

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
доктор медицинских наук,  
профессор Мажитова З.Х.

Республика Казахстан  
Алматы 2006

## Содержание

<b>Обозначения и сокращения</b> .....	3
<b>Введение</b> .....	4
1.1 Современные представления о факторах риска, этиологии и патогенезе тубуло-интерстициального поражения почек у детей (обзор литературы).....	11
1.2 Проблема поиска новых методов диагностики и унификации диагноза хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей.....	21
<b>2</b> Материалы и методы обследования детей.....	34
2.1 Клиническая характеристика обследованных детей.....	34
2.2 Методы обследования мочевыделительной системы у детей.....	47
2.2.1 Общеклинические и лабораторные исследования.....	47
2.2.2 Биохимические исследования мочи.....	48
2.2.3 Цитоморфологические и ультраструктурные методы исследования почек и мочевых путей.....	49
2.2.4 Ядерно-физические методы исследования химического состава компонентов окружающей среды и биологических жидкостей организма детей.....	53
<b>3</b> Анализ показателей загрязнения объектов окружающей среды (питьевая вода, почва) на примере региона Приаралье.....	63
<b>4</b> Определение реальной химической токсической нагрузки на организм детей .....	75
<b>5</b> Изменения мочевыделительной системы при реальной химической токсической нагрузке на организм детей.....	86
5.1 Частота и структура хронических заболеваний почек и мочевыделительной системы у обследованных детей, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды.....	86
5.2 Клинико-биохимические синдромы поражения почек и мочевых путей у детей при химической токсической нагрузке на организм.....	92
5.3 Показатели проксимальных тубулярных дисфункций мочевыделительной системы у обследованных детей.....	107
5.4 Цитоморфологические и ультраструктурные особенности повреждения тканей почек и мочевых путей детей при воздействии химических токсических соединений.....	116
<b>6</b> Механизм формирования хронического тубуло-интерстициального поражения почек у детей, проживающих в условиях реальной химической токсической нагрузки на организм.....	153
<b>7</b> Разработка методов диагностики хронического тубуло-интерстициального нефрита у детей, проживающих в условиях реальной химической токсической нагрузки на организм.....	163
<b>Обсуждение полученных результатов</b> .....	187
<b>Практические рекомендации</b> .....	221
<b>Список использованных источников</b> .....	223
<b>Приложения</b> .....	244

## Обозначения и сокращения

АД – артериальное давление  
ИН – интерстициальный нефрит  
ИЯФ – институт ядерной физики  
НЯЦ – национальный ядерный центр  
КЗО – Кызылординская область  
МАР – малые аномалии развития  
МВС – мочевыделительная система  
НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря  
ОМС – органы мочевой системы  
ОС - окружающая среда  
СО – слизистая оболочка  
РК – Республика Казахстан  
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит  
ХИН – хронический интерстициальный нефрит  
ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит  
ХТИПП - хроническое тубулоинтерстициальное поражение почек  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХП – хронический пиелонефрит  
ЭНР – экологически неблагоприятный регион  
ХОП – хлорорганические пестициды  
ПДК – предельнодопустимая концентрация  
Са – кальций  
Cr – хром  
Sr – стронций  
Hf – хамфрий  
U – уран  
Mn – марганец  
Zn – цинк  
Ba – барий  
Mo – молибден  
Rb – рубидий  
V – ванадий  
Tl – таллий  
Te – теллурий  
Co – кобальт  
Si – силиций  
Na – натрий  
As – мышьяк  
Se – селен  
Pb – свинец  
Cd – кадмий  
Al - алюминий

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Заболевания мочевыделительной системы занимают второе место в структуре детской заболеваемости [1]. В связи с трудностями определения этиологии и механизмов развития многих нефропатий, в последнее время в науке и практике стало использоваться такое понятие, как хроническая болезнь почек (ХБП) [2,3,4]. Несмотря на то, что в 1/3 наблюдений этиологический фактор развития ХБП установить не возможно, при длительном течении данного патологического состояния формируется почечная недостаточность [5]. По выражению Е.М.Тареева (1973г.) нефропатии, предоставленные своему естественному течению, рано или поздно приводят к хронической почечной недостаточности [6]. По данным эпидемиологических исследований в РК в 2000 г. зарегистрировано более 800 000 тысяч больных ХПН, при этом количество их увеличивается примерно на 200 000 человек каждые пять лет [7].

XXI век ознаменовался признанием всем мировым сообществом наступающего глобального загрязнения окружающей среды. 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. Например, распространенность бронхиальной астмы, онкопатологии, нарушений физического развития, врожденных пороков развития различных органов и систем. Разработка индикаторов экологического здоровья на индивидуальном уровне, позволяющие выявлять ранние изменения деятельности организма при загрязнении окружающей среды, является актуальной проблемой педиатрии на современном этапе.

В связи с интенсивным ростом, развитием и анатомо-физиологическими особенностями детский организм является наиболее чувствительным к воздействию токсических веществ. 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 [8,9,10,11,12,13,14,15]. Химически индуцированная патология почек прогрессирует с возрастом пациента и, как правило, носит необратимый характер даже после элиминации причинно-значимого экотоксина [16,17]. В связи с этим актуальным является изучение тубулоинтерстициального воспаления почечной ткани и поражения мочевых путей, как «индикатора» загрязнения окружающей среды химическими токсическими веществами [18,19,20,21,22,23,24,25].

Большинство исследователей изучали тубулоинтерстициальное повреждение почек у детей и взрослых при изолированном воздействии на

почки высоких концентраций отдельных соединений тяжелых металлов (ртуть, кадмий, свинец, хром, диоксид и пестициды) и лекарственных веществ [26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38]. Однако острые отравления в педиатрической практике являются достаточно редкими случаями. Поэтому остается нерешенным вопрос об особенностях развития, проявления и течения хронического тубулоинтерстициального нефрита, развивающегося при длительном комбинированном воздействии на организм детей невысоких доз химических токсических соединений.

