

PRINCIPLES OF RENOPROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH NEPHROPATHY

Dilmuradova K.R.¹, Saidmuradova R.² (Republic of Uzbekistan)

Email: Dilmuradova516@scientifictext.ru

¹*Dilmuradova Klara Ravshanovna - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor;*

²*Saidmuradova Robiya - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, COURSE OF NEONATOLOGY, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION, SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE, SAMARKAND, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: *results of examination of 300 children with dysmetabolic nephropathy in age from 1 month to 3 years are shown in this article. The study showed that dysmetabolic nephropathies are genetically determine pathology with early-onset disorders that require medical examination on a family principle. Clinical-biochemical and genealogical analysis of nephropathies of exchange genesis allows us to speak in favor of their genetic determinism in children with early manifestation, which dictates the need for increased caution of pediatricians and timely renoprophylaxis.*

Keywords: *renoprophylaxis, nephropathies of metabolic origin, children, kidney function, genetic analysis, family medical examination.*

ПРИНЦИПЫ РЕНОПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОПАТИЯМИ Дильмурадова К.Р.¹, Саидмурадова Р.² (Республика Узбекистан)

¹*Дильмурадова Клара Равшановна - доктор медицинских наук, доцент;*

²*Саидмурадова Робия - кандидат медицинских наук, доцент,
курс неонатологии,*

факультет последипломного образования,

Самаркандский государственный медицинский институт,

г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: *обследованы 300 детей с нефропатиями обменного генеза в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Проведенное исследование показало, что нефропатии обменного генеза являются генетически детерминированной патологией с ранней манифестацией, требующей проведения диспансеризации по семейному принципу. Проведенный клинико-биохимический и генеалогический анализ нефропатий обменного генеза позволяет высказаться в пользу их генетической детерминированности у детей с ранней манифестацией, что диктует необходимость повышенной настороженности педиатров и своевременного проведения ренопрофилактики.*

Ключевые слова: ренопрофилактика, нефропатии обменного генеза, дети, функции почек, генетический анализ, семейная диспансеризация.

Актуальность. Среди поражений почек у детей в настоящее время преобладающим являются нефропатии, развивающиеся на фоне обменных нарушений [1-3]. Эта патология занимает до 40% заболеваний почек у детей, чаще у детей раннего возраста 71,6% [15-18]. Особенностью дисметаболических нефропатий у детей является случайная выявляемость и латентное течение [3-7]. Известно, что своеобразным эколого-физиологическим условием, характеризующим климатические особенности аридной зоны, является длительная тепловая нагрузка [10-14]. При генетическом анализе коэффициента предрасположенности к нефропатиям для аддитивного взаимодействия генов с пороговым эффектом по D.S. Falconer (1965) установлен высокий удельный вес ($62,4 \pm 4,9\%$) генетического компонента при нефропатиях обменного генеза [7-11]. В целях проведения своевременной ренопрофилактики необходимы сведения об особенностях функциональной и метаболической адаптации и сезонной изменчивости парциальных функций почек у детей раннего возраста из семей с отягощенным нефрологическим анамнезом с учетом особенностей климата Узбекистана. Нами обследовано 300 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет, лечившихся в специализированном нефрологическом отделении областной детской многопрофильной больницы. Среди обследованных мальчиков было 156, девочек - 144. На первом этапе исследований проведены скрининг-тесты: на бактериурию (проба Грисса), кальциурию (проба Сульковича), общие сахара (проба Бенедикта), цистинурию (йод-азидная проба), белок (сульфосалициловая проба) и гипераминоацидурию (нингидри-новый тест) в описании И. Тодорова. Проводилось изучение генеалогического и акушерского анамнеза, количественное исследование мочевого осадка, консультации специалистов, а также центильная оценка физического развития. Фильтрационная функция почек оценивалась по клиренсу эндогенного креатинина. О канальцевых функциях судили по пробе Зимницкого, в том числе о функции проксимальных канальцев - по экскреции аминокислот методом высоковольтного электрофореза (Э.А. Юрьева с соавт., 1973), кальция (комплексометрическим способом по методу Хаклена и Брабековой) и фосфора (калориметрическим методом с молибдатом аммония; о деятельности дистальных канальцев - по экскреции аммиака и титруемых кислот в описании И. Тодорова (1963); о функции петли Генле - по осмолярности мочи криоскопическим методом на аппарате ОМК.А-1Ц-01. Тубулярная реабсорбция фосфора (TRP) вычислялась по формуле Nordin and Frazer (1954).

