

DOI: 10.15690/vramn482

Д.А. Морозов^{1, 2}, О.Л. Морозова², А.А. Цыплаков³, Ю.А. Мельникова²

¹ Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Повреждение почек у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии

Обзор посвящен проблемам повреждения жизненно важных органов у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (СИАГ). Особое внимание уделено предрасполагающим факторам и ключевым звеньям патогенеза повреждения почек у новорожденных с СИАГ. В статье представлены новейшие данные о роли гипоксии в инициации повреждения почечной паренхимы, а также перспективах использования различных молекулярных маркеров для ранней диагностики нефропатии. Создание молекулярно-клеточной тест-системы для диагностики и мониторинга повреждения почек у новорожденных с СИАГ — перспективное направление в лечении и профилактике нефропатий у новорожденных.

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

(Для цитирования: Морозов Д.А., Морозова О.Л., Цыплаков А.А., Мельникова Ю.А. Повреждение почек у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (6): 704–709. Doi: 10.15690/vramn482)

704

Введение

Многие исследования последних лет подчеркивают негативное влияние интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) на функцию жизненно важных органов пациентов различных возрастных групп и необходимость мониторинга интраабдоминального давления (ИАД) у больных с риском развития данной патологии [1]. Мультицентровые эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ИАГ регистрируется с частотой до 54,4% среди пациентов терапевтического и до 65% среди больных хирургического профиля отделений реанимации и интенсивной терапии; летальность при синдроме интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) достигает 60–68% [2]. Консолидация усилий ученых и практикующих врачей в решении этой проблемы в последнее десятилетие, создание Всемирного общества специалистов по лечению абдоминального компартмент-синдрома (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, WSACS), проведение согласительных конференций и разработка рекомендаций по ранней диагностике, мониторингу и

лечению ИАГ и СИАГ у взрослых позволили снизить летальность до 37% [3].

Тем не менее в педиатрической практике этому вопросу посвящено гораздо меньше исследований, а смертность в группе детей с СИАГ остается на стабильно высоком уровне — 40–60%. Опрос, проведенный сотрудниками Университета Лома Линда (Калифорния, США, 2010) показал, что только 47% педиатров могут правильно диагностировать СИАГ у пациентов, 24% никогда не измеряли уровень ИАД, и лишь чуть больше половины врачей (51%) предпринимали попытки по его лечению [2]. В России подобные исследования до настоящего времени не проводились, а в педиатрической практике отсутствуют единые взгляды и четкие рекомендации по диагностике и ведению пациентов различных возрастных групп с ИАГ, что приводит к развитию осложнений, прогрессированию полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходам [4].

Особую группу составляют новорожденные, у которых развитие ИАГ накладывается на критический период постнатальной адаптации, зачастую сопровождающийся

Д.А. Morozov^{1, 2}, O.L. Morozova², A.A. Tsyplakov³, Yu.A. Melnikova²

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Kidney Injury in Newborns with Abdominal Compartment Syndrome

The review represents the problems of a damage to the vital organs in newborns with the Abdominal Compartment Syndrome (ACS). Particular attention is paid to the key predisposing factors and key links of the renal damage's pathogenesis in newborns with ACS. This review presents the latest data about the role of the hypoxia at the initiation of damage of the renal parenchyma, the prospects for the use of various molecular markers for early diagnostics of nephropathy. Creation of molecular cell test system for the diagnostics and monitoring of renal damage in newborns with ACS is a promising trend in the treatment and prevention nephropathy in newborns.

Key words: Chemokines, Cytokines, Renal Insufficiency, Intra-abdominal Hypertension, Newborns.

(For citation: Morozov D.A., Morozova O.L., Tsyplakov A.A., Melnikova Yu.A. Kidney Injury in Newborns with Abdominal Compartment Syndrome. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (6): 704–709. Doi: 10.15690/vramn482)

сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной и другими дисфункциями [5].