Отсутствуют данные по комплексному анализу показателей загрязнения окружающей среды (вода, воздух, почва) в регионах республики. До настоящего времени не определена реальная химическая токсическая нагрузка на организм детей, проживающих в условиях загрязненной окружающей среды. Проблемы этиопатогенеза, морфогенеза и клинических особенностей хронического тубулоинтерстициального поражения почек у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, не изучены. Нет сведений о комплексной характеристике цитоморфологических и ультраструктурных изменений тканей почек и мочевых путей у детей, проживающих в условиях реальной химической токсической нагрузки на организм.

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. В связи с этим необходима разработка объективных и информативных методов оценки ранних изменений в организме, обусловленных неблагоприятным влиянием факторов окружающей среды и, в первую очередь, высокоинформативных малотравматичных методов.

Используемые общеклинические и лабораторно-инструментальные методы диагностики не дают полной информации о состоянии поврежденных тканей и клеток мочевыделительной системы и не соответствуют требованиям комплексного подхода к анализу её повреждений на клеточном и субклеточном уровнях. Отсутствуют сведения о применении метода цитоморфологической диагностики ранних и выраженных повреждений эпителия мочевых путей у детей.

Комплексное изучение хронического тубулоинтерстициального повреждения почек и мочевых путей у детей, выявление этиологических моментов и патогенетических факторов, разработка диагностических и прогностических программ, с применением современных методов исследования позволяет своевременно диагностировать заболевание, а также определить особенности течения патологии у детей. Это, несомненно, будет способствовать снижению риска развития у детей ХПН и инвалидизации.

Системный подход, включающий определение особенностей клинического течения тубулоинтерстициального воспаления почечной ткани

и 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» (к-472). Диссертация так же является фрагментом Государственной программы «Экологически зависимые заболевания у детей Приаралья, обусловленные действием химических токсических веществ окружающей среды» (государственный реестр №0033, № Гос. регистрации 0194 РК 01024), «Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды в регионе экологического бедствия Республики Казахстан» (Гос. регистрация №0119 РК 00503).

Работа проводилась при участии специалистов: клинической и биохимической лаборатории РКДБ «Аксай»; лаборатории цитологии НИИ онкологии и радиологии МЗ РК; лаборатории морфологии НЦ хирургии им. А.Н. Сызганова МЗ РК; кафедры патанатомии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова; института ядерной физики НЯЦ РК (отдел прикладной ядерной физики, аналитическая группа).

### **Цель исследования**

Изучить основные этиологические и клинические особенности, патогенетические и патоморфологические механизмы формирования хронического тубулоинтерстициального поражения почек и мочевых путей 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 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, кальция 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 (предпатент на изобретение № 45651 от 12.03.2004), способ диагностики степени тяжести повреждения слизистой оболочки мочевых путей у детей (предпатент на изобретение № 45648 от 12.03.2004), способ определения риска формирования оксалатного литиаза у детей в экологически неблагоприятном регионе (предпатент на изобретение № 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 признаком 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, кальция в крови, соединений хрома в моче

3. Последствия воздействия химических токсических соединений на организм детей обусловили клинко-патогенетические особенности повреждения почек и уротелия мочевых путей, что свидетельствует о формировании хронического тубулоинтерстициального нефрита и воспалительного процесса в эпителии мочевых путей.

4. Комплекс клинко-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 (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.



## **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.).

### **Внедрение результатов работы:**

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 «Способ определения риска формирования оксалатного литиаза у детей в экологически неблагоприятном регионе» (№ 31415 от 2001/0559.1), «Способ диагностики повреждений слизистой оболочки мочевых путей у детей» (№ 45651 от 12.03.2004), «Способ диагностики степени тяжести повреждения слизистой оболочки мочевых путей у детей» (№ 45648 от 12.03.2004), подана заявка на изобретение «Способ определения степени тяжести хронического неинфекционного колита у детей с патологией мочевыделительной системы» (№ заявки GN 01 №33/68).

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

Основные принципы диагностики и тактика ведения 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.

### **Апробация диссертации**

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.).

## **1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

По мере снижения риска развития массовых инфекционных заболеваний в промышленно развитых странах ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения заняли неинфекционные, преимущественно хронические заболевания. В странах Европы и США в общей структуре смертности хронические заболевания составляют 70% [39,40]. Также во всем мире наблюдается увеличение количества больных с хронической почечной патологией. Это, прежде всего, определяется нарастанием заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом числа пациентов с повреждением почек сосудистого генеза [41,42].

Среди причин негативно влияющих на состояние здоровья населения отмечены снижение качества жизни значительной части населения (низкий уровень заработной платы, ухудшение условий жизни, труда, отдыха, состояния окружающей среды, качества и структуры питания и др.), чрезмерные стрессовые нагрузки, снижение общего уровня культуры, в том числе санитарно-гигиенической [43,44,45,46]. Кроме того, в настоящее время кардинально изменились представления о развитии и прогрессировании хронических заболеваний почек. Опровергнуто представление об отсутствии необходимости каким-либо образом замедлять скорость прогрессирования хронических заболеваний почек, ведущих к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. Считалось, что рано или поздно все равно потребуются применение методов заместительной почечной терапии. Этот подход в определенном смысле завел нефрологию в тупик. Число пациентов в конечной стадии хронической болезни почек стало лавинообразно нарастать. Следствием этого явилась необходимость четкого определения факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и возможности воздействия на данный конкретный фактор можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек [47,48].

Принято считать, что здоровье человека определяется триадой, включающей генетические факторы, качество жизни и факторы среды обитания [1,с.7]. Вклад каждого из этих факторов в этиологию развития заболеваний очень изменчив и зависит от анализируемого вида заболеваний, состояния здравоохранения и социально-экономического статуса общества [49,50].