С целью установления сезонных особенностей реагирования парциальных функций почек в климатических условиях Узбекистана нами у 15 здоровых и 34 больных оксалатными нефропатиями изучено состояние аммио-ацидогенеза при помощи ускоренной нагрузки по О.М. Wrong (1971) и J.O. Davies (1972) 3% хлористым аммонием из расчета 0,1 г на кг массы тела.

В разные сезоны года с целью установления адаптационных реакций у 20 здоровых и 33 детей, больных дисметаболической нефропатией. У детей исследованы парциальные функции почек с применением 1 и 2% водной нагрузки в описании Р.И. Айзмана с соавт. (1981).

Количественное определение оксалатов в суточной моче проводилось по методу Н.В. Дмитриевой (1966), уратов - по Гопкинсу в описании О.В. Травиной (1955), мочева кислота в крови и моче - методом Мюллера-Зейферта в описании В.Г. Колб и В.С. Камышникова (1982). Результаты исследований обработаны на ЭВМ-ЕС-1022. Сравнение выборок проводилось по критерию Стьюдента с использованием коэффициента парной корреляции. Генетический анализ проводился по материалам 340 родословных наблюдаемых нами пробандов. Коэффициент наследуемости предрасположенности к нефропатиям в наблюдаемых семьях вычислялся по D.S. Falconer (1965). На I этапе обследования с использованием скрининг-тестов положительные результаты выявлены у 817 детей (27,2%), что составило 272:1000 обследованных. Обращает на себя внимание превышение более чем в 3 раза положительных реакций на салурию и эритроцитурию в летний период по сравнению с зимним. В зимний период преобладало сочетание лейкоцитурии с бактериурией. На II этапе удалось подтвердить наличие патологического мочевого синдрома у 222 обследованных, что составили 27,2% из числа выявленных на I этапе или 74:1000 от детской популяции. Обследование по программе III этапа выявило у 71% детей раннего возраста обменные нарушения в виде гипероксалурии, уратурии, цистинурии, гиперкальциурии, фосфатурии. У 34,2% из них установлена салурия без мочевого синдрома (диатез), в 21,6% случаев отмечалось наслоение пиелонефрита, в 5,4% - интерстициального нефрита и в 10,4% случаев - осложнение мочекаменной болезнью. Анализ родословных госпитализированных больных выявил семейную отягощенность почечной патологией у 1647 из 2759 (59,7%), в 266 случаях - у родственников I степени родства (9,6%/с). В связи с этим с целью выяснения соотносительной роли наследственных и средовых факторов в развитии отдельных форм нефропатий нами проведен генетический анализ с вычислением коэффициента наследуемости предрасположенности (h^2) по данным 340 родословных, где пробандом являлись дети раннего возраста (табл. 1).

Таблица 1. Анализ наследуемой предрасположенности к нефропатиям у детей (по D.S. Falconer, 1965)

Показатели					
Нозологические группы и степень родства	A	N	q	h^2	SE%
1	2	3	4	5	6
Контроль (всего) n=38 В т.ч.	59	2294	0,0257		
1	9	420	0,0214		
2	26	828	0,6314		
3	24	1046	0,0229		

Гломерулонефрит (всего) п=36 В т.ч.	35	1015	0,0345	11,0	9,97
1	7	238	0,0294	41,3	17,45
2	20	541	0,0369	6,88	12,17
3	8	235	0,0339	6,08	15,62
Дизметаболический нефрит (всего) п=266. В т.ч	652	5764	0,1131	61,1	4,9
1	233	1328	0,1755	89,8	11,42
2	284	2952	0,0962	48,2	6,64
3	135	1484	0,0909	48,06	8,4
Уратурия (всего) п=81. В т.ч.	174	1516	0,1148	62,3	4,91
1	39	220	0,1773	82,02	20,8
2	91	942	0,0998	50,2	8,72
3	41	354	0,1158	60,1	11,16
Гипероксалурия (всего) п=81. В т.ч.	191	2280	0,0838	47,3	5,7
1	76	526	0,1445	79,04	2,82
2	78	1208	0,646	30,2	8,71
3	37	546	0,0678	34,7	10,3
Мочекаменная болезнь+интерсти- циальный нефрит (всего) п=104 В том числе:	287	1968	0,1458	74,6	5,34
1	118	582	0,2027	97,9	11,93
2	112	802	0,1396	67,5	10,11

Примечание: А-количество больных в общей популяции; N-значение общей изучаемой популяции; h^2 -коэффициент наследуемости предрасположенности; SE-стандартная ошибка предрасположенности.