Многие исследователи отмечают, что ИАГ у новорожденных наиболее часто возникает после хирургической коррекции врожденных пороков развития передней брюшной стенки (гастрошизиса), эмбриональных грыж пупочного канатика (омфалоцеле), ложной диафрагмальной грыжи [6–8].

Наиболее чувствительным органом к интраабдоминальной гипертензии являются почки, в которых даже при сохраненной системной гемодинамике определяется снижение перфузионного и, соответственно, эффективного фильтрационного давления, что клинически проявляется симптомами почечной недостаточности [4]. Авторы отмечают, что даже после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается не сразу [9]. Именно поэтому цель многих исследований последних лет состоит в создании молекулярно-клеточной тест-системы для ранней диагностики, мониторинга и профилактики повреждения почек у новорожденных с СИАГ.

История вопроса, определение понятий, терминология

Влияние повышенного ИАД на функции внутренних органов были описаны еще в XIX в. [10–12]. Так, в 1876 г. E. Wendt в своей публикации сообщил о нежелательных изменениях, происходящих в организме в связи с увеличением давления в брюшной полости. В 1911 г. H. Emerson опубликовал данные нескольких экспериментов, демонстрирующих высокую клиническую значимость давления в брюшной полости на функционирование различных органов и систем [13]. E.-J. Marey в 1863 г. предположил взаимосвязь между внутригрудным и внутрибрюшным давлением, а в 1870 г. P. Bert разработал способ измерения ИАД у животных и сделал вывод о том, что высокое стояние диафрагмы обусловлено повышением внутрибрюшного давления, подтверждая, таким образом, гипотезу французского физиолога. S.E. Bradley и соавт. уже в 1947 г. измеряли скорость потока плазмы в почке и величину фильтрации в гломерулах, а также осуществляли мониторинг давления в нижней полой вене и почечных венах, изменяя в эксперименте величину ИАД. Авторы пришли к заключению, что уменьшение клубочковой фильтрации и скорости потока плазмы в почке наблюдается при повышении ИАД в результате увеличения давления в почечной вене. В последующем отдельные публикации ученых описывали нарушения гемодинамики, дыхания и почечной функции, связанные с повышением ИАД [14].

Развитие полиорганной недостаточности при отсутствии мониторинга ИАД в клинических наблюдениях за пациентами с ИАГ [1, 15, 16] зачастую расценивалось клиницистами как последствие гиповолемии, а следующая за этим массивная инфузионная терапия усугубляла отек и ишемию внутренних органов. Нарушение органно-тканевого кровотока и патологическая гипергидратация органов брюшной полости способствовали дальнейшему росту ИАД и замыкали порочный круг. В 1984 г. I.L. Kton с соавт. описали метод прямого измерения ИАД с помощью катетера, помещенного в мочевой пузырь, подчеркнув важность динамического наблюдения за этим показателем [17].

В настоящее время принято рассматривать брюшную полость как замкнутое несжимаемое пространство, под-

чиняющееся гидростатическим законам [18]. На формирование ИАД оказывают влияние состояние диафрагмы и мышц брюшного пресса, а также органы желудочно-кишечного тракта, которые могут быть либо пустыми, либо заполненными кишечным содержимым [19]. У новорожденных детей физиологические показатели ИАД, измеряемого косвенным способом в полости мочевого пузыря, находятся в пределах 5,1 мм рт.ст. (4,4–5,2), у мальчиков они несколько выше (5,1 мм рт.ст.; 4,8–5,2), чем у девочек (4,8 мм рт.ст.; 4,4–5,1). Показатели ИАД, полученные путем интравезикальной манометрии, не имеют значимой зависимости от массы тела ребенка [5]. Под ИАГ понимают стабильное или повторяющееся повышение ИАД свыше 12 мм рт.ст. при абдоминальном перфузионном давлении 60 мм рт.ст. и ниже [20]. Следует отметить, что до настоящего времени величина этого давления, особенно у детей, остается условной, и не является жесткой константой, поскольку ведущую роль в формировании данного осложнения в каждом отдельном случае играют индивидуальные физиологические особенности организма.

