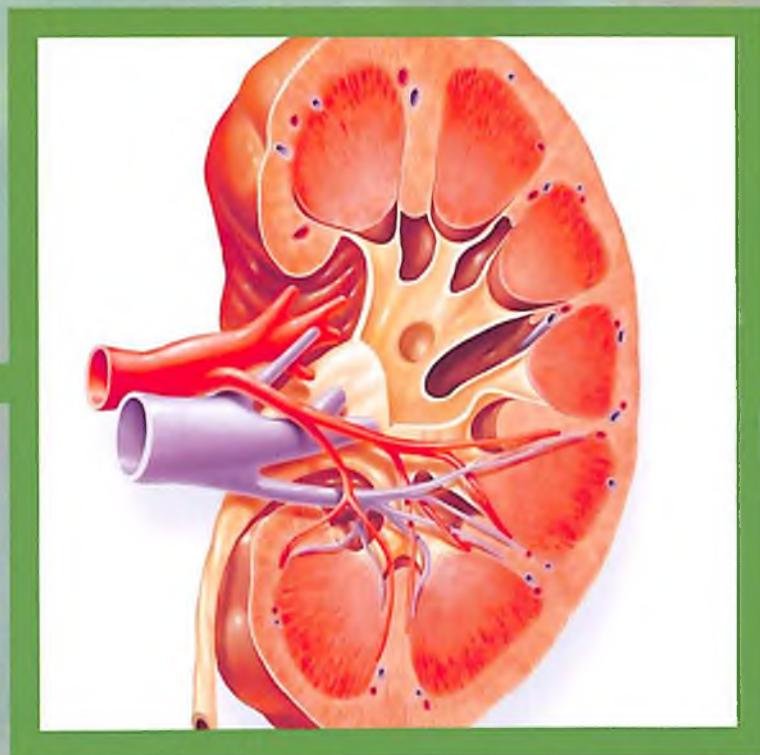


Г.Дж. Ишкабулова, Г.Н. Кудратова
Х.Р. Хайдарова

**МЕМБРАНРЕПАРАТИВНАЯ
ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И МЕТАБОЛИЗМ
ЛИПИДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ В
НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ПИЕЛОНЕФРИТЕ У МАТЕРИ**



**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕ-СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

Г.ДЖ. ИШКАБУЛОВА, Г.Н. КУДРАТОВА, Х.Р. ХАЙДАРОВА



**МЕМБРАНРЕПАРАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И
МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ В НОРМЕ И
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У МАТЕРИ.**

Монография

**Sam D TI
axborot-resurs markazi**



Тошкент-2021

УЎК 616.61-002.31-053.31

КБК 56.9

II 49

Ишкабулова, Г.Дж., Кудратова, Г.Н., Хайдарова Х.Р.

Мембранорепаративная функция почек и метаболизм липидов у новорожденных в норме и при хроническом пиелонефрите матери [Текст] : монография / Г.Дж. Ишкабулова, Г.Н. Кудратова, Х.Р.Хайдарова .-Ташкент: Zilol buloq nashriyoti, 2021.-100 с.

В данном издании, в рамках программы развития приоритетных направлений медицины для улучшения медицинских услуг, а также на основании системного анализа динамики парциальных функций почек и фосфолипидной структуры эритроцитарных мембран разработать способы коррекции метаболических нарушений у новорожденных от матерей с ОПГ-гестозом, сочетанным с хроническим пиелонефритом. Монография включает в себя не только базисные знания, касающегося этого предмета, но и содержит современные научные достижения, которые можно использовать в качестве вспомогательного источника информации при проведении практических и лекций по курсу педиатрии для врачей и студентов медицинских ВУЗов. В монографии представлена клиническая и лабораторная характеристика нефропатической фетопатии у новорожденных от матерей с сочетанным ОПГ-гестозом. Показано, что канальцевая дисфункция почек, сопровождаемая к развитию критических состояний в раннем неонатальном периоде, сопровождаемая к развитию острой почечной недостаточности, отечного синдрома, метаболического ацидоза, и потому, требует проведение ранней комплексной мембранорепаративной терапии, включающей антиоксиданты (аскорбиновая и глутаминовая кислоты, витамин Е) и мембранопротекторы (димефосфон). Установлено, что включение димефосфона из расчета 50 мг/кг. Сутки в комплексе корригирующей терапии способствует нормализации стабильности клеточных мембран и сокращает сроки становления основных функций почек. Автор надеется, что книга представит определенный интерес и для врачей смежных специальностей- педиатров, нефрологов, неонатологов, акушер- гинекологов и врачей общей практики, а также ординаторов, и может быть использована в структуре работы лечебно- поликлинических учреждений здравоохранения.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Наврзובה Шакар Истамовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Бухарского медицинского института,

Ахмедова Махбуба Махмудовна- PhD, доцент, кафедры Педиатрии ФПДО Самаркандского Государственного Медицинского института,

Расулов Сайдулло Курбанович- д.м.н., доцент кафедры педиатрии лечебного факультета.

ISBN 978-9943-7072-4-5

© Г.ДЖ. ИШКАБУЛОВА и др. Монография
© Zilol buloq nashriyoti. 2021-yil.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Мембранорепаративная функция почек и метаболизм липидов в раннем неонатальном периоде в норме и при наличии хронического пиелонефрита у матери.....	5
Глава 1. Становление гомеостатических функций почек у новорожденных в норме и их особенности при наличии экстрагенитальной патологии у матери .(Литературный обзор)	13
Глава 2. Материалы и методы исследования.	42
2.1. Объем и методы исследования.	42
2.2. Клиническая характеристика обследованных новорожденных детей.....	44
Глава 3. Гомеостатическая функция почек у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.....	50
3.1. Гомеостатическая функция почек у здоровых новорожденных..	50
3.2. Гомеостатическая функция у новорожденных от матерей больных пиелонефритом.	52
Глава 4. Динамика липидного спектра крови, фосфолипидов эритроцитарных мембран и показатели перекисного окисления липидов у новорожденных в норме и при наличии хронического пиелонефрита у матери.....	57
Глава5. Сравнительная оценка влияния различных методов корригирующей терапии на показатели метаболизма липидов и гомеостатические функции почек.	66
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	79
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	96
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ	- антидиуретический гормон
АОС	- антиокислительная система
ГУ	- гиперурикемия
ОЛ	-общие липиды
ОПГ	- Отеки; протеинурия; гипертония
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОХС	- общий холестерин
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПННЖК	- полиненасыщенные жирные кислоты
СЗРП	- синдром задержки развития плода
СОД	- супероксиддисмутаза
СХС	- свободный холестерин
СФМ	- сфингомиелин
МДА	- малоновый диальдегид
МДГ	- моно- диглицириды
МК	- мочевая кислота
ЛФХ	- Лизофосфатидилхолина
НЭЖК	- неэ стерифицированные жирные кислоты
	-триглицериды
ТГ	-фосфолипиды
ФЛ ФКМК	- фракционный клиренс мочевой кислоты
ФС	- фосфатидилсерин
ФХ	- фосфатидилхолин
ФЭА	- фосфатидилэтаноламин
ЦНС	- центральная нервная система
ЭХС	- эфиры холестерина
ХС	- холестерин

ВВЕДЕНИЕ

Мембранорепаративная функция почек и метаболизм липидов в раннем неонатальном периоде в норме и при наличии хронического пиелонефрита у матери.

Выявление патологических механизмов антенатального повреждения плода и новорожденного, разработка на их основе критериев диагностики и обоснование принципов коррекции остаются актуальной проблемой современной педиатрии не только в виду стабильно высокой перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности (27,32,25), но и потому, что в этом периоде закладываются основы здоровья будущего поколения. Известно, что становление органов и систем плода, адаптивные способности ребёнка в раннем неонатальном периоде и особенности его постнатального развития во многом определяются именно условиями внутриутробного его развития (9,4). Среди родившихся больными и заболевших в первые дни жизни доношенных новорожденных 50% детей являются морфофункционально незрелыми (4), что создают основу для дезинтеграции у новорожденных и формирования патологии в последующем (7,8,1), т.е. имеет отдаленные последствия. Так, треть детей с внутриутробной гипотрофией в постнатальном периоде отстают в соматическом и психомоторном развитии (31); у большинства детей перенесших асфиксию и родовую травму ЦНС в перинатальном периоде. В возрасте 3-6 лет выявляется патология почек, у каждого 5-го ребёнка, от матерей с гестозом, наблюдается нарушения физического и психомоторного развития, высокая заболеваемость в младенческом возрасте. **Гестоз** (поздние токсикозы беременных, ПТГ) – патологические состояния второй половины беременности, характеризующиеся триадой основных симптомов: отеки (скрытые и видимые), протеннурия (наличие белка в моче), гипертензия (стойкое повышение артериального давления). Сопровождается расстройствами функций жизненно-важных систем: сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, гемостаза. По степени

тяжести нарушений различают претоксикоз, водянку беременных, нефропатию беременных, преэклампсию и эклампсию. Могут явиться причиной материнской и детской смертности. Гестозом или поздним токсикозом беременных называется осложненное течение III триместра беременности, характеризующееся развитием глубоких нарушений в жизненно важных органах и системах, особенно в сосудистом русле и кровообращении. Гестоз начинает развиваться после 18-20 недель беременности, а выявляется чаще всего после 26-28 недели. Гестоз сопровождает 20-30% беременностей и является одной из самых частых причин осложненных родов (в 13-16% случаев), в том числе, материнской смертности и гибели плода. По клиническим формам гестоза различают водянку, нефропатию, преэклампсию и эклампсию беременных. Клинические формы гестоза также могут являться последовательными стадиями единого патологического процесса, начинаясь с отеков при водянке беременных и постепенно развиваясь в самую тяжелую форму – эклампсию. Поздние токсикозы беременных разделяют на чистые и сочетанные гестозы. Чистый гестоз развивается на фоне беременности у женщин, не страдающих сопутствующими заболеваниями, а сочетанный – у женщин, имеющих в анамнезе различные заболевания. Неблагоприятное течение гестоза наблюдается у беременных, страдающих гипертонической болезнью, почечной патологией (пиелонефрит, гломерулонефрит), заболеваниями желчевыводящих путей и печени (дискинезии, ранее перенесенный гепатит), эндокринных желез (надпочечников, щитовидной, поджелудочной железы), нарушениями липидного обмена. В основе нарушений, вызывающих гестоз, лежит возникновение генерализованного спазма сосудов, вызывающего нарушение кровоснабжения тканей и органов. Сосудистый спазм вызывает повышение артериального давления, уменьшение общего объема крови, циркулирующей в сосудистом русле. Эти механизмы развития гестоза приводят к нарушению питания и нормального функционирования клеток и тканей. Поражение внутренней оболочки сосудов – эндотелия обуславливает повышение проницаемости

сосудистой стенки и выпотевание жидкости в ткани, изменение текучести, вязкости и свертываемости крови, склонность к тромбообразованию в сосудистом русле. Наибольшей чувствительностью к недостаточному кровоснабжению и кислородному голоданию обладают клетки головного мозга, почек, печени и плацента. При гестозе беременных происходят структурные и функциональные нарушения в головном мозге: нарушение микроциркуляции, образование тромбов, дистрофические изменения нервных клеток, развитие мелкоочечных или мелкоочаговых кровоизлияний, повышение внутричерепного давления. Нарушение функционирования почек при гестозе может проявляться различно: от появления в моче белка до развития острой почечной недостаточности. Расстройство кровообращения в тканях печени при гестозе вызывает развитие очаговых некрозов и кровоизлияний. Нарушение плацентарного кровоснабжения при гестозе ведет к развитию гипоксии и внутриутробной задержки развития плода. Основные показатели, характеризующие стадию преэклампсии гестоза беременных: артериальное давление - 160/110 мм рт.ст. и выше; количество белка в моче - от 5 г и более в сутки; диурез менее 400 мл; зрительные и мозговые нарушения; тошнота и рвота; снижение тромбоцитов в крови и показателей системы свертываемости крови; расстройство функций печени. Наиболее тяжелым проявлением гестоза беременных является эклампсия, характеризующаяся прогрессированием признаков нефропатии и преэклампсии, а также судорогами с потерей сознания. При эклампсии могут возникать опасные для жизни матери и плода осложнения: геморрагический инсульт, отек мозга и легких, отслойка сетчатки, отслойка плаценты, кровоизлияния в почки и печень, кома.

Диагностика гестоза

При диагностике гестоза принимают во внимание амнестические данные, жалобы беременной, результаты объективного и лабораторного исследований. С целью оценки степени нарушений при гестозе целесообразно провести исследования: свертывающей системы крови (коагулограмма);

общего анализа крови; общего и биохимического анализ мочи; биохимических показателей крови; соотношения объема употребляемой жидкости и выделяемой мочи; артериального давления; динамики изменения массы тела; состояния глазного дна. Для уточнения состояния плода и плацентарного кровотока при гестозе проводится УЗИ и доплерография маточно-плацентарного кровотока. При гестозе дополнительно необходимы консультации окулиста, терапевта, невролога, нефролога. Утверждена (1998) следующая **классификация поздних гестозов** беременных. 1. Гипертензия во время беременности. 2. Отеки во время беременности. 3. Протеннурия во время беременности. 4. Преэклампсия легкой степени (соответствует нефропатии I степени тяжести предыдущей классификации). 5. Преэклампсия средней степени тяжести (соответствует нефропатии II степени предыдущей классификации). 6. Преэклампсия тяжелой степени (соответствует нефропатии III степени или/и преэклампсии предыдущей классификации). 7. Эклампсия.

Т.о., новая классификация настраивает врача на то, что нефропатия относится к тяжелым проявлениям (морфологические проявления намного опережают клинические).

В настоящее время различают **чистые и сочетанные формы** поздних гестозов. Сочетанный гестоз беременных развивается на фоне заболеваний почек, гипертонической болезни, хронических заболеваний дыхательных путей, ожирения, эндокринопатии, заболеваний печени и других экстрагенитальных заболеваний. При сочетанных формах поздних гестозов ставят диагноз гестоза, в зависимости от проявлений и степени тяжести, уточняя на фоне какой экстрагенитальной патологии. Например, преэклампсия средней степени тяжести на фоне гипертонической болезни.

Особенностями сочетанного гестоза является раннее начало заболевания (до 20 недель беременности), более тяжелое течение, по сравнению с чистыми формами. В настоящее время отмечается увеличение числа сочетанных форм позднего гестоза.

Характерными осложнениями гестоза являются

преждевременное отслоение нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, ведущая к задержке развития, гипоксии и гипотрофии плод.

Патологические проявления дизадаптации в периоде новорожденности часто не имеют признаков локального заболевания, а носят полнорганый, полисистемный характер(8,23). К настоящему времени более детально изучены дыхательные, сердечно-сосудистые, эндокринные, ЦНС, желудочно-кишечные расстройства. Между тем известно, что критические состояния у новорожденных, независимо от ведущего синдрома, сопровождаются нарушением гомеостатической функции почек и, прежде всего, в отношении водно-электролитного баланса(27,19), ибо сразу после рождения почки становятся основным органом гомеостаза (17, 12, 26).

Метаболический ацидоз, развивающийся сразу после рождения, так же имеют нефрогенный характер(8). Не случайно, что показатели гомеостатической функции почек считаются критерием зрелости плода и новорожденного, а также биологического возраста ребёнка.(12,9,34).

1. Тяжесть и исходы заболевания пери-и неонатального периода, во многом, также определяются функциональным состоянием почек(9,27). Такие состояния беременных, как пиелонефрит, сочетанные гестозы, приводят к формированию морфотипа с «общим отставанием организма типа синдрома задержки развития плода» (СЗРП). Необходимы целенаправленные исследования с учётом характера экстрагенитальной патологии у матери и научно обоснованные рекомендации по рациональным режимам адаптации и принципам диспансерного наблюдения(22,2) ибо даже на фоне общего отставания в развитии плода возможно интенсивное созревание отдельных систем(29). Существенным фактором риска патологического течения беременности, родов и рождения неполноценного потомства представляет собой патология почек у матери(4). Так, у беременной с патологией почек, поздними токсикозы выявлены изменения обмена липидов, стимуляция процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые

оказывают неблагоприятное влияния на структуру и функции клеточных мембран плода и новорожденного ребёнка (33,4,25,13,12). Ряд исследований посвящены диагностике заболеваний почек у беременных, их оздоровлению, ведению родов у женщин с патологией почек. При этом остаются наименее изученными особенности гомеостатической функции почек у новорожденных от таких матерей (11,29,4). Пиелонефрит и нефропатии беременных вызывают в организме женщины разнообразные и глубокие изменения (8,15,5). Установлено, что у таких женщин нарушены гомеостатические функции почек, имеет место стимуляция ПОЛ, дефицит антиоксидантов. В последние годы клиническая мембранология обогатилась серией работ по изучению роли ПОЛ при энцефалопатиях, пневмонии, у новорожденных. Однако, целенаправленных исследований по изучению состояния ПОЛ у новорожденных от матерей с патологией почек и их взаимосвязь с функциональным состоянием почек у новорожденных не проведены. Естественно, что особенности взаимосвязи морфологического и функционального созревания ребенка у матери с патологией почек требует специальных изысканий, т. к. даже у здоровых новорожденных деятельность почек характеризуется повышенной лабильностью к наступлению функционального срыва. Исходя из выше изложенного, **целью настоящей работы** является исследование особенностей гомеостатических функций почек, состояние ПОЛ у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом с последующей разработкой методов коррекции их нарушений. **В ходе исследования решались следующие задачи:** Провести общеклиническую оценку течения периода адаптации у новорожденных от матерей больных пиелонефритом и ОПГ-гестозом;

2. Установить особенности гомеостатических функций почек у новорожденных от матерей больных пиелонефритом;

3. Установить особенности комплекса изучаемых показателей, стабильности и родов у матерей, больных хроническим пиелонефритом;

4. Оценить эффективность влияния димефосфона на становления гомеостатических функций почек у новорожденных, родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом.

Впервые на основании приведенного целенаправленного комплексного исследования состояния метаболизма липидов, показателей стабильности клеточных мембран и гомеостатических функций почек у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом, и влияние сочетанного ОПГ-гестоза беременности, установлена задержка становления функциональной адаптации почек у новорожденных, в раннем неонатальном периоде. Получены новые данные об отчетливом отягощающем влиянии наложения ОПГ-гестоза беременности на становление выделительной, осмо- и ионо регулирующей, аммонно-ацидогенетической функций почек у новорожденного. Показано, что у новорожденных, родившихся от матерей с ОПГ-гестозами, сочетанных с хроническим пиелонефритом, имеют место «фетопатия», нарушения стабильности цитомембран с стимуляцией ПОЛ. Выявлена коррелятивная зависимость между показателями становления гомеостатических функций почек, ПОЛ и клиническим состоянием новорожденных, сроками восстановления массы тела, частотой инфекционных осложнений и отечного синдрома. С учетом роли дестабилизации клеточных мембран в генезе нарушений гомеостатических функций почек у новорожденных обоснован способ коррекции с применением димефосфона, обоснована целесообразность комплексного применения димефосфона и α -токоферола. Несомненный дальнейший интерес представляет изучение клинико-морфологических сопоставлений у данного контингента новорожденных. Установленные показатели гомеостатических функций почек у здоровых новорожденных, родившихся от матерей без отягощенности семейного и акушерского анамнеза, в динамике раннего неонатального периода, которые могут быть использованы в качестве нормативов в практической неонатологии. Установлена отчетливая задержка становления

гомеостатических функций почек у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом, которая более выражена в случаях, сочетанных с ОПГ-гестозами что определяет необходимость ранней корригирующей терапии. Выявлена взаимосвязь нарушения парциальных функций почек у новорожденных, родившихся от матерей с ОПГ-гестозами, сочетанных с хроническим пиелонефритом, со стимуляцией ПОЛ и изменением фосфолипидной структуры цитомембран. На основе полученных данных обоснована необходимость корригирующей терапии мембранодеструктивных процессов у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих ОПГ – гестозами, сочетанных хроническим пиелонефритом, с применением димефосфона по 50 мг/кг в течении всего раннего неонатального периода на фоне комплексной терапии включающей α - токоферол.

Глава 1. Становление гомеостатических функций почек у новорожденных в норме и их особенности при наличии экстрагенитальной патологии у матери .(Литературный обзор)

Становление гомеостатических функций почек у новорожденных. Рост частоты почечной патологии у детей и взрослых, истоки которой уходят в раннее детство, обусловил возрастание интереса к изучению неонатальной нефрологии(107,280.99.209,384).

Наиболее частым и опасным осложнением беременности у женщин с пиелонефритом является развитие тяжелых форм ОПГ-гестозов, которые усугубляют недостаточность плацентарной системы, обусловленную основным заболеванием (18,19). Установлено, что почти у всех женщин с тяжёлым течением хронического пиелонефрита беременность осложняется гестозом(23). Другие наблюдали несколько меньше-82,5%(16), при этом у 30,5% женщин первые признаки гестоза появились с 24-й недели беременности. Выраженность дисфункции системы «мать-плацента-плод» находится в прямой зависимости от длительности и тяжести гестоза (13,30,35). Среди множества факторов, участвующих в формировании гестоза, ведущее место отводится антиоксидантной недостаточности и неконтролируемой стимуляции ПОЛ, накоплению их токсических радикалов и на решении синтеза простагландинов (32,31), которые обуславливают полисистемные изменения в организме беременной (13,3) со всеми последствиями для матери , плода и новорожденного (31,36,22).Так, у беременной с гестозом нарушены ряд параметров функционирования почек: осморегулирующая (22), гидро ионорегулирующая (31,31), почечной гемодинамики и фильтрационная функция (14.6,31). Наиболее изменения функциональной способности почек выявлены у женщин с пиелонефритом, осложненным гестозом и в активной фазе хронического пиелонефрита- нарастающая протеинурия, снижение концентрационной способности почек, селективности протеинурии , уменьшение концентрации калия в моче (5). Наслоение гестоза у

беременной, страдающей хроническим пиелонефритом приводит к усугублению нарушений всех видов обмена веществ(24), торможению становления функциональных систем плода (273,41). Среди причин, обуславливающих развитию хронической гипоксии у беременной и формирование гестозов, пиелонефриты занимают значительное место. Так, пороки сердца встречаются у 2-5% беременных гипертоническая болезнь у 1-2%(15), анемия беременных у 65-67%(22). Частота пиелонефрита у беременных составляет от 2-10%(29). Кроме того известно, что заболевание почек встречается значительно часто, чем их выявляют (20,28). На практике, часто при не осложненном течении беременности, родов и в послеродовом периоде у женщин выявляется умеренная протеинурия, а осадок мочи не содержит форменных элементов. Специальные исследования подобных случаев показали, что протеинурия во время беременности в большинстве случаев связана скрыто протекающей патологией почек. В последнее время увеличилась частота пиелонефрита как у беременных женщин, так и у детей. Пиелиты и пиелонефриты выявляются у 3-20% беременных, страдающих ожирением или в 5 раз чаще, чем у беременных с нормальной массой тела, что соответствует сообщениям о высокой частоте гестоза у них. Известно, что нарушения гомеостатических функций почек (угнетение канальцевой реабсорбции воды, натрия, снижение клубочковой фильтрации, увеличение объема внеклеточной жидкости) на фоне гипоксии у беременных с анемией способствуют развитию позднего токсикоза(22). Аналогичный механизм развития гестозов не исключается и для других экстрагенитальных заболеваний, приводящих к хронической гипоксии. Так, при частоте гестозов в популяции беременных 2-10%, у беременных с анемией этот показатель выше 25%-от 1 до 50,7%, при гипертонической болезни- до 17%, сахарном диабете достигает 11-53%, ожирении- от 10,3 до 76%(13), при тяжело текущем пиелонефрите-100%(3). В связи со значительной ролью поражения почек в развитии гестоза во всех перечисленных состояниях, и особенно в свете разрабатываемой в течении последних 20 лет новой концепции о специфических

фетопатиях, характерных для экстрагенитальных заболеваний (164), представляет особый интерес морфофункциональное развитие почек плода новорожденного от матерей больных пиелонефритом. Исследования клиницистов и экспериментаторов (25) свидетельствует о том, что у плода нередко возникают расстройства функций тех органов и систем, которые были поражены у матери и во время беременности. Патогенез специфических изменений, проявляющихся поражением одноименных органов у матери и плода изучен в настоящее время недостаточно. Считают, что во время беременности происходит своеобразный обмен информацией о состоянии аналогичных органов и систем матери и плода (9). Механизмы этой информации недостаточно ясны, но авторы полагают, что коррелирующее воздействие осуществляется с помощью органоспецифических антигенов. При повреждении органов, в кровь проникают вещества, осуществляющие регуляцию роста органов по принципу обратной связи. Возможно, это факторы определяют связь между одноименными органами матери и плода. Нарушения, возникшие в антенатальном периоде, могут проявляться не только у новорожденного, но и значительно позже – в первые годы жизни и даже в период полового созревания (10, 15).