Коэффициент наследуемости предрасположенности по S. Falconer (1965) в выборке детей с нефропатией обменного генеза - $61,1 \pm 4,9\%$ (от $48,1 \pm 8,4$ до $89,8 \pm 11,42\%$ в зависимости от степени родства к пробанду). Данный показатель в выборке больных с уратурией составил $62,3 \pm 4,91$, при оксалурии - $47,3 \pm 5,7\%$, в группе больных мочекаменной болезнью и интерстициальным нефритом на фоне оксалатно-кальциевой и мочеислой кристаллурии - $74,6 \pm 5,34\%$. Выявлено, что в 1-й выборке общее число больных родственников составило $31,2\%$, во II-й - $23,6\%$, тогда как в контрольной группе- $19,5\%$. Соотношение частоты нефропатий среди больных родственников указанных 3-х групп составило $21,3:16,5:1$. В выборке семей с инбридингом частота нефропатий имела отчетливую зависимость от степени родства с пробандом.

Данное предположение подтверждено при вычислении коэффициента наследуемости предрасположенности к нефропатиям (h^2). Удельный вес генетической компоненты в инбредных семьях составил $66,5 \pm 6,76\%$, а в неинбредной выборке - $51,4 \pm 7,7\%$, что позволяет отнести родственный брак к существенным факторам риска высокой частоты нефропатий в популяции, которое необходимо учитывать при семейной диспансеризации.

Для выявления влияния погодных условий нами в наиболее контрастные сезоны года у 20 здоровых детей и 33 больных с дисметаболической нефропатией проведены исследования особенностей парциальных функций

почек. У здоровых детей раннего возраста в летний период по сравнению с зимним ниже показатели минутного диуреза ($0,23 \pm 0,03$ мл/мин) за счет снижения скорости клубочковой фильтрации' ($90,8 \pm 4,7$ мл/мин - $1,73$ м²). При этом достоверно увеличился клиренс кальция ($0,89 \pm 0,08$ мл/мин/ $1,73$ м², $P < 0,05$). Отмечалась стимуляция аммонийно-ацидогенеза: экскреция аммиака составила в среднем $68,7 \pm 4,2$ ммоль сутки ($P_i = 0,05$) и титруемых кислот- $92,1 \pm 4,8$ ммоль/сутки ($P_1 < 0,05$). В отличие от здоровых детей у больных, с отмеченными нефропатиями наблюдалось значительное повышение осмолярности мочи ($P_1 < 0,01$), что сопровождалось снижением диуреза, экскреции аммиака, титруемых кислот ($P < 0,05 < 0,001$). Этому соответствовало снижение концентрационного индекса летом, увеличение клиренса кальция ($1,94 \pm 0,12$ мл/мин $1,7$ м², $P < 0,001$). Снижение же их у больных с оксалатными и уратными нефропатиями в этот период, видимо, является проявлением дизадаптации канальцевого аппарата и создает предрасположенность к метаболическому ацидозу. У всех обследованных здоровых и больных детей после 1% водной нагрузки развивалась полиурическая реакция, выраженность которой зависела от возраста ребенка и характера патологии. Так, у здоровых детей в возрасте до 3-х лет отмечалось увеличение диуреза в 5 раз по сравнению с исходным показателем, в то время как у детей старшего возраста в среднем в 9 раз, а у больных раннего возраста с дисметаболическими нефропатиями - лишь в 3 раза. Так, через 2 часа после дачи водной нагрузки в летний период у детей с дисметаболическими нефропатиями выделилось 40-50% жидкости от количества введенной нагрузки, против 60-65% у здоровых детей. Восстановление диуреза у здоровых детей отмечалось через 2 часа, а у больных лишь через 3,5 часа. Максимальное снижение осмолярности мочи у больных дисметаболическими нефропатиями происходило позже (на 90-й минуте), чем у здоровых (на 60-й минуте), а восстановление его лишь на 150 минуте, так и не достигнув исходных цифр.

Уровень гидроуретической реакции, наблюдаемый в зимний период при 1% водной нагрузке, в жаркие периоды года был получен при проведении лишь 2% водной нагрузки, т. е. для стабилизации осмотических параметров мочи и вымывания конкрементобразующих и нефротоксических субстанций в период тепловой нагрузки требуется высокожидкостный режим, который в 2 раза превышает физиологические суточные потребности (200-250 мл/кг массы тела в сутки), однако не превышая 10-15 мл/кг в час.