На данном этапе развития профилактической и клинической медицины становится все более очевидным, что эффективная диагностика, профилактика и лечение неинфекционных заболеваний невозможны без разработки принципиально новых организационных и научно-методических подходов к решению данной сложной проблемы [51]. Наиболее перспективным является изучение и определение факторов риска, связанных

с особенностями развития ребенка [50, с.17]. Факторами риска называют особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания. Некоторые факторы риска – наследственные [52] Другие (инфекции, фармпрепараты, токсины) находятся в окружающей среде. Существуют факторы риска из сферы поведения человека (курение, избыточное питание и др.). Воздействие факторов риска всегда предшествует развитию заболевания. Причем воздействие может быть однократным (радиоактивное облучение), но чаще контакт с факторами риска, вызывающими хронические заболевания, происходит в течение некоторого периода времени. Знание риска может использоваться в диагностическом процессе, поскольку наличие фактора риска увеличивает вероятность заболевания, а это один из способов повышения прогностической ценности диагностического теста. Знание факторов риска используется также для формирования групп повышенного риска с целью повышения эффективности программ скрининга. Так, к факторам риска развития дизметаболической нефропатии с оксалатно-кальцевой или уратной кристаллурией относятся проживание в эндемичных регионах, при этом манифестация болезни чаще приходится на школьный возраст, нередко при развитии тубулоинтерстициального нефрита [53,54]. Почечнокаменная болезнь не в эндемичных регионах у детей развивается редко, и чаще эта патология распознается у взрослых [55].

В последние десятилетия огромную и даже решающую роль в развитии некоторых хронических заболеваний мочевыделительной системы приобрели экопатогенные факторы риска [56,57,58].

Факторы окружающей среды могут иметь многообразные, прямые или опосредованные связи с нарушением состояния здоровья человека [59,60]. В относительно редких случаях они выступают в роли причинных факторов риска возникновения массовых заболеваний (отравлений): наличие воздействия достаточно и необходимо для развития специфического симптомокомплекса (парадигма «причинной необходимости»). Заболевание чаще развивается при воздействии множества слабых причинных факторов (парадигма «множество различных причин ведут к одному и тому же заболеванию») [61,62]. Действия факторов окружающей среды может реализоваться и другими путями: они могут выступать в роли предрасполагающих, реализующих ответ или модифицирующих (усиливающих) факторов. По мнению экспертов ВОЗ (1997 г.), 23% всех заболеваний и 25% всех случаев онкологических процессов обусловлены воздействием факторов окружающей среды [63].

В международной практике официальное признание получил термин «заболевание, связанное с окружающей средой» (environmental disease), обозначающий любое заболевание, возникающее непосредственно или опосредованно, полностью или частично в результате воздействия факторов окружающей среды на человека [64].

Предмет исследования в методологии оценки риска можно представить в виде следующей последовательности: источник загрязнения – загрязненная

окружающая среда – воздействие на человека – вредный эффект. Химическая нагрузка на население, как правило, обусловлена одновременным поступлением в организм поллютантов различными путями и из разных объектов окружающей среды, причем их биологическое действие может модифицироваться под влиянием самых разнообразных факторов и условий. Основная масса микроэлементов поступает в организм алиментарным путем [65,66]. Исключение составляет стронций, для которого характерен водный путь поступления. Следует отметить, что с пищей поступает практически весь объем попадающего в организм кадмия, свинца, бария, цинка и молибдена. Наряду со стронцием водный путь поступления актуален для алюминия и марганца. Заглатывание почвенных частиц имело значение только в поступлении кобальта. Для взрослого населения по сравнению с детским было характерно некоторое увеличение значимости водного пути. С питьевой водой поступал относительно больший удельный вес токсикантов, чем эссенциальных микроэлементов.

Дисбаланс микроэлементов у населения проявляется в большей степени в условиях наиболее выраженного антропогенного воздействия химических ксенобиотиков, а следовательно, анализ причинно-следственной связи экология-здоровье необходимо проводить с учетом региональных особенностей природно-антропогенных условий проживания и определении маркеров экспозиции в среде обитания и биологических маркеров у человека [67]. Ранее в зарубежной литературе понятие «экоболезнь» в основном связывали с заболеваниями, в этиологии которых важны взаимодействия популяций хозяев и микробов, паразитов (например, болезнь Лима). Это связано с тем, что многие микроорганизмы, вирусы, паразиты являются этиопатогенетическими факторами развития патологического процесса в мочевыделительной системе. В настоящее время, прогрессивно ухудшающиеся условия жизни человека, обусловленные в основном загрязнением окружающей среды, привели к необходимости рассматривать такое понятие как «экопатология» и с позиции воздействия на организм человека загрязнителей окружающей среды.

Почки выводят из организма все поступившие в кровь химические агенты и их метаболиты, если они не депонировались в тканях [68]. Поэтому при загрязнении биосферы, продуктов питания и воды ксенобиотиками, почки становятся органами-мишенями, подвергаясь повреждающим воздействиям. Ксенобиотики могут повредить фильтрующие мембраны клубочков, что приведет к снижению их очистительной функции и к уменьшению величины гломерулярной фильтрации [69]. С другой стороны, под влиянием химической интоксикации может повыситься проницаемость гломерулярного фильтра, что обусловит потери белка и развитие гломеруло-тубулярного дисбаланса. Химические токсические вещества могут аккумулироваться в интерстициальной ткани почек, активировать выброс интерлейкинов, медиаторов воспаления и стать причиной хронического тубуло-интерстициального нефрита.

Длительное поступление в организма малых количеств ксенобиотиков с питьевой водой, продуктами питания, пылью не только повышает частоту заболеваний, но и увеличивает риск развития хронических форм патологии при взаимодействии с другими аддитивными факторами риска (сенсibilизация организма, гипоиммунные состояния, недостаточность системы комплемента и др.) [70,71,72].