Международной согласительной конференцией WSACS было предложено ввести понятие синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), известного в англоязычной литературе как Abdominal Compartment Syndrome (ACS). Под СИАГ понимают симптомокомплекс, формирующийся вследствие стойкого повышения давления в брюшной полости свыше 20 мм рт.ст. и характеризующийся последующим развитием полиорганной недостаточности. При этом ИАГ рекомендуют рассматривать отдельно, так как она приводит к формированию СИАГ при условии, что давление в закрытой брюшной полости повышается до уровня, прерывающего нормальное кровоснабжение органов [3].

Таким образом, проблема ИАГ и СИАГ в педиатрической практике требует дальнейшей разработки, необходимо уточнение вопросов, касающихся механизмов повреждения различных органов и систем.

Клинические особенности СИАГ у новорожденных

Основные причины и механизмы развития СИАГ у детей старшего возраста сходны с таковыми у взрослых, тогда как новорожденные представляют собой особую категорию больных с ИАГ. Многие исследователи подчеркивают, что именно новорожденные наиболее чувствительны к повышению ИАД, что сопряжено с адаптацией к постнатальным условиям, морфофункциональной незрелостью органов и систем, ограничением их компенсаторных возможностей, перинатальной гипоксией, возможным наличием сопутствующей патологии [21, 22]. Среди множества факторов, приводящих к повышению ИАД (объемные образования брюшной полости, карбоперитонеум при лапароскопических операциях, некротический энтероколит и др.), ИАГ у новорожденных наиболее часто возникает после хирургической коррекции врожденных пороков развития, сопровождающихся висцеро-абдоминальной диспропорцией на протяжении длительного временного промежутка [6–8].

Из-за несоответствия объема гипоплазированной брюшной полости и погружаемого в нее содержимого после первичной пластики при врожденных пороках развития передней брюшной стенки или диафрагмальной грыжи повышается ИАД, которое приводит к сдавлению нижней полой вены, уменьшению венозного возврата,

снижению сердечного выброса, тяжелым дыхательным расстройствам, острой почечной недостаточности, мезентериальной ишемии и тромбозам. Перечисленные осложнения в совокупности формируют полиорганную недостаточность с прогрессирующими метаболическими расстройствами, нарушением газового состава крови, удлиняют сроки лечения и являются наиболее частой причиной летальных исходов [4].

Данные различных исследователей о допустимой величине повышения ИАД у новорожденных противоречивы. Согласно одним, оно не должно превышать 20 мм рт.ст. [19, 23]. Результаты других исследований свидетельствуют о развитии ИАГ и СИАГ у новорожденных детей при меньших значениях давления в брюшной полости [24]. Известно, что у взрослых ИАД 20 мм рт.ст. может вызвать олигурию, а увеличение его до 35–40 условных единиц — анурию. У новорожденного суточный диурез снижается более чем в два раза при повышении ИАД уже до 10–15 мм рт.ст., а при 30 мм рт.ст. и более развивается анурия [25].

У пациентов данной возрастной категории почки являются наиболее чувствительным органом к ИАГ, что обусловлено морфофункциональными особенностями мочевыделительной системы [26]. Одно из первых визуальных проявлений повреждения почек при СИАГ — олигурия, что свидетельствует о развившихся глубоких, а, возможно, и необратимых патологических изменениях.

Патофизиологические основы повреждения почек

Морфофункциональные особенности почек новорожденных обуславливают быстрое вовлечение их в патологический процесс в критических состояниях. При неадекватном лечении (по времени начала и интенсивности) развитие почечной недостаточности идет в направлении несостоятельности этого органа [27]. Более того, после декомпрессии брюшной полости функция почек, как правило, восстанавливается лишь через определенный промежуток времени [9].