В период внутриутробной жизни гомеостаз ребенка находится под влиянием механизмов, регулирующих обмен веществ у матери (27,22). С появлением ребенка на свет происходит включение собственных механизмов метаболической и функциональной адаптации всех органов и систем ребенка к резко изменившимся условиям существования (33). Сразу после рождения ребенка почки становятся основным органом, обеспечивающим постоянство состава внутренней среды (26), хотя незначительные изменения кислотно-щелочного и электролитного баланса могут кратковременно регулироваться легкими и желудочно-кишечным трактом. Однако, постоянство таких гомеостатических параметров. Как осмолярность, концентрация и соотношение отдельных ионов, объем жидких фаз, кислотно-щелочное равновесие поддерживаются главным образом почками. Олигоурическая ренальная недостаточность составляет 8%

от общего числа причин заболеваний новорожденных , госпитализированных в специализированные отделения . Известно, что почки новорожденных характеризуется морфологической и функциональной незрелостью , и потому не могут продуцировать гипертоническую мочу и экскретировать избыток натрия, что чревато серьезными последствиями в условиях даже незначительной солевой перегрузки . Поэтому проблема онтогенеза почек и механизмов её регуляции явилась предметом пристального внимания ученых, благодаря чему получило значительное развитие перинатальная нефрология. В настоящее время возрастная физиология и клиническая неонатология располагают чувствительными методами оценки парциальных функций почек- клубочковой фильтрации, почечного плазмотока и кровотока, отдельных сегментов нефрона, функции концентрирования . Почки в эмбриогенезе проходят три четко выраженные морфологические стадии: про-, мезо-, и метанефрос. У эмбрионов человека пронефрос закладывается в конце 3-й недели, канальцы мезонефроса начинают появляться в середине 4-й недели, а развитие вторичной почки –метанефрос наблюдаются на 5-й недели эмбриогенеза . С 14-й недели развития в нефроне обособлены все отделы . На 10-й недели развития зародыша можно обнаружить почечную лоханку. Количество нефронов увеличивается только до 36 недель беременности, а затем до 12 летнего возраста идет процесс созревание . Процесс мочеобразования можно обнаружить у внутриутробного плода с третьего месяца развития и количество мочи постоянно нарастает до рождения . Почки у новорожденного ребенка относительно больше по объему и массе, чем у взрослого. Кортикальный слой у них очень узкий при хорошо развитом мозговом слое- их соотношение 1:4 (у взрослых 1:2). Нефроны, извитые канальцы развиты слабо, петля Генле так же очень короткая. Следовательно, у новорожденных, хотя нефроны в количественном отношении и сформированы окончательно, но они отличаются от таковых у взрослых своей морфологической незрелостью. Отмеченные морфологические особенности и определяют функциональное состояние почек у новорожденных(38).

У незрелых, недоношенных детей функциональное развитие почек соответствует уровню внутриутробного созревания органа. Об этом свидетельствуют наличие отчетливой корреляция уровня клиренса креатинина с гестационным возрастом новорожденных . В связи с этим почечную функцию рекомендуют в качестве параметра зрелости организма, т.к. клиренс креатинина положительно коррелирует со сроком беременности, а экскреция натрия- отрицательно . Формирование осморегулирующей функции почек завершается к 2-3 годам, а окончательное структурное оформление почек наблюдается только к 17-20 годам. У новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, осложненных нефропатиями, отмечается более высокий диурез, высокая экскреция фосфора, аминокислот, аммиака, выраженные сдвиги в крови, которые стабилизировались к 5-7 дню жизни на уровне контрольной. Однако, высокая экскреция аммиака, низкий уровень титруемых кислот держались значительно дольше(28). Выраженность такой дисфункции почек зависела от тяжести состояния матери- у женщин с нарушенной функцией почек были более значительны и медленнее восстанавливались. Основным катионом внутриклеточной жидкости является калий, изменения которого в плазме крови достоверно отражают сдвиги его концентрации как межклеточной жидкости, так и в тканях. В условиях ацидоза, как правило, развивается гиперкалиемия , при алкалозе- гипокалиемия (30). Существует интенсивный обмен воды между телом плода, околоплодными водами и материнским организмом: от матери к плоду через плаценту, от плода в околоплодные воды с мочой и из околоплодных вод к матери через хориоамнион. Диурез плода к концу беременности доходит до 660 мл в день. При отклонениях от нормы в развитии плода масса разных органов может изменяться по разному. Считается, что существует прямая корреляционная связь между массой почек и массой тела плода (33,40). Функция почек плода зависит от состояния здоровья беременной. Так, диурез у плода уменьшается при отставании его в развитии, вызванном плацентарной недостаточностью (15). При ОПГ-гестозах беременных диурез плода достоверно уменьшается даже в

тех случаях, когда по данным УЗИ нет признаков отставания в развитии. Почки у новорожденных, матери которых перенесли ОПГ-гестоз беременности, способны выделять большое количество азота без увеличения диуреза и являются более зрелыми, чем у здоровых новорожденных (27,37). Содержание воды в организме новорожденного составляют 75-80% его массы и зависит от массы тела и степени зрелости к моменту рождения (7,31). Так, в организм взрослого человека содержит 60% воды, ребенок массой тела 2500г-77%, 1500-2500г-81-85% воды. У новорожденного основная часть воды представлена в виде внеклеточной: из 75-80% воды в организме новорожденного 42-50% приходится на внеклеточную (у взрослого-20-25%), т.е., объем внеклеточной воды в 2 раза выше, чем у взрослого человека, т.е. ребенок рождается с явлениями гипергидратации. Гомеостаз жидкости в организме тесно связан с величиной осмотического давления во вне- и внутриклеточных средах (21). Осмолярная концентрация плазмы у взрослого человека составляет 297-306мосм/л, у новорожденного 281-300 мосм/л. В конце первых суток жизни она составляет 320мосм/л, на 2-3день жизни она снижается до 295-3-4мосм/л. Способность к осморегуляции, т.е. к образованию гипо- и гипертонической мочи в зависимости от внутренней среды организма появляется к 7-месячному возрасту(70). Основным катионом внеклеточной жидкости является натрий, который определяет почти половину осмолярной концентрации плазмы и составляет 135-152 ммоль/л(40). С первого дня после рождения до момента максимальной физиологической убыли массы тела концентрация натрия плазмы постепенно увеличивается, как только ребенок начинает восстанавливать свою первоначальную массу, снова снижается(30). Гипернатриемия в неонатальном периоде объясняют особенностями функции почек новорожденного, которые в первые дни жизни экскретируют мало натрия с мочой. Связанное с этим повышение осмолярности плазмы являются одним из механизмов, с помощью которых осуществляются приток жидкости из клеток и интерстициального пространства в то время, когда поступления извне

ограничено(26). Содержание ионов натрия в венозной крови несколько снижается к 4-8 му дню жизни. Основным катионом внутриклеточной жидкости является калий . У новорожденного его содержание в крови составляет 4,14-5,07 ммоль/л . Динамика концентрации калия в плазме крови противоположно динамике концентрации натрия- в первые 2 суток отмечается гиперкалиемия, которая сменяется гипокалиемией на 3-4 сутки с последующим возрастанием к концу первой недели жизни до среднего уровня взрослого человека (до $4,43 \pm 0,22$ ммоль/л в плазме, $70,75 \pm 1,29$ ммоль/л в эритроцитах). Важнейшая роль в поддержании водно-электролитного баланса принадлежит почкам. Моча новорожденных содержит мало электролитов: минимально натрия- 0,2ммоль/л, калия-0,4ммоль/л. Обращает на себя внимания низкая экскреция натрия, указывающая на его значительную экономию организмом ребенка в первую неделю жизни за счет активной реабсорбции в канальцах. Несколько выше экскреция калия, которая возрастает к концу недели в связи с увеличением диуреза. Моча плода гипотонична по отношению к плазме, ее осмолярная концентрация составляет в среднем 137 мосм/л. Основными веществами, определяющими осмолярную концентрацию мочи, является натрий и хлор (62%), доля мочевины в общей осмолярной концентрации мочи-12%. Величина клубочковой фильтрации у новорожденных при расчете на поверхность тела в 4-6 раз меньше, чем у взрослого человека и у доношенных первых двух дней жизни составляет 16-45мл/мин (в среднем 26 мл/мин) . С возрастом клубочковая фильтрация постепенно увеличивается и между 2-м и 30-м днем жизни средняя величина составляет 40,5мл/мин. Быстрое развитие гломерулярной функции в раннем периоде отмечают многие (36). Величина клубочковой фильтрации достигает уровня взрослых к концу первого года жизни (76). Основные функции канальцев – реабсорбция и секреция созревают позже – к концу второго года жизни (7). У здоровых новорожденных в первые дни (3 суток) после рождения отмечается физиологическая олигоурия, что связывают централизацией гемодинамики в родах, большей концентрацией АДГ,

ренина и альдостерона (27). У детей, родившихся в асфиксии, олигоурия по сравнению со здоровыми новорожденными гораздо более выражена. У всех детей, перенесших острую интранатальную асфиксию, в первые дни моча гипертонична по отношению к плазме, так и в эритроцитах, а так снижен уровень натрия как в плазме, так и в эритроцитах (30). У новорожденных, перенесших в родах тяжелую асфиксию в моче обнаружен β_2 -микроглобулин, маркер поражения тубулярной системы почек (40,31). Развитие олигоанурии, гипонатриемии, гиперкалиемии, азотемии, гипергидратации (клинический эквивалент развития отеочного синдрома в виде склеродемы) представляет собой кардинальный симптомокомплекс острой почечной недостаточности у новорожденных. Почечную недостаточность диагностируют при стойкой олигоурии: диурез менее 15мл/кг, азотемии, уровень мочевой кислоты в крови более 8ммоль/л и креатинина более 88 мкмоль/л. Одновременно отмечается большая прибавка массы тела, ухудшение общего состояния, вялость, адинамия, снижение тургора, срыгивание, отказ от еды, постепенно нарастающий отёчный синдром. В крови - метаболический ацидоз, гипонатриемия, гиперкалиемия, гипермагниемия. Обобщая литературные данные и собственных исследований отмечают (26) ряд особенностей деятельности почек у новорожденных, в частности низкие показатели парциальных функций нефрона (клубочковая фильтрация, канальцевой реабсорбции и секреции). Причем отдельные парциальные функции созревают неравномерно - канальцевая реабсорбция и секреция оказываются еще менее эффективными и их созревание наступает позже - к концу второго года жизни (26). Способность почек к выведению кислот зависит от зрелости плода, периода постнатального развития, состава и количества пищи. Зрелый новорожденный, питающийся материнским молоком, выделяя 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 еще значительно меньше, чем у взрослых - ацидогенез в канальцах созревает к 4-ой недели после рождения (26).

Осмотическая концентрация мочи ребенка может достигать только половины того уровня (до 700мосм/л), который характерен для взрослых, с другой стороны может выделять мочу с очень низкой осмолярной концентрацией (до 50мосм/л), при почти полной неспособности к выведению и водной нагрузке в первые дни жизни (7.6.14). Первым возникало предположение, что неспособность новорожденного ребенка концентрировать мочу связано с недостаточным образованием АДГ в ганглиозных клетках гипоталамуса. Однако, оказалось, что к моменту рождения гипофизарно-секреторный компонент системы, регулирующий водно-солевой обмен, близок к состоянию функциональной зрелости (22). Неспособность организма новорожденного концентрировать мочу может быть связана незрелостью самих почек, их неспособностью адекватно реагировать на АДГ (6). Исследование гомеостатической функции почек новорожденных имеют непосредственную связь с практической деятельностью врача-педиатра для обоснования рациональных режимов вскармливания, питьевого режима и назначения терапии при патологическом течении периода новорожденности. Так, среди новорожденных, нуждавшихся в интенсивной терапии нарушения функций почек отмечается у 98%, а у 58% развивалась клиника острой почечной недостаточности. Скорость созревания почечных функций зависит от гестационного возраста и заметно отстает у недоношенных водо-выделительная функция почек развита так же хорошо, как у доношенных и могут поддерживать азотистый гомеостаз в оптимальных условиях. Почечная регуляция азотистого метаболизма в раннем неонатальном периоде так же зависит от состояния парциальных функций почек. Так, концентрация остаточного азота в крови новорожденных составляет 14,2-28,4 ммоль/л, т.е. в пределах, что и у взрослых. Однако, значительно выше доля азота аминокислот, мочевой кислоты и, ниже азот мочевины. Содержание креатинина в крови новорожденных в раннем неонатальном периоде составляет 0,035-0,088 ммоль/л, мочевины 2,55-7,0 ммоль/л. Содержание мочевой кислоты в крови у новорожденного составляет 0,36-0,27ммоль/л.

Основная масса мочевой кислоты из организма экскретируется почками. Известно, что биосинтез ее в раннем возрасте идет в 200 раз быстрее, чем у взрослых, в 2-4 раз выше выведение с мочой (29,15). Здесь очевидна роль усиленных катаболических процессов в данном возрасте, а так же незрелости канальцевой системы почек.(27,14). В генезе активации ПОЛ при гипоксии показано значение острого нарушения пуринового обмена как в эксперименте, так и в клинических исследованиях: имеется тесная коррелятивная связь между уровнем мочевой кислоты, выраженностью ПОЛ и сроком острого периода пневмонии. Другие авторы отмечают антиоксидантный эффект мочевой кислоты, а так же ее протекторное действие-«ловушка» свободных радикалов. (33,3).

Полагают, что выделение мочевой кислоты почками у человека включает 4 процесса: гломерулярную фильтрацию, проксимальную реабсорбцию, секрецию в проксимальных канальцах и постсекреторную реабсорбцию (14,4,38,40). Транспорт мочевой кислоты в почечных канальцах представляет собой сложный процесс с возможным участием пока еще неизвестных энзимных систем (22,23). Одним из существенных факторов обуславливающих гиперурикемию и гиперурикозурию являются гипоксические состояния (27). Отмечено, что к концу беременности уровень мочевой кислоты в крови беременной увеличено, который может достигать значительных степеней при гестозах беременных (34,37). Клинические проявления гиперурикемии разнообразны- от вегетососудистой дистонии, мочекислото инфаркта почек у новорожденных, нервно-артритического диатеза, ацетонемической рвоты, синдрома Леш-Нихана в раннем детском возрасте вплоть до группы мультифакторальных заболеваний, объединяемых в группу «урикопатий» у детей более старшего возраста и у взрослых (38,14). Мочевая кислота и ее соли обладают тропизмом к соединительной ткани (24) и выраженным тератогенным эффектом (9), чему соответствует высокая частота так внешних стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза (6,29). Клиренс мочевой кислоты является надежным индикатором состояния фильтрационно-

реабсорбционных процессов в почках (19,14). У здоровых детей клиренс мочевой кислоты составляет 8,5-10,7 мл/мин/1,73м² (38) или 5-10% от клиренса креатинина у взрослого человека. Фракционный клиренс мочевой кислоты у здоровых новорожденных увеличен, что обусловлено незрелостью проксимальных канальцев почек, участвующих в реабсорбции мочевой кислоты (4,34). Из вышеуказанного ясно, что имеющиеся в литературе данные недостаточны для суждения о гомеостатической функции почек у новорожденных, родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом, особенно, с наложением ОПГ-гестоза. Данный аспект проблемы нуждается в специальных изысканиях.

1.2. Метаболизм липидов и стабильность клеточных мембран у здоровых новорожденных и их особенности при пиелонефрите беременных

Организм матери на всем протяжении беременности является внешней средой по отношению к плоду, откуда внутриутробный плод получает все необходимые вещества для своего роста и развития. Однако, защитные возможности организма беременной весьма ограничены (5,13). В условиях физиологически протекающей беременности существует тесная связь между обменом липидов матери и плода (10, 18). Есть данные о том, что нарушения обмена липидов возникающие при патологически протекающей беременности, сопровождаются нарушениями обмена у плода и у новорожденного (33,21). Обмен липидов имеет своеобразие даже при физиологически протекающей беременности и может быть весьма динамичен. Так, у соматически здоровых родильниц во 2 периоде родов отмечаются увеличение общих липидов, фосфолипидов, холестерина и уменьшение количества свободных жирных кислот и эфиров холестерина по сравнению с 1 периодом родов и зависит от гестационного возраста плода (40). Концентрация фракций липидов всегда ниже в крови плода, чем в крови матерей и состав жировой ткани новорожденных и их матерей качественно различен – в крови пуповины и сыворотке крови новорожденных общие липиды составляют соответственно ¼ и 1/3 таковых у матерей из-за регулирующей функции плаценты в системе «мать-плацента-плод»

(22). Содержание незэстерифицированных жирных кислот в пуповинной крови доношенного ребенка сразу после рождения значительно ниже, чем у матери. Однако в виду интенсивности липолиза в этот период уже через 12 часов достигается пик концентрации свободных жирных кислот в крови новорожденного(18,35). Аналогичная динамика наблюдается в содержании триглицеридов и холестерина, причем уровень триглицеридов уже через 14 часов становится в 2 раза выше исходного уровня в пуповинной крови (38). В течении первой недели жизни резко увеличивается уровень холестерина крови (40). Уровень фосфолипидов в пуповинной крови здоровых новорожденных ниже чем в венозной крови матери (28), отмечается некоторое снижение после родов (30) с последующим (5-7 сутки) повышением их концентрации в крови новорожденных (18). Повышение концентрации свободных жирных кислот, уровня кетонных тел в крови указывает на значительную активацию липолиза и главную роль липидов в качестве источников энергии в период ранней неонатальной адаптации. Следовательно, проблема энергетического обеспечения гомеостаза в организме новорожденного решается за счет собственных источников, т.е. жирового депо откладываемого главным образом в последние три месяца беременности: до 6-го месяца беременности жировая ткань составляет менее 1% массы плода, у доношенного новорожденного 16% массы тела (37), в то время как у недоношенных 3-8%(39), т.е. отмечается прямая зависимость отлагаемой жировой массы от гестационного возраста (32). Даже доношенные новорожденные в силу «барьерной» функции плаценты рождаются с некоторым дефицитом незаменимых жирных кислот (22). Местом синтеза плазменных фосфолипидов у плода вначале является лишь плацента, а с 7 месяцев внутриутробной жизни плод начинает синтезировать фосфолипиды самостоятельно (34). После рождения увеличивается в сыворотке крови показатели всех фракций фосфолипидов: общие фосфолипиды (ОФЛ) с 40,6мг/л в первый день до 93,5 мг/мл на 7-9 день, лецитин от 20,3±0,97 до 39,9±2,10(наб1,4%), сфингомиелин более 2 раз, такая же динамика

кефалина и лизолецитина (26). Метаболизмом липидов определяются не только энергетическое обеспечение гомеостаза, липиды являются важнейшими компонентами клеточных мембран, выполняющими как структурные, так и метаболические функции. В соответствии с принятой в настоящее время моделью основу структурной организации поверхностных и цитоплазматических мембран клетки составляют непрерывной биомолекулярной липидный слой с ассиметрично встроенными в него мембранными белками(7). Фосфолипиды составляют 50% всех клеточных мембран (8). Липидный бислой цитомембран, опреляющий степень их проницаемости состоит преимущественно из холин и этаноламин содержащих фосфолипидов (16,19). Мембранная структура высоко интегрирована (21,33) и соотношение между отдельными фракциями липидов, так же как и процессы обмена между липидосодержащими компонентами клеточных мембран и липидами сыворотки крови сохраняется в строгом равновесии (8,33). Состояние метаболизма липидов, соотношение отдельных фракций во многом определяются состоянием перекисного окисления как в сыворотке крови, так и в тканях (35,19). Все функции клеточных мембран – формирование структур, внутриклеточный гомеостаз, активный и пассивный через-мембранный транспорт, участие в процессах газообмена, тканевого дыхания, межклеточные контакты, функции гисто-гематических барьеров во многом определяются соотношением фосфолипиды: холестерин, а так же жирнокислотным составом фосфолипидов. С изменением соотношения фосфолипидов нарушается стабильность цитомембран. Отношение свободного холестерина к фосфолипидам у детей контрольной группы составляет 1,1-1,4 при патологии увеличивается до 2 и более (27). Нестабильность клеточных мембран, обусловленная избыточной активностью свободно-радикального окисления липидов, считается универсальным неспецифическим механизмом при ряде состояний новорожденных, которые отнесены к мембранопатологическим и характеризуется полиорганностью поражения.(8,37). Так, стимуляция ПОЛ и обусловленные этим процессом мембранодеструктивные изменения носят полисистемный

характер и отмечены при внутриутробной гипотрофии (11), энцефалопатии (24,5), пневмония (10,18,32), ранней анемии недоношенных, кардиопатиях. Обычно ПОЛ представляет собой физиологическое явление в ходе которых образуется биологически активные субстраты (свободные радикалы, перекисные радикалы, гидроперекиси, кетоны) в небольших концентрациях, в качестве продуктов «физиологической репарации» мембран (6,16) и поддерживаемые на определенном уровне, представляют собой важный показатель гомеостаза. Среди различных жиров перекисному окислению подвергается преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) важнейших фосфолипидов клеточных мембран-чем больше ненасыщенных связей в жирных кислотах, тем активнее они вовлекаются в процессы перекисления- это прежде всего фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин (12,4). Скорость окисления липидов в нормально метаболизирующих тканях поддерживается на достаточно низком стационарном уровне, т.е. сбалансированы скорость образования и расщепления перекисей (33,17), которые контролируется физиологическими антиоксидантными системами организма. Физиологическое динамическое равновесие этих процессов в организме обеспечивается рядом биоантиоксидантов ферментативного (супероксиддисмутаза, каталаза глутатион-пероксидаза, цитохром-С) и неферментативного (токоферолы, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, витамины С, Р, К) характера, которые ограничивают реакции ПОЛ. При этом, жирорастворимые антиоксиданты, наиболее мощным представителем которых являются (α токоферол, обеспечивает до 60% антиоксидантного эффекта крови. Не компенсированный дефицит антиокислителей или несостоятельность АОС приводит к активации ПОЛ и способствует накоплению перекисей липидов в мембранах, деформации мембранных липопротеидных комплексов, оказывает токсический эффект, изменяет структурно-функциональное состояние цитомембран, прежде всего проницаемость и ферментативную активность (36,34), ухудшая физическую характеристику клеточных мембран вплоть до необратимых

повреждений(10,11). Установлена прямая зависимость между интенсивностью ПОЛ в тканях и активностью СОД (190,320), тканевой гипоксией, угнетением СОД (17,19). Новорожденные, особенно преждевременно родившиеся и подвергнутые действию хронической гипоксии имеют небольшое депо токоферола т.к. плацентарный барьер непроницаем для витамина Е(24). С относительным дефицитом витамина Е связывают и повышенный гемолиз в раннем неонатальном периоде (43). Витамин Е в организме является регулятором мембрано-связанной фосфолипазной активности клетки (4), участвует в регуляции ПОЛ в мембранах (4), ингибируя реакции свободнорадикального распада полиненасыщенных жирных кислот, в процессах окислительного фосфорилирования, обладает противогипоксическим действием. ПОЛ считается физиологическим процессом, постоянно протекающим в клеточных мембранах и имеющим цепной, свободнорадикальный механизм. Установлено, что на низком стационарном уровне реакции липопероксидации принимают участие в обновлении клеточных мембран, являясь универсальным модификатором их структуры и функции. Субстратами ПОЛ являются полиненасыщенные жирные кислоты, а также основные липиды плазмы крови - холестерин и триглицериды. Вследствие того, что первичным стабильным продуктом процесса окисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов являются гидроперекиси, данный процесс называют перекисным. Активные формы кислорода (АФК), образуемые в процессе ПОЛ, обеспечивают цитотоксическое действие фагоцитов, являются механизмом регуляции процесса деления клеток, обеспечивают модуляцию апоптоза, ротацию липидного и белкового компонентов биомембран. Избыточному образованию АФК противостоит система АОЗ, способная тормозить или снижать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать свободные радикалы (СР) путем обмена своего атома водорода на кислород свободных радикалов. Дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ приводит к окислительному стрессу. Возникновение окислительного стресса -

