

УДК 616.61-002.2-053.2-036.1-07

На правах рукописи

САРСЕНБАЕВА САУЛЕ СЕРГАЗИЕВНА

**Клинико-патогенетические особенности хронического
тубулоинтерстициального поражения почек у детей Приаралья**

14.00.09 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Республика Казахстан
Алматы, 2006

Работа выполнена на кафедре детских болезней Казахского Национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова.

Научный консультант: доктор медицинских наук Мажитова З.Х.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук Канатбаева А.Б

доктор медицинских наук Машкеев А.К.

доктор медицинских наук Скосарев И.А

Ведущая организация: Казахская Государственная медицинская академия.

Защита состоится «17» января 2007 года в 14 часов на заседании диссертационного совета ОД 09.10.01 в Научном Центре педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан по адресу: 050040, Алматы, пр.Аль-Фараби, 146.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РК.

Автореферат разослан «___» декабря 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ш.Н.Хусаинова.

Введение

Актуальность проблемы

XXI век ознаменовался признанием всем мировым сообществом наступающего глобального загрязнения окружающей среды (Jensen S., et al., 1997; Ataniyazova O.A., 2005; Маммадов Э.А., 2005; Kamal Zaineh, 2005). Международная ассоциация педиатров, ВОЗ, ООН придают огромное значение проблеме здоровья детей и загрязнения окружающей среды (WHO, Copenhagen, 2000). Эксперты международных организаций в этом направлении разрабатывают индикаторы экологического здоровья детей, которые в основном являются эпидемиологическими показателями заболеваний связанных с экологическим неблагополучием (Donnelly K.C., 2005). Например, распространенность бронхиальной астмы, онкопатологии, нарушений физического развития, врожденных пороков развития различных органов и систем. Разработка индикаторов экологического здоровья на индивидуальном уровне, позволяющих выявлять ранние изменения деятельности организма при загрязнении окружающей среды, является актуальной проблемой педиатрии на современном этапе.

Основной системой обеспечивающей выведение экотоксинов является мочевыделительная, в которой химическое соединение первоначально контактирует с интерстициальной тканью почек, секретруется проксимальными канальцами, а затем выводится через мочевые пути (Дельва Ю.В., Нейко Е.М., 1990; Кузнецова М.А., 1995; Мальцев С.В., 1997; Длин В.В. и др., 1998; Зеленцова В.Л. и др., 2003; Добронравов В.А. и др., 2004; Chibo M., et al., 2004). Химически индуцированная патология почек прогрессирует с возрастом пациента и, как правило, носит необратимый характер даже после элиминации причинно-значимого экотоксина (Мальцев С.В., 1997; Османов И.М., Длин В.В., 2004). В связи с этим актуальным является изучение интерстициального воспаления почечной ткани у детей, как «индикатора» загрязнения окружающей среды химическими токсическими веществами (Franchini J., Mutti A., 1990; Jwata K., Saito H., Moriyama M. et al., 1993; Lowerence H., 1994; Настаушева Т.Л., 1997; Команденко М.С., 1998; Макарова Т.П. и др., 2001; Коровина Н.А. и др., 2002; Маковецкая Г.А. и др., 2003).

Большинство исследователей изучали интерстициальный нефрит у детей и взрослых при воздействии на почки отдельных соединений тяжелых металлов (ртуть, кадмий, свинец, хром, диоксид и пестициды) (Дельва Ю.В. и др., 1990; Мамбеталин Е.С., 1992; Tribeg L., 1992; Jwata K. et al., 1993; Sprudza D. et al., 1994; Игнатова М.С., 1995; Кузнецова М.А., 1995; Харина Е.А. и др., 1995; Дёмин В.Ф. и др., 1995; Вельтищев Ю.Е., 1996; Akhmedkhanov A. et al., 2002; Gulcin Yapici et al., 2005; Mahmmad M.K. et al., 2005). Вместе с тем проблема развития, патогенетические механизмы, клинические особенности течения хронического тубулоинтерстициального поражения почек и повреждения уротелия мочевых путей у детей, развивающихся при длительном комбинированном воздействии на организм детей невысоких доз химических токсических соединений, до сих пор остается неизученной.

До настоящего времени не определена реальная химическая токсическая нагрузка на организм детей, проживающих в условиях загрязненной окружающей среды при которой могут развиваться интерстициальное поражение почек и повреждение уротелия мочевых путей. Проблемы этиопатогенеза, морфогенеза и клинических особенностей хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, до конца не изучены. Нет сведений о комплексном изучении цитоморфологических и ультраструктурных изменений тканей почек и мочевых путей у детей, проживающих в условиях реальной химической токсической нагрузки на организм. Несмотря на всю очевидность существования хронического тубулоинтерстициального поражения почек, отсутствует единое представление о клинических критериях заболевания у детей. Все это является основной причиной поздней диагностики данной патологии.

Изучение хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей Приаралья, уточнение этиологических моментов и патогенетических факторов, разработка диагностических и прогностических программ, с применением современных методов исследования позволяет своевременно диагностировать заболевание, назначить адекватное этиологическому фактору и патогенетическим изменениям в почках и мочевых путях лечение. Это, несомненно, будет способствовать снижению риска развития у детей ХПН и инвалидизации.

Системный подход, включающий анализ патологических изменений слизистой оболочки мочевых путей является перспективным направлением детской уронефрологии. С этих позиций тема диссертации имеет научно-практическую ценность и актуальность, поскольку решает вопросы этиологии, патогенеза, морфогенеза и постановки диагноза хронического интерстициального нефрита у детей. Изучение этих вопросов определило актуальность и цель настоящей работы, которая выполнена по гранту Международного научно-технического проекта «Оценка химической и радиационной нагрузки на организм детей региона Приаралья и разработка стратегии реабилитации» (Международный научно-технический центр, К-472).

Цель исследования

Изучить основные этиологические и клинические особенности, патогенетические и патоморфологические механизмы формирования хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей, проживающих в условиях длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Задачи

1. Выявить основные загрязнители объектов окружающей среды (вода, питьевая вода, почва) в Приаралье.
2. Определить реальную химическую токсическую нагрузку на организм детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятном регионе.

3. Установить частоту, структуру и клинико-биохимические особенности поражения мочевыделительной системы у детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятном регионе.

4. Изучить цитоморфологические и ультраструктурные изменения тканей почек и уротелия мочевых путей у детей при загрязнении окружающей среды

5. Установить основные механизмы развития хронического тубулоинтерстициального поражения почек и повреждения уротелия мочевых путей у детей, проживающих в условиях реальной химической токсической нагрузки на организм.

6. Разработать методы диагностики хронического тубулоинтерстициального поражения почек и уротелия мочевых путей у детей при воздействии химических токсических соединений.

Научная новизна

- Впервые в объектах окружающей среды обнаружены повышенные концентрации токсических соединений и солей тяжелых металлов, вызывающих одновременное загрязнение воздуха, воды, почвы и обладающих нефротоксичностью (хлорорганические пестициды (ХОП), ДДТ, ДДЕ, ГХБ, дельтаметрин, уран, хром, селен, никель, стронций, марганец).

- Доказана реальная химическая токсическая нагрузка на организм детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятном регионе (повышенные концентрации хрома, селена, свинца, никеля, марганца, цинка в крови, соединений хрома в моче).

- Впервые показано, что течение хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей в большинстве наблюдений сопровождается сочетанным повреждением уротелия мочевых путей (64,6%), высоким уровнем стигматизации ребенка (100%), преобладанием процессов децелерации и дисгармоничного развития (59,7%), проявлениями дермодрома характеризующегося нарушением пигментации кожи детей, дефицитом массы тела (53%).

- У детей с хроническим тубулоинтерстициальным поражением почек, проживающих в условиях реальной химической токсической нагрузки на организм, установлены проксимальные тубулярные нарушения (18%) и умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (9,7%), что указывает на формирование нарушения функции почек.

- Установлены цитоморфологические, гистологические и ультрамикроскопические маркеры хронического тубулоинтерстициального воспалительного процесса в почках и уротелии мочевых путей (лоханка, мочеточники), характеризующиеся преимущественными дистрофическими изменениями в клетках и появлением дисрегенераторных реакций. Впервые разработаны, применены и внедрены в клинику способ диагностики повреждений слизистой оболочки мочевых путей у детей (авторское свидетельство изобретения № 45651 от 12.03.2004), способ диагностики степени тяжести повреждения слизистой оболочки мочевых путей у детей (авторское свидетельство изобретения № 45648 от 12.03.2004), способ определения риска

формирования оксалатного литиаза у детей в экологически неблагоприятном регионе (авторское свидетельство изобретения № 31415 от 2001).

- Разработана концепция патогенетического формирования хронического тубулоинтерстициального поражения почек и повреждения уротелия мочевых путей у детей на основании комбинированной химической токсической нагрузки на организм, обуславливающей развитие смешанной гипоксии клеток паренхимы почек и мочевых путей, нарушение микроциркуляции, формирование слабой воспалительной реакции, появление гиперплазии гладкомышечных клеток и синтеза коллагена III типа, являющегося проявлением патологической регенерации в детском возрасте.