Наблюдения с применением нагрузки хлористым аммонием у 15 здоровых и 14 больных оксалатными нефропатиями в различные сезоны года выявил отчетливое подавление функции аммонийно-ацидогенеза в летний период у больных с дисметаболическими нефропатиями: аммонийный коэффициент зимой у здоровых детей раннего возраста составил 58%, летом - 56% \ а у больных - 43% и 26%, соответственно. Состояние метаболического ацидоза у детей данной группы сохранялось по истечении 8 часов наблюдения, что указывает на недостаточную адаптационную способность функции почек и необходимость проведения корректирующих ощелачивающих мероприятий.

Эти особенности функционирования почек при нефропатиях обменного генеза должны быть учтены при обосновании дието-медикаментозной их терапии. Сезонные изменения изучаемых параметров могут быть обусловлены также адаптивными изменениями, обмена. Показатели мочевой кислоты крови у 50 пробандов раннего возраста с уратной нефропатией составили - $0,312 \pm 0,01$ ммоль/л в среднем, т.е. был выше чем у 20 здоровых - $0,242 \pm 0,01$ ммоль/л. $P < 0,001$.

Контрольные исследования по эффективности лечебно-оздоровительных мероприятий проводились по результатам наблюдения за 102 больными, которые подразделялись на 4 группы. В группе сибсов с изолированными биохимическими нарушениями в моче и кристаллурией (24 детей) назначалась диетическая коррекция, высокожидкостный режим (1 группа). Эти дети выявлены при целенаправленном исследовании семей, где имелись пробанды с дисметаболическими нефропатиями.

20-ти больным с транзиторным мочевым синдромом на фоне гипероксал- и уратурией без экстраренальных клинических проявлений проводилось лечение диетой с включением медиаторов тканевого обмена (вит. В6 в дозе 40-50 мг в сутки, кокарбоксилаза, АТФ) и препаратов, улучшающих растворимость и выведение нефротоксических и камнеобразующих метаболитов наряду с лечением ннтеркуррентных заболеваний, спровоцировавших появление мочевого синдрома (II группа). 28 больных с манифестными формами дисметаболических нефропатий, помимо вышеуказанных дието-медикаментозных средств, дополнительно получали традиционную терапию, применяемую при лечении интерстициального нефрита, пиелонефрита и мочекаменной болезни, а также антиоксиданты: вит.А в дозе 1000 ед/год жизни в сутки и вит. Е в дозе 3 мг/кг массы тела в течение 3 недель (III группа). Часть больных с манифестными формами дисметаболических средств, наряду с витаминами А, Е получали ксидифон в дозе 10 мг/кг массы тела 2 раза в день в течение 20 дней (IV группа). У сибсов на стадии изолированной гипероксал- и уратурии диетотерапия и высокожидкостный режим способствовали уменьшению экскреции оксалатов, уратов на $1/3$ от исходного уровня, возрастанию диуреза на 50%, нормализации рН мочи, восстановлению функции аммонийно-ацидогенеза. Отсутствие клинической манифестации отмечалось у 85% наблюдаемых этой группы, что позволило диетическую коррекцию и повышенный питьевой режим отнести к мерам первичной профилактики обменных нефропатий. У больных II группы отмечалось достоверное уменьшение экскреции мочевой кислоты, уратов ($P < 0,05$), тенденция к снижению экскреции оксалатов, фосфора, кальция, аммиака, титруемых кислот, тубулярной реабсорбции фосфора, уровня мочевой кислоты в крови и активности ксантинооксидазы ($P > 0,05$). Стойкая нормализация функции аммонийно-ацидогенеза, диуретической и осмоконцентрирующей функций почек произошла лишь к 6 мес. наблюдения.