Патогенез повреждения почек у новорожденных с СИАГ сложен и многогранен, однако можно выделить несколько ключевых звеньев в развитии этого процесса. Важным механизмом, блокирующим органно-тканевую кровотоков в почках, является компрессия почечных вен под действием повышенного ИАД и возникающее в результате этого венозное полнокровие [25]. У детей раннего возраста к этому дополнительно предрасполагают преобладающий рассыпной тип ветвления почечной артерии и выраженная венозная сеть [28]. Венозное полнокровие приводит к замедлению тока крови в микроциркуляторном русле, снижению скорости отведения метаболитов и углекислого газа, в результате чего нарушается трофика тканей, развивается гипоксия, локальная гиперкапния, лактат-ацидоз, изменяется нормальная работа ферментных систем, прогрессируют тубулоинтерстициальные повреждения. Возрастающее гидростатическое давление в превенулярном (венозном) отделе капилляра приводит к снижению градиента давления и абсорбции воды из межклеточного пространства, что влечет за собой отек паренхимы почек. Одновременно возможно развитие обтурации большого числа канальцев в результате отека, набухания эпителия канальцев, закрытия их белковыми цилиндрами или клеточным детритом в связи с повреждением и гибелью эпителия [29].

Уменьшение венозного возврата и снижение вентиляции легких вследствие возрастания давления в грудной полости под действием ИАГ приводят к существенному уменьшению заполнения желудочков и ударного объема сердца [30, 31]. На фоне снижения артериального давления из-за гиповолемии и падения сердечного выброса, а также рефлекторного спазма приносящих артериол вследствие раздражения солнечного сплетения повышенным ИАД и повышения сосудистого сопротивления в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы уменьшается артериальный кровоток в почках, развиваются ишемия и гипоксия почечной ткани [32]. Гипоксия потенцирует каскад таких нарушений, как ацидоз, интенсификация образования активных форм кислорода и липоксигенации, электролитные сдвиги, что вызывает дальнейшее прогрессирующее повреждение клеток [33].

Непосредственное давление на почечную ткань дополнительно снижает паренхиматозный кровоток, а также приводит к повышению давления в мочевыводящих путях, вызывая нарушение уродинамики [25]. Воспаление, развивающееся в результате обструктивной нефропатии, гипоксии и присоединения бактериальной инфекции, приводит к тубулоинтерстициальному ремоделированию с возможным исходом в нефросклероз и необратимому уменьшению числа функционирующих нефронов [29, 34].

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

Перспективы молекулярной диагностики почечного повреждения при СИАГ

Использование традиционных критериев диагностики острого повреждения почек при СИАГ у новорожденных (температура диуреза, азотемия, клиренс креатинина, показатели системной гемодинамики) не позволяет оценивать развивающиеся задолго до явных клинических проявлений серьезные патологические и функциональные изменения мочевыделительной системы. Это предопределяет необходимость разработки и внедрения в практику новых диагностических критериев ранней диагностики и мониторинга нефропатии у новорожденных с СИАГ. В настоящее время наиболее перспективным направлением рассматривается создание диагностической молекулярной тест-системы, высокочувствительной к ранним проявлениям повреждения различных компонентов нефрона, развитию воспаления и ишемии. Проведенные на сегодняшний день многочисленные исследования позволяют выделить ряд белков в моче, относящихся к группе биомаркеров острого повреждения почек, которые позволили бы диагностировать минимальные структурные изменения, уровень повреждения и своевременно скорректировать лечение, превентивно провести нефропротективные мероприятия по предупреждению прогрессирования патологического процесса.

Маркеры повреждения нефрона

Воздействие повышенного ИАД на почечную паренхиму является одним из ключевых факторов повреждения структурных элементов нефрона. Информативным для диагностики уровня повреждения могло бы стать определение специфических маркеров проксимальных и

дистальных канальцев, в том числе базальной мембраны клубочков [35].