Химические токсические вещества способны вызвать нарушения канальцевого транспорта и другие повреждения эпителия. Химические агенты могут осаждаться в просвете канальцев, приводя к нарушениям гидродинамики мочеотделения [73]. Нерастворимые кристаллы, образующиеся в интерстиции почек, могут активировать альтернативный путь системы комплемента с последующими развитием воспалительной реакции. Непрямые воздействия ксенобиотиков на почки могут быть опосредованы их влиянием на сосуды и вазоконстрикцией с последующим ограничением почечного кровотока и гломерулярной фильтрации [74,75].

Нефротоксическим воздействием обладают некоторые галогеноуглероды (хлороформ, линдан, четыреххлористый углерод и др.), органические растворители (этиленгликоль, стирен, толуол), летучие углеводороды, тяжелые металлы (свинец, ртуть, хром, кадмий), органофосфаты (пестициды), кремний и др. [76,77,78,79,80].

Наиболее распространенной является кадмиевая нефропатия в регионах, где промышленность выбрасывает в окружающую среду этот металл. Кадмий очень медленно – годами и десятилетиями – выводится из организма [81,82]. В регионе с развитой электронной промышленностью у детей с мочой выделяются в повышенных количествах кадмий и другие элементы, при этом аномалии ОМС выявлены более чем у 90% обследованных детей с нефропатиями. При морфологическом исследовании почек у детей из этого региона выявлены гистологические признаки гипопластической дисплазии почек. Это подтверждает гипотезу тератогенного влияния тяжелых металлов, в том числе кадмия.

Свинец и ртуть также депонируются в тканях почек, вызывая канальцевые и тубулоинтерстициальные изменения [83,84,85]. Однако при повышенном поступлении свинца более ранимыми оказываются ЦНС (свинцовая энцефалопатия) и кроветворная система (анемия). Воздействие соединений свинца на почки нередко проявляется как уратная нефропатия вследствие блокады реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах.

Нефропатии развиваются также при накоплении в организме и в почках других тяжелых металлов – никеля, мышьяка [86,87]. Многие ксенобиотики (токсические радикалы кислорода, серы, окислы азота) подавляют системный и местный иммунитет мочевыводящих путей, способствуя развитию инфекционных процессов [88,89]. Высокая жесткость воды (ионы кальция и магния, карбонаты и сульфаты) также способствует появлению в почечной ткани нерастворимых солей кальция или магния с фосфатами и оксалатами, образованию почечных конкрементов [90]. Допустимая жесткость питьевой воды составляет до 7 мэкв/л, но в некоторых регионах она повышена до 14

мэкв/л и даже более. Индикаторами риска нефропатий в таких регионах служат гиперкальциурия, гипероксалурия, уратурия, снижение суточного диуреза [91]. Нефротоксическим действием обладает и ряд лекарственных препаратов – антибиотики-аминогликозиды (гентамицин, неомицин, амикацин, стрептомицин), полимиксины, цефалоспорины, бактрим, сульфаниламиды. Токсичны купренил (пеницилламин), тиазидные диуретики, циклоспорин, цитостатики [92,93].

Об эконефропатии можно говорить при наличии следующих условий [94, 95]:

- если установлено повышение ПДК ксенобиотиков в окружающей среде региона проживания пациента и отмечено повышение частоты заболеваний органов мочевой системы по сравнению со среднепопуляционными;

- если отмечено увеличение частоты и распространенности болезней почек у детей, проживающих в непосредственной близости от места производства, загрязняющего среду обитания.

- если у большинства обследованных детей выявляется одинаковая клинико-лабораторная характеристика почечного поражения;

- если у детей, с антенатального периода жизни проживающих в указанном регионе, выявляются множественные внешние стигмы дисэмбриогенеза, а при УЗИ и рентгенографии обнаруживаются анатомические аномалии органом мочевой системы;

- если у больных в той или иной мере выражены симптомы мембранопатологического характера.

Совокупность вышеперечисленных факторов позволила выделить такую патологию почек у детей, как эконефропатию с гематурией, которая является своеобразным тубулоинтерстициальным процессом, связанным с длительным, начиная с антенатального периода жизни поступлением и накоплением в организме ребенка нефротоксических агентов и, прежде всего – кадмия [96].

Малые дозы ионизирующей радиации также вызывают изменения в почках [97]. Общими признаками экологически детерминированных нефропатий при воздействии малых доз радиации является триада Фанкони (глюкозурия, фосфатурия, гипераминоацидурия), протеинурия, микрогематурия, повышенная активность N-ацетил-бета-глюкозаминидазы, повышенная экскреция бета-2-микроглобулина, трансферрина. В зонах Чернобыльского следа достоверно – в 1,6-1,8 раза – повысилась заболеваемость ОМС [98]. Распространенность инфекций мочевой системы и пиелонефрита у детей в экологически неблагоприятных регионах стран СНГ за последние десятилетия достигла 5% детского населения, что в 2 раза выше, чем в экологически благополучных регионах [99,100,101].

Таким образом, существует множество факторов риска развития патологии почек и мочевыделительной системы, где по-прежнему, ведущее место занимают генетические и инфекционные факторы риска [103]. Однако, в связи с ухудшением экологической обстановки на многих территориях

земного шара, большой удельный вес стали занимать неблагоприятные факторы окружающей среды [102,104,105].

К настоящему времени стало все более заметным и значительным ухудшение экологической обстановки во многих регионах Республики. Возникло противоречие между стремлением общества ускорить свое материальное развитие, с одной стороны, и ограниченными возможностями биосферы с другой [104,106]. Природа уже не в состоянии нейтрализовать результаты хозяйственной деятельности общества. Экологические и экономические интересы общества объективны, но между ними есть как единство, так и противоположность. Они едины в силу необходимости обеспечения материального благосостояния человека, но противоположны по содержанию, целям и методам их достижения. Изменившаяся среда обитания человека привела к увеличению числа хронических болезней, появлению нетипичных форм ранее известных заболеваний и формированию новых патологических состояний, так называемых, экологически зависимых [107,108].