- Разработаны методы диагностики хронического тубулоинтерстициального поражения почек и изменений в клетках слизистой оболочки мочевых путей у детей, проживающих в условиях длительного воздействия на организм загрязнителей окружающей среды. Основным принципом диагностики является проведение комплексного обследования по разработанной диагностической программе, включающей определение «больших» и «малых» критериев верификации диагноза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основные компоненты окружающей среды региона Приаралья (питьевая вода, почва) имеют высокие показатели минерализации и загрязнения химическими токсическими соединениями (хлорорганические пестициды, хром, уран, селен, марганец, никель, стронций), относящимися к классу опасных для человека.

2. У детей Приаралья определена реальная химическая токсическая нагрузка на организм, характеризующаяся повышенными концентрациями хрома, селена, свинца, никеля, марганца, цинка в крови, соединений хрома в моче.

3. Последствия воздействия химических токсических соединений на организм детей Приаралья проявились в виде развития хронического тубулоинтерстициального нефрита и воспалительного процесса в эпителии мочевых путей, имеющих клиничко-патогенетические особенности.

4. Комплекс клиничко-функциональных и цитоморфологических показателей (общеклинические методы, функциональные пробы, скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца, определение химических токсинов, макро- и микроэлементов в крови и моче, уровень бета-2 микроглобулина в моче, цитоморфограмма) может явиться диагностическим индикатором токсического повреждения почек и эпителия слизистой оболочки мочевых путей у детей, проживающих экологически неблагоприятных условиях (предпатент № 45651; предпатент № 45648; предпатент № 31415).

5. Патогенетические механизмы формирования хронического тубулоинтерстициального нефрита и повреждения уротелия мочевых путей у детей основаны на комбинированной химической токсической нагрузке на организм, обуславливающей появление воспалительного процесса в тканях почек и уротелии мочевых путей с последующим развитием патологической

регенерации, которая проявляется ранним склерозом тубулоинтерстициальной ткани почек.

Апробация практических результатов

Основные положения диссертации доложены на I (V) съезде детских врачей республики Казахстан (г. Астана, октябрь 2001 г.); Международной конференции «Медицина и образование в 21 веке», посвященной 70-летию КазГМУ (г. Алматы, 24-25 мая 2001 г.); The 23rd International Congress of Pediatrics 9-14/09/2001, Beijing, China; республиканской конференции «Современные проблемы педиатрии и детской хирургии», посвященной 70-летию Научного центра педиатрии и детской хирургии (г. Алматы, 2002 г.); V-международной конференции молодых ученых-медиков стран СНГ. НИИ урологии РК (г.Алматы, май 2003 г); республиканской конференции детских урологов и нефрологов (г. Алматы, 15 мая 2004 г.); научно-практической конференции, посвященной 100-летию проф. А.И.Авенировой (г. Алматы, 30.03.2005 г.); Международной научной конференции СЕНСА (г. Алматы, 25-27 апреля 2005 г.); конференциях профессорско-преподавательского состава КазНМУ им. С.Д.Асфендирова (2003-2006г.г.). Результаты исследования и разработанные диагностические карты и программы внедрены в отделениях РДКБ «Аксай», НДРЦ «Урпак», детском реабилитационном центре «Акбобек» (г.Актобе).

По материалам диссертации получены предпатенты на изобретение: 1.Способ определения риска формирования оксалатного литиаза у детей в экологически неблагоприятном регионе» (№ 31415 от 2001/0559.1, бюллетень № 7); 2. Способ диагностики повреждений слизистой оболочки мочевых путей у детей (№ 45651, бюллетень № 10 от 12.05.2005г.); 3.Способ диагностики степени тяжести повреждения слизистой оболочки мочевых путей у детей (№ 45648, бюллетень № 10 от 12.05.2005г.); 4. подана заявка на изобретение Способ определения степени тяжести хронического неинфекционного колита у детей с патологией мочевыделительной системы (GN 01 №33/68 от 2006г.).

Схема патогенеза, патоморфоза, критерии диагностики хронического тубулоинтерстициального нефрита внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней Казахского Национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова.

Основные принципы диагностики заболеваний почек и мочевых путей у детей из экологически неблагоприятных регионов включены в методические рекомендации и учебно-методические пособия для интернов и практических врачей «Критерии диагностики нефропатий в экологически неблагоприятных регионах» (МЗ РК, 2001г.), «Дифференциально-диагностические подходы к мочевому синдрому у детей» (МЗ РК, 2001г.), «Клиника, диагностика, лечение и профилактика обменных нефропатий, интерстициального нефрита, микробно-воспалительных заболеваний почек у детей экологически неблагоприятных регионов» (МЗ РК, 2002 г.). Методические рекомендации внедрены в областных детских больницах и поликлиниках г.Павлодара, г.Кызыл-Орды, г.Актау, г.Актобе.

Практическая ценность работы

Факторами риска формирования хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей Приаралья являются постоянное проживание в экологически неблагоприятном регионе, отягощенный перинатальный анамнез и перенесенные ребенком заболевания, в основе которых лежит гипоксическое повреждение тканей организма, что обуславливает необходимость проведения среди детей групп риска своевременного лечения и осуществления медико-экологического мониторинга.

Основанием для организации в структуре нефрологической службы высокоспециализированной медикоэкологической помощи детям, проживающим в условиях действия загрязнителей окружающей среды, являются результаты изучения морфологических изменений в тканях почек при хроническом тубулоинтерстициальном поражении почек и мочевых путей, характеризующихся развитием нарушения регенераторных механизмов, гиперплазией гладкомышечных клеток, синтезом коллагена III типа, появлением участков фиброза и склероза.

У детей проживающих в условиях загрязнения окружающей среды химическими токсическими соединениями показана диагностическая ценность исследования скорости клубочковой фильтрации (по Шварцу) и биохимического маркера тубулярных дисфункций – бета-2-микроглобулина, позволяющих в ранние сроки установить признаки парциальной недостаточности функции почек.

Практически значимым является определение у большинства детей с хроническим тубулоинтерстициальным поражением почек дистрофических изменений в эпителии слизистой оболочки мочевых путей, диагностика и лечение которых позволит повысить конечный результат терапии.

Диагностированные клинические и цитоморфологические изменения в тканях почек и мочевых путей у детей позволяют разработать стратегию реабилитации хронических болезней мочевыделительной системы у детей, постоянно проживающих в экологически неблагоприятных регионах.

Предложена в практическое здравоохранение диагностическая программа выявления хронического заболевания почек и мочевых путей у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Создана научно-обоснованная система активного выявления хронического тубулоинтерстициального поражения почек и повреждения уротелия мочевых путей с набором карт обследования и алгоритмов диагностики хронических заболеваний мочевыделительной системы у детей.

По материалам исследований разработаны методические рекомендации для врачей: «Критерии диагностики нефропатий в экологически неблагоприятных регионах» (2001г.); «Дифференциально-диагностические подходы к мочевому синдрому у детей», (2001г.); «Клиника, диагностика, лечение и профилактика обменных нефропатий, интерстициального нефрита, микробно-воспалительных заболеваний почек у детей экологически неблагоприятных регионов» (2002 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 43 таблицами, 53 рисунками и фотографиями. Библиографический указатель включает 333 источника на русском и иностранном языках.

По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, из них 10 в рекомендованных Комитетом по надзору и аттестации в сфере образования и науки МОН РК периодических изданиях. По работе имеется ряд предпатентов № 31415; № 45648; № 45651 и 3 методических рекомендации для врачей.

Основная часть

Материалы и методы исследования

В основу диссертационной работы положены результаты комплексного обследования 310 детей в возрасте от 3 до 16 лет. Обследование детей проводилось в Республиканской детской клинической больнице (РДКБ) «Аксай». Так же проведена качественная и количественная оценка основных объектов окружающей среды регионов проживания обследованных детей.

Основная группа (210) – представлена детьми из различных по удалению от береговой линии Арала районах: Шиели (I зона, 67 детей), Жалагаш (II зона, 70 детей), Казалы (III зона, 73 ребенка).

Таблица 1 - Объем проведенных исследований

Методы исследования	Число обследованных детей	
	Основная группа	Группа сравнения
Общеклинические методы, в т.ч. определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца	210	100
Биохимические исследования мочи: - определение суточной экскреции солей (оксалаты, ураты, фосфаты). - Уровень бета-2-микроглобулина	210 40	100 20
Ядерно-физическое исследование химического состава крови и мочи	176	40
Цитоморфологические исследования уротелия мочевых путей	102	45
Гистоморфологическое исследование аутопсийного материала тканей почек и мочевых путей	30	-
Ультрамикроскопия тканей почек и мочевых путей	4	-

Группа сравнения - 100 детей в возрасте от 9 до 16 лет, проживающих в п. Алатау, Алматинской области, который по ежегодным отчетам Областного Государственного Фонда Охраны Окружающей Среды относится к региону экологического благополучия. Комплекс обследования детей и методы

диагностики представлены в таблице 1. Медицинская процедура обоснования предварительного и клинического диагноза проводилась по Международным общепринятым классификациям и протоколам, рекомендованным ВОЗ (МКБ – 10, Т 1 – 3, ВОЗ. – Женева, 1995).

Проведена оценка химического и радионуклидного состава объектов окружающей среды в регионе проживания обследованных детей (вода открытых водоемов, питьевая вода, почва). Исследования проводились в сертифицированной (ISO 9001-2000) лаборатории Национального ядерного центра (НЯЦ) республики Казахстан.