Одним из наиболее ранних и чувствительных признаков нарушения работы почек при СИАГ у новорожденных является маркер повреждения дистальных канальцев нефрона π -глутатион-S-трансфераза (π -GST). GST — многофункциональное семейство ферментов, которое играет существенную роль в катализе канцерогенов, липидов, продуктов оксидативного стресса, генотоксических метаболитов [36]. Для выявления повреждения почек наибольшее значение имеют классы α -GST и π -GST [37]. α -GST локализуется в проксимальных канальцах и в норме содержится в небольшом количестве в моче здоровых людей. π -GST является индикатором повреждения дистальных канальцев в ответ на действие различных факторов.

Согласно данным ряда исследователей, именно эти биомаркеры первыми вырабатываются в ответ на минимальную гипоксию. Публикации о диагностической ценности π -GST в моче при диабетической нефропатии и нефросклерозе в результате пузырно-мочеточникового рефлюкса позволяют рассматривать повышение π -GST и α -GST в моче у пациентов с острым повреждением почек, перенесших оперативное вмешательство на сердце, в качестве потенциальных ранних индикаторов почечного повреждения [38–40].

Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL), в небольшом количестве обнаруживается в большинстве тканей организма, однако наиболее изучен как ранний маркер повреждения почечной ткани. В норме концентрация NGAL в сыворотке крови поддерживается на уровне ~20 нг/мл [41], и повышение его в моче наблюдается при повреждении эпителия проксимальных канальцев вследствие нарушения эндоцитоза на апикальной мембране, а также при усилении синтеза NGAL непосредственно почечной тканью [42].

Результаты большого количества исследований указывают на то, что содержание NGAL в моче и сыворотке крови является более ранним и независимым маркером острого почечного повреждения, чем концентрация креатинина [41]. Отмечается его диагностическая ценность при гипертонической нефропатии, волчаночном нефрите, хроническом гломерулонефрите и прогрессирующей хронической болезни почек у взрослых [43]. Снижение концентрации NGAL через 3 мес после оперативного вмешательства выявлено у детей с врожденным гидронефрозом, вызванным обструкцией мочевых путей [44], что дополнительно указывает на перспективность применения данного биомаркера в мониторинге повреждения почек у новорожденных с СИАГ.

Ранним маркером повреждения клубочков признается подокаликсин — трансмембранный гликопротеин подоцитов. Содержание подокаликсина в моче соотносится с числом потерянных подоцитов, однако определение числа подоцитов признается более чувствительным методом диагностики [45]. Установлено, что содержание подокаликсина в моче хорошо коррелирует с активностью IgA-нефропатии [46], фокального сегментарного гломерулосклероза [47], волчаночного нефрита [48] и диабетической нефропатии [49]. Использование подокаликсина в качестве маркера почечного повреждения при СИАГ перспективно: требуются исследования динамических изменений его содержания в моче при развитии ИАГ у детей.

Ранние маркеры гипоксии

Из описанных механизмов повреждения почек у новорожденных при СИАГ ведущее значение имеют ишемия и циркуляторная гипоксия. Ключевым медиатором клеточной адаптации к гипоксии служит индуцируемый гипоксией фактор (Hypoxia-Inducible Factor 1, HIF-1), регулирующий множество сигнальных путей и инициирующий выработку фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Роль самого HIF1 в почечной патологии на данный момент широко обсуждается в связи с тем, что, выполняя функцию медиатора адаптации к гипоксии, при чрезмерной активации он усугубляет проявления патологии почек [50].

VEGF участвует в регуляции ангиогенеза и восстановлении кровотока в почечной паренхиме, где синтезируется подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II [51, 52]. VEGF способствует поддержанию перитубулярного кровотока, осуществляя свой вазодилатирующий эффект путем активации эндотелиальной NO-синтазы [53]. В исследованиях на мышах были идентифицированы 3 изоформы данного фактора в проксимальных тубулярных клетках — VEGF-C62, 129, 184, которые могут экспрессироваться в различных тканях, при этом самый высокий уровень выявляется именно в почечной [54].

