© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-002-07:616.15-053.2/.5

Н.А.Лисовая, Л.А.Носкин, В.Л.Эмануэль, Г.Д.Комаров, А.В.Папаян

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ СДВИГИ В СИСТЕМЕ ГОМЕОСТАЗА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ, В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. СООБЩЕНИЕ I

N.A.Lisovaya, L.A.Noskin, V.L.Emanuel, G.D.Komarov, A.V.Papayan

DIFFERENTIALLY SIGNIFICANT SHIFTS IN THE HOMEOSTASIS SYSTEM DETERMINED BY THE LASER CORRELATION SPECTROSCOPY OF BLOOD SERUM FOR THE ESTIMATION OF SEVERITY OF THE PATHOLOGICAL PROCESS IN CHILDREN WITH RENAL DISEASES. COMMUNICATION I

Кафедры детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский институт ядерной физики РАН, Россия

РЕФЕРАТ

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) основан на определении гидродинамических размеров частиц в любой биологической жидкости в диапазоне от 1 до 10 000 нм, что позволяет регистрировать сдвиги в интегральной системе гомеостаза. Целью исследования явилось изучение информативности метода ЛКС для определения тяжести течения заболеваний почек у детей. Обследованы 97 детей с различными заболеваниями почек. В зависимости от нозологической формы почечной патологии выявлены дифференциально-значимые различия по частоте встречаемости отдельных гомеостатических сдвигов, определяемых с помощью ЛКС сыворотки крови. При гломерулонефрите доминировали сдвиги ЛК-спектра, связанные с преобладанием в сывороточном гомеостазе процессов гидролиза (78%), тогда как при пиелонефрите более чем у половины детей (55%) изменения гомеостаза характеризовались преобладанием процессов синтеза. При мочекаменной болезни также преобладали гидролитически-направленные сдвиги гомеостаза (73%), среди которых наибольшую часть составили интоксикационно-подобные (81%). Выявлено, что характер гомеостатических сдвигов соответствует тяжести патологического процесса при изученных заболеваниях почек. На примере гломерулонефрита с минимальными изменениями (ГНМИ) показано использование ЛКС для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии. Результаты исследования указывают на диагностическую и прогностическую ценность использования ЛКС сыворотки крови в качестве экспертной системы оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей.

Ключевые слова: лазерная корреляционная спектроскопия, гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, дети.

ABSTRACT

Laser correlation spectroscopy (LCS) is based on determination of hydrodynamic sizes of corpuscles in any biological fluid within the range from 1 to 10 000 nm which allows shifts in the integral system of homeostasis to be recorded. The aim of the research was to study the informative abilities of the LCS method for determination of severity of different renal diseases in children. Under examination there were 97 children with different diseases of the kidneys. Depending on the nosological type of the renal pathology differentially significant distinctions were detected in frequency of certain homeostatic shifts determined by LCS of blood serum. In glomerulonephritis the prevalence of shifts in the LC spectrum associated with the predominance of hydrolysis processes in serum homeostasis (78%) was revealed while changes in homeostasis characterized by the predominance of the processes of synthesis were found in more than half of the examined pyelonephritis children (55%). In urolithiasis the hydrolysis-directed shifts of homeostasis (73%) also prevailed (73%), the greatest part of them consisting of intoxication-like shifts (81%). The character of the homeostatic shifts was found to correspond to severity of the pathological process in the renal diseases under investigation. The minimally changed nephrotic syndrome taken as an example has shown that LCS can be used for the estimation of efficiency of glomerulocorticoid therapy. The results obtained have confirmed the diagnostic and prognostic value of the LCS blood serum as an expert system for the estimation of severity of the pathological process and efficiency of the selected treatment of children with renal diseases.