Загрязнение окружающей среды (воздуха, почвы, воды) химическими агентами и ионизирующей радиацией может вызвать у детей (108, с.6):

- неспецифические синдромы экологической дизадаптации;
- синдромы чувствительности к низким дозам ксенобиотиков и радиационной чувствительности;
- хронические болезни на основе накопления ксенобиотиков;
- хронической ксеногенной интоксикации и аутоаллергии.

Неспецифические мультисистемные синдромы, возникающие у человека при постоянном пребывании в условиях экологического дискомфорта и загрязнения среды обитания, относят к проявлениям экологической дизадаптации [108, с.10; 109,110].

В последние десятилетия все большее внимание нефрологов привлекает поражение почек, как «индикатор» нарушения микроэлементного гомеостаза при загрязнении окружающей среды, определяемой контаминацией солями тяжелых металлов [111,112,113,114,115]. Анатомо-физиологические особенности энергетического обмена у детей, определенный дисбаланс окисления и конъюгации химических веществ, повышенная проницаемость слизистых оболочек обуславливают недостаточность местного иммунитета и создают условия для облегченного поступления ксенобиотиков во внутреннюю среду организма и их контакта с клетками-мишенями [116,117,118,119].

Почки обладают высокой чувствительности к химическим токсическим веществам в связи с тем, что [120,121]:

- являются органом элиминации и, следовательно, через них проходят почти все попадающие в организм ксенбиотики;
- многие токсические вещества обладают тропностью к почечной ткани [122];
- почки являются органом с высокой активностью обменных процессов и большим количеством ферментных систем;



- в почках, особенно в тубулярном аппарате нефрона высокая концентрация свободных тиоловых групп – структур-мишеней для большинства экзотоксинов [123].

У детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятных регионах, загрязненных солями тяжелых металлов, постепенно развивается нефропатия, характеризующаяся постепенным снижением тубулярных функций [124,125,126,с.24]. Российскими исследователями данное патологическое состояние предложено называть дизметаболической нефропатией (ДМН) с оксалатно-кальцевой кристаллурией [127], которая клинически проявляется гипероксалурией и микрогематурией, а гистологически интерстициальными изменениями в паренхиме почек [128,с.47;129,с.165;130]. Вышеназванный термин стал использоваться в медицинской и научной литературе в связи с тем, что при массовых изучениях состояния мочевыделительной системы у детей, проживающих в техногенных провинциях и экологически неблагоприятных регионах, выявлена высокая частота патологического мочевого синдрома - оксалатно-кальцевых кристаллурий достигающая 160 на 1000 детей. По данным российских ученых ДМН является самым распространенным патологическим состоянием у детей промышленных городов, т.к. выявляется у 110 из 1000 детей [128,с.45;129,с.19]. Однако, до настоящего времени термин «дизметаболическая нефропатия» является дискуссионным и нуждается в тщательном изучении, так как патологическое состояние имеет множество схожих клинических и лабораторных признаков с хроническим интерстициальным воспалением почечной ткани.

Современное определение интерстициального нефрита позволяет отнести его к мультифакториальным заболеваниям, важнейшим патогенетическим фактором развития которого, наряду с дизэмбриогенезом почечной ткани и нестабильностью цитомембран клеток, является влияние аномальных концентраций тяжелых металлов, сопровождаемое нарушением гомеостаза эссенциальных микроэлементов [124,с.25;129,с.14;131,с.101]. К хроническому тубулоинтерстициальному нефриту можно отнести все виды хронических заболеваний почек, при которых генерализованные или локальные изменения в тубулоинтерстициальной ткани преобладают над гломерулярными или сосудистыми поражениями [131,с.103;132,с.524;133,с.14]. При хроническом тубулоинтерстициальном нефрите (ХТИН) часто отмечается выраженная системность поражения. Важной особенностью этих нефропатий является возможность, в ряде случаев, обратного развития при устранении этиологического фактора.

Основными причинами развития ХТИН являются инфекционные, аллергические и токсические факторы [132,с.515]. Более подробно изучены механизмы развития и клинические проявления острого интерстициального процесса в почках при вирусных заболеваниях, скарлатине, дифтерии, лептоспирозе, лекарственных отравлениях, отравлениях ядохимикатами, ожоговой болезни, гемолизе и травмах [33,с.18;134,135,136,138,139]. В

случае развития постлептоспирозного интерстициального нефрита в 10% наблюдений может развиваться острая почечная недостаточность [133,с.9].

Основа патогенеза ХТИН – это гиперчувствительность замедленного типа на фоне парциальной иммунной недостаточности [140]. При этом механизм формирования иммунного ответа у больных с различными вариантами интерстициального нефрита (ИН) зависит от преморбидного состояния организма, частоты и длительности воздействия одного и того же или разных антигенов и генетических особенностей макроорганизма [136].

Патогенез ИН не является однозначным при различных этиологических факторах (схема 1). В настоящее время рассматривается иммунная теория происхождения ИН [135,с.90]. При ИН происходит значительное повышение иммуноглобулина Е, который присутствует в диффузно- и периваскулярно расположенных в интерстиции плазматических клетках. Формирование ИН наблюдается чаще у детей с генетической предрасположенностью и связано с изменением иммунологической толерантности и (или) нарушениями функций макрофагально-фагоцитирующей системы, играющей ведущую роль в элиминации антигенов при хроническом воспалении [141,142,143]. Наряду с нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов выявлена их сенсibilизация к почечному антигену, что является свидетельством развития гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [140].