В группе пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек VEGF может быть обнаружен в моче еще до появления альбумина, также сигнальный белок в моче служит информативным предиктором прогрессирования повреждения почек, что, по мнению ряда исследователей [43, 55], позволяет рассматривать его в качестве перспективного раннего маркера гипоксически-ишемического повреждения почечной паренхимы под действием повышенного ИАД у новорожденных.

В экспериментальных моделях почечной ишемии было выявлено повышение содержания молекул повреждения почек-1 (Kidney Injury Molecule-1, KIM-1), не всегда сопровождавшееся повышением креатинина и азота мочевины [45]. KIM-1 — трансмембранный протеин эпителия проксимальных канальцев. В норме он содержится в почечной ткани в небольшом количестве, а в ответ на ишемию его концентрация быстро повышается уже в первые 12 ч [56]. Содержание KIM-1 используют в качестве предиктора нарушения функции пересаженной почки, а Европейским агентством по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMEA) он включен в список маркеров для выявления медикаментозной нефротоксичности [43]. У детей с тяжелым врожденным гидронефрозом вследствие обструкции мочевых путей выявлено значительное повышение концентрации KIM-1 в моче по сравнению с группой контроля, а через 3 мес после оперативного вмешательства отмечено ее достоверное снижение [44].

Медиаторы воспаления

Ишемическое повреждение почечной паренхимы сопровождается развитием воспалительного процесса с возможным исходом в нефросклероз. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) обеспечивает миграцию моноцитарных клеток в зону ишемии и воспаления, участвует в инициации и прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения [5].

Являясь мощным хемокином и активатором клеток системы моноцитарных фагоцитов, MCP-1 потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов, способствует миграции лейкоцитов в инфильтрат, а также обеспечи-

вает пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов [57]. Рост числа активированных макрофагов вблизи с канальцевыми эпителиальными клетками приводит к повреждению последних [58]. Активация тубулярных клеток посредством МСР-1 обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты [59], стимулируя синтез провоспалительных и просклеротических компонентов.

В большинстве случаев при хроническом гломерулонефрите в мочу попадает в основном МСР-1, покинувший тубулярные клетки через апикальную мембрану. Согласно исследованиям, определение мочевой экскреции МСР-1 может быть использовано для мониторинга фиброгенеза в интерстиции почки как при хроническом гломерулонефрите [60], так и при травматическом поражении почек [61].