Key words: laser correlation spectroscopy, pyelonephritis, glomerulonephritis, urolithiasis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Используемые в обычной клинической практике методы оценки тяжести патологического процесса, как правило, направлены на идентификацию его с помощью специфических маркеров. Так, лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) основана на определении концентрации мочевины, креатинина, билирубина и других соединений в сыворотке крови. Более универсальными показателями ЭИ являются молекулы средней массы [6] и лейкоцитарный индекс интоксикации [9]. Выраженность воспалительного процесса принято оценивать по изменениям лейкоцитарной формулы, степени повышения СОЭ, выраженности диспротеинемии и концентрации отдельных белков «острой фазы». Оценка иммунного статуса включает определение уровней иммуноглобулинов различных классов, циркулирующих иммунных комплексов, клеточных субпопуляций и т. д. О характере нарушения гликолипопротеинового обмена судят по концентрации субстратов (холестерина, β-липопротеинов, триглицеридов и др.) [4]. В то же время интегральные методы диагностики предполагают не механическое накопление лабораторных показателей, а исследование их взаимных влияний, сочетаний, связи с клиническими симптомами и корреляции с другими показателями [11]. Среди известных попыток практической реализации интегрального подхода явилось исследование структурообразования при «профильной дегидратации» ряда биологических жидкостей человека [12], оценка структурно-оптических свойств сыворотки крови [1], а также использование программных средств обработки и выявления взаимосвязи между отдельными независимыми параметрами [2]. Однако системность подхода может быть реализована только при условии многопараметровых и многоуровневых технологий. Поэтому разработка автоматизированных и унифицированных комплексов для интегральной оценки различных показателей обмена веществ и иммунитета является приоритетным направлением современной диагностики, позволяющим получить комплексные данные о состоянии организма как целостной многоуровневой системы относительно тяжести и характера локального процесса.

Предлагаемый метод ЛКС, разработанный Санкт-Петербургским институтом ядерной физики РАН совместно с ООО «Интокс» (Санкт-Петербург), основан на изменении спектральных характеристик лазерного излучения в результате светорассеяния при прохождении через дисперсную систему [8]. Данный метод рекомендован МЗ РФ для диагностики субфракционного состава различных биологических жидкостей. Спектрометр сопряжен с компьютерной системой, позволяющей быстро осуществить математическую обработку результатов. Обработку данных производят с помощью спектрального анализа случайных процессов, конечной целью которых является построение гистограммы, отражающей процентный вклад в светорассеяние отдельных ингредиентов биологической жидкости, различающихся по гидродинамическим размерам в диапазоне от 1 до 10 000 нм. Это позволяет интерпретировать молекулярную природу сдвигов в интегральной системе гомеостаза.

Целью настоящего исследования явилось изучение информативности ЛКС сыворотки крови для определения тяжести течения различных заболеваний почек у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего методом ЛКС обследованы 97 детей с различными заболеваниями почек: 46 — с гломерулонефритом (ГН), 29 — с пиелонефритом (ПН) и 22 — с мочекаменной болезнью (МКБ). Группу пациентов с ГН составили: 13 детей с ГН с ГНМИ в возрасте от 3,9 до 13 лет; 24 ребенка (от 5 до 15 лет) с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН) — 2 — с ХГН с нефротическим синдромом (НС), 7 — с НС и гематурией, 10 — с НС, гематурией и гипертензией; 9 детей (от 3,8 до 16 лет) — с острым ГН с НС. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами полного клинико-лабораторного обследования в условиях нефрологического стационара.

Забор крови у пациентов и получение сыворотки осуществляли общепринятым методом [7]. Полученную сыворотку отбирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф», быстро замораживали при температуре −20 °С и хранили до момента исследования. Перед исследованием пробирки размораживали в термостате при 37 °С в течение 30 мин, после чего сыворотку крови разводили в 10 раз стерильным физиологическим раствором и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 5000 об/мин. Затем образец в объеме 200 мкл помещали в кювету ЛКС спектрометра и проводили измерение в частотном диапазоне 8192 Гц в количестве 1000 накоплений. Регуляризацию спектра проводили с использованием нелинейной шкалы, после чего соответствие спектра той или иной дискретной семиотической группе устанавливали с помощью программы классификатора «Blood», прилагаемой к прибору.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предложенная семиотическая классификация ЛКС сыворотки крови предполагает идентификацию 8 различных направлений сдвигов в

обмене веществ и гуморальном иммунитете, которые оцениваются по степени выраженности (начальная, умеренная, выраженная). Принцип классификации подробно изложен в ряде публикаций [5, 10], и мы лишь кратко опишем характеристики его основных групп.