важный фактор развития патологических процессов. В настоящее время исследование этого процесса очень актуально у детей разного возраста и с различными патологическими состояниями (артериальная гипертензия, хронический гастродуоденит, грипп, желчнокаменная болезнь, пиелонефрит, метаболический синдром, сахарный диабет первого типа). Эффективность комплексной терапии целого ряда заболеваний во многом зависит от защиты структуры и функции клеточных мембран, вследствие чего практически при любой патологии детского возраста обосновано включение в терапию препаратов антиоксидантного действия. Недостаточность витамина Е и нарушение его метаболизма в организме представляет собой типичную свободнорадикальную патологию(12), сопровождается накоплением продуктов ПОЛ с нарушением липидо-липидных и липидо-белковых взаимодействий мембранах с развитием их фрагментации и повышением проницаемости (20,11). Витамин Е оказывает гиполипидемическое действие, нормализует уровень липопротеидов, холестерина, триглицеридов, незэтерифицированных жирных кислот, общих липидов, фосфолипидного состава мембран (19,35). Уровень α -токоферола при физиологическом течении беременности повышается, причем имеется положительная корреляция с уровнем его ТВ крови новорожденного и содержанием малонового диальдегида(7). Сложный комплекс биохимических изменений, определяющих процессы адаптации и дизадаптации у новорожденных характеризуется прежде всего изменениями липидного и белково-аминокислотного обменов, представляющие собой основные структурные компоненты любой биомембраны (11,17,36). От интенсивности метаболической модификации мембран зависит становление функций органов и систем организма, определяющие ход адаптации в раннем неонатальном периоде(33). Обычно у здоровых новорожденных к концу первой недели жизни завершается метаболическая модификация клеточной мембраны, на уровне необходимой для нормального роста и развития новорожденных, а так же адаптации к изменяющимся условиям (8,4). Сравнительное изучение у детей различных возрастов показало

наименьшую интенсивность процессов перекисного окисления у здоровых новорожденных, чему соответствовала меньшая проницаемость эритроцитарных мембран для калия(35). Повышенне активности ПОЛ независимо от причины приводит к накоплению токсичной фракции фосфолипидов-лизосомальной, вызывающие лизис цитомембран и параллельно накоплению фосфотидилсерина (40). С другой стороны, эти же процессы вызывают напряжение антиоксидантной системы(6) и снижение их концентрации в организме в результате интенсивного их потребления (33), что создаёт риск быстрой дизадаптации при относительно не тяжелых дополнительных стрессовых воздействиях(11,36). Так, у новорожденных от матерей с различными экстрагенитальными заболеваниями (хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь и др) отмечена интенсификация ПОЛ у новорожденных в прямой зависимости от тяжести асфиксии: при легкой степени асфиксии уровень ДК в 1,3 раза, средней и тяжелой степени более 1,5 раза выше, чем в контрольных группах и к концу раннего неонатального периода оставались высокими (17). При гестозах происходит активация ПОЛ как в плазме, так и в эритроцитарной мембране (18). Аналогичные сдвиги со стороны спектра липидов в крови, клеточных мембран и АОС матери, плода и новорожденного отмечены при других патологических состояниях, протекающих с нарушением фетоплацентарного кровообращения и хронической гипоксией(11,19). Анализ соматической патологии у беременных с гестозами показал, что каждая беременная имела в среднем 1,4 заболевания, особенно часты заболевания почек, гипертоническая болезнь (30,29). Сочетанные гестозы составляют 70% (17). В последние годы отмечается значительный рост частоты заболеваний почек у беременных, особенно пиелонефритов, составляющих 75-78% всей патологии почек. Имеются многочисленные убедительные данные о том, что адаптационные возможности новорожденного ребенка к внутриутробной жизни и особенности постнатального его развития во многом определяются состоянием здоровья женщины в период беременности (13,42). В этом отношении наиболее изучено влияние

позднего токсикоза беременных на развитие плода и новорожденного, так как имеют широкую распространенность- от 10 до 17.6% всех беременных . Увеличению частоты гестозов в частности способствуют увеличение болезней почек с 58.2% в 1993 г до 92.8% в 1996 году (29,23). Неблагоприятное влияние и нефропатий на плод связано нарушениями обмена веществ и газообмена, метаболическим ацидозом в организме беременной, развивающимися при этом нарушениями маточно-плацентарного кровообращения(10,12), которое сочетается с выраженными морфофункциональными нарушениями ткани плаценты, его эндокринной и ферментативной функции (24,37). Хроническая гипоксия плода, нарушения всех видов обмена веществ в системе «мать-плацента-плод» не могут не отразиться на состоянии плода и создаются предпосылки для возникновения дизадаптационных синдромов(3). Разнообразие дизадаптационных синдромов развивающихся при ОПГ- гестозах беременных (недонашивание, нарушения мозгового кровообращения, энцефалопатия, дыхательные расстройства и др) объясняются универсальностью влияния выше изложенных неблагоприятных факторов при гестозах на морфофункциональное развитие различных органов и систем, в том числе и почек и новорожденных перенесших нефропатическую фетопатию, имеются так же функциональные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы с изменением основных звеньев гемодинамики, функциональная неполноценность ЦНС- неустойчивость врожденных рефлексов, слабость или извращение физиологических двигательных рефлексов в 70% случаев(98,232), нейро-эндокринная недостаточность (275), внутриутробная гипотрофия (12,13), нарушения в раннем адаптационном периоде (6,23). Установлена прямая зависимость между частотой и длительностью клинических проявлений дизадаптационных синдромов и степенью тяжести гестозов у матерей. Так, у женщин перенесших поздние токсикозы 2-3 степени 42,4% детей родились с признаками гипотрофии, у всех новорожденных отмечены проявления нарушений адаптации в раннем неонатальном периоде

(55% синдром мозговых расстройств, 49% дыхательных расстройств, 10% геморрагический синдром), которые нередко сочетались. Значительной была физиологическая потеря массы тела (9-13%) с поздним восстановлением (на 10-12 день), пуповина отпадала на 6-8 сутки (13). В литературе имеются отдельные работы касающиеся изучения функционального состояния новорожденных, перенесших нефропатическую фетопатию. Учитывая уникальную роль почек в сохранении постоянства гомеостаза, привлекает к себе внимание что почки у этих новорожденных оказываются более зрелыми, чем у здоровых новорожденных (39). Однако этому противоречат ряд наблюдений, подтверждающие значительные нарушения водно-электролитного баланса, резкое снижение клубочковой фильтрации, развитие метаболического и как следствие, формирование отечного синдрома у новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию (25), которые, как известно, характеризует функциональную недостаточность почек. Аналогичная хроническая гипоксия плода может быть обусловлена многочисленными этнологическими факторами, например, у женщин страдающих пороками сердца, ревматизмом (32,16), хроническими бронхолегочными заболеваниями, сахарном диабете (23), острых вирусных респираторных заболеваниях во время беременности (40), заболевания почек у беременной (35,20), гипертонической болезнью(23,26). Во всех этих случаях выявляются близкие между собой патологические состояния беременности, родов, дизадаптации новорожденных, что видимо, является выражением неспецифического характера адаптационно-компенсаторных реакций плода и объясняется общностью главного действующего патогенетического фактора-хронической гипоксии. С другой стороны, одни и те же причины у различных детей могут обусловить возникновение различных дизадаптационных синдромов, что, видимо, зависит от продолжительности его воздействия и срока беременности. При гестозах беременных учащается задержка внутриутробного развития плода, инфицирование плода и новорожденного. При поздних токсикозах беременных параллельно

степени тяжести диурез плода-достоверно уменьшается даже в тех случаях, когда судя по данным современных методов ультразвукового исследования нет признаков его отставания в развитии. Хроническое воспаление почек является последствием или продолжением острой фазы этого процесса. Однако у многих больных грудничков таковой не бывает. Нередко по сведениям из опроса родителей невозможно установить симптомы острого пиелонефрита у ребёнка в недалёком прошлом. Поэтому есть все основания считать, что хронические воспалительные явления в почках грудного малыша могут быть и первичными. Возможно, болезнь с самого начала имела стёртое течение, и переход от острого её типа к хроническому произошёл незаметно.

При отсутствии характерных признаков острый пиелонефрит у новорождённых и грудных детей мог остаться не диагностированным.

Переходу острого воспалительного процесса в хронический способствуют следующие факторы:

застой мочи, при котором почка не до конца освобождается от этой жидкости;

наличие в детском организме очагов хронической инфекции, которые не лечились в острой стадии болезни или непосредственно после неё;

аномалии развития почек или нижних мочевыводящих путей;

неправильная или недостаточно интенсивная и длительная терапия острого пиелонефрита;

ослабление иммунной защиты организма вследствие других заболеваний.

У 25% всех больных детей страдает от воспаления только один из органов, чаще правый. При двухстороннем хроническом пиелонефрите степень изменения почек кардинально отличается. В одной из них лишь с трудом можно выявить какие-либо признаки поражения, а во второй наблюдается последняя стадия процесса — нефросклероз (сморщивание многочисленных исследований показали, что гипоксия и дефицит питательных веществ,

имеющие место при гестозе, приводят к морфофункциональным изменениям. Со стороны всех систем организма, что отрицательно сказывается на последующем развитии ребенка и ведет к формированию различной функциональной и органической патологии. Однако к настоящему времени ещё недостаточно изучены биофизические параметры мембран эритроцитов у новорожденных от матерей с гестозами. Хотя именно клеточные мембраны служат основной мишенью действия внутриутробной гипоксии, а от их состояния зависит функциональная активность клетки и, следовательно, адаптивно-компенсаторные возможности организма в целом. Цель настоящего исследования: изучение динамики показателей текучести мембран эритроцитов у новорожденных от матерей с гестозами во взаимосвязи с клиническим течением периода ранней постнатальной адаптации. Для новорожденных с малой массой тела характерна склонность к развитию метаболического ацидоза, так как функция почек находится в прямой зависимости от степени зрелости новорожденного. Поэтому у них наблюдается более низкие уровни гломерулярной фильтрации, реабсорбции в канальцах аминокислот, бикарбонатов, глюкозы (9,34,38). Для плода и новорожденного при позднем токсикозе у беременной свойствен метаболический ацидоз, так как при увеличенной выработке кислых продуктов ограничено их почечное выведение (33). Не исключая и не умаляя клиническую значимость изучения неспецифических реакций плода и новорожденного к воздействию хронической гипоксии независимо от ее происхождения, все же приходится считаться существующим принципиальным подходом к изучению данной проблемы. Так, считается, что в норме существуют специфические стимуляторы, которые, попадая к плоду от матери, оказывают избирательное действие на скорость синтеза тканевых элементов (1). Появление в избыточном количестве какого либо из них может вызывать дезинтеграцию развития с ускоренным созреванием одних замедленным созреванием других систем (6). Подобное неравномерное созревание различных органов и систем установлено у потомства матерей, больных сахарным диабетом, когда

наблюдается раннее становление функции почек при относительной незрелости легочной ткани и ЦНС (11). У новорожденных от матерей страдавших токсикозом беременных отмечается также более интенсивное развитие сурфактантной системы легких и функции диуреза (29). Существует функциональная интеграция гомологичных органов матери и плода при выполнении ими своих гомеостатических функций. Что особенно очевидно на примере ряда эндокринопатий (27). Существует так же сообщения о том, что соматическая патология некоторых органов у беременных (печени, почек) может обусловить у потомства даже при отсутствии грубых аномалий развития высокую врожденную предрасположенность одноименных органов к их заболеваниям в постнатальном периоде (4,8,18) по принципу «орган к органу», формируя таким образом, «места наименьшего сопротивления» в организме («locus minoris resistentia», 14). По мнению авторов именно оно определяет анатомо-морфологическую специфику адаптационного процесса, ибо в условиях стресса даёт «срыв» наиболее слабая система. У новорожденных с отягощенным нефропатиями анамнезом на фоне асфиксии и родовых травм ЦНС отмечали снижение мочеотделения вплоть до анурии, экскрецию с мочой электролитов при одновременном их повышении в крови, гипераминоацидурию (10). Причем, в возрасте 3-6 лет у большинства этих детей обнаруживалась патология со стороны органов мочевой системы (лейкоцитурия, протеинурия, микрогематурия). Повышение уровня β_2 -микроглобулина в моче, являющейся адекватным критерием функции проксимальных канальцев свидетельствует о нарушении канальцевого эпителия, так же как и повышение экскреции с мочой калия и натрия в условиях сниженного почечного кровотока, представляющего собой универсальную реакцию плода и новорожденного на стресс (20,3). У новорожденных от матерей с обострением пиелонефрита в 1-2 триместре выявлено снижение гломерулярной функции с повышением β_2 - микроглобулина в крови в течении первых 3 суток. У них наблюдалось наибольшее число детей с признаками физиологической незрелости (58,3%), высокая

частота асфиксии при родах (16.6%), появление отечного синдрома (25%), т. е. клиническим эквивалентом нарушенной клубочковой фильтрации почек явились отечный синдром и симптомы физиологической незрелости (28). У новорожденных, родившихся от матерей с нефропатией беременных выявлена резкая стимуляция ПОЛ, что сопровождается высоким содержанием перекисей липидов в моче, снижением антикристаллообразующей её способности (14). Частота отягощенного нефрологического анамнеза со стороны матери у детей с заболеваниями почек многократно отмечалась и со стороны педиатров-нефрологов (32.38). Одноименность заболеваний возникающих в постнатальном периоде с таковым и у матерей во время беременности наблюдали и другие авторы (5.4). Следовательно обобщенная концепция о том, что такие состояния беременных как пиелонефрит, нефропатии и сочетанные гестозы обуславливают формирование морфотипа с «общим отставанием организма» (22) не отвечают современным требованиям, и потому, необходимы дальнейшее целенаправленные исследования с учетом характера экстрагенитальной патологии у матери и научно-обоснованные рекомендации по рациональным режимам адаптации и принципам диспансерного наблюдения (17). К настоящему времени более детально изучены дыхательные, сердечно-сосудистые расстройства, нарушения функций коры надпочечников. ЖКТ у новорожденных с отягощенным анамнезом и разработаны меры коррекции (25.32). Остаются наименее изученными функции почек и характер их повреждения при этом. Между тем, некомпенсированные метаболические нарушения, регулируемые почками определяются при различных патологических состояниях (27,11). Острые нарушения функции почек у новорожденных в силу ряда обстоятельств, по видимому, не всегда диагностируются (4). Так, у новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС острая почечная недостаточность установлена у 18.5% (29). У новорожденных, лечившихся в отделении интенсивной терапии нарушение функции почек установлено у 98%(32), у 44.9% изменения со стороны почек (2). В тоже время отмечают, что у 86.7%

выживших новорожденных в течении последующих 3 лет выявлялись те или другие заболевания почек. Частота возникновения ОПН у новорожденных в 2 раза превышает официальную статистику. Между тем, при специальном изучении фильтрационно – реабсорбционной и осморегулирующей способности почек 161 недоношенных с различной патологией (постгипоксические церебральные нарушения, синдром дыхательных расстройств), что имеет принципиальное значение для выбора адекватной терапевтической тактике. Отмечали следующую структуру заболеваний почек неонатального возраста: пиелонефрит, гипоксическая нефропатия, острое почечное недостаточность, интерстициальный нефрит, инфаркт почек, дизметаболическая нефропатия (28). Среди больных новорожденных частота поражения почек составила 34,2%. В т.ч. инфекция мочевыводящей системы-37,3%, гипоксическая нефропатия-4%, инфарктная почка-3,5%. При пиелонефрите и гестозах часто наблюдается внутриутробное инфицирование (13-72,9%) плода (314). У новорожденных от матерей больных пиелонефритом изменен иммунологический статус- уровень Т-лимфоцитов периферической крови снижен до 5-8% при 54-63% у детей контрольной группы (19). Хронический обструктивный бактериальный пиелонефрит в эксперименте у крыс приводит к нарушению роста и дифференцировки легких у их плодов(6). Следовательно, хроническая патология почек у беременных обуславливает полиорганную, полисистемную недостаточность. Как видно из представленных данных, в литературе главным образом имеются сведения по диагностике и оздоровлению женщин больных пиелонефритом, гестозами, разработке рациональных методов оперативного и консервативного ведения родов при них, в меньшей степени об особенностях общего адаптационного синдрома и проявлениях дизадаптации у таких новорожденных в раннем неонатальном периоде, особенно гомеостатической функции почек у новорожденных (35, 38). Основным нарушением функционального состояния почек в неонатальном периоде является развитие острой почечной недостаточности под воздействием гипоксии.

инфекционной патологии, в ходе лечения таких патологических состояний, как асфиксия, синдром дыхательных расстройств, поражений ЦНС, когда легко возникающие в ante-, перинатальном периоде гемодинамические и метаболические сдвиги усугубляются морфофункциональной незрелостью почек (22,26). Инфекционный процесс в почках матери (пиелонефрит) оказывает отрицательное влияние на плод как через инфицирование, так и токсическое воздействие на фетоплацентарный комплекс (28,25). Наиболее частым осложнением беременности у больных с хроническим пиелонефритом является развитие тяжелых форм ОПГ-гестозов, которые усугубляют недостаточность фето- и плацентарной системы, обусловленную основным заболеванием: почти у всех женщин с тяжелым течением пиелонефрита беременность осложнялась гестозами: поздний токсикоз возник у 82,5% больных хроническим пиелонефритом, при этом у 30,5% признаки гестоза появились в 24 недели беременности (18). Наличие патологии у женщины и отягощенное течение беременности вызывают сложный комплекс патофизиологических сдвигов в системе «мать-плацента-плод-новорожденный» (34). В частности хронический пиелонефрит отчетливо неблагоприятно влияет на здоровье матери и плода (29,32). В последние годы отмечается учащение заболеваний почек у беременных (18). Хронический пиелонефрит во время беременности наблюдается у 2-10% женщин (19). Складывается впечатление, что новорожденные от матерей больных хроническим пиелонефритом с или без осложнения гестозами даже при отсутствии очевидных осложнений в родах и без наложения патологических синдромов в раннем неонатальном периоде нуждаются в заполнении дефицита антиоксидантов, возникающих во внутриутробном периоде во избежании в неонатальном периодах формирования соматической хронической патологии (7). В последние годы получены сведения о роли асинхронии развития тканей во внутриутробном периоде, как основы формирования хронической соматической патологии в постнатальном периоде (легких, печени, почек и др), когда сохраняются незрелые, а иногда даже эмбриональные структуры в

тканях органов (тканевая гипопластическая дисплазия), как проявления врожденного дефекта клеточных структур (16,8,18). Вопрос первичности (генетической обусловленности) этих изменений изучается. Однако общепризнан факт, что ведущим фактором, создающим предрасположение является длительная внутриутробная гипоксия (14,15). Авторы, изучавшие патологию почек у детей раннего возраста однозначно указывают на такие факторы риска, как и отягощенный акушерский анамнез, наличие в семье заболеваний почек (13,14,21,12). Морфофункциональная нестабильность биомембран может быть обусловлена различными факторами, однако, наиболее важными из них является реакция перекисного окисления мембранных липидов и ингибирования перекисными радикалами ферментов клеточных мембран (10,14). Проведенный тщательный сеграгационный анализ соотносительной роли наследственных и средовых факторов в возникновении заболеваний почек показал, что при гломерулонефрите удельный вес влияния внешне средовых факторов в возникновении заболевания составляет 82%, генетических 18%. Даже в семьях с наследственной предрасположенностью (дизметаболические нефропатии) в манифестации патологии вклад внешне средовых факторов превышает 22-57% (38,14) Эмперический риск рождения плода с несбалансированным набором хромосом составляет 18-20%, влиянием лекарственных средств 2-3%. Установленным фактом является отрицательное влияние пиелонефрита на течение беременности и внутриутробное развитие плода – более значительное, чем комбинированное действие всех возможных других заболеваний матери (182). Основной причиной является длительная кислородная недостаточность, обусловленная дегенеративными изменениями в сосудах плаценты, нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и хронической гипоксией матери, формирование которых носит закономерный характер при хроническом пиелонефрите (38). Среди экстрагенитальных заболеваний у женщин фертильного возраста пиелонефрит составляет 11,2-37,2% (15,16,26). ОПГ-гестоз, осложняет течение беременности

при хроническом пиелонефрите у 78,4%, у 21,6% из них в среднетяжелой форме(3). Среди беременных HELP- синдромом на фоне тяжелых форм ОПГ гестозов 81,1% страдали патологией почек, у 8,5% из них развивалась острая почечная недостаточность в послеродовом периоде (39). При пиелонефрите у беременных, нефропатиях и особенно их сочетании развивается сложный комплекс патофизиологических сдвигов в системе «мать-плацента-плод», приводящий к функциональной неполноценности системы с прямыми отрицательными последствиями для плода и новорожденного. При хроническом пиелонефрите в 32,4% случаев наблюдался СЗРП, в 24,3% угроза невынашивания, 16,2% преждевременные роды (3). У новорожденных при пиелонефрите у матерей часты внутриутробная гипотрофия (19,7%), нарушения мозгового кровообращения разной степени (10,6%), физиологическая незрелость (3,8%), у 2,9% инфекционные заболевания (16). Хроническая гипоксия, возникающая при этом оказывает свое патофизиологическое действие посредством изменения структуры и функции клеточных мембран, маркером которых является стимуляция ПОЛ, снижение активности сукцинатдегидрогеназы эритроцитов (32). Концепция о взаимообусловленности морфологии и функции дает основание считать, что именно изучение молекулярных механизмов на клеточном уровне может внести существенные коррективы в предполагаемые практические рекомендации, направленные на профилактику заболеваемости в широком смысле (25,8). Угнетение суммарной антиокислительной активности, активации ПОЛ и перераспределение отдельных классов фосфолипидов, были наиболее выражены у плодов и новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (11) и является причиной функциональных нарушений различных органов и систем (21,25). Суммарная мощность АОС тем ниже, чем больше сумма неблагоприятных факторов (14). Формирование приспособительных способностей организма определяются исходными характеристиками цитомембран (20,29). Между тем, у новорожденных от матерей больных пиелонефритом, особенно осложненных гестозами имеется

изначанальная (врожденная) неполноценность стабильность цитомембран, предрасполагающая к мембранопатологическим дизадаптационным состоянием в раннем неонатальном периоде, обусловленных длительной фетоплацентарной дисфункцией, некомпенсированной активацией ПОЛ и истощением антиоксидантных резервов, выражением которых может быть дизэмбриогенез почечных структур, являющийся для развития функциональной дисадаптации в раннем неонатальном периоде, микробно-воспалительных заболеваний и другой почечной патологии в постнеонатальном периоде жизни (23,16,14.). Возможно, этот же механизм лежит в основе того, что в некоторых экологически неблагоприятных регионах патология почек встречается в 6 раз выше по сравнению с другими регионами (13). Имеются отдельные попытки создания критериев прогнозирования постнатального развития начиная с периода новорожденности (11,6,38). Эти исследования нуждаются в дальнейшем развитии. Таким образом, хронический пиелонефрит у беременных, особенно осложненный нефропатиями в метаболическом аспекте представляет собой хронически текущую свободно радикальную патологию в системе «мать-плацента-плод-новорожденный» с соответствующими последствиями. Это положение подтверждается несколькими известными фактами:

Хронический пиелонефрит обуславливают длительную гипоксию с угнетением окислительно-восстановительных процессов и стимулирует ПОЛ с последующим истощением резервов антиоксидантов во всей функциональной системе «мать-плацента-плод».