Заключение

В нашей стране в неонатальной практике отсутствуют единые стандарты диагностики ИАГ и мониторинга ИАД, своевременного выявления органных дисфункций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the International conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(6):951–962. doi: 10.1007/s00134-007-0592-4
- Kirkpatrick AW, Brennehan FD, McLean RF, Rapanos T, Boulangier BR. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J Surg*. 2000;43(3):207–211.
- Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M. Abdominal Compartment Syndrome. *Landes Bioscience, Georgetown*. 2006. P. 295–300.
- Арапова АВ, Карцева ЕВ, Кузнецова ЕВ, Бармотин АВ. Применение ксеноперикарда в абдоминальной хирургии у новорожденных. *Детская хирургия*. 1998;2:13–15. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22056>
- Плохих ДА. Результаты исследования физиологических показателей внутрибрюшного давления у новорожденных детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010;2:30–33. URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=22056>
- Грона ВН, Перунский ВП, Весёлый СВ, Споров ГА, Весёлая ВС. Оптимизация лечения врожденных расщелин передней брюшной стенки у детей. *Украинский журнал хирургии*. 2008;1:105–112.
- Меликов АЛ. Коррекция врожденных пороков передней брюшной стенки. Дис. ...канд. мед. наук. СПб. 2005. 134 с.
- Морозов ДА, Филиппов ЮВ, Городков СЮ, Ключев СА. Синдром интраабдоминальной гипертензии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011;170(1):97–101.
- Malbrain MLNG. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2000;6:17–29. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22056>
- Туктамышев ВС, Кучумов АГ, Няшин ЮИ, Самарцев ВА, Касатова ЕЮ. *Российский журнал биомеханики*. 2013;17(1):22–31.
- Хрипун АИ, Кузнецов НА, Перевезенцев ИЮ, Сатторов ИА, Махуова ГБ. Синдром интраабдоминальной гипертензии. История и современное состояние вопроса. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2010;3:374–378.
- Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW. Surgery: basic science and clinical evidence. *New York: Springer*. 2008. P. 2442.
- Emerson H. Intra-abdominal pressures. *Archives of Internal Medicine*. 1911;7(6):754–784. doi: 10.1001/archinte.1911.00060060036002. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7377>
- Эсперов БН. Некоторые вопросы внутрибрюшного давления. *Труды Куйбышевского медицинского института*. 1956;6:239–247. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=232019>
- Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *Journal of Surgery Research*. 1987;43:14–20. doi: 10.1016/0022-4804(87)90041-2
- Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 1989;17:118–121. doi: 10.1097/00003246-198902000-00002
- Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Annals of Surgery*. 1984;199(1):28–30. doi: 10.1097/00000658-198401000-00005
- Cheatham ML, Safcsak K. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement. *J Am Coll Surg*. 1998;186:594–595. doi: 10.1016/S1072-7515(98)00122-7
- Malbrain ML, Chiummello D, Pelosi P. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple center epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005;33:315–322.
- Deeren D, Dits H, Malbrain MLNG. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2005;31:1577–1581.
- Goldkrand J, Causey T, Hull E. The changing face of gastroschisis and omphalocele at southeast. *Geor J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15:331–335.
- Yoshioka H, Aoyama K, Iwamura Y. et al. Two cases of Left-sided gastroschisis: review of the literature. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(6):472–473.
- Olisevich M, Alexander F, Khan M, Cotman K. Gastroschisis revisited: role of intraoperative measurement of abdominal pressure. *J Pediatr Surg*. 2005;40(5):789–792.
- Diaz FJ, Fernandez SA, Gotay F. Identification and management of abdominal compartment syndrome in pediatric intensive care unit. *PR Health Sci J*. 2006;25:17–22.
- Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, Sugerman HJ. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma*. 2000;48(5):874–877.
- Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2211–2214. doi: 10.1093/ndt/gf074
- Абакумов ММ, Смоляр АН. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике. *Хирургия*. 2003;12:66–72.
- Журавлева ОВ, Золотухина ОА. Мочевыделительная система у детей (анатомо-физиологические особенности). Учебное пособие. *Благовещенск*. 2010. С. 28.
- Kooten C, Daha MR, Van Es LA. Tubular epithelial cells: A critical cell type in the regulation of renal inflammatory processes. *Exp Nephrol*. 1999;7(5):429–437. doi: 10.1159/000020622

30. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intra-thoracic and intracranial pressure. *Crit Care Med.* 1997;25(3):496–503.
31. Kitano Y, Takata M, Sasaki N, Zhang Q, Yamamoto S, Miyasaka K. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance. *J Appl Physiol.* 1999;86:1651–1656.
32. Зорин ИВ. Механизмы прогрессирования нефропатий. Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology. *Оренбург.* 2010. С. 347–257.
33. Мальцева ЛД. Кислородный режим и функциональная активность тканей организма при патологии мозга и почек в условиях гипероксии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2014;1:3.
34. Игнатова МС. Прогрессирование нефропатий и возможные пути ренопротекции. Сб. материалов III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М. 2004. С. 213–218.
35. Глыбочко ПВ, Морозов ДА, Свистунов АА, Морозова ОЛ. Новые возможности диагностики и прогнозирования течения хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Цитокины и воспаление.* 2009;8(3):64–67.
36. Menon D, Board PG. A role for glutathione transferase Omega 1 (GSTO1-1) in the glutathionylation cycle. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(36):25769–25779.
37. Prowle JR. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Renal Failure.* 2015;37(3):408–416. doi: 10.3109/0886022X.2014.1001303
38. McMahon BA, Koyner JL, Murray PT. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):550–555.
39. Scholten BJ. Urinary Alpha and Pi-Glutathione S-transferases in adult patients with type 1 diabetes. *Nephron Extra.* 2014;4(2):127. doi: 10.1159/000365481
40. Морозов ДА, Морозова ОЛ, Захарова НБ, Лакомова ДЮ. Ранняя диагностика и прогнозирование течения нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Педиатрическая фармакология.* 2012;3(3):112–113.
41. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(7):1301–11.
42. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009;75:285–294. doi: 10.1038/ki.2008.499
43. Уразаева ЛИ, Максудова АН. Биомаркеры раннего повреждения почек. *Практическая медицина.* 2014;4:125–130.
44. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2010;26(4):579–586.
45. Sun D, Zhao X, Meng L. Relationship between urinary podocytes and kidney diseases. *Ren Fail.* 2012;34(3):403–407.
46. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, Derby G, Blouch K, Squarer A, Myers BD. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61:1475–1485. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00269.x
47. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:51–61.
48. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Koide H. Urinary podocytes for the assessment of disease activity in lupus nephritis. *Am J Med Sci.* 2000;320:112–116. doi: 10.1097/0000441-200008000-00009
49. Su J, Li SJ, Chen ZH, Zeng CH, Zhou H, Li LS, Liu ZH. Evaluation of podocyte lesion in patients with diabetic nephropathy: Wilms' tumor-1 protein used as a podocyte marker. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:167–175. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.022
50. Song M, Songming H. The signaling pathway of hypoxia inducible factor and its role in renal diseases. *J Recept Signal Transduct Res.* 2013;33(6):344–348. doi: 10.3109/10799893.2013.830130
51. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Щукина АА. Повреждение подоцитов при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2014;17(3):39–50. doi: 10.14341/DM2014339-50
52. Misra S, Misra KD, Glockner JF. Vascular endothelial growth factor-A, matrix metalloproteinase-1, and macrophage migration inhibition factor changes in the porcine remnant kidney model: Evaluation by MRI. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(7):1071–1077. doi: 10.1016/j.jvir.2010.01.047
53. Gu JW, Manning RD, Young EJ, Shparago M, Sartin B, Bailey AP. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(1):142–148.
54. Wang ZG, Puri TS, Quigg RJ. Characterization of novel VEGF (vascular endothelial growth factor) C splicing isoforms from mouse. *Biochem J.* 2010;428(3):347–354.
55. Нанчикеева МЛ. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2010. 44 с.
56. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62:237–244. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x
57. Nishihara K, Masuda S, Shinke H, Ozawa A, Ichimura T, Yonezawa A, et al. Urinary chemokine (C-C motif) ligand 2 (monocyte chemoattractant protein-1) as a tubular injury marker for early detection of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(4):570–582. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.019
58. Böttinger EP, Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2600–2610.
59. Viedt C, Orth SR. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;12:2043–2047.
60. Бобкова ИН, Чеботарёва ИВ, Козловская ЛВ, Варшавский ВА, Голицына ЕП. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) — неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология.* 2006;10(4):49–55.
61. Bihorac A, Baslanti TO, Cuenca AG, Hobson CE, Ang D, Efron PA, Maier RV, Moore FA, Moldawer LL. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2013;74(4):1005. doi: 10.1097/TA.0b013e31828586ec

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Морозов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской хирургии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, зав. кафедрой детской хирургии и уроandroлогии ГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** damorozov@list.ru

Морозова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, **e-mail:** morozova_ol@list.ru

Цыпलाков Алексей Александрович, аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, **e-mail:** ambu83@mail.ru

Мельникова Юлия Александровна, студентка 6-го курса лечебного факультета ГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, **e-mail:** yumka2007@yandex.ru