Группа 0 — спектры этой группы условно отнесены к нормологическим, так как с наибольшей частотой встречаются в популяциях, не отягощенных верифицированной патологией. *Группа 1* — аллерго-подобные сдвиги характеризуются тем, что, в зависимости от трех уровней выраженности, в спектре накапливаются биосубстраты с большим гидродинамическим радиусом (от 71 до 150 нм). *Группа 2* — интоксикационно-подобные сдвиги характеризуются накоплением в спектре биосубстратов с малым гидродинамическим радиусом (от 11 до 30 нм). *Группа 3* — катаболически-подобные сдвиги, при которых в спектре преимущественно накапливаются биосубстраты со средним гидродинамическим радиусом (от 31 до 70 нм). *Группа 4* — аутоиммунно-подобные сдвиги, характеризуются тем, что в спектре накапливаются биосубстраты с предельно большим гидродинамическим радиусом (>150 нм). *Группа 5* — дистрофически-подобные сдвиги, характеризующиеся накоплением в спектре биосубстратов с предельно малым гидродинамическим радиусом (до 10 нм). *Группа 6* — смешанные аллергоинтоксикационно-подобные сдвиги характеризуются промежуточной картиной между группами 1 и 2. *Группа 7* — смешанные аутоиммунно-интоксикационно-подобные сдвиги соответствуют промежуточной картине между группами 4 и 2. *Группа 8* — смешанные аллергодистрофически-подобные сдвиги характеризуются промежуточной картиной между группами 1 и 5. Следует отметить, что относительно 0 группы (нормологической) можно выделить два основных направления сдвигов гомеостаза, определяющих формирование остальных групп: при преобладании в сывороточном гомеостазе процессов гидролиза образуются интоксикационно-, катаболически- или дистрофически-подобные сдвиги (в зависимости от характера гидролитических процессов), а при превалировании процессов синтеза — аллерго- или аутоиммунно-подобные. При смешанных аллергоинтоксикационно-подобных сдвигах, если степень их выраженности находится на начальном (1) или умеренном (2) уровнях, вклад синтетических процессов является более значительным.

Так как целью данного этапа исследования было установление характера гомеостатических сдвигов в зависимости от нозологической формы почечной патологии, мы не учитывали степень выраженности отдельных сдвигов. Весь массив обработанных ЛК-спектров сыворотки крови представлен в табл. 1. Обращает на себя внимание отсутствие «нормологических сдвигов» при изученных заболеваниях почек. И хотя полученный результат является предсказуемым с учетом выявления в данной группе больных той или иной почечной патологии, важно то, что он получен с помощью экспрессного метода ЛКС. Следует отметить, что в общей популяции больных преобладали гидролитически-направленные сдвиги ЛК-спектра (сумма интоксикационно-, катаболически-, дистрофически-подобных гомеостатических сдвигов составила 67%). Как следует из табл. 1, различия по частоте встречаемости отдельных гомеостатических сдвигов при ГН, ПН и МКБ являются дифференциально-значимыми. Гидролитически-направленные сдвиги при ГН составили более $^3/_4$ от всех регистрируемых (78%), тогда как при ПН — менее половины (44,8%). На этом фоне обратная ситуация наблюдалась относительно сдвигов, при которых преобладали

Таблица 1

Частота встречаемости гомеостатических сдвигов ЛК-спектра сыворотки крови при различных заболеваниях почек у детей

Характер гомеостатических сдвигов в сыворотке крови	По всем нозологиям		Нозологическая форма					
			ГН		ПН		МКБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Норма	–	–	–	–	–	–	–	–
Аллерго-подобные	11	11,3	4	8,7	6	21	1	4,5
Интоксикационно-подобные	30	31	12	26	5	17	13	59
Катаболически-подобные	25	25,7	19	41	4	13,8	2	9
Аутоиммунно-подобные	1	1	–	–	–	–	1	4,5
Дистрофически-подобные	10	10,3	5	11	4	13,8	1	4,5
Аллергоинтоксикационно-подобные	18	18,5	5	11	10	34,5	3	13,6
Аутоиммунно-интоксикационно-подобные	1	1	1	2,3	–	–	–	–
Аллергодистрофически-подобные	1	1	–	–	–	–	1	4,5
Всего	97	100	46	100	29	100	22	100

процессы синтеза: при ГН они встречались у $^1/_5$ больных (19,5%), а при ПН — более чем у половины детей (55%). При мочекаменной болезни, так же как и при ГН, преобладали гидролитически-направленные сдвиги (73%), среди которых наибольшую часть составили интоксикационно-подобные (81%). Таким образом, нам удалось выявить связь отдельных направлений гомеостатических сдвигов сыворотки крови с той или иной нозологической формой почечной патологии. Отсюда следует, что многопараметровая диагностика системы гомеостаза методом ЛКС является дифференциально-значимой и соответствует характеру основного патологического процесса.