ХТИН может развиваться как продолжение острого процесса, особенно если сохраняются условия его развития, так и самостоятельно, когда формирование заболевания происходит незаметно и выявляется при случайном обнаружении изменений в анализах мочи в виде гематурии, умеренной протеинурии [144,145,с.3]. У детей частыми причинами хронического процесса являются дисметаболические нарушения, длительно сохраняющиеся нарушения уродинамики, длительное употребление загрязненной токсическими веществами воды [145,с.4;146].

Для ХИН, являющегося следствием нарушения обмена щавелевой кислоты, является характерным наличие оксалатов кальция в мочевом осадке и эпителиальных клетках, чаще проксимальных канальцев [147,148]. Последствия нарушения обмена оксалатов определяются способностью щавелевой кислоты образовывать нерастворимые соли с кальцием. Повышенная экскреция оксалатов сопровождается выделением большого количества агрегированных кристаллов, которые в 80% случаев оказывают повреждающее действие на мочевые пути [149]. У детей с ХТИН на фоне гипероксалурии постоянно обнаруживается повышенная экскреция этаноламина, аминоэтилфосфоната, а также целых молекул фосфолипидов. Иногда может наблюдаться оксалатно-кальцевая кристаллурия без повышения суточной экскреции оксалатов [150,151,152,153], что может быть следствием снижения стабилизирующих свойств мочи. Важным условием нестабильности цитомембран является нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием свободных радикалов, токсических форм кислорода, которые при разрушении ненасыщенных желчных кислот

приводят к появлению токсических продуктов типа малонового диальдегида, избыточное накопление которого приводит к гибели клеток [154,155,156].

Высказывается предположение, что у больных с ХИН латентный воспалительный процесс, сопровождающийся оксалатно- и фосфатно-кальциевой кристаллурией за счет разрушения фосфолипидов щеточных каемок канальцевого эпителия, в значительной мере связан с наследственно обусловленной нестабильностью цитомембран нефротелия [125,с.57;132,с.520;157].

Другой, наиболее частой, причиной развития ХТИН является гиперурикемия [158]. При гиперурикемии происходит нарушение гемодинамики в почечной ткани в связи с артериальной гипоксией коры и флебостазом в медуллярном веществе, что приводит к появлению асептического воспаления по типу ХТИН [159,160,161,162].

Абсолютно почечными ядами являются ртуть, кадмий, свинец, хром, уран [163,164,165,166,167,168,169,170]. Они вызывают некротические и дегенеративные изменения в эпителии канальцев в результате непосредственного действия этих веществ на паренхиму почки [171]. Установлено, что тяжелые металлы в первую очередь поражают митохондрии клеток почечных канальцев, вызывая так называемую «митохондриальную недостаточность» [158,с.350;172]. Ультраструктура нефрона такова, что наиболее богаты митохондриями клетки проксимальных и дистальных извитых канальцев коркового слоя почек, а так же восходящей части петли Генле [173,174]. Это приводит к формированию тубулярной патологии. Поэтому ИН с дисфункцией митохондрий чаще других нефропатий связан с возможным неблагоприятным экзогенным воздействием [175].

Нарушения обмена микроэлементов и влияние их дисбаланса на функциональное состояние почек, а так же показатели иммунологической реактивности рассматриваются как один из факторов развития ИН [176,с.24;177,178,179]. Нарушение гомеостаза эссенциального микроэлемента цинка и токсичных элементов – стронция, свинца, хрома, является ведущим в развитии нарушений микроэкологического равновесия при данной патологии [176,с.25;180,181,182,183]. Установлено, что метаболизм стронция и свинца характеризуется перегрузочным типом экскреции, для хрома выявлен метаболический тип нарушения гомеостаза. При повышенной почечной экскреции влияние токсичных микроэлементов и эссенциального элемента цинка (сочетанное и монодействие) реализуется на уровне проксимальных, дистальных канальцев и петли Генле. Повышенная концентрация в сыворотке крови стронция и свинца оказывает воздействие на функции проксимальных канальцев и петли Генле [184].

Основное внимание в литературе уделяется исследованиям функционального состояния проксимальных канальцев нефрона, наиболее чувствительных к действию солей тяжелых металлов и других химических веществ [185,186,187,с.76]. Проспективные наблюдения свидетельствуют о том, что субтоксическое действие солей тяжелых металлов приводят к

выраженным функциональным нарушениям почек вплоть до снижения клубочковой фильтрации, в основе которых могут лежать интерстициальный нефрит, интерстициальный склероз, реже гломерулонефрит [187,с.192]. Депрессия показателей иммунологической реактивности при ИН обусловлена сочетанным влиянием токсичных микроэлементов, влиянием эссенциального цинка, которое реализуется при условии аддитивности их воздействия. Для цинка установлен, наряду с экскреторным типом нарушений гомеостаза, дефицит иммунологического потребления.

К факторами внешней среды, способствующим выявлению, манифестации патологии, относятся сезонные климатические колебания (адаптация к низким, высоким температурам), погрешности в питании, эмоциональные, физические перегрузки, иммобилизация [188,189,190]. С этим связано повышение частоты ИН, ДМН и мочекаменной болезни (МКБ) в регионах с неустойчивым жарким климатом и неблагоприятными социально-бытовыми условиями жизни [191,192,193].

В настоящее время не вызывает сомнения, что острый и хронический ИН имеют морфологические различия. При всем многообразии основных вариантов ХТИН, общими гистологическими признаками заболевания являются лимфоидная и макрофагальная инфильтрация интерстиция, локализуемая вокруг сосудов или перигломерулярно. Тубулярных изменения проявляются в виде дистрофии и атрофии эпителия проксимальных и дистальных канальцев [194,195,196]. Морфологическая картина острого ИН характеризуется сменой фаз – отечной, клеточной и тубулонекротической [197,198]. При остром ИН у взрослых воспалительный процесс начинается в межтубулярной ткани мозгового вещества, а затем распространяется на корковое, тем самым, способствуя повышению давления в интерстиции со сдавлением канальцев, сосудов, возникновением рефлекторного спазма сосудов. Вследствие этого повышается внутриканальцевое давление в клубочках. Для острого процесса характерно отсутствие клубочковых поражений или появление лишь начальных признаков фибропластических изменений. Выражена дистрофия извитых канальцев вплоть до появления баллонной дистрофии более чем у половины больных острым ИН. Преимущественно поражается базальная поверхность канальцев при сохраненной апикальной части. Атрофия канальцев не типична для острого ИН. Склеротические изменения межтубулярной ткани минимальные. Развивается воспалительная лимфо-гистио-плазмоцитарная инфильтрация коркового слоя. Поэтому в патогенезе острого ИН придается первостепенное значение медуллярным повреждениям [199].