Результаты исследования обработаны методами математического анализа с вычислением основных параметров вариационного ряда: средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности по критерию Стьюдента (t). Достоверными считались разницы показателей $p < 0,05$. Статистическая обработка всех результатов, построение графиков проводилось на персональном компьютере PC Pentium-III с использованием пакета прикладных программ.

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании детей основной группы (n=210) обнаружены достоверные различия с группой сравнения (n=100) в частоте выявления патологии мочевыделительной системы (таблица 2), представленной хроническим тубулоинтерстициальным поражением почек (ХТИП). Причем обнаружена закономерность, характеризующаяся увеличением частоты регистрации заболеваний мочевыделительной системы (МВС) у обследованных детей Приаралья по мере приближения к береговой линии моря.

Таблица 2 - Частота хронического тубулоинтерстициального поражения почек у обследованных детей

Районы Приаралья						Всего (n=210)		Группа сравнения (100)	
Казалинск (73)		Жалагаш (70)		Шиели (67)					
абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
42	57,5	37	52,9	24	35,8	103	49,0*	12	12
Примечание - * $p < 0,001$									

При начальном этапе обследования детям выставлялся диагноз «хронический необструктивный пиелонефрит». В дальнейшем, при проведении комплексного обследования, в т.ч. бактериологического исследования мочи, была исключена бактериальная этиология хронического воспаления в паренхиме почек. У детей группы сравнения патология МВС регистрировалась в 3-5 раз реже, чем у детей основной группы и составляла 12 % обследованных.

Данные анамнеза детей позволили с помощью методов доказательной медицины определить факторы риска развития хронических заболеваний МВС у детей Приаралья, к которым в первую очередь относится постоянное

проживание в регионе с загрязнением окружающей среды (100%), так же наиболее часто выявляемые при опросе и обследовании детей из экологически неблагоприятного региона (ЭНР) - перенесенные ребенком вирусные инфекции (ветр.оспа, корь, краснуха), вирусный гепатит, острые кишечные инфекции, травмы, ожоги, операции, отравления ($96,1 \pm 1,9\%$), отягощенный акушерский анамнез матери ($70,8 \pm 4,4\%$).

В результате комплексного обследования детей Приаралья установлены клинические и биохимические критерии современного течения хронического тубулоинтерстициального поражения почек, сопровождающегося развитием функционально-компенсированной стадии и регистрируемой в клиниках чаще как «хронический пиелонефрит»:

- у детей основной группы страдающих ХТИПП факторы риска развития данной патологии (токсикоз второй половины беременности матерей и обострение хронического пиелонефрита во время беременности) выявлялись в достоверно чаще ($30 \pm 4,5\%$ и $56 \pm 4,8\%$ соответственно) чем в анамнезе детей группы контроля ($15,3\%$ и 22% соответственно) ($p < 0,001$);

- впервые выявлена количественная характеристика малых аномалий развития (МАР) у детей с ХТИПП, проживающих в поселках Казалы, Жалагаше и Шиели. Количество малых аномалий развития (МАР) у детей вышеназванных районов составляло 11; 11,7 и 10 соответственно и было в более чем в 2 раза выше, чем у детей с заболеваниями МВС группы сравнения ;

- анализ физического развития детей проживающих в Аральском регионе и страдающих ХТИПП впервые выявил, что низкое физическое развитие (отставание физического развития) диагностируется практически у каждого третьего пациента с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (у $31,3\%$ детей Шиели, $38,6\%$ - Жалагаша и $30,1\%$ Казалы), в отличие от преобладания среднего гармоничного развития у детей группы сравнения ($78,3\%$);

- мочевого осадок детей с ХТИПП основной группы ($n=103$) характеризовался преобладанием лейкоцитурии умеренной степени ($69,7 \pm 4,5\%$), носившей в большинстве наблюдений смешанный ($38,2 \pm 4,7\%$) или моноклеарный характер ($44,9 \pm 4,9\%$). «Бактериальная» лейкоцитурия регистрировалась лишь в $16,7 \pm 3,6\%$ наблюдений, в отличие от детей группы сравнения, где нейтрофильный характер лейкоцитурии выявлялся в большинстве исследований – $83,3 \pm 10,6\%$;

- течение ХТИПП у детей основной группы характеризуется развитием функционально-компенсированной стадии хронической болезни почек, проявляющейся нарушением циркадных ритмов функционирования мочевыделительной системы - никтурией ($60,7 \pm 4,8\%$), тубулярными изменениями в виде изостенурии ($43,8 \pm 4,8\%$), гипостенурии ($24,7 \pm 4,2\%$), а так же нарушением СКФ - у 10 ($9,7\%$) детей с ХТИПП обнаружена вторая стадия хронической болезни почек (ХБП), характеризующаяся умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации. Так же диагностированы явления гиперфильтрации у 3 ($2,9\%$) детей Приаралья, что указывает на напряжение

функции почек у детей постоянно проживающих в условиях загрязнения окружающей среды;

- впервые выявлено, что течение хронического тубулоинтерстициального поражения почек в большом проценте наблюдений, как у детей основной, так у детей группы сравнения, приобрело несколько иной характер, по сравнению с описанием его в известной научной литературе. У детей обеих групп наблюдения характерным являлось сочетание ХТИПП с таким мочевым симптомом как «оксалурия», которая регистрировалась у 76,5% детей Казалы, 52,9% детей Шиели, 50% детей Жалагаша и 66,7% детей п. Алатау;

- установлено, что выявленное хроническое заболевание мочевой системы у детей - хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН), является не просто патологическим процессом в почках, связанным с неблагоприятным экологическим воздействием, а заболеванием, охватывающим весь организм, с превалированием болезненных изменений в органах мочевой системы. Как правило, у детей основной группы имела место сочетанная хроническая патология органов и систем. Так у детей Казалы наряду с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (ХТИН) выявлялась сочетанная соматическая патология, с преимущественным вовлечением в патологический процесс ЖКТ (96%) и гепатобилиарной системы (96%). У детей Жалагаша страдающих ХТИН так же выявлялся полиорганный характер патологии с сочетанным поражением ЖКТ (91,2%), гепатобилиарной системы (73,5%). У детей Шиели также диагностировалась гастродуоденальная патология (88,2%) и заболевания гепатобилиарной системы (94,1%) у большинства больных хроническим тубулоинтерстициальным поражением почек. У детей п.Алатау с патологией МВС так же диагностировались различные хронические соматические заболевания - болезни органов пищеварения (66,7%), имели место патология ЛОР органов (50%) и заболевания полости рта (33,3%). Однако патологические изменения не носили сочетанный характер и регистрировались в 2,5 раза реже, чем у детей живущих в Приаралье.

Клинико-биохимические критерии, выявленные у детей с ХТИН, позволили в дальнейшем определить ранговый коэффициент корреляции (РКК) между патологией почек и признаком. По результатам исследования высокая связь (более 0,70) отмечается между такими анамнестическими данными как «проживание с рождения в экологически неблагополучном регионе» (,982) и «гипоксические состояния» (перенесенные ребенком вирусные инфекции, вирусный гепатит (ВГ), острые кишечные инфекции (ОКИ), травмы, ожоги) (,980) при ХТИН, проживание с рождения в ЭНР и острые респираторные заболевания более 3-х раз в году (,805), оксалурия и проживание в ЭНР (,703). Прямая зависимость означает, что большим значениям вышеуказанных факторов риска соответствуют большие значения другой переменной – основной патологии. Средняя корреляционная связь обнаружена между признаками «ХТИН» и «лейкоцитурия» (,657), ХТИН и обострение хронического пиелонефрита (ХП) у матери во время беременности (,611), ХТИН и оксалурия (,579), ХТИН и головная боль (,522). Используя РКК, получены постоянные признаки ХТИН у детей Приаралья: проживание с

рождения в ЭНР, «гипоксический» анамнез, ОРЗ более 3-х раз в год, лейкоцитурия, оксалурия, никтурия, патологическое число МАР, головная боль, артериальная гипотензия, анемия.

Наиболее ранним показателем тубулоинтерстициального воспаления в почках является определение уровня бета-2-микроглобулина в моче. Бета-2-микроглобулин (Б-2-МГ) характеризует функциональную активность эпителия проксимальных канальцев нефрона. Обследовано 40 детей Приаралья с ХТИН и 20 детей из группы контроля в возрасте 10-15 лет. Сравнительная оценка средних показателей бета-2-микроглобулина в моче у детей Приаралья ($189,7 \pm 15,6$ мкг/мл) и группы контроля ($10,3 \pm 0,8$ мкг/л) показала, что они не превышали средних допустимых значений (по отношению к нормам взрослых пациентов), но у детей основной группы величина низкомолекулярного белка в моче была в 18,5 раз выше, чем у детей группы контроля.

Результаты исследования установили, что высокие показатели экскреции бета-2-микроглобулина с мочой отмечались у 7 ($18 \pm 6,07\%$) обследованных детей Аральского региона и достигали значений - от 402 до 860 мкг/л.