Осложнение хронического пиелонефрита ОПГ-гестозом беременных усугубляет указанные явления тем в большей степени, чем более выражен гестоз. Нарушения энергетических и гидролитических процессов, способствуют задержке внутриутробного развития, преждевременным родам, рождению незрелых детей с явлениями полиорганной мембранопатии, чему соответствует обычно наблюдаемая у них частота и разнообразие

дизадаптационных синдромов в патологических состояний. В значительном потоке информации, посвященной вопросам лечения перинатальной гипоксии новорожденных, реанимации и интенсивной терапии при неотложных дизадаптационных состояниях преобладает неспецифический синдромный принцип подхода к проблеме без специального учета характера экстрагенитальной патологии у матери. Мембранные механизмы метаболической адаптации и особенности морфофункциональной адаптации почек у новорожденных от матерей больных пиелонефритом недостаточно представлены в литературе и нуждаются в комплексной оценке с разработкой мер корригирующих мероприятий. В целом следует отметить недостаточную изученность значения внутриутробной дизадаптации плода в развитии патологии неонатального и постнатального периода с учетом характера экстрагенитальной патологии у матери. В последние годы опубликованы ряд сообщений о целесообразности применения при дизадаптационных синдромах у новорожденных некоторых препаратов антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия (7,24,30,32). Представляют самостоятельный интерес сообщения об эффективности при ряде патологических состояний, относимых к мембранопатиям, применения димефосфона-синтетического аналога неорганических пирофосфатов. Не будучи антиоксидантным средством в прямом смысле слова, однако, димефосфон обладает сродством к мембранным фосфолипидам, повышает стабильность цитомембран, нормализующее действует на метаболизм липидов, улучшает кровообращения, почечные и легочные механизмы регуляции кислотно-основного равновесия, процессы ацидо-аммониогенеза в почках, усиливают реабсорбцию бикорбанатов в почечных канальцах, способствуют устранению метаболического ацидоза (21). Известно об эффективности его применения при острой пневмонии, тяжелых форм ОРВИ (34,36). Несомненный самостоятельный интерес представляет дальнейшее целенаправленное изучение эффективности методов корригирующей терапии у новорожденных с дизадаптационными синдромами, родившихся от матерей больных пиелонефритом.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Объем и методы исследования.

Клинические наблюдения проводились на базе родильного комплекса №1 г. Самарканда и областном центре при областной многопрофильной клинической детской больнице (гл. врач проф. М.К.Азизов). Под нашим наблюдением находились 136 новорожденных. Из них 22 доношенных новорожденных от матерей в возрасте от 20 до 30 лет, не страдающих какой либо хронической соматической патологией с физиологическим течением беременности и родов (контрольная группа). Остальные 114 новорожденных родились также в срок. От матерей того же возраста, страдающих хроническим пиелонефритом. Оценка изучаемых параметров проводилась в зависимости от наличия и степени тяжести ОПГ-гестоза беременности. Из 114 женщин основной группы лишь у 30 (26,31%) беременность протекала относительно благоприятно, без видимых признаков гестоза (1 группа). У остальных 84 матерей беременность протекала ОПГ-гестозом, в том числе у 17 женщин (20,2%) проявления ОПГ-гестоза наблюдались на протяжении всей беременности, у 27 женщин в первой, у остальных 40 во второй половине беременности. Догестационное лечение и подготовка к беременности из 114 наблюдаемых женщин проводились у 23 (20,2%). Все беременные находились под наблюдением соответствующих территориальных женских консультаций. С учетом существенного на метаболизм и функции различных органов и систем новорожденные с явлениями асфиксии в родах, симптомами поражения ЦНС, респираторного дистресс синдрома и внутриутробного инфицирования были объединены в особую группу (n=34). Общеклиническое обследование включало тщательный учёт данных анамнеза жизни и акушерского анамнеза, особенностей течения беременности, родов, предшествующих и сопутствующих заболеваний к беременности, родов предшествующих и сопутствующих заболеваний к беременности, общую оценку состояния заболеваний к беременности, общую оценку состояния

ребенка по шкале Апгар, неврологического статуса, динамику массы тела и других параметров, характеризующих ранний неонатальный период (21,15). Оценка изучаемых параметров было нацелена на выявление клинических и параклинических особенностей, особенностей становления основных функций почек у новорожденных, родившихся от матерей с ОПГ-гестозом, сочетанным с хроническим пиелонефритом. Для оценки состояния клубочковой фильтрации у наблюдаемых детей использовали общепринятый для этой цели метод расчета клиренса эндогенного креатинина по Van Slyk (30) с коррекцией на стандартную поверхность тела взрослого человека. Креатинин определяется по суммарному содержанию хромогенов, основанному на реакции ЯФФЕ. О состоянии канальцевых функций судили по показателям реабсорбционной. Осмо-ноно регулирующей и аммониацидотической функции почек. Относительная реабсорбция воды ($\%R_{H_2O}$) определялись как: $\%R_{H_2O} = (1 - (P_{cr} : U_{cr})) \times 100$, где P_{cr} - концентрация креатинина в крови, U_{cr} - концентрация креатинина в моче. Осмолярность крови и мочи определяли микрометодом на аппарате ОМК-1, Ц-01, на основе чего чего вычисляли концентрационный индекс: $U_{osm} : P_{osm}$. Клиренсы натрия (C_{Na}), калия (C_K), мочевой кислоты ($C_{МК}$), осмотически активных веществ (C_{osm}), вычислялись по тому же принципу, что и креатинина (20,21). Для полной характеристике реабсорбционной функции почек, вычисляли экскретируемые фракции мочевой кислоты, натрия, Калия ($EF_{МК}$, EF_{Na} , EF_K) по общей формуле: $EF_x = \{U_x \cdot V\} : \{C_{cr} \cdot P_x\}$, где EF_x - экскретируемая фракция исследуемого вещества в моче и крови, V - минутный диурез, C_{cr} - клиренс креатинина. Содержание натрия и калия определялось методом пламенной фотометрии, мочевую кислоту по Мюллеру-Зейферту, основанному на калориметрическом определении с фосфорно вольфрамовым реактивом Фолина (8). Экскреция с мочой аммиака определялось по методу микродиффузии Conway в модификации O'Malley, титруемые кислоты-титриметрическим методом в описании И.Тодорова (19). Нами структурно- функциональное состояние цитомембран, которым тесно

Г.Дж. Ишкатулова, Г.Н. Кудратова, Х.Р. Хайдарова

связаны все функции почек, оценивалось по фосфолипидному спектру мембран эритроцитов, который определяли методом ТСХ на силуфоле в системе хлороформ-метанол- вода (65:25:4) с последующим проявлением фракции опрыскиванием 2% раствором фосфорно молибденовой кислоты и нагреванием пластины до 100° в течении 10 минут. Идентификация фосфолипидов проводилась по цветным реакциям и стандартам. Определяли следующие фракции фосфолипидов: СФМ,ЛФХ, ФЭА,ФХ, ФС. Об интенсивности процессов ПОЛ судили по содержанию в мембранах эритроцитов МДА по методу И.Д.Стальной и соавт. Для определения использовали трижды отмытые в физиологическом растворе эритроциты. Общая фосфолипидная активность крови определялась по методу Х.Брокерхофф Р. Джонсен. Метод основывается на том, что оболочка эритроцитов содержит фосфолипазу А. Сущность метода заключается в гидролизе эндогенными фосфолипазами, преимущественно А₂ лецитина (ФХ). Накопление при этом в инкубационной среде лизолецитина вызывает токсический гемолиз эритроцитов. Фосфолипазную активность эритроцитов определяли в свежей крови. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистике с применением Т критерия Стьюдента . Примененный комплекс исследований позволил нам получить достоверную характеристику о метаболизме липидов, стабильности мембран эритроцитов и функционального состояния почек у исследуемого контингента новорожденных.

2.2. Клиническая характеристика обследованных новорожденных детей.

Под наблюдением находились 114 новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом. Контрольную группу составили 22 доношенных новорожденных от здоровых матерей с физиологическим течением беременности и родов. Диагноз пиелонефрита беременных женщин был подтвержден по результатам специальных исследований, включающие общий анализ мочи, исследование мочевого осадка, УЗИ органов мочеполовой системы.

бактериологического исследования мочи, а также по медицинским документациям, представлены из других лечебно-профилактических учреждений. По клинико-анемнестическим данным установлено из 114 женщин, включенных в основную группу 84 страдали (73,7%) хроническим пиелонефритом до настоящей беременности и давность заболевания составила более 10 лет у 18 (21,4%), 5-10 лет 37-(44,1%), 1-5 лет у 29-(34,5%) женщин. Из общего числа у 30-(26,3%) диагноз пиелонефрита впервые установлен во время данной беременности и оценён как обострение не установленного ранее хронического пиелонефрита. Из 84 женщин страдающих хроническим пиелонефритом у 37-44% отмечались обострения заболевания во время данной беременности: у 37 женщин на 20-24 неделе и у 20 женщин на 30-34 недели беременности. У 17 (14,9%) женщин в разные сроки беременности отмечались обострения основного заболевания. Из наблюдаемых в возрасте старше 30 лет было 12. (10,5%), 25-30 лет – 54(47,4%), 20-25 лет – 48(42,1%) женщин. Средний возраст составил $25,7 \pm 3,7$ лет. Из 114 наблюдаемых матерей кроме хронического пиелонефрита выявлены следующая патология: сердечно-сосудистая системы у 12 (10,6%), хроническая патология бронхо-легочной системы у 7 (9,1%), патология щитовидной железы у 36-(31,6%). Во время беременности перенесли ОРВИ 12-(1,5%), до беременности острый гепатит 34- (29,7%) наблюдаемых. Догестационное лечение и подготовка к предстоящей беременности имело место лишь у 23 –(20,2%) матерей. Обращает на себя внимание высокий процент женщин перенёсших гепатит – 29,7%, страдающих патологией щитовидной железы (31,6%), анемией (64,7%) и хронического тонзиллита (26,3%). У всех женщин основной группы течение беременности было осложнено ОПГ-гестозом, причем только первой или второй половине беременности был у 87 женщин 976,3%), у 17 (14,9%), гестозы различной степени выраженности отмечались на протяжении всей беременности. Беременности осложненные угрозой прерывания наблюдались у 17 (14,9%), анемия разной степени у 76 (66,7%) матерей. Первородящие составили 54 (47,4%), повторнородящие 60(52,6%). Преждевременное излитие вод

отмечалось у 6 (5,3%), затяжные роды у 14 (12,3%), быстрые и стремительные роды у 13 (11,4%), обвитие пуповины вокруг шеи у 27 (23,7%) слабость родовой деятельности у 7 (6,1%), кесарево сечение у 4 т(3,5%), пособие при тазовом предлежании у 16 (14,0%) рожениц. Из 84 беременных страдающих хроническим пиелонефритом у 17 установлен ОПГ-гестоз I степени, причем первые признаки проявлялись на 32-36 недели беременности, у 35 женщин гестоз II степени на 28-34 недели, у 32 женщин III степени проявлялись на 24-28 неделе беременности. Из общего числа наблюдаемых 72% женщин с гестозом эпизодически получали терапию, из них 30% лечились в стационаре, причем 15% беременных госпитализировались неоднократно. Средняя длительность гестоза при легкой степени составила 1-3 недели, при средней степени 4-7 недель, тяжелой степени более 8 недель. Все 114 новорожденных описываемой группы родились в сроки от 38 до 42 недель беременности, родившиеся в более ранние сроки в разработку не включались. Масса тела доношенных детей в среднем составила $3300 \pm 200,0$, рост $53 \pm 3,6$ см весо-ростовой коэффициент $63 \pm 3,0$. Среди новорожденных доношенных по сроку гестации задержка внутриутробного развития зарегистрирована у 34 (29,8%). Масса тела у них в среднем $2990 \pm 150,0$, рост $50 \pm 2,7$ см, весо-ростовой коэффициент $57 \pm 2,0$ (табл 1)

Адаптация новорожденных от матерей больных пиелонефритом в раннем неонатальном периоде имела ряд особенностей. Так, лишь у 30-(26,3%) новорожденных общее состояние можно было признать удовлетворительным (8-9 баллов по шкале Апгар), у 44 (38,6%), состояние было средней тяжести (6-7 баллов по шкале Апгар), а у 40 (35,1%) общее состояние было тяжелым (4-5 баллов по шкале Апгар). Синдром угнетения ЦНС отмечался у 26,3% (30 детей), возбуждения у 37 новорожденных (32,5%). Поражение ЦНС проявлялось снижением или отсутствием рефлексов врожденного автоматизма у 42 новорожденных (36,8%), тремором конечностей и подбородка у 54 (47,4%), акроцианозом у 43 (37,7%), цианозом носогубного треугольника у 77 (67,5%). У; новорожденных от матерей больных

пиелонефритом часто наблюдался отчетный синдром – у 71 из них 114(62.3%), причем 31 (43.4%) 1 степени, у 29 (40.1%) 2 степени, и у 9(12,7%) 3 степени по классификации Г.М.Савельевой, 1989г. У 30 из наблюдаемых новорожденных (26.3%) имели место признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, напротив у 68 (59,6%) наблюдалась адинамия, вялость, снижение мышечного тонуса.

Таблица №1

Распределение обследованных новорожденных (n=136)

№	Группа наблюдаемых новорожденных	Кол-во	Масса тела при рождении (г)		Оценка состояния новорожд-х по шкале Апгар(баллы)			
			3001-3500	2501-3000	3-4	4-5	6-7	8-9
I	Здоровые	22	20	2	-			22
II	Новорожденные от матерей от матерей больных пиелонефритом	30	24	6	-	8	11	11
III	Новорожденные от матерей больных пиелонефритом осложненным гестозом беременных	84	56	28	-	32	31	21
III.1	С дизадаптацией без системной локализации С	30	22	8	-	8	10	12
III.2	Симптомокомплексом гипоксически – травматических повреждений	54	34	20	-	24	24	6
	Всего	136	100	36	-	40	42	54

У 28 детей возникали признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта, выразившиеся в частых обильных срыгываниях, вздутие живота. Все 40 новорожденных в тяжелом состоянии нуждались в реанимации. Токсическая эритема зарегистрирована у

Г.Дж. Ишкабулова, Г.И. Кудратова, Х.Р. Хайдарова

48-(42.11%). Гнойный омфалит у 37 (32.5%) конъюнктивит у 43 (37,7%) новорожденных. В течении первых 6 суток у 30 новорожденных наблюдались симптомы инфекции мочевых путей, пиелонефрита и мочекишечного инфаркта почек (26.3%), что сопровождалось ухудшением общего состояния детей, появлением срыгивания, рвоты, уменьшением диуреза. Максимальная убыль массы тела в контрольной группе наблюдалась на 3-4 сутки и не превышала 5% ($168 \pm 17,2$), тогда как у новорожденных от матерей больных пиелонефритом у 4 из 114 (40%) это наблюдалось на 4-5 сутки и составила более $t(284,0 \pm 27,0)$, у 39 детей 12% ($429,1 \pm 35,0$). Восстановление первоначальной массы тела у 94 (82.5%) детей основной группы происходило медленно, к моменту выписки на педиатрический участок или перевода в другой стационар к 8-12 дню не восстанавливали массу тела, которую имели при рождении. У 54- (74,4%) детей отмечалось замедленное отторжение остатка (после 6-го дня жизни), заживление пупочной ранки. У 48 из них (42,1%) наблюдался гнойный омфалит, у 7 из которых в последующем развился пупочный сепсис. У 26(22,8%) из общего числа наблюдаемых отмечалась вторичная убыль массы тела, которая составила $17,3 \pm 3,1\%$ от массы тела ($594,0 \pm 230,0$) при рождении. Желтуха новорожденных у 42% детей в родильном доме зарегистрировано. В родильном зале удалось приложить к груди лишь 32 детей (28,1%). Лишь у 18 детей (15,8%) из 114 наблюдаемых новорожденных восстановительный период протекал без отклонений от нормы и выписаны на педиатрический участок в удовлетворительном состоянии. Остальные 96 детей (84,2%) в связи нарушением мозгового кровообращения гипоксическитравматического генеза, наличия признаков локализованной гнойной инфекции, а также с проявлениями дисадаптационного синдрома были переведены в отделение патологии новорожденных областной детской многопрофильной больницы и продолжали находится под нашим наблюдением. Таким образом, следует отметить, что частота дисадаптационных синдромов, как это видно из выше изложенного, у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом

резко возрастает при наложении ОПГ-гестоза. Так, в 2-2,5 раза учащаются нарушения мозгового кровообращения, внутричерепные родовые травмы, лихорадка, гнойный конъюнктивит, пневмопатии; в 3-4 раза асфиксия, дисфункция кишечника, мочекишный инфаркт почек. Еще больше, в 5-7 раз возрастают отечный синдром, синдром задержки внутриутробного развития плода. При этом нуждаемость в лечении в специализированных стационарах и реабилитации увеличивалась в 6,7 раз. Более высокий процент госпитализации этих новорожденных в специализированные стационары связан с целенаправленным их отбором. Таким образом, по данным клинико-анамнестических данных у матерей и результатом клинического обследования новорожденных выделены две основные группы новорожденных от матерей больных пиелонефритом. Первая группа - новорожденные от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом с относительно благоприятным течением беременности и без наложения ОПГ-гестоза. Вторая группа - новорожденные от матерей, больных пиелонефритом с осложнением ОПГ-гестозом. Дисадаптация в раннем неонатальном периоде отмечалась практически у всех новорожденных от матерей страдающих пиелонефритом, особенно осложненным гестозом. Однако, у 30 новорожденных не наблюдались отчетливые признаки патологии со стороны конкретных органов и систем, тогда как у остальных 54 детей (60,4%) имелись признаки синдрома дыхательных расстройств, поражения центральной нервной системы различной степени выраженности. Данная ситуация требовала дифференцированной оценки состояния метаболизма липидов и дисфункции почек у наблюдаемых новорожденных. При клинической оценке состояния мочевой системы на 2-3 сутки у 34 (40,2%) детей выявлены те или иные отклонения в общих анализах мочи: значительная салурия у 10 ($r=12,7\%$), протенурия у 15 (18%), лейкоцитурия у 17 (20%), гематурия у 3 (3%). При повторном исследовании патологии в осадке мочи не обнаружено. Дети с грубыми анатомическими дефектами почек по результатам ультразвукового исследования в основную группу не включались.

Глава 3. Гомеостатическая функция почек у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.

3.1. Гомеостатическая функция почек у здоровых новорожденных.

Для изучения функций почек у новорожденных наряду с клиническими наблюдениями проводился сбор мочи на 2, 5, 7-ые сутки жизни с помощью специальных приспособлений для девочек и мальчиков. В данную группу были включены 22 доношенных новорожденных от здоровых матерей с физиологическим течением беременности и родов. Течение раннего адаптационного периода не имело отклонений. Все дети приложены к груди матери в родильном зале, кормление в последующем свободное. Питьевой режим назначали исходя из существующих рекомендаций из следующего расчета: в первые сутки 20мл/кг, на 3-й сутки 60мл/кг, 5-й сутки 110 мл/кг, 7-й сутки 160 мл/кг массы тела. Водовыделительная функция почек оценивалась по количеству суточной мочи, клиренсу эндогенного креатинина с пересчетом на стандартную поверхность тела взрослого человека (1.73м^2) по нормограмме, предложенной Граффордом, Терри и Рурку. На основе установленного объема суточной мочи определялся минутный диурез и проводилось вычисление других показателей, характеризующих парциальные функции почек. Количество суточной мочи на 2-е сутки жизни составило 37.6 ± 3.2 мл (10.7 ± 0.62 мл/кг.сут) и на 5-е сутки увеличилось в 3 раза (14.7 ± 5.2 мл или 32.8 ± 1.2 мл/кг.сут., $P < 0.001$), а на 7-е сутки составила 134.7 ± 65.9 мл (38.5 ± 2.6 мл/кг.сут., $P < 0.05$). Уровень креатинина крови в изучаемой период жизни ребенка изменился отчетливо от 0.054 ± 0.006 ммоль/л до 0.041 ± 0.007 ммоль/л ($P < 0.05$), что видимо, связано с особенностями адаптивных изменений азотистого обмена. Полученные результаты использованы в качестве исходных при оценке функции почек новорожденных основной группы. Показатели выделительной функции почек (уровень диурез, клиренс креатинина и мочевины) в

период раннего неонатального периода закономерно нарастают. Количество суточной мочи на 2-е сутки жизни составило $37 \pm 3,2$ ($10,7 \pm 0,62$ мл/кг.сут., $P < 0,05$), и на 5-е сутки увеличилась в 3 раза ($114,7 \pm 5,2$ и $32,8 \pm 1,2$ мл/кг.сут., $P < 0,001$), а на 7-е сутки составила $134,7 \pm 65,9$ мл ($38,48 \pm 2,5$ мл/кг.сут., $P < 0,05$). Уровень креатинина крови в изучаемый период жизни ребенка изменился отчетливо от $0,054 \pm 0,06$ ммоль/л до $0,041 \pm 0,07$ ммоль/л ($P < 0,05$), что видимо связано с особенностями адаптивных изменений азотистого обмена.

Наблюдалась отчетливая динамика в показателях ионно-осмотического состава крови и мочи новорожденных, регулируемых почкам. (табл №2)

Таблица №2

Показатели ионно-осмотического состава крови и мочи у здоровых новорожденных

Показатели (ммоль/л)	Дни жизни				
	2	5	P_1	7	P_2
Кровь:					
Натрий	$146 \pm 1,14$	$151,4 \pm 1,71$	$< 0,05$	$143,4 \pm 3,2$	$< 0,05$
Калий	$4,12 \pm 0,09$	$3,91 \pm 0,12$	$> 0,05$	$4,02 \pm 0,17$	$> 0,05$
Мочевая кислота	$0,221 \pm 0,06$	$0,168 \pm 0,04$	$> 0,05$	$0,08 \pm 0,02$	$< 0,05$
Осмолярность	$280,4 \pm 3,7$	$275,8 \pm 4,2$	$> 0,05$	$295,8 \pm 3,2$	$< 0,01$
Моча:					
Натрий	$24,7 \pm 0,38$	$10,2 \pm 0,19$	$< 0,001$	$16,4 \pm 0,47$	$< 0,001$
Калий	$17,58 \pm 0,74$	$9,14 \pm 0,41$	$< 0,001$	$7,34 \pm 0,34$	$< 0,05$
Мочевая кислота	$4,81 \pm 0,26$	$2,91 \pm 0,34$	$< 0,001$	$1,69 \pm 0,27$	$< 0,05$
Осмолярность-	$296,4 \pm 5,7$	$319,2 \pm 7,2$	$< 0,05$	$317,7 \pm 5,2$	$> 0,05$

Примечание: P_1 достоверность различий со 2-м днем жизни, P_2 -достоверность различий с 5-м днем жизни.

Как видно из таблицы, содержание натрия и калия в плазме крови в раннем неонатальном периоде изменяется неоднотипно-натрия на 5-е сутки несколько повышен, на 7-е сутки снижается до исходного уровня, в то время как калий на 5-е сутки заметно снижен

и к концу первой недели приближается к исходному уровню. Концентрация натрия и калия в моче на 5-е сутки отчетливо снижается, что по видимому, объясняется особенностью функционирования канальцев почек, направленной на сохранение относительного постоянства осмолярности крови. За этот период осмолярность мочи достоверно повышается.

О состоянии канальцевых функций почек мы судили по уровню относительной реабсорбции воды, уровню экскреции аммиака, титруемых кислот, индексу осмотического концентрирования, экскретируемой фракции и тубулярной реабсорбции исследуемых веществ.

Следовательно, у здоровых новорожденных к концу раннего неонатального периода функциональная способность почек достигает уровня, необходимого для поддержания гидро-ионного, азотистого и кислотно-основного гомеостаза. Отмеченные особенности показателей парциальных функций почек, очевидно, отражают степень зрелости функциональной системы и динамику метаболической адаптации в раннем неонатальном периоде. Полученные результаты нами были использованы в качестве нормативов.