Для хронического ТИН характерны пролиферация эндотелия почечных сосудов и утолщение их стенки [200]. Клубочковые изменения характеризуются минимальными или умеренными мезангио-пролиферативными изменениями. Дистрофия канальцев менее выражена, чем при остром ИН. Вне очагов склероза крупные сосуды и клубочки интактны. В зоне рубцов клубочки сморщены. В тоже время имеются некоторые особенности для отдельных вариантов ХИН. По мнению Н.А.Коровиной

[201], изменения в интерстиции зависят не столько от характера повреждающего фактора, сколько от индивидуальных особенностей почечной ткани и реактивности ребенка в данный возрастной период.

На фоне оксалатно-кальцевой кристаллурии наблюдаются признаки неспецифического хронического абактериального воспаления с лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция почки, дистрофией эпителия канальцев [202,203]. Также наблюдается повреждение наружных клеточных мембран (щеточной каемки) и неоднородность структуры базальной мембраны канальцев [204].

При анализе литературы не удалось выявить ни одного истинно патогномоничного морфологического признака пиелонефрита [205,206,207,с.103;208,209,210]. Условно считаются характерными следующие изменения: крупные рубцы, лимфо- и гистиоцитарные инфильтраты, участки расширенных канальцев, часть которых забиты коллоидными массами (тиреоидноподобная трансформация канальцев). основные изменения в интерстиции. В период обострения в нем можно обнаружить экссудат, содержащий полиморфноядерные лейкоциты, перитубулярные и внутриканальцевые скопления. Важным симптомом заболевания является наличие интерстициального фиброза. Обычно он более грубый и значительно выражен в зонах активного пиелонефритического воспаления. В биоптате можно обнаружить так называемую барьерную зону, состоящую из участка соединительной ткани на кортикальной стороне мозгового слоя. В целом, в отличие от ИН процесс носит очаговый характер [207,с.106;211].

Таким образом, ИН с этиологической точки зрения является заболеванием, развитие которого может обуславливаться многочисленными причинами химического, физического, токсико-аллергического, аутоиммунного, бактериального и вирусного характера [212,213]. Ряд из них имеет экзогенное происхождение (токсические вещества, соли тяжелых металлов, лекарства, вирусы, бактерии), другие же носят эндогенный характер (аминокислоты, продукты распада белка, оксалаты, ураты, персистенция эмбриональных структур и вирусной инфекции). Глубина и степень повреждения тубуло-интерстициальной ткани при ИН зависит в первую очередь от реактивности организма и длительности воздействия эндо- или экзогенного патологического фактора.

## **1.2 Проблема поиска новых методов диагностики и унификации диагноза хронического токсического интерстициального нефрита у детей**

К интерстициальным болезням почек в настоящее время относят интерстициальный нефрит (острый и хронический) и хронический пиелонефрит (МКБИ-Х, ВОЗ Женева 1995 г., раздел «Тубулоинтерстициальные болезни почек», N 11. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит: включен: пиелонефрит. N 11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит) [214].

Пиелонефрит как клиническая форма относится к инфекциям мочевыделительной системы, а с позиции морфологии - интерстициальный воспалительный процесс [215,216]. В практической нефрологии существует четкое разделение между острым и хроническим пиелонефритом, отличающимися, не только характером течения воспаления, но являющимися, по сути, совершенно разными болезнями. При хроническом пиелонефрите, сопровождающимся преимущественным интерстициальным воспалением, как правило, отсутствует патогномичный для микробно-воспалительного процесса симптом – бактериурия. Многие исследователи предполагают о вирусном, метаболическом и токсическом генезе данного патологического процесса [217].

В практической деятельности применяется клиническая классификация интерстициальных болезней почек (Н.А.Коровина,1982г.) в которой токсикоаллергический (28,2%) и дисметаболический (13,8%) варианты имеют достаточно высокий удельный вес [218]. Данная клиническая классификация в большей мере применима для острого воспаления интерстициальной ткани почек.

Исследованиями отечественных авторов показано, что в детской практике чаще наблюдается хроническое латентное, волнообразное течение интерстициального нефрита, характеризующееся длительным скрытым периодом до выявления изменений в моче. При данном варианте заболевания обычно не удается обнаружить острого периода. Клиническая симптоматика при ХИН часто манифестирует лишь на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). По данным Республиканской детской клинической больницы «Аксай» за период 1988-2002 г.г. как причина ХПН у детей в 37 наблюдениях был хронический пиелонефрит (без наличия аномалии развития или рефлюкса), в 11 случаях мочекаменная болезнь, в 7 наблюдениях тубулопатия и в 2-х – анальгетическая нефропатия [219].

Волнообразное, прогрессирующее течение ИН обычно отмечается в тех случаях, когда причиной его развития служат метаболические расстройства с повышенной экскрецией метаболитов (кристаллурия), изменение почечной гемодинамики и уродинамики, гипоиммунные состояния и нарушение стабильности цитомембран [220].

Субъективные симптомы хронического интерстициального нефрита неспецифичны: общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, головная боль, снижение аппетита. Относительно специфичными являются: болевой синдром в поясничной области, почечные колики, жажда, сухость во рту, дизурия. Общие симптомы: артериальная гипотензия и гипертензия, анемия (не коррелирующая с нормальными показателями креатинина и мочевины) [221].