Микроэлементный состав крови и мочи детей с ХТИН, проживающих в экологически неблагоприятном регионе

Ядерно-физические методы диагностики содержания микро- и макроэлементов в биологических жидкостях организма детей установили нарушения баланса микроэлементов в крови 103 детей основной группы больных ХТИН (Рисунок 1): снижение уровня макроэлементов фосфора, магния, железа и эссенциальных элементов меди, цинка, йода в 2-3 раза от нормального показателя; повышение уровня хрома, селена, свинца, никеля, марганца, цинка, ванадия, относящихся к условно биогенным микроэлементам первого и второго класса опасности, т.е. определено нарушение микроэкологического равновесия в организме детей, с рождения проживающих в Приаралье.

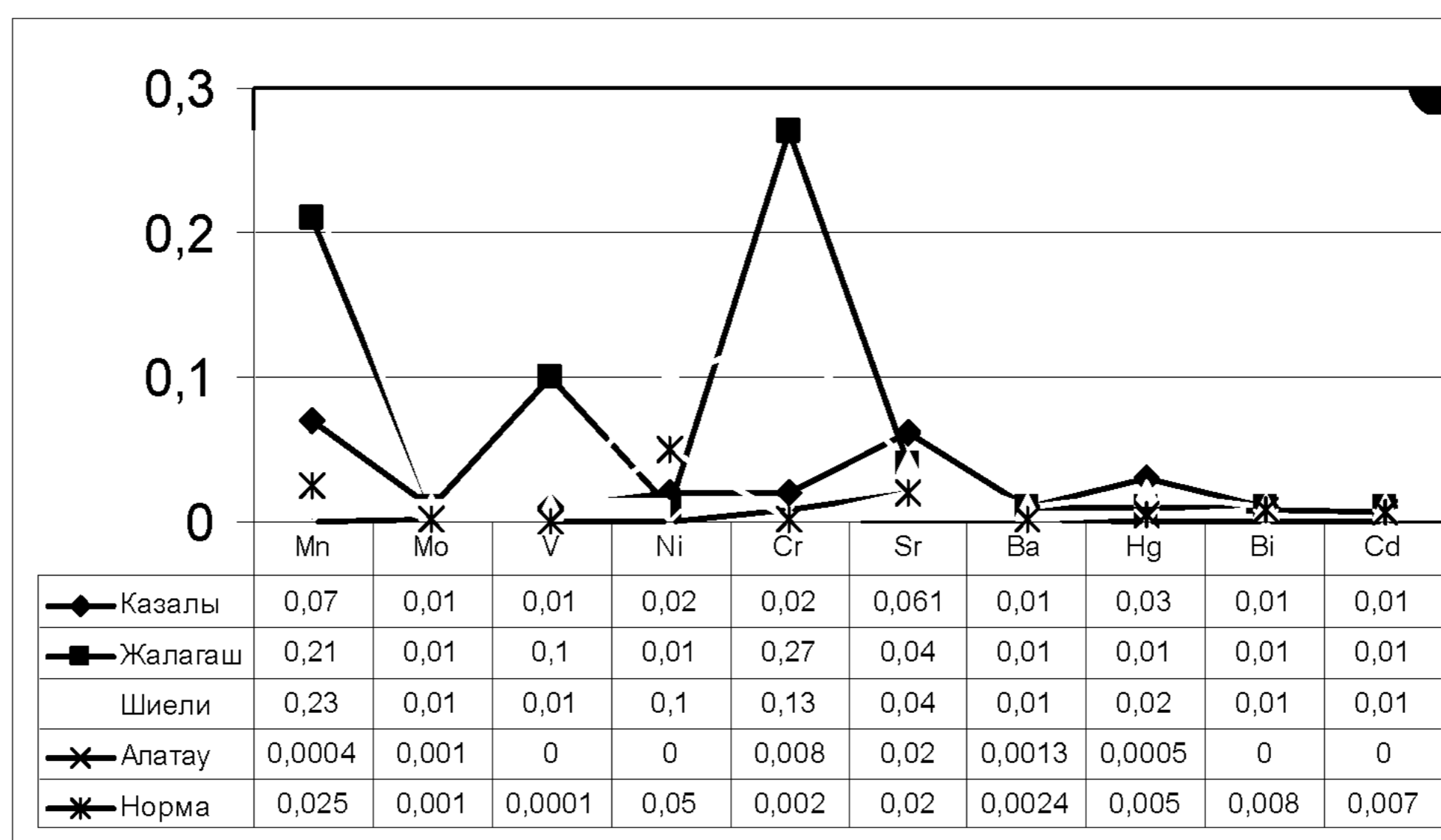


Рисунок 1 - Средние значения содержания эссенциальных элементов и биогенных микроэлементов в крови детей с заболеваниями МВС (мг/л)

У детей двух сравниваемых групп имеет место различный качественный состав крови. Отличительной особенностью детей основной группы является существование на фоне дефицита жизненно важных микро- и макроэлементов (железо, цинк, медь, йод), участвующих в тканевом дыхании, хронической интоксикации обусловленной куммулированием в крови повышенных концентраций различных химических токсических веществ, наиболее опасными из которых являются - хром, стронций, кадмий, ванадий, ртуть. В отличие от детей Приаралья у детей п. Алатау преобладает дефицит кальция, железа, марганца и цинка. Но не наблюдается повышение уровня таких веществ как никель, хром, стронций, барий и уран, которые в высоких концентрациях оказывают токсическое действие на организм ребенка. Таким образом, впервые установлен «элементный портрет» ребенка с хронической патологией МВС, проживающего в регионе Приаралья.

Учитывая тот факт, что качественный и количественный состав мочи является менее статичным, по сравнению с кровью, сравнительный анализ данных по содержанию микроэлементов в моче детей основной и группы сравнения установил, что у детей основной группы с заболеваниями МВС в моче выявляются повышенные содержания макроэлементов и биогенных микроэлементов (аккумулирующих).

Так уровень молибдена (Mo) повышен в 3,7 раза и составляет в среднем 0,52 мг/л (норма 0,14); показатели кальция (Ca) увеличены в 1,4 раза составляя 340 мг/л (норма до 250); уровень меди (Cu) равен 280 мкг/л (норма до 75), что в 3,7 раза выше нормы; значение стронция (Sr) у детей Приаралья 390 мкг/л (норма до 285), т.е. в 1.4 раза превышает допустимые значения; мышьяк (As) определяется у детей в значении до 280 мкг/л (норма до 64,5), т.е. в 4,3 раза больше нормальных показателей; по величине хрома (Cr) в моче у детей Приаралья отмечается превышение ПДК в 3 раза. ХОП (ДДТ, ДДЕ, ГХБ) в моче детей Приаралья определяются в ряде проб в значениях - 2 нг/мл (в норме должны не определяться). В группе сравнения все показатели были в пределах возрастной нормы и не отличались от нормативов приведенных в литературных источниках.

В моче у детей с хроническими заболеваниями МВС, проживающих в регионе экологического неблагополучия, обнаружены повышенные концентрации химических токсических веществ, практически аналогичные химическому составу крови, что указывает на возможное токсическое воздействие на организм в целом и наличие контакта химических токсических соединений с мочевыми путями детей Приаралья.

Цитоморфологические и ультраструктурные изменения тканей почек и мочевых путей у детей с ХТИН

С целью комплексного изучения состояния мочевыделительной системы у детей Приаралья, страдающих ХТИП (n=103) было проведено цитоморфологическое исследование эпителия мочевых путей. В качестве группы сравнения обследовано 45 детей п.Алатау, 12 из которых были с заболеванием МВС, остальные не имели патологии почек и мочевых путей.

В результате проведенного цитоморфологического исследования установлены различные патологические изменения в эпителиальных клетках слизистой оболочки уретры, представленные на рисунке 2. Изменения в уротелии чаще всего обнаруживались у детей Жалагаша и Шиели ($75\pm 8,8\%$ и $78,9\pm 6,6\%$ соответственно), у детей Казалы и п. Алатау они встречались реже ($40\pm 7,7\%$ и $26,7\pm 6,5\%$ соответственно). Средний показатель патологически измененных цитоморфограмм по региону Приаралья составляет $64,6\%$ (66 детей), что в 2,4 раза чаще, чем у детей группы сравнения. Цитологические признаки повреждения слизистой оболочки мочевых путей у детей проявляются различной степенью дистрофии клеток эпителия (I, II, III), дисплазии легкой или средней (ДСС), умеренной (ДУС), тяжелой (ДТС) степени тяжести, метаплазией и цитолизом.