На следующем этапе нам представлялось важным установить, в какой взаимосвязи находятся результаты исследования системы гомеостаза с помощью ЛКС сыворотки крови с другими принятыми в клинической практике лабораторными тестами.

Так, при ГН целый ряд параметров, обычно используемых в клинической практике для диагностики тяжести патологического процесса, оказались не информативными. При исследовании биохимического состава сыворотки крови абсолютно не информативными оказались показатели трансаминаз (во всех случаях были в пределах нормы). Не более информативными оказались и параметры, характеризующие дезинтоксикационную функцию организма: повышение билирубина отмечено у 1 больного (2%), концентрация мочевины была повышенной у 7 пациентов (15%), а креатинина — у 6 (13%); снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин отмечено нами у 5 детей (11%). Ограниченно информативными оказались и некоторые показатели электролитного обмена. У больных с тяжелым рецидивом ГНМИ снижение концентрации общего кальция в сыворотке крови отмечено в 4 наблюдениях (8,7%), а в одном случае — снижение натрия до 125 ммоль/л. Умеренная гиперкалиемия (5,7 ммоль/л) зарегистрирована у ребенка с тяжелым ХГН в стадии II хронической почечной недостаточности (ХПН).

Не более информативными оказались и цитологические показатели периферической крови. Анемия легкой степени отмечалась у 2 детей с тяжелым ГН. Лейкоцитоз был выявлен у 14 больных (30%): у 8 (53%) — с ГНМИ, у 5 детей — с ХГН и у 1 ребенка — с острым ГН. Все дети с ГНМИ на момент обследования получали максимальную дозу преднизолона (2 мг/кг), который, как известно, индуцирует лейкоцитоз. Однако из 20 наблюдений, отнесенных по совокупности клинико-лабораторных данных к наиболее тяжелым, лейкоцитоз обнаруживался лишь в 6 (30%), что не позволяет использовать данный показатель как критерий тяжести ГН. Повышение СОЭ выше 20 мм/ч было выявлено у 29 больных с ГН (63%), из них — у 17 (85%) с тяжелым течением заболевания; однако предельные значения данного показателя (70 мм/ч) отмечены у ребенка с ГНМИ с положительной динамикой на фоне проводимой терапии.

Итак, обсужденные параметры клинико-лабораторного обследования в лучшем случае изменяются только при тяжелых формах ГН, что свидетельствует об их недостаточной информативности. В этом случае трудно рассчитывать на то, что они могут служить основой объективной экспертизы динамики патологического процесса и эффективности терапевтических мероприятий.

Несколько более информативным показателем оказалась концентрация фибриногена. Повышение уровня фибриногена в плазме крови выше 4 г/л выявлено у 33 детей с ГН (75%), причем у 19 из 20 (95%) — с тяжелым течением заболевания.

Значительно большая информативность для данного контингента больных была выявлена со стороны показателей гликолипопротеинового метаболизма. Снижение уровня общего белка ниже 60 г/л отмечалось у 27 больных (58%), причем у 16 из 20 (80%) — с тяжелым ГН. У всех пациентов с гипопротеинемией определялись гидролитически-направленные сдвиги гомеостаза, устанавливаемые с помощью ЛКС (интоксикационно-подобные — у 8, катаболически-подобные — у 17 и дистрофически-подобные — у 3). Гипоальбуминемия менее 25 г/л выявлялась у 26 больных, причем у 17 из 20 — с тяжелым гломерулонефритом (85%). Как и в случае с гипопротеинемией, у всех пациентов с гипоальбуминемией были выявлены гидролитически-направленные сдвиги гомеостаза (интоксикационно-подобные — у 8, катаболически-подобные — у 14 и дистрофически-подобные — у 3). Причем по мере снижения уровня альбуминов снижалась частота встречаемости интоксикационно-подобных сдвигов и увеличивалась частота обнаружения катаболически- и дистрофически-подобных. А все случаи синтетически-направленных сдвигов сопровождались нормальным уровнем общего белка и содержанием альбуминов выше 25 г/л.