3.2. Гомеостатическая функция у новорожденных от матерей больных пиелонефритом.

Оценка адаптивных изменений парциальных функций почек у новорожденных, родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом проводилась на основе исследований 64 детей на 2,5, и 7 сутки жизни. Из них 22 ребенка родились от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом, страдающих хроническим пиелонефритом, которым проводилась догестационная реабилитация и во время беременности не отмечалось обострения хронического пиелонефрита, не зарегистрированы признаки ОПГ-гестоза. У 16 женщин наблюдалось однократное обострение хронического пиелонефрита в первом триместре беременности, имелись проявления раннего и позднего токсикоза беременности легкой

степени . У остальных 26 женщин отмечалось двух-трехкратное обострение хронического пиелонефрита в 20-36 недельные сроки беременности с появлением протеинурии, лейкоцитурии, бактериурии. Признаки нефропатии проявлялись с 28-34 недель беременности в виде отечности , избыточной прибавки массы тела. Анализ гомеостатической функции почек у исследуемых новорожденных проводился по результатам наряду с антропометрическими исследованиями, измерения суточного диуреза на 2,5 и 7-е сутки жизни ребенка, одномоментного исследования содержания в собранной моче и в венозной крови, взятой в день сбора мочи креатинина, мочевины, мочевой кислоты, натрия, калия, осмолярности, уровня экскреции аммиака, тиреомых кислот с последующим вычислением соответствующих показателей, что позволило получить ценную, на наш взгляд, информацию для сравнительного анализа.

Таблица №3

Выделительная функция почек у наблюдаемых новорожденных на 2-е сутки жизни

Группы	Показатели	Статистические показатели	Здоровые (n=22)	От матерей больных пиелонефритом		
				Без гестоза (n=17)	ОПГ – гестозом I степени (n=17)	ОПГ – гестозом II и III степени (n=30)
Диурез, мл/сут	M		37,6	35,6	28,4	20,4
	±m		3,2	3,12	2,4	1,9
	P			>0,05	<0,05	<0,05
Мл/кг/сут	M		10,6	10,2	8,88	6,8
	±m		1,2	1,4	1,2	1,4
	P			>0,05	<0,05	>0,05
Креатинин крови (моль/л)	M		0,054	0,130	0,159	0,162
	±m		0,006	0,006	0,04	0,006
	P			<0,005	<0,001	>0,05
Креатинин мочи (моль/л)	M		4,87	5,30	7,76	8,19
	±m		0,07	0,82	0,71	1,07
	P			>0,05	<0,05	>0,05
Клиренс креатинина (мл/мин, 1,73м ²)	M		12,98	10,2	10,9	8,4
	±m		1,24	0,08	0,76	0,74
	P			=0,05	>0,05	<0,05

У новорожденных всех групп наблюдалось отчетливое нарастание выделительной функции почек. Так, на 5е сутки жизни у новорожденных от матерей страдающих хроническим пиелонефритом без осложнения гестозом по сравнению со вторым днем суточный диурез увеличился в 2, 7, на 7 сутки в 3,1 раз, т.е. у новорожденных от больных матерей отмечалось отставание в нарастании диуреза, особенно в первые 3 дня жизни. Наслоенные гестоза у матери, страдающей хроническим пиелонефритом отчетливо замедляло установление клубочковой фильтрации. Так, у новорожденных от матерей, с гестозом 1 и 2-3 степени диурез 5 сутки увеличился соответственно в 2,2 и 2,0 раза, а на 7-й день 3,6 и 4,2 раза, однако при 1 степени на 5-е сутки от таковых у здоровых детей отставал на 46%, на 7е сутки на 24%, а при 2-3 степени гестоза это отставание составляло соответственно 66 и 36%. Сниженный уровень диуреза- низкий клиренс креатинина, при отчетливо высоком содержании в крови креатинина, мочевины и мочевой кислоты свидетельствует о том, что созревание функции почек находится в прямой зависимости от условий внутриутробного их развития- чем больше факторов риска, тем более выражено запаздывание становления почечных функций. Так, содержание креатинина и мочевины в крови и мочи на 5 день жизни оставались высокими по сравнению со здоровыми: креатинин крови у новорожденных от матерей больных пиелонефритом без гестоза составил $0,108 \pm 0,06$, при наличии у матери ОПГ-гестоза 1 степени – $0,126 \pm 0,05$, а при наличии гестоза 2 и 3 степени $0,134 \pm 0,07$ ммоль/л с нормализацией лишь на седьмые сутки. Аналогичная была динамика уровня мочевины. Низкий ко 2-му дню по сравнению со здоровыми новорожденными клиренс эндогенного креатинина у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом, особенно осложненных гестоза 2 и 3 степени отчетливо отстает к 5-му и 7 дню. У новорожденных от матерей больных пиелонефритом в противоположность здоровым, наблюдалась тенденция к нарастанию в крови мочевины на вторые сутки и снижению на 7 сутки. Данная тенденция особенно отчетливо при сравнении со здоровыми

новорожденными в группе детей, родившихся от больных пиелонефритом с наложенным гестозом. Индивидуальный анализ уровня креатинина и мочевины в крови наблюдаемых детей показал, что в отдельных случаях у новорожденных от матерей с гестозом средней и тяжелой степени, уровень креатинина повышался до 12,2 ммоль/л, мочевина до $11,6 \pm 4$ ммоль/л. На 7 день жизни её уровень в крови не отличается существенно от здоровых. В тоже время, у новорожденных от матерей с гестозом 2 и 3 степени при отсутствии резкого нарастания клиренса мочевины, её мочевая экскреция заметно повышена, что возможно имеет канальцевое происхождение.

Таблица №4

Динамика показателей выделительной функции почек у новорожденных в раннем неонатальном периоде ($M \pm m$)

Показатели	Дни жизни	Статические показатели	Новорожденные от матерей, больных пиелонефритом		
			Без гестоза	ОПГ-гестоз 1 ст.	ОПГ-гестоз 2-3 степени
Диурез (мл/сут)	5	$M \pm m$ P	$96,4 \pm 3,7$ <0.05	$62,2 \pm 3,7$ <0.05	$40,3 \pm 2,7$ <0.01
	7	$M \pm M$ P	$112,0 \pm 5,1$ <0.05	$102,9 \pm 7,6$ <0.05	$86,9 \pm 3,5$ <0.01
Креатинин крови (моль/л)	5	$M \pm m$	$0,108 \pm 0,006$	$0,126 \pm 0,005$	$0,134 \pm 0,007$
	7	$M \pm m$	$0,054 \pm 0,004$	$0,06 \pm 0,006$	$0,064 \pm 0,006$
Креатинин мочи (моль/л)	5	$M \pm m$	$4,89 \pm 0,9$	$4,64 \pm 0,05$	$6,4 \pm 0,07$
	7	$M \pm m$	$4,06 \pm 0,08$	$2,91 \pm 0,07$	$5,7 \pm 0,12$
Клиренс креатинина мл/мин	5	$M \pm m$ P	$11,1 \pm 1,2$ <0.001	$9,5 \pm 0,96$ >0.05	$8,02 \pm 1,04$ >0.05
	7	$M \pm m$ P	$27,0 \pm 2,1$ <0.001	$20,9 \pm 2,1$ <0.05	$32,6 \pm 2,8$ <0.01
Клиренс мочевины (мл/мин)	5	$M \pm m$ P	$0,264 \pm 0,07$ <0.05	$0,255 \pm 0,07$ >0.05	$0,163 \pm 0,008$ >0.05
	7	$M \pm m$ P	$0,393 \pm 0,06$ <0.05	$0,487 \pm 0,11$ <0.05	$0,431 \pm 0,12$ >0.05

Также, содержание натрия в плазме крови по сравнению со здоровыми новорожденными при гестозах снижено параллельно степени выраженности ($135,4 \pm 1,2$ при 1 и 2 и 3 степени, при норме $146,7 \pm 7,2$) и имеет тенденцию к снижению к 5му дню жизни. Содержание калия отчетливо выше (соответственно $5,96 \pm 0,27$ и $6,24 \pm 0,43$ ммоль/л при норме $4,12 \pm 0,09$) и тоже имеет тенденцию к снижению в последующие сутки жизни. Однако, даже на 7й день жизни уровень натрия по сравнению со здоровыми оказалось относительно ниже ($138,2 \pm 3,4$, при норме $143,4 \pm 7,2$), а калия несколько высоким ($4,07 \pm 0,17$ и $5,14 \pm 0,22$ при норме $4,02 \pm 0,17$ ммоль/л). Гипонатриемия и относительная гиперкалиемия у новорожденных от матерей больных пиелонефритом без осложнений гестозами сопровождалась более высокой их концентрацией в моче с нормализацией к снижению к концу раннего неонатального периода: натрия с $29,0 \pm 0,06$ до $18,4 \pm 1,4$, калия с $24,2 \pm 1,76$ до $16,7 \pm 0,94$ ммоль/л. Аналогичная закономерность сохраняется при пересчете показателя на суточную экскрецию: натрия на 2-е сутки $1,05 \pm 0,07$, на 7-е сутки $0,94 \pm 0,07$ ммоль/сутки, калия, напротив, увеличение с $0,86 \pm 0,03$ до $1,87 \pm 0,06$ ммоль/сутки.

Так, осмолярность мочи в группе новорожденных от матерей без гестоза ($327,4 \pm 6,9$ мосм/л) выше на 7%, 1 степени гестоза на 7,8%, 2 и 3 степени на 19,6% чем в контрольной группе.

Глава 4. Динамика липидного спектра крови, фосфолипидов эритроцитарных мембран и показатели перекисного окисления липидов у новорожденных в норме и при наличии хронического пиелонефрита у матери.

С целью изучения исходных данных о состоянии липидного обмена, стабильности клеточных мембран и перекисного окисления липидов нами были обследованы 22 здоровых новорожденных ребенка от здоровых матерей, на первые и на пятые сутки жизни. (табл.5). Как показал анализ липидного спектра у здоровых новорожденных отмечалось повышение некоторых липидных фракций к 5-му дню жизни. Так, уровень общих липидов(ОЛ) при рождении был равен $3,17 \pm 0,33$ г/л, а 5-му дню жизни – $4,76 \pm 0,5$ г/л.

Отмечена тенденция к повышению содержания ФЛ, МДГ. Однако концентрация холестерина имела достоверные отличия и составила у новорожденных в первые сутки $15,76 \pm 1,13\%$, а на 5-е сутки $18,21 \pm 1,03\%$. Содержание ТГ при рождении составило $11,56 \pm 1,45\%$, достоверно повышаясь к пятому дню жизни до $17,61 \pm 1,06\%$. Нарастание концентраций ОЛ, ФЛ, ТГ, ХС, снижение ЭХС у здоровых новорожденных к концу раннего неонатального периода, видимо связано с адаптацией ребенка к внеутробной жизни, направленной на энергетическое обеспечение его повышенных потребностей. Интенсивное увеличение ФЛ можно объяснить тем, что в процессе биосинтеза ФЛ интенсивно включаются все органы ретикулоэндотелиальной системы, синтезирующие фосфолипиды. Исследование и фосфолипидного спектра мембран эритроцитов у здоровых новорожденных показало нарастание фракции лизофосфатидилхолина (ЛФХ), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) к концу раннего неонатального периода. Уровень ЛФХ увеличивался на 81,6% и составил $13,73 \pm 1,08\%$ против $7,56 \pm 1,11\%$ при рождении. Концентрация СФМ возросла на 28% и была равна $26,10 \pm 1,22\%$ на пятый день жизни. Отмечалось выраженное повышение ФЭА до $32,11 \pm 1,03\%$ к пятому дню по сравнению с первыми сутками- $24,82 \pm 1,11\%$.

Показатели липидного обмена и спектра фосфолипидов эритроцитарных мембран у здоровых новорожденных (M±m)

Показатели	Новорожденные n=22		
	1 сутки жизни	5 сутки жизни	P
ОЛ, г/л	3.17±0.33	4.76±0.50	<0.05
ФЛ, %	10.31±0.88	14.87±1.12	<0.05
МДГ, %	7.08±1.32	7.91±1.54	>0.05
ХС, %	15.76±1.13	18.21±1.03	<0.05
НЭЖК, %	7.91±1.29	8.77±1.28	>0.05
ТГ, %	11.56±1.45	17.61±1.06	<0.05
ЭХС, %	40.1±1.10	37.38±1.09	<0.05
ЛФХ, %	7.56±0.31	13.73±1.08	<0.05 < 0.05
СФМ, %	20.26± 1.13	26.10 ± 1.22	<0.05 < 0.05
ФХ, %	38.95± 1.31	31.21 ± 1.81	<0.05
ФЭА, %	24.82 ± 1,11	32.11 ± 1,03	
МДА, нмоль/мг липидов	4.18± 0.24	3.12 × 0.27	

Примечание: P- достоверность различий между показателями здоровых новорожденных на 1 и на 5 сутки.

Концентрация МДА при рождении составила 4,18±0,24 нмоль/мг липидов достоверно понижаясь к концу раннего неонатального периода. Выявленные изменения можно объяснить активным участием липидов в метаболической адаптации новорожденного ребенка. Отмеченные особенности фосфолипидного спектра мембран эритроцитов отражают структурные основы обеспечения функционально-приспособительных реакций организма и носят адаптивный характер. Результаты исследований липидного спектра крови, фосфолипидов эритроцитарных мембран и показателей ПОЛ у здоровых новорожденных от здоровых матерей при нормальном течении беременности и родов были приняты нами за норму и использовались в качестве контроля. Анализ липидного спектра сыворотки крови у 15 новорожденных детей от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом (табл.№6) показал, что

уровень холестерина был достоверно как в первый, так и на 5-й день жизни. Фракция триглицеридов повышалась у новорожденных от матерей больных пиелонефритом по сравнению со здоровыми, эта же закономерность сохранилась и на 5 сутки после рождения. Отмечается повышение фракции эфиров холестерина по сравнению с нормой. К концу раннего неонатального периода содержание этой фракции у новорожденных данной группы было равно $43.98 \pm 981.48\%$, при уровне у здоровых $37.38 \pm 1.09\%$. В тоже время отмечалась тенденция к снижению НЭЖК до $6.22 \pm 1.12\%$ в первый день и до $7.61 \pm 1.15\%$ к пятому дню после рождения, при уровне у здоровых 7.91 ± 1.29 и $8.77 \pm 1.28\%$ соответственно. Коэффициент НЭЖК/ТГ у новорожденных контрольной группы был значительно выше, чем у данной группы и составил 0,684 против 0,396. Таким образом, изменения липидного спектра у новорожденных от матерей больных пиелонефритом характеризуется выраженными в сторону повышения фракции холестерина, триглицеридов, эфиров холестерина, триглицеридов, эфиров холестерина и нарушением соотношения липидных фракций.

На 5 сутки жизни показателей фракций ЛФХ, ФХ, СФМ, ФЭА у группы новорожденных от матерей пиелонефритом приближались к уровню у здоровых. Концентрация МДА в группе новорожденных от матерей, больных пиелонефритом в первые сутки рождения составила 7.38 ± 0.48 нмоль/мг липидов, но оставалась на достаточно высоком уровне и на 5 сутки после рождения 5.94 ± 0.36 нмоль/мг липидов, достоверно отличаясь от уровня здоровых новорожденных даже при отсутствии клинически выраженного синдрома дисадаптации. У новорожденных с клинически отчетливыми дисадаптационными синдромами (асфиксия, внутричерепная родовая травма, пневмопатия) наиболее высокий уровень МДА при рождении (8.32 ± 0.29 нмоль/мг липидов) и медленно нормализовалось на 5-ые сутки составляет 6.56 ± 0.32 нмоль/мг липидов, что в 2 раза выше чем в норме.

Показатели липидного обмена и спектра фосфолипидов эритроцитарных мембран у новорожденных от матерей с пиелонефритом. (M±m).

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Новорожденные от матерей с пиелонефритом (n=22)	
		1-сутки жизни	5-сутки жизни
ОЛГ,г/л	3.17±0.33 4.76±0.5	2.96±0.61 P<0,05	4.52±0.51 P ₁ >0,05
ФЛ, %	10.31±1.88 14.87±1.12	9.32±1.94 P<0,05	7.93±1.15 P ₁ <0,05
МДГ, %	7.08±1.32 7.91±1.54	4.68±1.65 P<0,05	6.91±1.13 P ₁ >0,05
СХС, %	15.76±1.13 18.21±1.03	18.96±0.86 P<0,05	21.28±0.63 P ₁ <0,05
НЭЖК, %	7.91±1.29 8.77±1.28	6.22±1.12 P<0,05	7.61±1.15 P ₁ >0,05
ТГ, %	11.56±1.45 17.61±0.36	16.34±1.51 P<0,01	19.21±0.68 P ₁ <0,05
ЭХС, %	40.35±1.10 37.38±1.09	45.44±1.06 P<0,05	43.98±1.48 P ₁ >0,05
ЛФХ, %	7.56±0.31 13.73±1.08	11.50±0.83 P<0,05	16.21±1.03 P ₁ <0,05
СФМ, %	20.26±1.13 26.10±1.22	23.41±1.03 P<0,05	28.14±1.19 P ₁ <0,05
ФХ, %	38.95±1.31 31.21±1.81	29.12±1.03 P>0,05	32.22±1.13 P ₁ >0,05
ФЛЛ, %	24.82±1.11 32.11±1.03	30.68±1.14 P<0,05	30.12±1.18 P ₁ >0,05

Примечание: P - достоверность различий между показателями контрольной группы и группой новорожденных от матерей с пиелонефритом на 1 день; P₁ - на 5 день жизни; в числителе показатели у здоровых новорожденных на 1-й день; в знаменателе на 5-й день жизни.

Таким образом, при рождении у новорожденных данной группы на фоне сниженной фракции ФХ отмечается накопление цитотоксической фракции ЛФХ, СФМ, т.е. отмечается тенденция к нарушению соотношения фосфолипидных фракций. Возрастание фракции ФЭА, локализующиеся в глубоких слоях биомембраны, видимо, влияет на степень мембранной проницаемости и может вызвать метаболические изменения в клетке у новорожденных от матерей с пиелонефритом, что сопровождается повышением продуктов ПОЛ. Выявленные изменения липидного обмена, фосфолипидного спектра мембран эритроцитов и нарушение перекисного окисления липидов, отражающие структурно-функциональное состояние цитомембран, видимо, являются результатом внутриутробных нарушений, происходящих в организме плода на фоне хронической гипоксии, связанной с экстремитальной патологией матери - пиелонефритом. Исследование пуповинной крови у новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненными ОПГ-гестозом I ст. показало, что у данной группы детей отмечается в первый день жизни снижение ОЛ на 23,9%, фракции фосфолипидов на 11,4%, МДГ- на 36,2%, против уровня у здоровых новорожденных. (табл №7). Содержание СХС повышалось до $18,11 \pm 1,08\%$, в то время как у здоровых новорожденных этот показатель был равен $15,76 \pm 1,13\%$. Концентрация НЭЖК значительно снижалась по сравнению со здоровыми ($3,67 \pm 1,63\%$ и $7,9 \pm 1,29\%$). Низкое содержание фракции НЭЖК у новорожденных исследуемой группы, видимо, объясняется использованием ее для синтеза триглицеридов, т.к. у этой группы новорожденных наблюдалось повышение триглицеридов на 51,6% по сравнению со здоровым. Фракция ЭХС повышалась в группе новорожденных от матерей пиелонефритом осложненным гестозом I ст. до $45,70 \pm 1,02\%$ при показателе у здоровых $40,35 \pm 1,10\%$. Коэффициент НЭЖК/ТГ у новорожденных данной группы снизился до 0,21ё по сравнению с контролем (0,65) и группой новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась пиелонефритом.

Показатели липидного обмена у новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненным ОПГ-гестозом легкой степени (M±m).

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Группы Новорожденные от матерей с пиелонефритом осложненным ОПГ-гестозом I степени (n=17)	
		1 сутки жизни	5 сутки жизни
ОЛ, г/л	3,17±0,0033 4,76±0,50	2,41±0,54 P<0,05	5,31±0,52 P ₁ < 0,05, P ₂ <0.05
ФЛ, %	10,31±1,88 14,87±1,12	9,14±1,15 P>0,05	8,15± 1,14 P ₁ >0,01, P ₂ >0.05
МДГ, %	7,08±1,32 7,91±1,54	4,52±1,18 P<0,05	6,19±1,15 P ₁ >0,05, P ₂ >0.05
СХС, %	15,76±1,13 18,21±1,03	18,7±1,08 P<0,05	23,25±1,18 P ₁ < 0,05, P ₂ <
НЭЖК, %	7,91±1,29 8,77±1,28	3,67±1,63 P<0,01	6,92± 1,15 P ₁ < 0,05, P ₂ <
ТГ, %	11,56±1,45 17,61±1,06	17,61±1,20 P<0,01	16,90±1,19 P ₁ < 0,05, P ₂ <
ЭХС, %	40,35±1,1 37,38±1,09	45,70± 1,02 P<0,05	44,11±1,12 P ₁ >0,05, P ₂ <

Примечание: в числителе- показатели здоровых новорожденных на 1-е сутки, в знаменателе –на 5-е сутки после рождения; P- достоверность различий между новорожденными от матерей с пиелонефритом, осложненным нефропатией и контрольной группой в 1 день; P₁ -5 день после рождения; P₂ – достоверность различий у новорожденных основной группы на 1 и 5 сутки жизни.

При исследовании липидного спектра на 5 сутки после рождения отмечано, что фракция ФЛ снизилась по сравнению со

здоровыми. Содержание СХС повысилась по сравнению у здоровых. Оставалось сниженной на 21% фракция НЭЖК у данной группы новорожденных. Уровень ТГ не имел достоверных отличий к пятому дню после рождения от группы здоровых новорожденных. Таким образом, при рождении у новорожденных данной группы отмечено высокие показатели фракции ЛФХ на фоне сниженной фракции ФХ, который является эндогенным антиоксидантом, т.е. выявлена структурно-функциональная перестройка цитомембран. Содержание МДА у новорожденных исследуемой группы в первые сутки было повышено на 50,2%, на 5 сутки на 33,2% против контроля. Изменениям показателей ПОЛ соответствовали закономерное нарастание активности фосфолипаз. Так, общая фосфолипазная активность крови у новорожденных от матерей больных пиелонефритом без гестоза равнялась $16,3 \pm 0,69\%$ гемолиза, при наличии 2 и 3 степени ОПГ-гестоза $20,4 \pm 1,37$, а здоровых детей $13,9 \pm 0,86\%$ гемолиз. Таким образом, воздействие инфекционных, токсических факторов сопровождается повышением активности фосфолипаз, стимуляцией ПОЛ и накоплением в крови новорожденных детей цитотоксичной фракции ЛФХ, снижением эндогенного биоантиоксиданта ФХ, повышением продуктов ПОЛ (МДА), оказывающих цитотоксическое действие на клеточные мембраны. В результате изменения структурно-функциональных свойств клеток нарушается их функция, что приводит к усугублению гипоксии и гипоксемии.

Содержание МДА в мембранах эритроцитов у новорожденных исследуемой группы при рождении было значительно выше по сравнению с новорожденными от матерей с ОПГ-гестозом 1 степени и с контролем ($9,34 \pm 0,21$ нмоль/мг липидов, $8,32 \pm 0,34$ и $4,18 \pm 0,24$ нмоль/мг липидов соответственно.) Концентрация МДА оставалась высокой и к 5 суткам жизни составила $5,16 \pm 0,42$ нмоль/мг липидов по сравнению с новорожденными второй группы ($5,56 \pm 0,23$ нмоль/мг липидов) и со здоровыми детьми ($3,12 \pm 0,29$ нмоль/мг липидов). Его уровень был самым высоким в первый день жизни в изучаемой

группе и был равен $9,34 \pm 0,21$ нмоль/мг липидов против $8,32 \pm 0,34$ нмоль/мг липидов во второй группе и $4,18 \pm 0,24$ нмоль/мг липидов в контрольной.