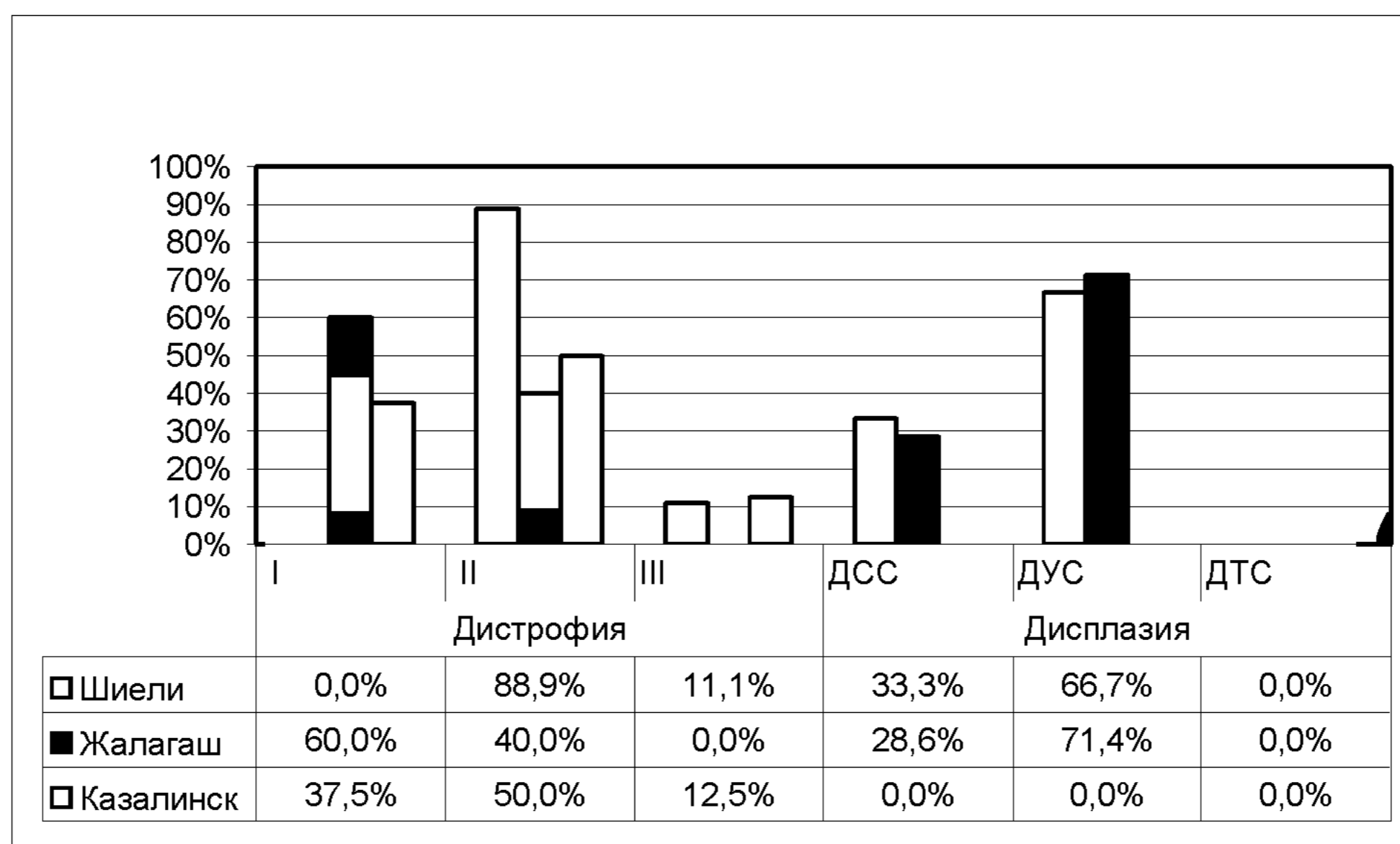


Рисунок 2 – Структура изменений в уротелии мочевых путей у детей Приаралья

Наиболее частым изменением в уротелии детей Шиели, Жалагаша и Казалы были дистрофии II степени ($88,9\pm 5,0\%$; $40\pm 10\%$; $50\pm 7,9\%$ соотв.). Тяжелая степень дистрофии эпителия слизистой оболочки мочевых путей выявлялась у детей Шиели ($11,1\%$) и Казалы ($12,5\%$). У детей из Жалагаша и группы сравнения дистрофии 3 ст. слизистой оболочки мочевых путей не обнаружено. У детей Шиели и Жалагаша диагностировались дисплазии умеренной степени ($66,7\pm 7,6\%$ и $71,45\pm 9,2\%$ соответственно). У $26,7\%$ (12) обследованных детей группы сравнения (п.Алатау) диагностировались изменения в уротелии в виде дистрофии умеренной степени у 6 (50%) и комбинации дистрофии умеренной степени с дисплазией 2 ст. у 6 (50%) обследованных детей.

Результаты морфологических и ультраструктурных исследований тканей мочевых путей

Морфологические и ультраструктурные исследования проводились у детей Приаралья в возрасте 4-17 лет на различных стадиях развития ХТИПП (отсутствие явных признаков поражения почек, хронический пиелонефрит,

нефрокальциноз). Изучение изменений в тканях почек у детей длительно проживавших в регионе Приаралья, но не имевших заболевания МВС проводилось с использованием аутопсийного материала, который собирался в течение 8 лет в отделении патологической анатомии и прозектуре областной больницы г.Кызылорды. Из 30 детей, ткани которых были морфологически исследованы, 12 человек с рождения проживало в Шиелийском районе, 8 в Казалинском районе, 5 в Жалагаше и 5 в г.Кызылорде. Каких либо изменений при макроскопировании почек обнаружено не было.

У 20 (66,6±8,6%) из 30 детей, проживавших с рождения в регионе с установленным «экологическим портретом» в тканях почек и мочевых путей выявлен патологический процесс характерный для ХТИПП. Особенностью изменений было наличие дистрофии эпителиальных клеток, причем гиалиновокапельная преобладала в проксимальном, а гидropическая в дистальном отделе канальцевого аппарата почки. Таким образом, у детей длительно проживавших в регионе экологической катастрофы (свыше 4-х лет) отмечаются отсутствие выраженных изменений в гломерулах и дистрофическое повреждение канальцевого аппарата нефрона, свидетельствующих о формирующемся ХТИПП. Дистрофическая направленность изменений клеток канальцев отражает глубину повреждения нефрона и свидетельствуют о давности патологического процесса в почках.

Ультрамикроскопическое исследование аутопсийного материала не представляется возможным, поэтому были изучены образцы тканей почек и мочевых путей 4-х детей Приаралья, имеющих одно из ярких проявлений конечной стадии ХТИПП – нефрокальциноз. Первоначально были исследованы макроскопически неизмененные участки ткани мочевых путей и почек.

В проксимальных и дистальных канальцах выявлена картина гиалиновокапельной и гидropической дистрофии. Эпителий проксимальных канальцев нефроцитов характеризовался компенсаторными реакциями, сопровождающимися гипертрофией и гиперплазией митохондрий с плотным матриксом, частыми, частично разрушенными кристами (Рисунок 3). Эпителий дистальных канальцев отличался более выраженными ультраструктурными изменениями: явлениями гидropической дистрофии с вакуолизацией и деструкцией митохондрий, отеком гиалоплазмы, сглаживанием апикальной поверхности, наличием хлопьевидного материала в просвете канальцев.

Особенностью клеточных изменений в паренхиме почки детей, длительно проживающих в регионе экологического неблагополучия, является гиперплазия гладкомышечных клеток и синтез коллагена III типа. Коллаген III типа состоит из альфа-1 (III) цепей. Именно он играет ключевую роль в процессах репарации. Это один из важнейших механизмов клеточной регенерации в ответ на воспаление и повреждение клеточных структур. Однако в условиях нарушения регенераторных процессов этот механизм наряду с позитивными свойствами приводит к склерозированию тканей мочевыделительной системы (интерстиций, канальцы), фиброзу, активизации дисрегенераторных реакций. Дисрегенераторные реакции в свою очередь, приводят к развитию атрофии, метаплазии и дисплазии различных степеней. Таким образом, у детей

выявляются не совсем типичные для детского возраста регенераторные реакции в тканях почек и мочевых путей.