Почечные симптомы – полиурия, никтурия, гипостенурия, поллакиурия, полидипсия. Изменения в моче неспецифичны (эритроцитурия различной степени выраженности, протеинурия часто не превышающая 1.5-2 г/сут, абактериальная лейкоцитурия).

Одними из причин редкой диагностики ИН являются, отсутствие морфологического подтверждения заболевания у части больных и ошибочная интерпретация клинико-лабораторных признаков ИН, рассматриваемых часто в качестве симптомов пиелонефрита, гломерулонефрита или наследственного нефрита. Для диагностики ИН, как исходного состояния дизметаболических нарушений, важным является обнаружение у больного атопического состояния, дизурических расстройств с раннего возраста, низкооптической плотности мочи, оксалатно-кальцевой кристаллурии и повышенной экскреции оксалатов с мочой [222].

Ранее подчеркивалось, что хронический пиелонефрит в настоящее время рассматривается как интерстициальное поражение почек [223,224]. Современное определение заболевания акцентирует внимание на том, что в отличие от острого хронический пиелонефрит имеет иммунное инфекционно-опосредованное восходящее неспецифическое очаговое воспаление преимущественно тубулоинтерстициальной ткани в сочетании с поражением мочевыводящих путей [225,226,227,228]. Важным признаком является очаговое хроническое самопрогрессирующее воспаление межпочечной ткани. Развитию и прогрессированию первичного микробно-воспалительного процесса в почке способствует низкая резистентность ее паренхимы к инфекции [229]. В мозговом слое почки имеются благоприятные условия для жизнедеятельности бактерий (высокая осмолярность и концентрация мочевины и аммиака, которые еще более увеличиваются при заболеваниях, сопровождающихся обезвоживанием, при невысокой скорости кровотока и окислительных процессов) [230]. Эти изменения имеют место у детей, постоянно живущих в регионах экологического неблагополучия [231,232].

Для развития вторичного пиелонефрита и его хронизации имеют значение различного рода обструкции мочевой системы, начиная с нефрона и заканчивая дистальными отделами уретры [233,234]. Кроме того, к нарушению оттока мочи может привести кристаллурия, чаще оксалатно-кальцевая, ведущая к микрообструкциям на уровне почечных канальцев, что наблюдается у детей проживающих в регионах с высокоминерализованной питьевой водой [235,236,237]. Иммунные изменения при пиелонефрите не ограничиваются развитием так называемого инфекционного иммунитета [238,239]. Имеет место развитие бактериальной аллергии, что подтверждается кожными пробами с бактериальными аллергенами, и аутоиммунного процесса, доказательством которого является обнаружение иммунных комплексов на базальных мембранах канальцев и определение циркулирующих противопочечных антител. Изучение пиелонефрита с позиции мембранологии показало, что при микробном воспалении в почках происходит структурно-функциональная дезорганизация клеточных мембран (активируются механизмы перекисного окисления липидов, эндогенных фосфолипаз, снижение содержания и соотношения мембранных липидов) [240,241,242].

Главным и основным отличием ИН и пиелонефрита является их этиологическая природа (абактериальная и бактериальная) и механизм повреждения тубулоинтерстициальных структур почки. По мнению многих авторов ХИН, относится к числу нефропатий, сопровождающихся обменными нарушениями [243]. При этом в патологический процесс в большей мере, чем при пиелонефрите вовлекается межуточная ткань почек, канальцы, кровеносные и лимфатические сосуды почечной стромы. В настоящее время частота встречаемости этого заболевания составляет 9% от всех больных с заболеваниями мочевой системы и отражает экологические особенности крупных промышленных центров. Частота диагностики хронического пиелонефрита как микробно-воспалительного заболевания по данным разных авторов колеблется от 20 до 56% [244,245,246,247].

В последние годы ведется интенсивный поиск и разработка объективных и информативных методов оценки ранних изменений в организме, обусловленных неблагоприятным влиянием факторов окружающей среды и, в первую очередь, высокоинформативных малотравматичных методов [148,с.5; 249,250,251,с.26]. При диагностике необходимо использовать интегральный подход, в основу которого положено выявление синдромов, характеризующих состояние, как отдельных систем, так и организма в целом, применяя общеклинические методы диагностики и углубленное специализированное исследование структур почечной ткани, испытывающих наибольшее напряжение при хронических интоксикациях [251,с.30;252,253]. В практической нефрологии стали активно использоваться современные методы диагностики хронических болезней почек и мочевой системы: определение тромбоцитарного оксида азота, системы ЛИТОС, морфометрические методы и цитологические методы исследования [254,255,256,257,258].

Важным моментом в диагностике ИН является оценка этиологического фактора (учитывать регион проживания, характер питьевой воды и т.д.) [259,260], определение формы патологического процесса, особенностей течения (острый, хронический), выявление сущности болезни [261]. Схема диагностики интерстициального нефрита может включать: измерение артериального давления (склонность к гипотонии) [262,263]; определение суточной экскреции оксалатов (свыше 10 мкмоль/сут или 20 мг/л)[264], уратов, цистина, аминокислот с мочой и кристаллов в осадке (выявление сопутствующих дизметаболических нарушений); тест на выявление спонтанной кристаллурии с идентификацией кристаллов оксалата кальция в моче; динамическое исследование анализов мочи [265]; определение клеточного состава лейкоцитов мочи (уроцитограмма, должны преобладать абактериальные лейкоциты – лимфоциты, эозинофилы); вирусные антигены в крови и моче; характер и степень бактериурии (для исключения микробно-воспалительной природы нефрита); оценку функционального состояния почек (креатинин, мочевины, мочевая кислота, альфа 2 – и бета-глобулины, электролиты крови, бикарбонаты, проба Зимницкого), наблюдается тенденция к нарушению концентрационной функции почек;