91 (6):367-72.

208. Ramiro – Tolentino S.B., Markarian K., Kleinman L.I. Renal bicarbonate excretion in extremely low birth weight infants //Pediatrics (United States). - 1996. – Vol.98, №2. - P. 256-261.

209. Saland J.M., Ginsberg H., Fisher E.A. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management // Curr. Opin. Pediatr. – 2002, Apr. – Vol. 14(2). – P. 197–204.

210. Sakura H., Nigam S.K. In vitro branching tubulogenesis: implications for developmental and cystic disorders, nephron number, renal repair and nephron engineering //Kidney Int. - 1998. - Vol.54, №1. - P.14-26.

211. Schell-Feith E.A., Kist-van Holthe J.E, Conneman N. et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: Association of nutritional intake and urinary parameters // *Kidney International*. 2000. Vol. 58. P. 2102—2110.

212. Takaharu I., Asseldonk E., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule—1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 5: e 1657—1668

213. Wallner E.I., Carone F.A., Abrahamson D.R. Diverse aspects of metanephric development // *Microsc. Res. Tech.* - 1997. - Vol.39, №3. - P.261-284.

214. Woolf A.S. *Embryology /Pediatric Nephrology.* - Williams & Wilkins, 1999.- P.1-21.

Zaffanello M., Brugnara M., Bruno C., Franchi B., Talamini G., Guidi G., Cataldi L., Biban P., Mella R., Fanos V. Glomerular Filtration Rate in Former Extreme Low Birth Weight Infants over the Full Pediatric Age Range: A Pooled Analysis. *Acta Paediatr.* 2010;99:1192–1198.