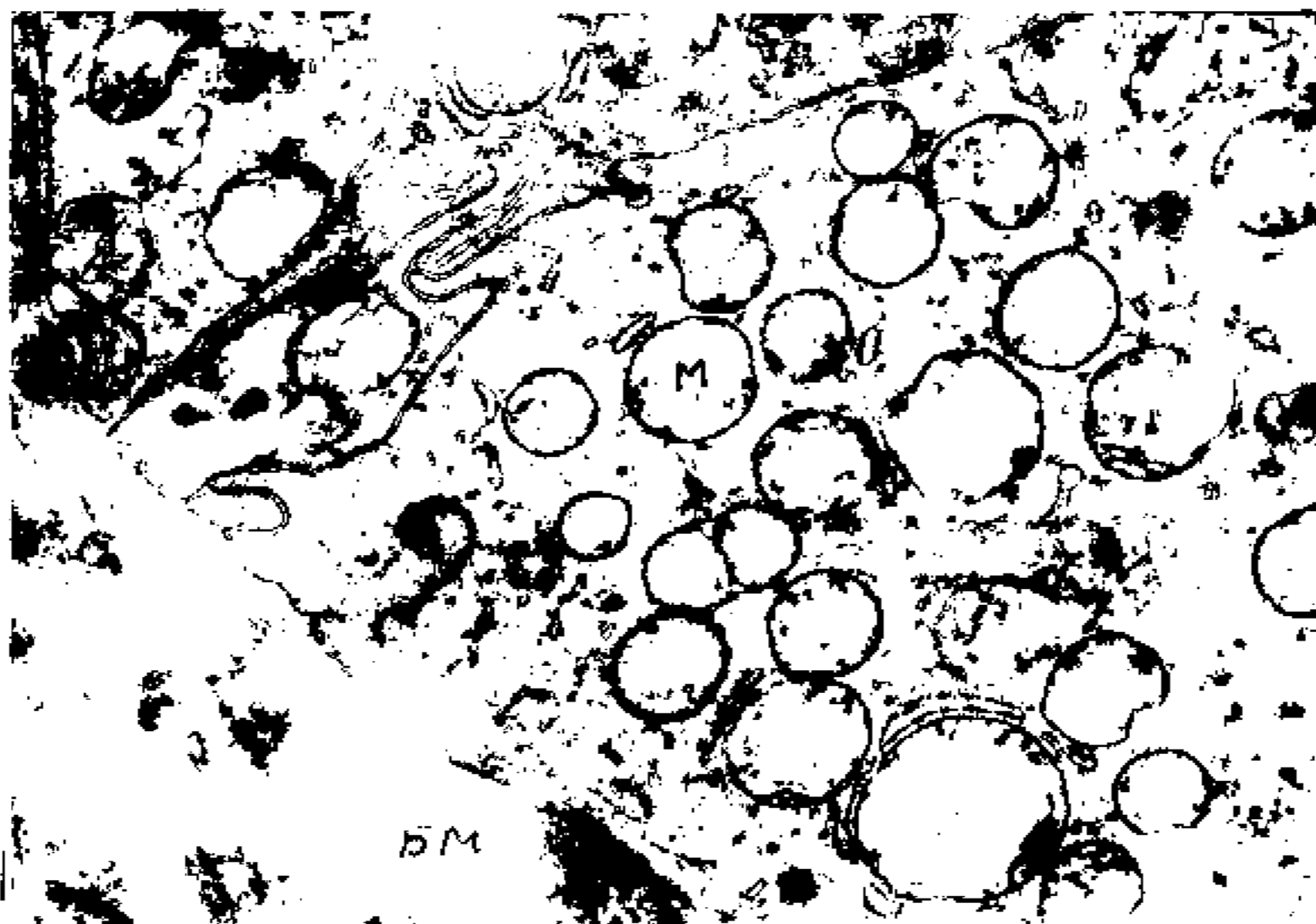


Рисунок 3. Ребенок 12 лет. Ткань почки. Полная вакуолизация митохондрий (М), деструкция мембран митохондрий. Отек гиалоплазмы. Ув. x 14 000.

Данные морфологического исследования аутопсийного материала почек и морфо-ультраструктурного исследования тканей МВС детей с нефроуролитиазом свидетельствуют в пользу общности диагностированного патологического процесса. И у детей, не имевших заболеваний МВС и у детей с нефролитиазом, а, следовательно, и с наличием хронического интерстициального воспалительного процесса в почках, имелись аналогичные значительные изменения в канальцевом аппарате нефрона и интерстиции.

Таким образом, комплексное морфологическое исследование МВС детей Приаралья позволило выделить патогенетические особенности выявленных процессов. Состав загрязнителей окружающей среды обусловил формирование преимущественно интерстициального воспалительного процесса в почках в виде ХТИН. Гистоструктуры почечной паренхимы явились критической мишенью для большинства ксенобиотиков и токсикантов, выявленных в крови и моче у детей Приаралья. Патологически измененная ткань почек и мочевых путей была обнаружена и у детей, не имевших при жизни хронического заболевания МВС.

Качественная и количественная характеристика объектов окружающей среды региона Приаралья

В таблице 3 представлены результаты анализа почвенных образцов с указанием элементов, значения которых превышали аналогичные показатели в п.Алатау. Данные таблицы 3 позволяют определить динамику изменения концентрации элементов в зависимости от степени удаленности от Аральского моря. Таким образом, появилась возможность выявить влияние высохшего дна Аральского моря на микроэлементный состав почвы исследуемых населенных пунктов и, как следствие, на все остальные объекты окружающей среды региона. Помимо микроэлементного состава был определен элементный состав

водных вытяжек для некоторых проб, отобранных в населенных пунктах Казалы, Жалагаш и Шиели. Результаты исследования радионуклидного фона во всех трех поселках не выявили, каких либо отклонений от нормы.

Выявляется существенное превышение средних мировых значений для элементов - кальция (Ca), хрома (Cr), стронция (Sr), хамфрия (Hf) и урана (U).

Таблица 3 - Массовые доли элементов и водорастворимых элементов в пробах почв

Поселки	Cr, мкг/г		Mn, мкг/г		Ni, мкг/г		Zn, мкг/г		Sr, мкг/г		Zr, мкг/г		Ba, мкг/г	
	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ
Казалы	577	284	680	100	89.8	45.9	97.9	30.0	502	133	126	17	581	42
Жалагаш	580	272	660	150	51.8	14.1	85.6	27.9	466	244	118	26	647	75
Шиели	522	305	620	130	84.4	34.0	74.3	24.3	392	120	144	15	655	58
Алатау	140±50,2*		582±62		56±11,2		73±18,9		160±34*		300±60		470±26	

Поселки	Nb, мкг/г		Hf, мкг/г		U, мкг/г		Cl, мг/г		SO ₄ ²⁻ , мг/г		Na, мг/г		Se, мкг/г	
	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ	См	σ
Казалы	11.2	1.1	<30		11.9	3.8	4.5	1.08	22.4	9.4	7.3	2.3	71.1	8.2
Жалагаш	10.7	1.5	<30		12.5	6.0	3.0	3.16	13.6	7.7	4.1	3.7	70.4	11.0
Шиели	11.6	1.1	<30		10.4	5.1	0.23	0.14	12.1	12.7	1.0	0.5	70.8	8.4
Алатау	18±2,4		8.1		2.7±0,3*		0,07±0,01*		4,2±0,8*		1,2±0,3		60±5,2	

Примечание - См – среднее значения содержание элемента;
 σ – среднеквадратичное отклонение;
 * p < 0,01

В частности, повышенные содержания урана могут быть связаны с близостью исследуемого региона к уранодобывающей провинции. Необходимо отметить, что повышенные содержания урана были зарегистрированы в пробах питьевой воды населенных пунктов Приаралья. Имеет место увеличение содержаний натрия (Na), хлора (Cl) и сульфат ионов (SO₄²⁻) с приближением к береговой линии Арала, что, по-видимому, является следствием влияния обнажившегося дна Аральского моря. Практически во всех отобранных пробах (94%) отмечалась повышенная минерализованность, т.е. концентрация показателя сухого остатка в 2-5 раз выше уровня ПДК (предельно допустимая концентрация), равного 1000 мг/л. В большинстве анализируемых пробах (96%) наблюдалось значительное превышение содержания натрия в сравнении с нормативным показателем (ПДК=200 мг/л). Аналогичная картина получена в отношении содержания сульфат-иона (93%), величина которого также превышала нормативный показатель в среднем в 2 раза (ПДК=500мг/л). По всем отобранным образцам (100%) наблюдалось повышенное содержание хрома, концентрация которого была в пределах 10-40 мг/кг (ПДК-6,0мг/кг). Концентрация меди в почвенных образцах (69% проб) была в пределах 4-9 мг/кг (ПДК – 3,0 мг/кг). В большинстве проб (72%) наблюдалось повышенное содержание цинка – 43.5 мг/кг (ПДК – 23 мг/кг). Полученные данные свидетельствуют о том, что почвы в исследуемых районах имеют сильное

засоление. Особенно высокие концентрации наблюдаются по сульфат-ионам, что достаточно хорошо коррелирует с данными по содержанию SO_4^{2-} в пробах питьевой воды, то есть вымывание сульфатных и хлоридных солей из почвы приводит к засолению воды. На рисунке 4 представлены средние значения исследованных элементов.