Таблица №8

Показатели липидного обмена, спектра фосфолипидов эритроцитарных мембран и продуктов ПОЛ у новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненным гестозом 2 и 3 степени (M±m)

Группы	Контрольная группа (n=22)	Новорожденные от матерей с пиелонефритом осложненным ОПГ-гестозом 2 и 3 степени (n=16)	
		1 сутки жизни	5 сутки жизни
ОЛ, г/л	$3,17 \pm 0,33$	$3,1 \pm 0,72$	$4,23 \pm 0,46$
	$4,76 \pm 0,50$	$P > 0,05$	$P_1 < 0,05$
ФЛ, %	$10,31 \pm 0,88$	$8,76 \pm 0,59$	$5,31 \pm 0,97$
	$14,87 \pm 1,12$	$P_0 < 0,05$	$P_1 < 0,01$
МДГ, %	$7,08 \pm 1,32$	$6,35 \pm 0,62$	$5,11 \pm 0,68$
	$7,91 \pm 1,54$	$P > 0,05$	$P_1 > 0,05$
СХС, %	$15,76 \pm 1,13$	$20,45 \pm 0,89$	$24,58 \pm 0,81$
	$18,21 \pm 1,03$	$P < 0,05$	$P_1 < 0,01$
НЭЖК, %	$7,91 \pm 1,29$	$3,32 \pm 0,42$	$5,32 \pm 0,48$
	$8,77 \pm 1,28$	$P < 0,01$	$P_1 < 0,01$
ТГ, %	$11,56 \pm 1,45$	$17,37 \pm 0,92$	$19,51 \pm 0,71$
	$17,61 \pm 1,06$	$P < 0,01$	$P_1 > 0,05$
ЭХС, %	$40,35 \pm 1,10$	$44,91 \pm 0,73$	$43,89 \pm 1,09$
	$37,38 \pm 1,09$	$P < 0,05$	$P_1 < 0,01$
ЛФХ, %	$7,56 \pm 0,31$	$18,31 \pm 0,64$	$17,82 \pm 0,97$
	$13,73 \pm 1,08$	$P < 0,001$	$P_1 < 0,05$
СФМ, %	$20,26 \pm 1,13$	$32,37 \pm 0,38$	$24,17 \pm 0,88$
	$26,10 \pm 1,22$	$P < 0,001$	$P_1 > 0,05$
ФХ, %	$38,95 \pm 1,31$	$22,14 \pm 0,61$	$27,87 \pm 1,15$
	$31,21 \pm 1,81$	$P < 0,01$	$P_1 < 0,05$

Примечание: в числителе- показатели здоровых новорожденных на 1 сутки, в знаменателе- на 5 сутки после рождения; P- достоверность различий между показателями новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненным гестозом 2 и 3 степени и контрольной группой в 1 день, P₁-5 день после рождения.

Сопоставление фосфолипидного спектра мембран эритроцитов исследуемой, контрольной и группы новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненным нефропатией 1 степени показали, что в 3-й группе новорожденных ещё более возросла фракция ЛФХ. Причем эта фракция оставалась на высоком уровне и на 5 сутки после рождения. Уровень СФМ в наблюдаемой группе новорожденных составил $32,37 \pm 0,38\%$, а у здоровых - $20,26 \pm 1,13\%$, ФЭА $31,61 \pm 0,52\%$ и $24,82 \pm 1,11\%$. Фракция ФХ значительно снижалась как при рождении. Таким образом, у новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненным ОПГ-гестозом 2 и 3 степени отмечены глубокие изменения в липидном обмене, характеризующиеся повышением СХС, ЭХС, ТГ, снижением ФЛ, НЭЖК, уровень которых были высокими на протяжении раннего неонатального периода. Наличие мембранолитических процессов, сопровождающихся высоким содержанием цитотоксичного ЛФХ, на фоне снижения ФХ, высокий уровень продуктов ПОЛ (МДА) свидетельствуют о глубоких нарушениях структурного состояния цитомембран у новорожденных от матерей с пиелонефритом, осложненным гестозом 2 и 3 степени. Из выше сказанного следует, что наибольшим повреждающим фактором на метаболизм липидов и стабильность цитомембран являются факторы, приводящие к хронической внутриутробной гипоксии-инфекция (хронический пиелонефрит у матери), ОПГ-гестоз 1 степени и особенности 2 и 3 степени. Таким образом, рассмотрев характер биохимического гомеостаза у новорожденных с различными вариантамиотягощающих факторов можно заключить, что степень и выраженность метаболического дисбаланса зависит от выраженности и длительности патологического процесса у матери. Наличие выраженных изменений в липидном обмене, повышенного содержания цитотоксичной фракции фосфолипидов, конечных продуктов перекисного окисления липидов свидетельствуют о глубоких изменениях в структуре цитомембран у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, осложненным ОПГ-гестозом 2-3 степени.

Глава 5. Сравнительная оценка влияния различных методов корригирующей терапии на показатели метаболизма липидов и гомеостатические функции почек.

Полученные нами данные о роли хронической гипоксии плода при хроническом пиелонефрите у матери, сочетанного с ОПГ-гестозом об особенностях метаболизма липидов, фосфолипидной структуры эритроцитарных мембран и становление гомеостатических функций почек у новорожденных в раннем неонатальном периоде нацеливают на необходимость обязательной их корригирующей терапии. К настоящему времени разработаны четкие подходы к корригирующей терапии. К настоящему времени разработаны четкие подходы к корригирующей терапии дисадаптационных синдромов и нарушению физико-химического гомеостаза в раннем неонатального, которых мы придерживались при проведении основной (базисной) терапии, включающей назначение антибиотиков, оксигенотерапию, глюко-энергетическую, метаболитную симптоматическую терапию. Первую группу новорожденных составили данные 22 здоровых детей (контроль) и естественно, им каких-либо специальных назначений не делались. Принимая во внимания особенности метаболической адаптации у новорожденных от матерей больных пиелонефритом, особенно в случаях с наслоением ОПГ-гестоза, отчетливое отставание становления гомеостатических функций почек в раннем неонатальном периоде 2 группе больных, состоящей из 20 новорожденных использована базисная терапия, дополнения витамином Е в дозе 5мг/кг в течение 5 дней. При этом мы исходили из современных представлений о дисадаптационных синдромах, как о состояниях окислительного стресса, и потому, считаем, что α -токоферол при таких ситуациях должен быть неотъемлемой частью базисной терапии. Эта группа включала 5 новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом без развития гестоза. Но 3 из которых родились в условиях преждевременного отхождения вод, двое оказания пособий при тазовом предлежании. Остальные 15 новорожденных родились от матерей с наслоением ОПГ-гестоза 2- 3

степени, из которых 4 родились с обвитием пуповины вокруг шеи, в 4 случаях слабости родовой деятельности, в 2- пособие при тазовом предлежании, 3- преждевременное отхождение вод и в 2 случаях – роды стремительные. Средняя масса тела при рождении $2980,0 \pm 170,0$ гр, рост $51,0 \pm 2,7$ см. Длительность гестоза 4-7 недель. Общее состояние новорожденных при рождении по шкале Апгар было оценено в 4-5 баллов у 9, в 6-? Баллов у 2 новорожденных. У 12 детей констатированы признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, у 6 угнетения ЦНС, у 7 новорожденных отечный синдром.

Следующей- третьей группе новорожденных для сравнительной оценки в принципе однотипной базисной корригирующей терапии с предыдущей группой, был использован мембранопротекторный препарат димефосфон в готовой лекарственной форме 15% водного раствора для перорального использования из расчета 50 мг/кг массы тела, также в течение 5-7 дней. Эту группу составили 18 новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом, из них 15 с наложением ОПГ-гестоза 2 и 3 степени тяжести. Трое новорожденных, родившихся, больных пиелонефритом, но без наложения гестоза родились с обвитием пуповины (2) и тазовым предлежанием (1). Из остальных 15 детей, 6 новорожденных родились в состоянии асфиксии в связи с обвитием пуповины, 2 путем кесарево сечения, 2- затяжные роды, 3 преждевременного излития вод, 2- оказания пособий при тазовом предлежании. Из 18 матерей, у 14 имелась анемия различной степени тяжести, в 3 случаях гиперплазия щитовидной железы без клинических проявлений гипер- или гипопункции. Средняя масса тела при рождении составила $3020,0 \pm 240,0$ гр, рост $50,7 \pm 3,2$ см. Длительность гестоза у матери 3-8 недель. Общее состояние новорожденных по шкале Апгар при рождении в 7 случаях составил 4-5 баллов, у 2 детей 6-7 баллов. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости констатирован у 10 новорожденных, у 8- угнетение ЦНС, отечный синдром различной степени выраженности отмечен у 9 новорожденных. Таким образом, несмотря на существование

реальных трудностей подбора абсолютно идентичных групп для сравнительного анализа проводимых мер корректирующей терапии, изучаемые группы были включены относительно однотипные контингенты новорожденных как по состоянию здоровья матерей в период беременности, так и самого ребенка к моменту рождения, о чем свидетельствует хотя и не абсолютно идентичные, но однотипные исходные данные показателей основных функций почек, показателей ПОЛ, стабильности клеточных мембран у новорожденных сравниваемых групп.

Как видно из таблицы, исходные показатели гомеостатических функций почек достоверно отличались от показателей контрольной группы- клиренс креатина, мочево́й кислоты, концентрационной функции канальцев, а также метаболизма липидов: НЭЖК, увеличение свободного холестерина и триглицеридов. Этим изменениям соответствовала резкая стимуляция ПОЛ, о чем свидетельствовало значительное повышение МДА в обеих сравниваемых группах по сравнению с нормой, диспропорция фосфолипидного спектра эритроцитарных мембран – накопление цитотоксической фракции- ЛФХ на фоне резкого снижения уровня фосфатидилхолина, являющегося эндогенным биоокислителем. Выявлены изменения свидетельствуют о глубоких нарушениях структурно- функционального состояния цитомембран и нацеливают на необходимость не только возмещения дефицита антиоксидантов, но и мембранопротекторной терапии. Следует отметить, что показатели основных функций почек, спектра липидов и МДА в сравниваемых основных группах по существу однотипно. Базисная, общепринятая комплексная корректирующая терапия дополнения α -токоферолом оказала отчетливое положительное влияние на клиническое состояние новорожденных и изучаемое лабораторные показатели.

Таблица №9

Исходные показатели основных функций почек, метаболизма липидов и состояния ПОЛ у новорожденных сравниваемых групп (M±m).

Показатели	Исходные данные сравниваемых групп		
	Контрольная группа(1 гр., n=30)	Базисная терапия(2 гр., n=20)	Базисная терапия + димефосфон (3 гр., n=18)
Клиренс креатинина, мл/сек 1.73м ²	0.22±0.028	0.15±0.012 P<0.05	0.14±0.014 P<0.05, P ₁ >0.05
Относительная реабсорбция воды,%	98.9±1.2	98.0±1.5 P>0.05	97.8 P>0.5, P ₁ >0.5
Клиренс МК, мл/сек 1.73м ²	0.06±0.003	0.09±0.012 P<0.05	0.09±0.08 P<0.05, P ₁ >0.5
Коэф U _{osm} /P _{ysm}	1.06±0.07	0.92±0.07 P<0.05	0.84±0.09 P<0.05, P ₁ >0.5
Аммонийный коэффициент	0.73±0.12	0.67±0.04 P>0.05	0.63±0.08 P>0.5, P ₁ >0.5
ОЛ, г/л	3.2±0.33	2.6±0.51 P<0.5	2.9±0.07 P>0.5, P ₁ >0.5
ПГЖК,%	7.9±1.29	3.8±0.42 P<0.001	4.2±0.51 P<0.001, P ₁ >0.05
ХС,%	15.8±1.03	22.4±1.24 P<0.05	21.9±0.87 P<0.5, P ₁ >0.05
ТГ,%	11.6±1.45	16.7±0.87 P<0.05	17.4±1.2 P<0.01, P ₁ >0.05
ЛФХ,%	7.6±0.31	19.1±1.28 P<0.001	20.4±1.34 P<0.001, P ₁ >0.05
СФМ,%	20.3±1.13	30.1±1.06 P<0.001	29.8±1.26 P<0.001, P ₁ >0.05
ФХ,%	38.9±1.37	26.1±1.0 P<0.001	27.9±1.27 P<0.001, P ₁ >0.05
ФДА,%	24.8±1.11	32.0±0.61 P<0.001	30.6±0.87 P<0.001, P ₁ >0.05
МДА, нмоль/мг липидов	4.2±0.24	8.2±0.51 P<0.001	7.9±0.91 P<0.001, P ₁ <0.5

Примечание: P – достоверность различий основных групп с контролем до начало лечения; P₁ – достоверность различий между двумя группами до начала лечения.

Как видно из таблицы, комплексная терапия с включением а-токоферола приводило: значительному улучшению метаболических нарушений: статистически достоверно возрос уровень общих липидов, фосфолипидов, НЭЖК, и снизилось содержание свободного холестерина, а также ЛФХ, СФМ, ФЭА, МДА в эритроцитарных мембранных. Фактически нормализовались и статистически не отличались от контрольной группы показатели общих липидов, НЭЖК, триглицеридов, СФМ, ФХ, ФЭА. Однако ряд показателей метаболизма липидов при этом и имели отчетливую положительную динамику, ещё были далеки от нормализации. Так уровень фосфолипидов достоверно повысился по сравнению с исходными показателями, но оставался существенно низким по сравнению с контрольной группой. Аналогичная ситуация наблюдалась в динамике уровней СХ, ЛФХ, МДА. Следовательно, использование базисной терапии, дополненной витамином Е у новорожденных, родившихся от матерей страдающих хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами для коррекции дисадаптационных синдромов, приводя существенному улучшению метаболических процессов, уменьшает риск развития гипоксических поражений, однако их не устраняет в полной мере, несмотря на отчетливый клинический эффект, сохраняются ряд биохимических маркеров повышенной стимуляции ПОЛ, что нами рассматривается в качестве сохраняющего высокого развития мембрано-патологических процессов- достоверно высокие показатели ЛФХ, МДА при относительно низком уровне ФХ.

Таблица №10

Динамика липидного спектра сыворотки крови, фосфолипидов эритроцитарных мембран и показатели ПОЛ у наблюдаемых новорожденных на фоне комплексной терапии на 7 сутки жизни ($M \pm m$).

Показатели	здоровые	Основная группа (базисная терапия +дифеосфон).	
		До лечения	После лечения
ОЛ,г/л	4,76±0,51	2,6±0,51	4,26±0,32, P<0,01, P ₁ >0,05
ФЛ,%	14,876±1,12	7,93±0,62	10,32± 0,71, P<0,05, P ₁ <0,05
ХС,%	18,21±1,03	22,9±0,64	20,9± 0,43, P<0,05, P ₁ <0,05
НЭЖК,%	8,77±1,28	3,8±0,42	7,61±0,65, P<0,001, P ₁ >0,05
ТГ,%	17,61±0,36	16,7±0,87	17,2±0,21, P>0,5, P ₁ >0,5
ЛФХ,%	13,73±0,86	19,1±1,28	15,7±0,19, P<0,05, P ₁ <0,05
СФМ,%	26,1±1,21	32,1±1,06	27,9±0,37, P<0,05, P ₁ >0,05
ФХ,%	31,21±1,81	26,4±1,0	29,2±0,58, P=0,01, P ₁ >0,05
ФЭА,%	32,11±1,03	37,6±0,61	32,2±0,27, P<0,001, P ₁ >0,05
МДА, нмоль/мг липидов	3,12±0,29	8,2±0,51	5,06± 0,26, P<0,01, P ₁ >0,01

Примечание: P- достоверность различий до и после лечения, P₁-достоверность различий с контрольной группой после лечения.

Для иллюстрации сказанного приводим выписку из истории болезни новорожденного ребенка М.Н. (история болезни №5312/315).: Родилась от 2 беременности, 2 срочных родов, матери 20 лет, с 14 лет страдает хроническим пиелонефритом, лечился не регулярно. Неоднократно получала лечения в условиях стационара и амбулаторно по данному поводу. Беременность протекала на фоне

Г.Дж. Ишкабулова, Г.Н. Кудратова, Х.Р. Хайдарова

ОПГ- гестоз 2 степени, анемии 2 степени. Во второй половине беременности в анализе мочи беременной выявлен белок 0,33г/л, лейкоциты 23-30 в п/з, эритроциты свыше 2-3 в п/з, измененные 0-1-0 в п/з, кристаллы мочевой кислоты, АД 160/100 мм.рт.ст. По поводу обострения хронического пиелонефрита в течении 2-х недель получала антибактериальное лечение. Ребенок родился в срок с массой тела 3200,0гр, длина 50см, состояние при рождении по шкале Апгар 5-6 баллов. После рождения отмечался отечный синдром. Физиологические рефлексы угнетены. При прикладывании к груди, грудь взял очень слабо. В клинике отмечались срыгивание, беспокойство. Мышечная дистония, тремор конечностей, горизонтальный нистагм, «мраморность» кожных покровов, похолодание конечностей, олигоурия. Физиологическая убыль массы тела составила 12%. Ребенок кормится через соску сцеженным грудным молоком. На 3 сутки ребенок кормится через соску сцеженным грудным молоком. На 3 сутки ребенок переведен в отделение патологии новорожденных областной многопрофильной детской клинической больницы г. Самарканда. УЗИ почек: чашечно-лоханочная система умеренно расширена слева, справа незначительно, эхопозитивные включения в паренхиме обеих почек. Общий анализ крови: Hb-146г/л, эритроциты $-4,7 \times 10^{12}$ л, ЦП-0,9, лейкоциты- $13,8 \times 10^9$ л, палочкоядерные 6%, сегментоядерные-55%, эозинофилы-3%, лимфоциты-24%, моноциты-12%, СОЭ-2мм/ч. Биохимический анализ крови: остаточный азот 32 ммоль/л, мочевины-6,8ммоль/л, общий белок-78 г/л, креатинин -0,965 ммоль/л, клиренс эндогенного креатинина- 9 мл.мин. $1,73\text{м}^2$, мочевая кислота 0,471 ммоль/л.

Общий анализ мочи: d=1008, белок-0,033 г/л, лейкоциты 8-10 в п/з, эпителиальные клетки-3-4 в п/з, эритроциты-5-6 в п/з. Выставлен диагноз: перинатальная энцефалопатия, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, нарушение мозгового кровообращения 1 и 2 степени. Больному внутривенно вводили глюкозо-энергетический комплекс, мочегонные, противосудорожные

препараты (сернокислый магний, оксидбутират натрия).

Таблица №11

Динамика показателей метаболизма липидов и функций почек ребенка Н. на фоне комплексной терапии.

Показатели	Дни жизни		
	1	5	10
Общие липиды, г/л	2.7	3.9	10
Фосфолипиды, %	6.9	10.2	13.6
Свободный холестерин, %	27.6	22.4	20.1
НЭЖК, %	4.2	8.6	14.7
Триглицериды	14.2	16.7	16.2
Лизофосфатидилхолина	27.6	20.6	15.7
Фосфатидилхолин	14.6	16.2	29.4
Фосфоэтаноламин	35.2	34.6	27.4
Сфингомиелин	30.6	29.2	30.2
Малоновый диальдегид, нмоль/мг липидов	7.1	5.4	4.9

Дополнительно внутримышечно назначен 10% раствор токоферола ацетата из расчета 5мг/кг массы тела в течении 7 дней. Так, результаты полученных данных показывают, что при комплексной корригирующей терапии с включением витамина Е в динамике состояния больного улучшилось, исчезла дистония мышц, оживили физиологические рефлексы: ребенок начал сосать грудь, кожные покровы порозовели, отеки исчезли. Применение витамина Е улучшило показатели азотистого обмена, фосфолипидный спектр мембран, снизило уровень ЛФХ и привело к нормализации показателей ПОЛ: общие липиды увеличились с 2,7 до 4,9г/л, фосфолипиды общие с 6,9 до 13,6% почти в 2 раза повысился уровень ФХ в мембранах эритроцитов и снизился ЛФХ, снизился уровень МДА. Однако, как видно из проводимых данных остаются по сравнению с показателями у здоровых к данному возрасту относительно низкими уровень ФЛ, ТГ, ФХ и более высокими ЛФХ и МДА, т.е. к концу раннего неонатального периода у детей данного контингента по сравнению со здоровыми новорожденными модификация фосфолипидного состава эритроцитарных мембран

запаздывает, хотя наблюдается отчетливая антирадикальная активность α -токоферола. Данное обстоятельство послужило основанием для дополнительного включения в комплексную корректирующую терапию мембранопротекторного препарата-димефосфона (3 группа). Динамика спектра липидов и фосфолипидов эритроцитарных мембран у новорожденных с дисадаптационными синдромами при назначении димефосфона на фоне комплексной корректирующей терапии имела аналогичную направленность и были более отчетливо положительными в отношении показателей общих липидов, ФЛ, СХ, НЭЖК.(ТАБЛ№12)

Таблица №12

Динамика спектра липидов крови, фосфолипидов эритроцитарных мембран и МДА у новорожденных с дисадаптационными синдромами в зависимости от методов лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группы Контрольная группа (n=22)	Новорожденные от матерей с пиелонефритом	
		Базисная терапия+витаминЕ n=14	Получавшие димефосфон,n=12
ОЛ,г/л	4.76±0.50	4.26±0.32 P>0.5	4.62±0.32 P>0.5, P ₁ >0.5
ФЛ %	14.9±1.12	10.3±0.71 P<0.05	13.1±0.71 P<0.05, P ₁ <0.05
ХС%	18.2±1.3	20.9±0.43 P<0.05	19.1±0.38 P>0.5, P ₁ <0.05
НЭЖК	8.8±1.28	7.6±0.65 P>0.05	8.3±0.23 P>0.5, P ₁ >0.05
ТГ	17.6±0.36	17.2±0.21 P>0.5	18.1±0.47 P>0.05, P ₁ >0.05
ЛФХ	13.7±0.86	15.7±0.19 P<0.05	14.1±0.27 P>0.05, P ₁ <0.05
СФМ	26.1±1.21	27.9±0.37 P>0.05	26.7±0.32 P>0.5, P ₁ <0.05
ФХ	31.2±1.8	29.2±0.58 P>0.05	31.6±0.51 P>0.5, P ₁ <0.05
МДА,НМОЛЬ/МГ ЛИПИДОВ	3.12±0.29	5.06±0.26 P<0.01	3.82±0.25 P>0.05, P ₁ <0.05

Примечание: P- достоверность различий между показателями основных и контрольной группой, P₁- достоверность различий между показателями основных групп.