В IV группе больных, получавших наряду с антиоксидантами ксидифон, уже к концу первой недели лечения нормализовался мочевой синдром,

исчезали кристаллурия, лейкоцит- и эритроцитурия, что свидетельствовало о противовоспалительном действии ксидифона. Улучшалась концентрационная функция почек, увеличивался суточный диурез. Экскреция оксалатов достигала уровня здоровых детей $112,6 \pm 18,4$ ммоль/с ($P < 0,01$). Уровень аммиака возрастал до $46,2 \pm 4,0$ ммоль/с при исходном $22,0 \pm 4,5$ ($P < 0,01$), титруемых кислот до $50,4 \pm 6,2$ ммоль/с ($P < 0,01$), нормализовался клиренс кальция и фосфора, что, по-видимому, связано со способностью дифосфонатов связывать ионы кальция. Тубулярная реабсорбция фосфора достигала уровня у здоровых детей $88,0 \pm 12,5\%$ ($P < 0,05$). Содержание ксантиноксидазы нормализовалось $-109,0 \pm 16,8$ по сравнению с исходным $302,6 \pm 18,2$ ммоль/л^{1-сек}, $P < 0,001$). Уровень мочевой кислоты в крови достиг показателя у здоровых детей ($P < 0,001$).

Таким образом, проведенный клинико-биохимический и генеалогический анализ нефропатий обменного генеза позволяет высказаться в пользу их генетической детерминированности у детей с ранней манифестацией, что диктует необходимость повышенной настороженности педиатров и своевременного проведения ренопрофилактики.

Список литературы / References

1. Абдурасулов Ф.П. и др. Многоэтапная комплексная скрининг-программа в диагностике и профилактике дисметаболических нефропатий у детей // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов, 2017. № 4. С. 75-77.
2. Ахмедов М.Ж., Шавази Н.М., Лим В.И. Состояние метаболических процессов у детей грудного возраста при пневмониях, осложненных нейротоксическим синдромом // Аллергология и иммунология, 2007. Т. 8. № 1. С. 326-326.
3. Ахмеджанова Н.И., Ибатова Ш.М., Ахмеджанов И.А. Новые методы диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов, 2017. № 4. С. 92-95.
4. Ахмеджанова Н.И., Дильмурадова К.Р. «Почечный тюбаж» при хроническом пиелонефрите у детей // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова, 2015. № 12. С. 8-10.
5. Ахмедова М.М. и др. Дифференциальная диагностика поражения почек обменного генеза у детей раннего возраста // Достижения науки и образования, 2019. № 12 (53).
6. Гариб Ф.Ю. и др. Иммунозависимые болезни. Ташкент, 1996.
7. Давлатов С.С. и др. Экстракорпоральные методы гемокоррекции в хирургической практике (текст): Монография / С.С. Давлатов, Ш.С. Касымов, З.Б. Курбаниязов Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2018. 160 с.
8. Исмоилова З.А., Юлдашев Б.А., Ахматов А.А. Хронический пиелонефрит у детей на фоне нарушенного обмена мочевой кислоты: особенности

- анамнеза и клинико-лабораторная характеристика // Вопросы науки и образования, 2019. № 4 (49).
9. *Нажимов Ш.Р.У. и др.* Особенности показателей перекисного окисления липидов при хронических гематурических нефритах у детей // Достижения науки и образования, 2019. № 12 (53).
 10. *Пирманова Ш.С. и др.* Характеристика остеопении при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей // Достижения науки и образования, 2019. № 12 (53).
 11. *Рахимова Х.М., Сулаймонова Н.Э.* Оптимизация методов лечения дисметаболического хронического пиелонефрита у детей // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов Health, demography, ecology. С. 54.
 12. *Сирожева Н.А. и др.* Современные методы лечения калькулёзного пиелонефрита у детей // Достижения науки и образования, 2019. № 12 (53).
 13. *Шамсиев А.М., Раббимова Д.Т., Шамсиев Ж.А.* Дифференцированный подход к реабилитации младенцев, перенесших сепсис // Детская хирургия, 2018. Т. 22. № 5. С. 269-271.
 14. *Aminov Z., Haase R. & Carpenter D.O.*, 2016. Diabetes in Native Americans: Elevated risk as a result of exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). Reviews on environmental health. 31 (1). 115-119.
 15. *Aminov Z., Haase R. & Carpenter D.*, 2011. The Effects of Polychlorinated Biphenyls on Lipid Synthesis. Epidemiology. 22 (1). S. 298-S299.
 16. *Kasimov S. et al.* Haemosorption in complex management of hepatargia // The International Journal of Artificial Organs., 2013. Т. 36. № 8.
 17. *Kasymov S.Z., Davlatov S.S.* Hemoperfusion as a method of homeostasis protection in multiple organ failure syndrome // Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri, 2013. Т. 9. № 1. С. 31-32.
 18. *Shamsiyev A.M., Khusinova S.A.* The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan // The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer, Dordrecht, 2008. С. 249-252.