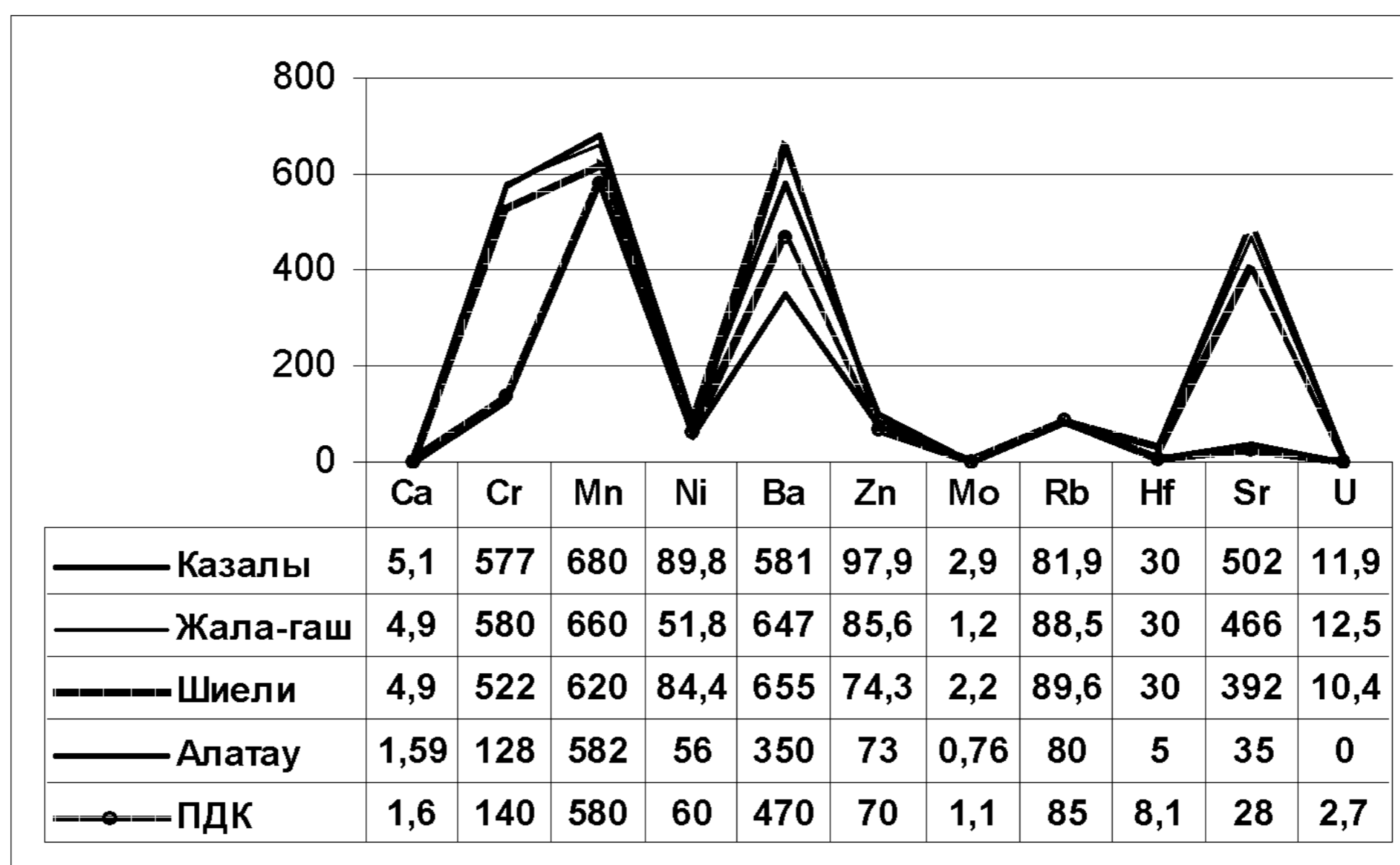


Рисунок 4 – Средние значения результатов качественных и количественных анализов 111 почвенных образцов Приаралья и п.Алатау выявил (мкг/г)

Установлено, что уровни различных химических веществ, определенных в почвах Приаралья (территории непосредственного проживания обследованных детей основной группы) значительно превышают показатели аналогичных химических веществ в почвах территорий проживания детей группы сравнения (п.Алатау) и мировых значений ПДК этих элементов. Так средняя величина Ca в почвах поселков Приаралья в 3,2 раза выше, чем в почвах п.Алатау и мировых значений ПДК. Средние значения марганца (Mn), цинка (Zn), бария (Ba) в почвах Приаралья выше сравниваемых в 1,3-1,8 раз. Превышение ПДК в 2,9 раз отмечено по молибдену (Mo). Высокие показатели в почвах региона Аральского кризиса наблюдались по рубидию (Rb) – в 6 раз больше по сравнению с почвами п.Алатау, урану - в 4,4 раз выше, чем в почвах сравниваемого региона, стронцию - в 10 раз выше ПДК. По значению хрома почвы региона Приаралья так же отличались значительной загрязненностью, т.к. уровень токсичного элемента превышал нормальное значение в 4.5 раз. Таким образом, характеризуя один из объектов окружающей среды Приаралья, можно сделать определенный вывод о значительном загрязнении почв региона химическими веществами, относящимися к различным по опасности классам. Наиболее опасными и нефротоксичными являются хром и цинк. Остальные химические вещества, обнаруженные в высоких концентрациях в почве Приаралья, оказывают общее токсическое действие на организм ребенка.

В рамках выполнения диссертации было проанализировано 108 проб питьевой воды. Определялось содержание группы хлорорганических пестицидов (ХОП) - ДДТ, ДДЕ, ГХБ, дельтаметрина. Содержание ХОП в

образцах воды, отобранных из природных водоёмов (24 пробы), не превышает их допустимые количества (ПДК - 2 мкг/л). Однако, во всех пробах питьевой воды из поселков Шиели, Казалы, Жалагаш имелись различные уровни ХОП. Наиболее значимыми были показатели ДДЕ 5.4 ± 0.5 мкг/л и ГХБ 5.8 ± 0.6 мкг/л в пробах питьевой воды из п. Шиели, Дельтаметрина - 2.9 ± 0.5 мкг/л в п.Жалагаш, ДДТ - 2.5 ± 0.5 мкг/л в п.Казалы. При этом уровень содержания ХОП в питьевой воде поселков Аральского региона в осеннее время был в 3-4 раза выше чем в весеннее время. В питьевой воде п.Шиели содержание ДДТ в отдельных пробах достигало значения 15 ± 4 мкг/л, ДДЕ 8 ± 5 мкг/л, дельтаметрина 13.1 ± 0.5 мкг/л. В питьевой воде п. Казалы величина ДДТ была от 14 ± 2 мкг/л до 178 ± 3 мкг/л, дельтаметрина в некоторых пробах питьевой воды доходила до 100 ± 5 мкг/л. Наиболее загрязненные пестицидами являются поселки Казалы и Шиели. В качестве сравнения на содержание ХОП исследованы пробы питьевой воды п.Алатау. Исследовано 32 пробы питьевой воды, употребляемой детьми группы сравнения. Ни в одной пробе не обнаружены ХОП, что соответствует ГОСТу 2874-82.

При исследовании элементного и микроэлементного состава питьевой воды установлено, что вода в регионе Приаралья является сильно засоленной. Средние значения сухого остатка для населенных пунктов Приаралья Жалагаш (1343 ± 79 мг/л) и Казалы (1025 ± 223 мг/л) в несколько раз превышают его содержание в поселке Алатау (329 ± 6 мг/л). Средние значения по уровню натрия в питьевой воде в поселках Казалы (258 ± 46 мг/л), Жалагаш (528 ± 91 мг/л), Шиели (191 ± 29 мг/л) превышают в 6-12 раз значения исследуемого микроэлемента в питьевой воде п.Алатау ($32,6 \pm 2,0$ мг/л). Уровень натрия в питьевой воде поселка Жалагаш в 2,5 раза выше ПДК (200 мг/л). Средние значения Cl , SO_4^{2-} и NO_3 в поселках исследуемого региона в несколько раз превышают аналогичные параметры региона сравнения ($p < 0,05$). Наиболее неблагоприятной с точки зрения содержания солевых компонентов представляется ситуация с частными колодцами поселков Казалы и Жалагаш, где имеет место превышение ПДК в несколько раз. Так средние значения хлора в питьевой воде п. Казалы равны $157 \pm 1,0$ мг/л, в п.Жалагаш – 283 ± 20 мг/л, п.Шиели – $136 \pm 8,9$ мг/л, а в питьевой воде п.Алатау составляет $7,96 \pm 0,05$ мг/л. Аналогичные значения выявлены по элементам SO_4^{2-} и NO_3 . При этом в некоторых пробах п.Казалы уровень SO_4^{2-} достигал 2088- 2268 мг/л, превышая ПДК в более чем 4 раза.

Таким образом, имеет место чрезвычайно высокая солевая нагрузка на организм детей Приаралья. Обращает на себя повышенные содержания урана в питьевой воде всех трех населенных пунктов Приаралья. Причем, в поселках Казалы ($6,8 \pm 3,9$ мг/л) и Шиели ($4,2 \pm 1,0$ мг/л) наблюдается превышение значения микроэлемента по сравнению с регионом сравнения ($0,150 \pm 0,003$ мг/л) более чем в 20 раз.

В целом можно сказать, что качество питьевой воды во всех поселках региона Приаралья является неудовлетворительным. В большей степени этот вывод характерен для поселков Казалы и Жалагаш. Содержание ряда компонентов питьевой воды (прежде всего солей) в этих поселках превышает

ПДК в 2,5-3 раза, а их суммарная нагрузка может быть причиной возникновения заболеваний желудочно-кишечной и мочеполовой систем.

Таким образом, микроэлементный и химический состав объектов окружающей среды по цепи их взаимодействия: почва - вода природных водоемов - питьевая вода - имеет чрезвычайную засоленность (SO_4^{2-}) и загрязненность высокими концентрациями таких веществ как ХОП, Cu, Zn, Sr, Se, Zr, Cr, Sr, Hf, U, Pb, являющихся потенциально нефротоксичными.

Впервые установлено, что в регионе Приаралья имеет место комбинированная химическая нагрузка (повышенная минерализация, накопление ХОП и токсикантов) на детей на фоне нарушения микроэлементного состава всех обследованных объектов окружающей среды, т.е. существует реальная химическая токсическая нагрузка на растущий организм детей. Является находкой исследований и тот факт, что, несмотря на отсутствие в течение последних 10-ти лет применения в сельском хозяйстве ХОП, данные токсичные вещества обнаруживаются в питьевой воде всех трех населенных пунктов Приаралья.