В связи с выше изложенным остановимся на анализе динамике лишь тех показателей, которые в предыдущей группе на фоне 7-ой день жизни достоверно отличались от контрольных цифр. Таких показателей в предыдущей группе было 4 и они касались содержания ФЛ, ХС, ЛФХ и МДА. Как видно из таблицы уровень ФЛ в группе больных получавших димефосфон оказалось достоверно выше чем в предыдущей группе и соответственно уровню у здоровых новорожденных. Аналогичная динамика наблюдалась со стороны ЛФХ и особенно отчетливо со стороны МДА. Следовательно, кооперированное использование α -токоферола и димефосфона в комплексной корригирующей терапии дисадаптационных состояний у новорожденных, родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами позволяет добиться более быстрой и полной нормализации метаболизма липидов, фосфолипидного спектра эритроцитарных мембран, т.е. повышения стабильности клеточных мембран. Для иллюстрации сказанного приводим следующую выписку из истории болезни: Новорожденная М.З. (история болезни №4316/249). Матери ребенка 29 лет 6-ой беременности, 4-родов. Страдает хроническим пиелонефритом в течение 9 лет, все предыдущие беременности протекали с выраженным ОПГ-гестозом, роды срочные. Две беременности закончены медицинским абортom. На 28-ой неделе данной беременности отмечалось обострение хронического пиелонефрита, цистит, проведено лечение. Появились отеки, в анализах мочи пиелонефрита, цистит, проведено лечение. Появились отеки, в анализах мочи протеинурия (0,165%), лейкоциты 7-8 в п/з, единичные эритроциты, кристаллы мочевой кислоты, А/Д- 140/90 мм.рт.ст. После проведенного лечения был установлен диагноз: ОПГ- гестоз 2 степени, анемия 2 степени, взята под постоянное наблюдение. Госпитализирована за 3 недели до родов в дородовое отделение родильного комплекса центра охраны материнства и детства Самаркандской области и приняты соответствующие меры подготовки к родам. Роды срочные, срок гестации 39 недель с обвитием пуповины вокруг шеи 1 раз, масса тела 3400, длина 53 см,

состояние по шкале Апгара 7 баллов. Кожа бледная, тонус мышц снижен, физиологические рефлексы угнетены, цианоз носогубного треугольника и акроцианоз. Крик слабый, отмечается петехиальная сыпь на фоне синюшной кожи лица. Также у ребенка наблюдается явление олигоурии. Кормится сцеженным грудным молоком. Константированы синдром угнетения ЦНС, перинатальная энцефалопатия, риск внутриутробного инфицирования по ЦНС, перинатальная энцефалопатия, риск внутриутробного инфицирования по поводу, которых назначена общепринятая комплексная терапия (глюкоза-энергетический комплекс, увлажненный кислород, витамины С, К, дицинон, 25% сернокислая магнезия, преднизалон, кокарбоксилаза, лактобактерин) к базисной терапии подключили витамин Е 5мг/кг и димефосфон 50мг/кг массы в течение 7 день в первый жизни. В периферической крови на 2-е сутки жизни: Hb-168 г/л, эритроцитов- 5.3×10^{12} /л, лейкоцитов- 10×10^9 /л, СОЭ- 2мм/ч. На вторые сутки жизни диурез составил 30 мл, моча содержит белок 0.016г/л, удельная плотность 1008, при микроскопии лейкоциты 10-12 в п/з, свежие эритроциты 3-4 в п/з, единичные эпителии. При ультразвуковом исследовании почек: размеры и локализация почек обычные, отмечена некоторая эктазия лоханочно-мочеточникового сегмента, повышенная эхогенность паренхимы почек. Содержание креатинина 5.48 ммоль/мин $\times 1.73\text{м}^2$. Мочевая кислота крови 0,420 ммоль/л, мочи- 6.117 ммоль/л, клиренс МК 0,34 ммоль/мл.мин. Общие липиды крови 3.0 г/л, НЭЖК-4,5%, ХС-27,2%, ТГ-18,6%, в эритроцитарных мембранах содержание ЛФХ-28,6% (при норме 7,6 \pm 0,31%), СФМ-32,7%(при норме 20,3%), ФХ- 22,6%(при норме 38,9%), ФЭА-27,8% (при норме 24,8%), МДА-7,8 ммоль/мг липидов (при норме 4,2 \pm 0,24 ммоль/мг липидов). Осмолярность крови 280,0 ммоль/л (у здоровых новорожденных на вторые сутки жизни 280,4 \pm 3,7 ммоль/л), мочи 275,8 ммоль/л (у здоровых 1,82 \pm 0,16мэкв/сут), что указывает на недостаточную аммонно-ацидогенетическую функцию почек и высокий риск нефрогенного компонента ацидоза. Из проведенных ясно, что нормализация метаболического дисбаланса у новорожденных с дисадаптационными

синдромами сопровождаются с улучшением гомеостатических функций почек. Так, сравнительный статистический анализ становления гомеостатических функций у исследуемых групп новорожденных показал (табл. №13) в группе исследуемых детей, леченных димефосфоном почти в 2 раза быстрее восстанавливается фильтрационная функция почек по сравнению со 2 группой ($0,082 \pm 0,012$ и $0,049 \pm 0,009$ мл/мин по диурезу, и $32,6 \pm 1,8$ и $26,9 \pm 2,4$ мл/мин по клиренсу эндогенного креатинина) и значительно близко наблюдаемым в контрольной группе. У детей данной группы также отмечались положительная динамика со стороны клинической симптоматики: интенсивность прибавки веса стала ближе к норме. Постепенно исчезла явление олигоурии. Ребенок начал сосать грудь матери, появилась адекватная реакция на осмотр. В этом отношении оказалось малонформативными показатели мочевины. В последней группе оказался наиболее высоким концентрационной функцией почек, хотя различие было статистически не значимым. В группе новорожденных, получавших димефосфон были наиболее низкие показатели экскретируемой фракции воды, что по-видимому, объясняется значительным улучшением реабсорбционной деятельности почечных канальцев. Оставался относительно высоким показатель экскретируемой фракции МК, хотя и достоверно ниже, по сравнению со 2 группой наблюдаемых новорожденных. Отчетливо повысилось аммонно-ацидогенетическая функция почек у новорожденных получавших наряду с витамином Е одновременно и димефосфон. Так, исходные данные уровня с витамином Е одновременно и димефосфон. Так, исходные данные уровня экскреции с мочой аммиака и титруемых кислот у здоровых новорожденных на 2 сутки жизни были довольно низкими и значительно увеличались к концу неонатального периода.

Парциальные функции почек у новорожденных с дисадаптационными синдромами на седьмой день жизни на фоне комплексной терапии (M±m).

Показатели	Исследуемые группы		
	1	2	3
Диурез, мл/мин	0.092±0.014	0.049±0.009 P<0.05	0.082±0.012 P>0.05, P ₁ <0.05
Клиренс креатинина, мл/мин 1.73м ²	41.3±2.14	26.9±2.4 P<0.001	36.6±1.8 P<0.05, P ₁ >0.05
Клиренс мочевины, мл/мин 1.73 м ²	0.54±0.19	0.43±0.12 P>0.05	0.49±0.11 P<0.05, P ₁ <0.05
Экскретируемые фракции, % воды	1.34±0.14	1.4±0.11 P>0.05	1.19±0.12 P>0.05, P ₁ >0.05
Натрия	0.16±0.04	0.18±0.06 P>0.5	0.16±0.06 P>0.5, P ₁ >0.5
Калия	2.56±0.03	3.9±0.15 P<0.001	2.28±0.22 P>0.5, P ₁ <0.05
Мочевой кислоты	29.8±2.9	36.2±1.2 P<0.05	30.0±1.7 P>0.05, P ₁ <0.05
U _{osm} /P _{osm}	1.06±0.08	1.13±0.09 P>0.5	1.24±0.05 P>0.05, P ₁ <0.05
Аммиак, мэкв/сут	1.96±0.21	1.24±0.17 P<0.05	2.09±0.27 P>0.5, P ₁ <0.05
Титруемые кислоты, мэкв/сут	1.86±0.12	0.57±0.09 P>0.05	1.72±0.31 P>0.05, P ₁ <0.05

Примечание: P - достоверность различий между показателями основных и контрольной группой, P₁ - достоверность различий между показателями основных групп.

У новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами отчетливо подавлена функция аммонно – ацидогенеза. На фоне проводимой базисной терапии на 7

сутки жизни наряду с другими показателями значительно возрастает уровень экскреции аммиака и лишь умеренно уровень титруемых кислот. В отличие от этого в группе новорожденных получавших одновременно и димефосфон уровень экскреции аммиака достигает 2.09 ± 0.27 мэкв/сут, титруемая кислотность 1.72 ± 0.31 , которые соответствуют показателям группы здоровых новорожденных. Таким образом, применение композиции антиоксидантов (α -токоферола) и мембранопротекторов (димефосфон) в составе комплексной корригирующей терапии дисадаптационных синдромов у новорожденных, родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами позволяет значительно улучшить эффективность лечения, а также выявили улучшение общего состояния больных, замедление СОЭ, уменьшение степени лейкоцитурии и протенирурии. Отмечено улучшение концентрационной функции почек, оказывает нормализующее влияния на скорость липидной модификации клеточных мембран и становление гомеостатических функций почек. Димефосфон назначался в готовой лекарственной- 15% водный раствор во флаконах по 100мл, производство « татхимфармпрепараты», внутрь натошак в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, в течение 7 дней.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Заболевание почек, особенно наиболее распространенный среди них хронический пиелонефрит у женщин фертильного возраста значительно отягощает течение беременности и родов, увеличивает риск как для матери, так и для плода и новорожденного. (32,85,3). Хронический пиелонефрит и наиболее часто сопутствующие им гестоз беременных представляют собой одну из ведущих причин недонашивания, синдрома задержки развития плода, высокий риск перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности. (97,25,27). Существенно, что влияние на плод хронической гипоксии, обусловленной хроническим пиелонефритом и тяжелым гестозом имеет и отдаленные последствия в виде отставания в физическом и психомоторном развитии (31,39), высокой заболеваемости в

младенческом и раннем возрасте (80,17), частоты почечной патологии 3-6 лет.(109). Значительное число работ посвящены диагностике заболеваний почек у беременных женщин, их оздоровлению, ведению родов при наличии патологии почек (14, 13, 5). Оставляют желать лучшего состояние изученности одноименной с патологией у матери органа- гомеостатической функции почек у новорожденных от таких матерей, их взаимосвязь с состоянием стабильности цитомембран (23,24,31). В свете вышеизложенных целью настоящей работы явилось изучение гомеостатических функций почек и метаболизма липидов у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом с последующей разработкой методов коррекции их нарушений.

В ходе исследования решались следующие задачи:

1. Провести общеклиническую оценку течения периода адаптации у новорожденных от матерей больных пиелонефритом и ОПГ- гестозом; Установить особенности гомеостатических функций почек у новорожденных от матерей больных с пиелонефритом;
2. Установить особенности комплекса изучаемых показателей, стабильности клеточных мембран с учетом особенностей течения беременности и родов у новорожденных от матерей с пиелонефритом; Разработать практические рекомендации по улучшению гомеостатических функций почек в период адаптации с учетом выявленных метаболических нарушений.

Клинические наблюдения проводились на родильного комплекса №1 г. Самарканда при областной многопрофильной клинической детской больнице. Под нашим наблюдением находились 136 новорожденных. Из них 22 доношенных новорожденных от матерей в возрасте от 20 до 32 лет, не страдающих какой-либо хронической соматической патологией с физиологическим течением беременности и родов (контрольная группа). Остальные 114 новорожденных родились так же в срок, от матерей того же возраста, страдающих хроническим пиелонефритом. Оценка изучаемых

параметров проводилась в зависимости от наличия и тяжести гестоза беременности, учитывая отчетливое отягощающее влияние на течение фетопатии, обусловленной основным заболеванием- хроническим пиелонефритом у беременной (13). Из 114 женщин, страдающих хроническим пиелонефритом лишь у 30 беременность протекала относительно благоприятно, без видимых признаков нефропатии, у 27 женщин проявления токсикоза наблюдалась на протяжении всей беременности, у 67 женщин отмечалось проявления нефропатии беременных- у 27 второй и у 40 3 степени. Дородовое лечение и подготовка к беременности проводилась у 23 женщин. Из наблюдаемых у 74 женщин с наложением ОПГ- гестоза в разных сроках беременности отмечалось обострение хронического пиелонефрита. Кроме хронического пиелонефрита из 114 женщин у 54 имелись другие сопутствующие экстрагенитальные заболевания (сердечно-сосудистой системы 0,11, патология щитовидной железы- 0,32, бронхолегочные системы-0,09). Различной степени анемии установлено у 64,7%. Сочетание хронического пиелонефрита с анемией, хроническим пиелонефритом, гиперплазией щитовидной железы у 805. Из общего числа 82 женщин (72%) эпизодически получали терапию по поводу гестоза беременности, из них лечились 30% в стационарах, причем 12 их них (15%) госпитализировались неоднократно. Все 114 новорожденных родились в сроки от 38 до 40 недель беременности. В соответствии с поставленными задачами, дети родившиеся в более ранние сроки в разработку не включались. Масса тела доношенных детей составило - 3300 ± 200 г, рост $53,0 \pm 3,6$ см, весо-ростовой коэффициент $63 \pm 3,0$. Однако, у 34 детей зарегистрирована задержка внутриутробного развития, масса тела которых в среднем составила $2900 \pm 150,0$, длина $50, \pm 2,0$, весо-ростовой коэффициент $57, \pm 2,0$. Из общего числа детей 30 родились (92,3%) в удовлетворительном состоянии (8-9 баллов по Апгар), у 44 состояние при рождении было средней тяжести (6-7 баллов) и у 40 тяжелое (4-5 баллов по шкале Апгар сразу после рождения). Синдром угнетения и возбуждения центральной нервной системы отмечен у 67 новорожденных. Отечный синдром наблюдался у 71. Адаптация

новорожденных от матерей больных пиелонефритом: максимальная убыль массы тела отмечалась на 1-2 дня позже (на 4-5 сутки) и составила в среднем 284.0 ± 27.0 , т.е. более 8%, иногда достигая 12-14%. Восстановление первоначальной массы тела у 94 из 144 происходило к 8-12 дню у 54 новорожденных отторжение пуповинного остатка происходило после 6-го дня жизни. У 48 из них развился гнойный омфалит, у 7 из которых в последующем развился пупочный сепсис. При чем у 26 новорожденных отмечалось вторичная убыль массы тела которая составила $17. \pm 3.1\%$ от массы тела при рождении, что мы связывали с развитием сепсиса. У части детей устранением отечного синдрома. Из наблюдаемых новорожденных лишь у 18 ранний восстановительный период протекал без особых отклонений от нормы и выписаны из родильного комплекса на педиатрический участок. Остальные 96 детей по различным причинам (нарушения мозгового кровообращения гипоксически- травматического генеза, локализованная гнойная инфекция и отчасти подозрения на сепсис или другими проявлениями дисадаптивного синдрома) переведены в отделение патологии новорожденных неонатального центра областной детской многопрофильной клинической больницы и продолжали находится под наблюдением. Высокий процент госпитализации этих новорожденных в специализированный стационар всё таки объясняется целенаправленным отбором с нашей стороны с целью обеспечения необходимого объема наблюдений и исследований. Таким образом, по результатам непосредственного обследования новорожденных были выделены 2 основные группы: здоровые и от матерей больных хроническим пиелонефритом. Внутри основной группы выделены подгруппы новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом в сочетании с нефропатией беременности. У новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом в сочетании с нефропатией беременности подразделялись также в зависимости от степени тяжести гестоза: ОПГ- гестоза I степени во время беременности матери (n=17) и 2 3

степени ($n=67$). При клинической оценке состояния мочевой системы на 2-3 сутки у новорожденных из 114 (29,2%) выявлены те или иные отклонения в общих анализах мочи: значительная салурия 10, протеинурия от 0,0066 до 0,33% у 15, различной степени лейкоцитурия у 17, гематурия у 3. При повторном исследовании патологических изменений со стороны мочи не обнаружено. Дети с грубыми аномалиями развития почек не включались. Примененные специальные исследования, с учетом современных представлений о гомеостатической функции почек включали учет динамики суточного диуреза, клиренс эндогенного креатинина по Van Slyk (Ю.Е. Вельтицев с соавт. 1990) с коррекцией на стандартную поверхность взрослого человека. Высчитывались экскретируемая фракция воды (EF_{H_2O}) и канальцевая реабсорбция (RF_{H_2O}). Клиренсы натрия, калия мочевой кислоты, суммы осмотически активных веществ высчитывались по тому же принципу, что для креатинина. Концентрационная способность почек оценивалась по соотношению показателей осмолярности мочи и крови. Экскреция аммиака и тируемых кислот определялись по И.Тодорову.(1967). С целью сопоставления состояния гомеостатических функций почек с показателями метаболизма липидов и стабильности клеточных мембран определялись общие липиды, спектр липидов сыворотки крови (187), фосфолипидный спектр мембран эритроцитов. Все лабораторные исследования проводились на 2-5-7 ые сутки жизни. Диеновых конъюгат (ДК) по И.Д.Стальной (1976.) и малонового диальдегида (МД). Наблюдение показали, что у здоровых новорожденных, водовыделительная функция почек по количеству мочи на 2-е сутки составляет в среднем $37,6 \pm 3,2$ мл ($10,7 \pm 1,2$ мл/кг) и быстро нарастает в течение раннего неонатального периода, составляя к 7-му дню жизни $134,7 \pm 5,9$ мл, нарастает клиренс эндогенного креатинина и мочевины, отчетливо снижается концентрация креатинина и мочевины крови. Содержание натрия и калия в плазме крови снижен до $3,91 \pm 0,12$ ммоль/л. Содержание натрия и калия в моче к концу неонатального периода отчетливо снижается, что, видимо объясняется нарастанием их реабсорбции в

канальцах. о чем свидетельствует снижение доли их выделения из общего количества, профильтрованных в клубочках, т.е. экскретируемой фракции. Так, на 2-ые сутки жизни $EF_{Na} = 0.21 \pm 0.04$, $EF_K = 5.4 \pm 0.06$, а на 7-е сутки $EF_{Na} = 0.16 \pm 0.04$, $EF_K = 2.56 \pm 0.03$. При этом клиренсы натрия и калия имеют отчетливую тенденцию к повышению: $C_{Na} = 0.027 \pm 0.007$ и 0.067 ± 0.05 мл/мин, $C_K = 0.69 \pm 0.012$ и 1.06 ± 0.072 соответственно на 2 и 7-е сутки. Этому соответствует относительная стабильность осмолярности плазмы крови (275 ± 4.2 - 295 ± 3.2 мосм/л) несмотря на достоверное нарастание осмолярности мочи - 296.4 ± 5.2 на 2-е сутки и 317.4 ± 5.2 мосм/л на 7-е сутки, что видимо связано нарастанием активного выделения не азотистых осмотических активных веществ. Концентрация мочевой кислоты в крови на 2-5 дни жизни повышена по сравнению с таковыми к моменту рождения, что очевидно является следствием высокого уровня катаболических процессов в ранней метаболической адаптации и 7-му дню отчетливо снижается, чему соответствует на фоне усиления клубочковой фильтрации увеличение клиренса мочевой кислоты с 3.5 ± 0.07 до 12.3 ± 0.07 мл/мин с 2-го по 7-е сутки жизни, резкое увеличение суточной экскреции мочевой кислоты (с 7.6 до 140 ммоль/л, или 10.7 ммоль/кг сутки до 40 ммоль/кг/сутки). Наблюдается аналогичная динамика со стороны аммонно-кислотно выделительная функций почек, которое со 2-го по 7-е сутки жизни нарастают 3.5-3.8 раз по сравнению с исходными. Следовательно, у здоровых новорожденных к концу раннего неонатального периода функциональная способность почек достигает уровня необходимого для поддержания гидро-ионного, азотистого кислотно-основного гомеостаза. Суточный диурез у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом несколько выше, чем в контрольной группе (45.6 ± 3.12 мл, 13.7 мл/кг/сутки при 10.7 мл/кг сутки у здоровых). В отличие от этого у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом с наложением нефропатии беременности выделительная функция почек достоверно снижена: при гестозе I степени суточный диурез составил 28.4 ± 2.4 мл, а при II и III степени 20.4 ± 1.9 мл на вторые сутки жизни. Относительно низким

был клиренс креатинина, особенно при 2 и 3 степени нефропатии. В группе новорожденных родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом, осложненных нефропатией беременности средней и тяжелой степени отчетливому снижению фильтрационной способности почек соответствует высокий уровень азотистых продуктов в крови, что возможно является отражением так же усиленных в условиях хронической гипоксии катаболических процессов. У новорожденных всех групп наблюдается нарастание выделительной функции почек. Однако, темпы нарастания фильтрационного процесса заметно отстают от таковых у здоровых детей. Так, в группе новорожденных от матерей от матерей без нефропатии на 5-е и 7-ые сутки жизни по сравнению со 2-днем рост диуреза составляет – 2.7 и 3.1 раза (у здоровых 3.5-3.6 раз соответственно), при гестозе 1 степени 2.2-3.6 раз, тогда как при гестозе 2 и 3 степени составил лишь 66% и 36% от таковых у здоровых новорожденных. Содержание креатинина и мочевины в крови и в моче на 5 день жизни оставалось высоким по сравнению со здоровыми, особенно у новорожденных от матерей с нефропатией средне и тяжелой степени. Следовательно, сниженный уровень клубочковой фильтрации, отчетливо высокое содержание в крови креатинина, мочевины и мочевой кислоты свидетельствует о том, что созревание гомеостатических функций почек находится в прямой зависимости от условий внутриутробного их развития- чем больше и длительнее влияние факторов риска, тем более выражено запаздывание становления почечных функций. Так, оценка канальцевых функций почек у наблюдаемых новорожденных показывает, что осмолярная концентрация плазмы крови при пиелонефрите на 2-е сутки жизни близка к таковым у здоровых новорожденных и имеет тенденцию к снижению. Концентрационный индекс на 2-е сутки жизни у здоровых составляет $1,06 \pm 0,07$, при пиелонефрите $1,141 \pm 0,14$, нефропатии 2 и 3 степени $1,314 \pm 0,14$, что нами рассматривается как показатель более раннего включения концентрирующего механизма почек в условиях хронической гипоксии плода. Содержание натрия в плазме крови по сравнению со

здоровыми новорожденными ($135,4 \pm 1,2$ при $130 \pm 2,3$ ммоль/л 2 и 3 степени, при норме $146 \pm 7,2$ ммоль/л). Концентрация калия в плазме имела обратную направленность. Хотя в динамике и имеется тенденция к нормализации, даже к 7-му дню жизни уровень натрия в плазме оказывается несколько ниже, а калия выше по сравнению со здоровыми. Этому соответствовал более высокий их уровень в моче с тенденцией к снижению к концу раннего неонатального периода: натрия с $29,6 \pm 0,06$ до $18,4 \pm 1,4$, калия с $24,2 \pm 1,76$ до $16,7 \pm 0,94$ ммоль/л. Существует отчетливая диспропорция – снижение коэффициента U_{Na}/U_K с $1,22 \pm 0,07$ до $0,51 \pm 0,04$, за счет преобладания прироста экскреции с мочой калия. У новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом в сочетании с тяжелой нефропатией беременности резко снижены показатели экскретируемой фракции воды и калия, что указывает на высокий риск развития у них гипергидратация и гиперкалиемия. Напротив EF_{Na} на 2-е сутки жизни в 3 раза превышает таковые у здоровых новорожденных и в последующем имеет тенденцию к снижению, т.е. усиливается реабсорбция натрия в почечных канальцах. Однонаправленность изменений натрийуреза и EF_{Na} подтверждает реабсорбционный характер натрийуреза и, по видимому, связано с незрелостью гомеостатической системы водно-солевого обмена. Отмеченные особенности фильтрационно-реабсорбционных процессов характеризует неоднозначность как показателя концентрационной функции почек (U_{osm}/P_{osm}) в течение раннего неонатального периода (с $1,31 \pm 0,14$ до $1,13 \pm 0,13$ на 7-е сутки), так и соотношение U_{Na}/U_K (от $1,42 \pm 0,14$ на вторые сутки до $0,93 \pm 0,13$ на седьмые сутки жизни). Показатели аммонийно-ацидогенетической функции почек у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, особенно с осложнениями нефропатией 2. 3 степени были снижены и оставались низкими в течение всего раннего неонатального периода, что до некоторой степени объясняет легкость развития метаболического ацидоза. Аммонийный коэффициент у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде составил в среднем $0,73 \pm 0,41$, а в основной группе в динамике $0,58 \pm 0,69$, что

указывает на то, что участие почек у новорожденных в регуляции кислотно-основного равновесия осуществлялось главным образом за счет активного выведения водородных ионов в виде аммиака, нежели титруемых кислот. Недостаточность ацидогенеза, по-видимому связано с незрелостью канальцевой системы. Низкая ацидогенетическая способность почек у новорожденных от матерей, больных с хроническим пиелонефритом, осложненных гестозами наряду обуславливаемых ими низкой фильтрационной, осморегулирующей функций почек позволяет до некоторой степени объяснить частоту у них дисадаптационных синдромов в раннем неонатальном периоде в виде гипергидратации и отека клеток – отечного синдрома, метаболического ацидоза. Установленные особенности парциальных функций почек, по-видимому, связаны хронической внутриутробной гипоксией, обусловленной хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозом, в частности на созревание функциональных структур почек. Хронический пиелонефрит и гестозы могут обусловить морфофункциональную незрелость почек. Можно предположить, что отмеченные изменения почек у новорожденных от матерей больных пиелонефритом, в особенности осложненных ОПГ-гестозом средней и тяжелой степени обусловлены сочетанным действием на плод многих факторов-нарушение метаболизма, гипоксии, инфекции и иммунологических нарушений. В свете изложенного представляет несомненный интерес использование в практике неонатальной нефрологии доступных методов оценки морфофункциональной стабильности цитомембран, каковыми представляются изучение метаболизма липидов, состояние перекисного окисления липидов клеточных мембран. Известно, что 50% всех клеточных мембран состоят из фосфолипидов, причем липидный бислой цитомембран, определяющей степень их проницаемости стоит преимущественно из холин и этаноламин содержащих фосфолипидов. Состояние метаболизма липидов соотношения отдельных фракций во многом определяется состоянием перекисного окисления липидов как в сыворотке крови, так и в тканях. В свою очередь, с изменениями соотношения фракций