Механизмы развития хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей Приаралья

В основу выявления связи ХТИПП у детей Приаралья с определенными факторами окружающей среды положено предположение об экологическом генезисе хронических болезней МВС, выявленных у детей. Учитывая установленную частоту ХТИПП у детей различных населенных пунктов казахстанского Приаралья вычислены значение χ^2 (коэффициент соответствия) и коэффициент сопряженности Пирсона ($CC_{кор}$). Показатель χ^2 позволяет судить о наличии существенных или не существенных различий, устанавливает связь конкретного заболевания с определенными факторами загрязнения окружающей. Значения величины χ^2 и коэффициента сопряженности Пирсона, показывающие связь между заболеваемостью хронической патологией МВС в трех населенных пунктах Приаралья приведены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели значимости различий частоты заболеваний МВС у детей в зависимости от удаления от береговой линии Арала

Патология	Казалы		Жалагаш		Шиели		Заключение
	χ^2	$CC_{кор}$	χ^2	$CC_{кор}$	χ^2	$CC_{кор}$	
ХТИПП	24,0	0,41	19,4	0,37	7,52	0,24	Значимое различие во всех трех населенных пунктах*
Примечание - * все математические расчеты проведены аналитической группой Института ядерной физики НЯЦ РК (к. ф-м. н. Горлачев И.Д.).							

Критическое значение χ^2 для 4-клеточной таблицы равно 2,71 ($p=0,05$; 1-стор. Кр.). Величину (силу) связи между признаками можно оценить с помощью коэффициента сопряженности Пирсона (СС). Максимальное

значение CC для 4-клеточных таблиц составляет – $CC_{\max} = \frac{1}{2} 0,7071$. Для сравнения величины связи удобно использовать скорректированный коэффициент сопряженности $CC_{\text{кор}} = CC/CC_{\max}$. Чем больше величина CC , тем характернее различия в частоте ХБП у детей основной группы по сравнению с детьми из Алматинской области. Данное исследование позволяет предполагать связь и количественное влияние конкретного загрязнителя окружающей среды (в частности наиболее значимый для Приаралья – минерализация питьевой воды) на формирование хронической патологии почек и МВС у детей.

С помощью таблиц сопряженных признаков 3×2 (3- количество населенных пунктов Приаралья, 2 – больной/здоровый) проведена проверка частоты ХТИПП у детей в трех населенных пунктах Аральского региона (Казалы, Жалагаш, Шиели) на наличие линейного тренда в направлении от Аральского моря (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели линейной зависимости частоты ХТИПП у детей

патология	$\chi^2_{\text{рег}}$	$\chi^2_{\text{разн.}}$	χ^2	B_1	b_1/S_{b_1}	Интерпретация
ХТИПП	6,49	0,71	7,20	- 0,108	2,54	Значимая, выраженная линейная зависимость снижения частоты заболеваний по мере удаления от Арала
Примечание - критическое значение $\chi^2_{\text{рег}}$ для таблицы 2×3 равно 3,84 ($p=0,05$); критическое значение b_1/S_{b_1} равно 1,65 ($p=0,05$).						

При этом величина хи-квадрат была разбита на две части, соответствующие линейно возрастающим частотам ($\chi^2_{\text{рег}}$) и разности между наблюдаемыми и линейно возрастающими частотами согласно теоретическим предположениям ($\chi^2_{\text{разн.}}$), т.е. $\chi^2 = \chi^2_{\text{рег}} + \chi^2_{\text{разн.}}$. Проведена оценка углового коэффициента линии регрессии b_1 и погрешности углового коэффициента S_{b_1} .

На основании анализа таблиц сопряженности признаков выявлена связь между количеством ХТИПП у детей Приаралья и лимитирующим признаком вредности (ЛПВ) питьевой воды. ЛПВ характеризует патологическое влияние состава питьевой воды на характер формирующейся патологии почек и мочевой системы у детей.

По результатам проведенных вычислений (ИЯФ, аналитическая группа) можно в целом говорить о существующей связи между развитием заболевания почек и мочевой системы у детей Приаралья и ЛПВ питьевой воды, при этом формируется преимущественно хроническое тубулоинтерстициальное повреждение почек и поражение уротелия мочевых путей. Таким образом, установлены основные этиологические факторы и определена взаимосвязь частоты регистрации ХТИПП у детей Приаралья с качеством питьевой воды. По мере удаления от Аральского моря обнаружена тенденция к уменьшению количества выявляемой патологии мочевыделительной системы.

Выявление этиологических факторов развития и высокой частоты ХТИПП у детей Приаралья обосновали необходимость поиска специфических

механизмов повреждения тканей почек и мочевых путей у детей, проживающих в условиях повышенной минерализации питьевой воды.

Разработаны механизмы развития хронического тубулоинтерстициального нефрита и токсического поражения эпителия слизистой оболочки мочевых путей у детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятном регионе (Рисунок 5).

Отличительной особенностью является то, что химические токсические соединения поступают в организм детей основной группы в течение длительного времени (с рождения). Об этом говорят результаты исследований объектов окружающей среды в течение нескольких экспедиций. Длительное поступление в организм детей основной группы умеренных доз химических и токсических соединений должно в первую очередь привести к снижению обеспечения различных тканей кислородом – гипоксии, в условиях которой наибольшее напряжение испытывают сосуды микроциркуляторного русла в основном экскреторных органов и систем. На рисунке 5. указаны параллельные пути формирования хронического тубулоинтерстициального воспаления в почечной паренхиме и повреждение эпителия мочевых путей у детей, подвергающихся реальной химической токсической нагрузке.

В связи с функциональными особенностями МВС (всасывание, метаболизм, выведение веществ) органами-мишенями при токсическом воздействии становятся интерстициальная ткань почек с эпителием проксимальных канальцев и эпителий слизистой оболочки мочевых путей. В каждом из этих органов-мишеней при реальной химической токсической нагрузке идут параллельно патологические изменения, сопровождаемые так называемой слабой воспалительной реакцией, как правило, сменяющейся процессом регенерации и возникновением участков склероза в паренхиме почки (Рисунок 5). Гиперплазия гладкомышечных клеток и синтез коллагена III типа являются одним из важнейших механизмов клеточной регенерации в ответ на воздействие умеренными дозами ксенобиотиков и повреждение клеточных структур. Однако в условиях нарушения регенераторных процессов этот механизм наряду с позитивными свойствами приводит к склерозированию тканей мочевыделительной системы (интерстиций, канальцы), фиброзу, активизации дисрегенераторных реакций. Дисрегенераторные реакции в свою очередь, приводят к развитию атрофии, метаплазии и дисплазии различных степеней.

Таким образом, в основе формирования ХТИП и повреждения эпителия мочевых путей у детей экологически неблагоприятных регионов лежит хроническая интоксикация организма умеренно повышенными концентрациями токсических веществ, смешанная гипоксия клеток практически всех органов и систем, сопровождающаяся нарушением микроциркуляции и появлением гиперплазии гладкомышечных клеток и синтезом коллагена III типа. Для определения критериев диагностики ХТИП у детей, проживающих в условиях реальной химической нагрузки, разработан комплекс клинико-лабораторных и инструментальных

исследований, включающий обязательные и дополнительные методы диагностики.

Диагностическая тактика при выявлении патологических изменений со стороны мочевыделительной системы у детей.

Диагностическая программа выявления хронического тубулоинтерстициального поражения почек и повреждения эпителия мочевых путей включает 4 этапа обследований детей, проживающих в условиях загрязнения объектов окружающей среды.

1 этап. Применение диагностической анкеты, разработанной на основании анамнестических сведений, полученных у детей Приаралья и страдающих ХТИПП. Эта анкета является первым этапом отбора пациентов (скрининг), который должен осуществляться на этапе первичной медико-санитарной помощи

2 этап. Карта оценки состояния мочевыделительной системы у детей, включающая данные осмотра и результаты обще клинических и специальных лабораторно-инструментальных исследований

3 этап. Диагностика ХТИПП у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, включает исследование покровного эпителия слизистой оболочки мочевого тракта (уретры).

Гистоморфологическое исследование тканей почек и мочевых путей детей и ультрамикроскопическое (субклеточный уровень диагностики) исследования клеток тканей МВС проводятся при развитии ХТИН у детей, подвергшихся реальной химической нагрузке (загрязнение биосферы).

4 этап. Диагностика ХТИН у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах. Включает ядерно-физические методы определения микроэлементного состава крови и мочи, наличия ХОП и токсических веществ в биологических жидкостях организма детей и установление причинного фактора формирования хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей (исследование объектов окружающей среды на химические токсины и ХОП). Достоверным результатом исследования объектов окружающей среды является характеристика биосферы в конкретных районах (поселках и т.д.) проживания обследуемых детей.

Разработанные критерии диагностики ХТИПП у детей для удобства использования были разделены на «большие» и «малые», которые подразумевают определяющую роль первых и вспомогательную вторых.

Выявление у ребенка «больших» критериев ХИН позволяет выявить этиологический фактор заболевания, обоснованно и своевременно выставить диагноз, определить функциональные нарушения со стороны МВС. Обоснование «больших» критериев проведено с использованием методик диагностики, основанных на исследовании различных уровней повреждения тканей МВС: органной, тканевой, клеточной и субклеточной. Практическое применение «больших» критериев позволяет систематизировать представления о сущности хронического тубулоинтерстициального нефрита и повреждений мочевых путей комбинированным воздействием умеренно повышенных доз химических соединений.