фосфолипидов нарушается стабильность цитомембран вплоть до необратимых изменений.(32,23). Мембранопатологические аспекты пиелонефрита аспекты пиелонефрита беременных, нефропатии беременных достаточно широко изучается (25,26). Существует весьма солидный опыт изучения и коррекции различной патологии и в детском возрасте. (32,14). Однако этого нельзя сказать в отношении новорожденных подвергнутых «нефропатической фетопатии», какими несомненно должны считаться новорожденные родившиеся от матерей больных хроническим пиелонефритом как с наличием гестоза, так и без последнего. Нами изучался липидный спектр сыворотки у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом. При этом выявлено более высокое содержание общего холестерина по сравнению со здоровыми новорожденными как в первые сутки жизни, так на 5 день (соответственно 18.7 ± 0.68 и $23.3 \pm 1.18\%$ против 15.76 ± 1.13 и $18.21 \pm 1.03\%$). Также соотношения триглицеридов ($P < 0.01$). На пятые сутки жизни эфиры холестерина составили $45.7 \pm 1.02\%$ (у здоровых новорожденных $37.38 \pm 1.09\%$). В тоже время наблюдалось снижение уровня НЭЖК до $36.7 \pm 1.63\%$ с умеренным увеличением к 5-му дню $6.92 \pm 1.15\%$ (у здоровых детей соответственно 7.91 ± 1.29 и $8.77 \pm 1.28\%$). Коэффициент НЭЖК/ТГ равнялся 0.684 (в норме 0.396), т.е. наблюдаются отчетливые изменения соотношения фракции. В первые сутки фосфолипидный спектр эритроцитарных мембран также резко отличается от таковых у здоровых новорожденных с повышением уровня ФТХ, ФЭА по сравнению со здоровыми, ЛФХ и сфингомиелина. На 5-е сутки жизни эти соотношения приближались к показателям у здоровых новорожденных. Изменения фосфолипидного спектра эритроцитарных мембран у новорожденных данной группы сопровождались достоверным увеличением уровня МДА, имея тенденцию к снижению, однако к 5-му дню жизни оставался существенно высоким. Отмеченные изменения свидетельствуют о стимуляции ПОЛ клеточных мембран, которые способны обусловить изменения проницаемости биомембран и метаболические изменения в клетках. Очевидно, что выявленные изменения метаболизма

липидов. фосфолипидного спектра эритроцитарных мембран вследствие стимуляции ПОЛ являются следствием внутриутробных нарушений на фоне хронической гипоксии, обусловленных экстрагенитальной патологией матери- хроническим пиелонефритом, для которого характерны глубокие изменения в фетоплацентарной системе. У новорожденных от матерей пиелонефритом, осложненным ОПГ-гестозом отмечаются глубокие нарушения соотношения липидов и фосфолипидов эритроцитарных мембран в силу возрастающей стимуляции ПОЛ и по- видимому, нарастающего дефицита антиоксидантной системы. Так, у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом и гестозом I степени снижено содержание ОЛ на 23,9%, ФЛ на 11,4%, МДГ на 36,2% НЭЖК при повышении уровня эфиров холестерина, триглицеридов. ($P < 0,01$). Коэффициент НЭЖК/ТГ оказывается еще ниже, чем предыдущей группы (0,38), и здоровых новорожденных(0,65). На 5-е сутки жизни диспропорция в спектре липидов еще сохраняется. В этой группе еще более выражена стимуляция ПОЛ по уровню МДА ($P < 0,01$). Следовательно сочетание влияния инфекции (хронический пиелонефрит) и токсических факторов (метаболические нарушения при нефропатии) усугубляют, мембранотоксический эффект в связи с накоплением цитотоксической фракции фосфолипидов (ЛФХ), снижением эндогенных диоксидантов(ФХ), повышенном продуктах ПОЛ (МДА), оказывающих цитотоксическое действие на цитомембран. Сказанное находит свое подтверждение в результатах исследования метаболизма липидов и фосфолипидов эритроцитарных мембран у новорожденных от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом осложненным ОПГ-гестозом 2-3 степени. Так, спектр липидов плазмы крови характеризовался особенно глубокими сдвигами за счет высокого содержания СХС, ЭХС, ТГ, при снижении ФЛ на 77%, НЭЖК на 41,9% по сравнению с контрольной группой . Причем эти изменения отмеченные в первые сутки жизни сохраняются в течении всего раннего неонатального периода, и на наш взгляд, являются маркером несостоятельности адаптивной способности на клеточном уровне, ибо этим изменениям

соответствуют глубокие изменения на клеточном уровне. Так, спектр фосфолипидов эритроцитарных мембран характеризовался резким увеличением фракции ЛФХ ($13,31 \pm 0,64\%$ при норме $7,56 \pm 0,31$), которая у большинства наблюдаемых на 5-е сутки жизни возрастала еще более ($17,82 \pm 0,97$, $P < 0,05$), что очевидно, связано с нарастающим дефицитом антиоксидантов и сохраняющейся стимуляции ПОЛ. Аналогичные изменения СФМ и ФЭА при резком снижении ФХ ($32,14 \pm 0,61\%$ при норме $38,95 \pm 1,31\%$), НЭЖК ($3,32 \pm 0,42$ при норме $7,91 \pm 1,29$) в первые сутки, которые сохранялись на протяжении всего раннего неонатального периода. Более высокие содержания цитотоксичной фракции фосфолипидов - ЛФХ при одновременном снижении уровня эндогенных биоокислителей - ФЭА, ФХ и повышении коэффициента ЛФХ/СФМ ($0,37-0,53$ у здоровых и $0,45-0,74$ у новорожденных от матерей с наличием ОПГ-гестоза) свидетельствует о глубоких нарушениях структурно-функционального состояния цитомембран, что позволяет наметить наиболее реальные и практические выполнимые пути защиты клеточных мембран и восстановления их структурно - функциональной организации подтверждается уровнем МДА в мембранах эритроцитов который достоверно превышал показатели не только здоровых, но и у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и с наслоением нефропатией 1 степени. ($P < 0,05$). При чем эти изменения сохранялись на протяжении всего раннего неонатального периода, что позволяет подчеркнуть прямую зависимость мембранодеструктивных изменений от степени тяжести гестоза. Особенно глубокие изменения как показателей структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран, так и гомеостатических функций почек- граничащих с острой почечной недостаточностью наблюдались в группе новорожденных перенесших асфиксию в родах и получивших внутричерепную родовую травму. Индивидуальный анализ результатов обследования этих детей подтверждает наиболее выраженные мембранодеструктивные дисфункциональные состояния у данного контингента со всеми отрицательными последствиями в смысле метаболической и

функциональной адаптации в раннем неонатальном периоде, а возможно и в последующем. Естественно, что все новорожденные от матерей больных хроническим пиелонефритом и с осложненными гестозами получали терапию на протяжении всего неонатального периода, рекомендованную современной клинической адаптации и профилактику инфекционных осложнений. Такая терапия обычно включала общепринятые современные подходы коррекции метаболических нарушений (24,32), оксигено-антибиотикотерапию, глюкозо-энергетическую, метаболитную, и симптоматическую терапию. Сравнительная оценка влияния различных методов корригирующей терапии на изучаемые показатели метаболизма липидов и гомеостатические функции почек приводилось в 3-х группах наблюдаемых новорожденных. Первую группу сравниваемых групп составили данные 30 наблюдаемых новорожденных (контроль) и им каких-либо специальных манипуляций не проводилось. Во вторую группу составили 23 новорожденных, родившихся от матерей страдавших хроническим пиелонефритом без наложения гестоза (5 детей) и с наложением гестоза 2 и 3 степени. (18 детей). Эту группу объединяло тяжесть общего состояния при рождении (у 7 детей по шкале Апгар 4-5 баллов и у 2 новорожденных 6-7 баллов), наличие признаков угнетения ЦНС (6 детей), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (12 детей) и отека (7 детей), что было связано с тем, что они родились в условиях преждевременного отхождения вод (6), стремительных родов (2), обвития пуповины вокруг шеи (7), слабости родовой деятельности (9), оказания пособий при тазовом предлежании (4). Специальные исследования показали отчетливое отставание гомеостатических функций почек-фильтрационной по клиренсу креатинина, концентрационного индекса, аммонно-ацидогенетической функции почек, а также дисбаланса спектра липидов: достоверное снижение НЭЖК ($P < 0,001$), высокие СХС и ТГ ($P < 0,05$), спектра фосфолипидов эритроцитарных мембран- резкое нарастание по сравнению с нормой уровня ЛФХ, СФМ, ФЭА ($P < 0,001$), МДА до $8,2 \pm 0,51$ нмоль/мг липидов на фоне резкого снижения ФХ ($26,1 \pm 1,0\%$ при норме

38,9±1,37%). В связи с этим данной группе новорожденных проводилась указанные выше метаболическая корректирующая и симптоматическая базисная терапия. При этом мы исходили из современных представлений о дисадаптационных синдромах, как о состояниях окислительного стресса. И потому считаем, что α -токоферол при таких ситуациях должен быть неотъемлемой частью базисной терапии. Витамин Е назначался из расчета 5 мг/кг в/м. По вопросу о применении токоферола при дисадаптационных синдромах у новорожденных в настоящее время принципиальных противоречий не существует. Однако, наличие значительных сдвигов в модификации фосфолипидного состава эритроцитов свидетельствует о глубоких нарушениях структурно-функционального состояния цитомембран и нацеливают на необходимость не только возмещения дефицита антиоксидантов, но и мембранопротекторной терапии, каковыми являются дифосфонаты (5,12). Между тем, в литературе отсутствуют сведения по изучению эффективности сочетанного применения α -токоферола и димефосфона. В связи с изложенным, нами следующей подгруппе (3) новорожденных (18) детей с целью сравнительной оценки на фоне однотипной с предыдущей группой комплексной (базисной) корректирующей терапии был использован димефосфон в готовой лекарственной форме 15% водного раствора из расчета 50 мг/кг массы тела внутрь. В эту группу также как и предыдущей группе вошли новорожденные от матерей, страдающих хроническим пиелонефритом (3) и наслоением ОПГ-гестоза 2 и 3 степени (15). Основанием для объединения в единую группу данных детей послужило как соматический статус матерей, особенности течения беременности. Так и состояния самих новорожденных-общее состояние при рождении в 7 случаях по шкале Апгар 4-5 баллов, у 2 детей 6-7 баллов. Синдром угнетения ЦНС константирован у 8, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 10 новорожденных, у 9 детей отмечен отечный синдром различной степени. Как и в предыдущей группе во всех случаях имела место патология родов: обвитие пуповины вокруг шеи (8), затяжные роды (2), преждевременные излития вод(3), кесарево

сечение(2), пособие при тазовом предлежании (3). Сравнение исходных показателей исследуемых основных групп показал отсутстви существенных различий в показателях метаболизма липидов и основных функций почек. Динамические исследования к концу раннего неонатального периода на фоне базисной терапии дополненной α -токоферолом показал отчетливое положительное влияния на клиническое состояния новорожденных и изучаемые лабораторные показатели: статистически достоверно возрос уровень ОЛ, ФЛ и других фракций, в т.ч. и фосфолипидов эритроцитарных мембран. Следовательно, такая тактика дает возможность улучшить метаболические процессы, уменьшает риск развития гипоксических поражений. Однако, она не устраняет в полной мере все имеющиеся нарушения, сохраняются ряд биохимических маркеров повышенной стимуляции ПОЛ, что по-видимому, должно рассматриваться в качестве сохраняющегося высокого риска развития мембранопатологических процессов. Это касалось содержания ФЛ, ХС, ЛФХ и МДА. В отличии от этого у новорожденных при сочетанном получении α -токоферола и димефосфона к 7-му дню жизни при сочетанном получении возрос уровень ФЛ ($13,1 \pm 0,71\%$) и соответствовал уровню у здоровых новорожденных ($P > 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась в показателях с стороны МДА (соответственно $4,12 \pm 0,17$ и $3,12 \pm 0,29$ нмоль/ мг липидов). Нормализация метаболического дисбаланса у новорожденных с дисадаптационными сопровождается улучшением гомеостатических функций почек. Так, сравнительный статистический анализ становления функций почек у исследуемых групп показал, что в группе больных получавших дополнительно димефосфон почти в 2 раза быстрее восстанавливается фильтрационная функция почек, по сравнению со 2 группой ($0,082 \pm 0,012$ и $0,049 \pm 0,009$ мл/мин по диурезу, $32,6 \pm 4,8$ и $26,9 \pm 2,4$ мл/мин $\times 1,73 \text{ м}^2$ по C_{cr}), что мало отличается от контрольных цифр. То же касается направленности динамики осмо-концентрирующей и аммонно-ацидогенетической функции почек. Таким образом, применение композиции антиоксидантов (α -токоферола) и мембранопротекторов

Г.Дж. Ишкабулова, Г.Н. Кудратова, Х.Р. Хайдарова

(димефосфон) на фоне общепринятой комплексной корригирующей терапии дисадаптационных синдромов у новорожденных, родившихся от матерей страдающих хроническим пиелонефритом и ОПГ-гестозами позволяет значительно повысить эффективность лечения, оказывает нормализующее влияние на скорость липидной модификации клеточных мембран и становление гомеостатических функций почек.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных от здоровых матерей при физиологическом течении беременности и родов показатели гомеостатических функций почек, метаболизма липидов и стабильности цитомембран к концу раннего неонатального периода устанавливаются на уровне, необходимом для обеспечения адекватного кислотного-основного, осмотического и гидро-ионного гомеостаза. У новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом. Беременность у которых протекала с ОПГ-гестозом, снижены адаптивные способности, что выражается в общеклиническом плане потерей массы тела до (29,8%), ее поздним восстановлением (82,5%), частотой инфекционных осложнений (26,1%), предрасположенностью к отечному синдрому (71%), нарушением гидро-ионного равновесия. У новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, беременность которых протекала с гестозом, становление функции водовыделительная, регуляции электролитов, метаболитов азотистого обмена, осморегуляции, аммонно-ацидогенеза в раннем неонатальном периоде отчетливо отстает от показателей здоровых новорожденных. У новорожденных от матерей с хроническим наблюдается «фетопатия», обусловленная хронической гипоксией плода, которая выражается нарушением стабильности цитомембран: накоплением ЛФХ, СФ на фоне снижения ФХ, ФЭА, НЭЖК, а также увеличением уровня МДА. Установлено, что степень нарушения гомеостатических функций и изменений перекисного окисления липидов у новорожденных находится в зависимости от тяжести отягощающих факторов в период внутриутробного развития. Сочетанное влияния инфекции (хронический пиелонефрит) и токсических агентов (ОПГ-гестоз) обуславливают наиболее глубокие и стойкие их нарушения и требует проведения специальных корригирующих мероприятий. Применение новорожденным от матерей с хроническим пиелонефритами гестозом α -токоферола в сочетании с димефосфоном с первого дня жизни в течение всего раннего

неонатального периода способствует уменьшению активности перекисного окисления липидов цитомембран, и тем самым, повышению стабильности клеточных мембран, улучшению гомеостатических функций почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

У новорожденных, родившихся от матерей больных хроническим пиелонефритом, наблюдается задержка гомеостатических функций почек и стабильности клеточных мембран, и потому, женщины фертильного возраста, страдающие хроническим пиелонефритом, нуждаются в обязательной догестационной реабилитации и подготовке к беременности и целенаправленном диспансерном наблюдении в период беременности. Рекомендуется выделение новорожденных с нефропатической фетопатией» в группу риска по развитию почечной патологии в постнатальном периоде, определяющее необходимость диспансерного наблюдения с особой нефрологической настороженностью. В комплексную терапию дизадаптационных состояний у новорожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, сочетанным ОПГ-гестозом рекомендуется включение димефосфона по 50 мг/кг сутки с витамином Е по 5 мг/кг сутки, что способствует становлению гомеостатических функций почек.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абдурахмонова С.К. Нефропатии у детей раннего возраста Автореф.дисс...докт.мед.наук, Ташкент,1994.
2. Абдусаломов.А.А. Групповые характеристики новорожденных при синдроме задержки развития плода. // Вестник врача общей практике.1998.№1.
3. Абдусаматов У.А. Беременность и патология почек (клинико-эхографические исследования) . Автореф.дис... канд. Мед. Наук. Самарканд.1998..
4. Абдуллаева Н.Ш. Клинико-цитохимическая характеристика новорожденных с задержкой внутриутробного роста и развития в период ранней адаптации. // Педиатрия, Ташкент, 2000, №2-3.
5. Азимжонова М.М., Курбонов Д.Д., Мухаммеджанова Д.К. Перинатальная, неонатальная заболеваемость и смертность и пути их снижения в Республике Узбекистан. // Педиатрия, Ташкент,2000, №2,3.
6. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я., Ельчанинова С.А. и др. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом.// Акушер. и гинекол., 2000, №4.
7. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Буркова А.С., ШариповаЛ.В., Мельникова Н.И. Применение диуретиков при критических состояниях у новорожденных под контролем доплероэхографии почек. // Педиатрия, 1997.№3.
8. Балашова Ф.Р. Клинико- патогенетическая оль вегетативных дисфункций в формировании мембранопатологических процессов у новорожденных с последствиями перинатальной гипоксии. Автореф. Дисс...канд.мед.наук, Пермь,1994. БалыковаЛ.А. Балашов В.П., Школьникова М.А. и др Эффективность димефосфона при нарушениях ритма сердца у детей. //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1999.№2 Т.44. Барышнев Ю.И. Роль гестоза в возникновении патологии плода и новорожденного. «Проблема ОПГ-гестозов»//Тезисы докл., Чебоксары.1996.
9. Батуев А.С., Кошавцов А.Г., Сафронова Н.М., Бирюкова С.О. Психофизиологическое развитие годовалых младенцев различных групп перинатального риска.
10. Беккер Л.В., Варшавский Б.Я., Ельчанинова С.А. и др. показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом.// Акушер. и гинекол., 2000, №4 .
11. Вербецкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В. и др.Особенности течения , клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста.

12. Ветров В.В. Влияние детоксикационной терапии на состояние фетоплацентарной системы при гестозе, развившимся на фоне хронического пиелонефрита. // акушер и гинекол. 2000. №4.

13. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Нефропатии при врожденных и наследственных заболеваниях у детей: Сб. науч.тр. 9Моск. Нии педиатрии и дет. Хирургии). –М., 1998.

14. Вельтищев Ю.Е., Юретьева Э.А. О значении методов лабораторной диагностики для профилактической педиатрии.//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000, №5.

15. Гельд В.Г., Мельникова Н.Н., Талалаев А.Г. и др. Клинико-морфологические изменения почек у новорожденных, оперированных в периоде адаптации.//Педиатрия, 1997, №3.

16. Гуцин И.В. Онищенко С.А., Майдарова О.В. и др. Состояние кровотока в системе мать-плацента-плод и перинатальный исход.//Педиатрия, Ташкент, 1999, №4.

17. Голованов С.а., Яненко Э.К., Ходырева Л.А. и др. Диагностическое значение ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите. //Урология. 2001, №6.

18. Дильмурадова К.Р. Скрининг исследование в периоде новорожденности. //Тез.докл. 6 пленума союзной проблемной комиссии: «Болезни почек у детей», Самарканд, 1991.

19. Дильмурадова К.Р. Коррекция тубулярных дисфункций димефосфоном у новорожденных. //Мед.журн. Узб., 1997, №1

20. Долгих И.И., Забродина Л.В., Грохова Л.Г. и др. Липидный обмен у детей, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. //Педиатрия. 1998, №5. Закирходжаева Д.А. состояние активности монооксигеназ в системе мать-плацента-плод и перинатальный исход. Матер. 4 съезда педиатров Узбекистана, Ташкент. 2000.

21. Зеленцова В.П., Шилко В.И., Медведева С.Ю. Патоморфология почек плодов и новорожденных, перенесших гипоксию. Матер. 9 съезда педиатров в России.-М., 2001.

22. Ишкабулов Д., Абдурахманова С., Дизметаболические нефропатии у детей. Ташкент, Ибн-Сино, 1997, Каржева Е.Е. Балева А.С. Состояние щитовидной железы . перефирической крови и системы иммунитета у детей, проживающих на территориях подвергшихся воздействию радиации. //Российский вестник перинатологии и педиатрии., 2001, №6 Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е., Карпова О.Я. и др. Постгипоксический синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста.//Педиатрия.-М., 2001, №3

Маковецкая Г.А. особенности обследования и лечения перинатальных нефропатий. I- конгресс педиатров-нефрологов России. Санкт Петербург. 1996.

Манчук В.Т., Шубина М.В., С.Ю. Терещенко Состояние эритроцитарных мембран у новорожденных от матерей с гестозами НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск Российский вестник перинатологии и педиатрии. №5, 2014.

23. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Эмбриогенез мочевой системы в норме и при патологии. //Российский вестник перинатологии и неонатологии. 2002.№2.

24. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко И.О. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002.№2. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида ненасыщенных высших жирных кислот. В кн: «Современные методы в биохимии», -М., 1977. Таболин в.А., Вербицкая В.И., Варванцева м.П. и др. Особенности заболеваний почек у новорожденных. / Сб. тр: « Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей» Тамбов, 1994.

25. Царегородцев А.д., Игнатова М.С. Заболевания органов мочевой системы у детей. //Росс. Вестн. Перинатол. и педиатрии..2001.№4

26. Ntwman B, Kramer SS, Carcillo JA. Congenital surfactant protein B Deficiency-emphasis on imaging. Ptdiatr Radiol. 2001.

27. Sigitova O.N. , Salikhov J.W. , Maksudova A.N et.al. Membranes destabilization (MD) in active glomerulonephritis (GN): Etiopathogenic aspects and correction. //Congress of the EDTA-Era XXXIV-th: Abstracts.-Geneva, 1997.

28. Schwars P. , Rhein W.A. Tokopherol ein vitamin mit multiplexen therapeutischen Angriffspunkten und indikationen. ///J. Naterheilk, 1990. –V.24. N2.

29. Tsvetkova S, Chernookova V, Efremova R et al. Surfactant therapy in newborns with hyaline membrane disease. //Akush Ginekol. 2000. №2. -P. 12-14

30. Zmurov V.A. , Malishevsky M.B. , Akimov S.J. Lipid polymorphonuclear leucocyte membranes and cytokines products in patients with chronic glomerulonephritis. //International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts-Madrid, 1995.

Г.ДЖ. ИШКАБУЛОВА, Г.Н. КУДРАТОВА, Х.Р. ХАЙДАРОВА

**МЕМБРАНРЕПАРАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И
МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ В НОРМЕ И
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У МАТЕРИ.**

Монография

ИЗДАТЕЛЬСТВО “ZILOL BULOQ”

Ответственный редактор — Бобомурод ЭРАЛПЕВ

Корректор — Олим РАХИМОВ

Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ

Дизайн и верстка — Алишер РАХМАТОВ

**Отпечатано в типографии Самаркандского
государственного медицинского института 140100.
г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.**

**Подписано в печать 25.11.2020 г. Протокол 4
Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 5.81**

Тираж: 500 экз. Заказ № 138 от 25.03.2021 г.

Тел/факс: 0(366)2330766 e-mail: samgmi@mail.ru. www.sammi.uz



9 789943 707245