Проявлением катаболической направленности обменных процессов можно считать и часто выявляемую при ГН гиперхолестеринемию и гипер-β-липопротеинемию. Повышение содержания холестерина в сыворотке крови отмечено нами у 27 из 39 пациентов (70%). При этом резко выраженная гиперхолестеринемия (свыше 10 ммоль/л) наблюдалась в 9 случаях (у 7 — с

катаболически-подобными и у 2 — с дистрофически-подобными сдвигами в гомеостазе) при тяжелом течении ГН. Сходные результаты были получены относительно концентрации β-липопротеинов. Повышенный уровень β-липопротеинов имел место в подавляющем большинстве наблюдений (93%). Из 16 случаев с резко выраженной гипер-β-липопротеинемией (более 100 ед.) у 3 детей наблюдался интоксикационно-подобный характер гомеостатических сдвигов, у 10 — катаболически-подобный и у 3 — дистрофически-подобный; все сопровождали тяжелое течение ГН. Другими словами, направленность гомеостатических сдвигов, устанавливаемых с помощью ЛКС сыворотки крови, совпадает с направленностью основных показателей гликолипопротеинового обмена.

На примере ГНМИ нами выявлена отчетливая взаимосвязь выраженности отечного синдрома с характером гомеостатических сдвигов. Отечный синдром отсутствовал при рецидиве ГН только у 1 ребенка (7%), у 3 детей (23%) отмечалась умеренная пастозность век и голеней, у 6 больных (46%) выявлялись распространенные периферические отеки и у 3 (23%) — периферические отеки сочетались с асцитом. У всех больных с отеками регистрировались только гидролитически-направленные сдвиги ЛК-спектра. Причем при нарастании выраженности отечного синдрома заметно превалировали катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги. Так, в 6 наблюдениях с распространенными периферическими отеками и в 3 наблюдениях сочетания их с асцитом катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги отмечены у 6 больных (67%), в то время как, в среднем, по всей популяции они отмечались только в 38%.

Нами также обнаружена зависимость гомеостатических сдвигов при ГНМИ от степени протеинурии. Умеренная протеинурия (до 1 г/сут) была выявлена у 2 из 13 детей (23%), протеинурия от 1 до 3 г/сут — у 2 (15%), от 3 до 10 г/сут — у 6 детей (46%) и выраженная протеинурия (>10 г/сут) — у 3 (23%). Из 9 наблюдений с протеинурией более 3 г/сут в 7 случаях были выявлены катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги (78%). Таким образом, проводя корреляцию между выраженностью отечного синдрома и протеинурии с данными ЛКС сыворотки крови при ГНМИ, можно утверждать, что катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги отражают более тяжелое течение заболевания.

В результате проведенного исследования нам удалось проследить выраженную взаимосвязь между направлением гомеостатических сдвигов и тяжестью клинического течения ГНМИ (тяжестью НС и характером течения заболевания), а именно: при тяжелом НС преобладали дистрофически- и катаболически-подобные сдвиги гомеостаза, при менее тяжелом — интоксикационно-подобные. Это позволяет использовать последовательность гомеостатических сдвигов в качестве экспертной системы оценки эффективности проводимой терапии. С этой целью мы изучили динамику гомеостатических сдвигов у 10 детей с ГНМИ на фоне гормонотерапии (в среднем, через 2 нед).

Как следует из табл. 2, на фоне глюкокортикоидной терапии частота встречаемости катаболически- и дистрофически-подобных сдвигов, расцененных нами как наиболее тяжелых, снизилась в 2,5 раза (с 50 до 20%). Следует учитывать, что подобная динамика была выявлена в течение первых 2 нед лечения преднизолоном, когда протеинурия и отечный синдром уже отсутствовали, а полной нормализации биохимических показателей еще не произошло. У 2 больных характер сдвигов в процессе лечения не изменился, но по степени выраженности отмечено его снижение. И только в 1 наблюдении мы регистрировали ухудшение (нарастание интоксикационно-подобного сдвига по степени выраженности). При анализе результатов лабораторных исследований у данного ребенка на фоне некоторого улучшения показателей липопротеинового обмена отмечено нарастание уровня аланинаминотрансферазы. Поэтому «ухудшение» гомеостатического сдвига, возможно, связано с побочным эффектом проводимой терапии.

Таблица 2

Динамика гомеостатических сдвигов сыворотки крови у детей с ГНМИ на фоне глюкокортикоидной терапии

Тип гомеостатического сдвига	Период обострения		Период неполной ремиссии	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Норма	–	–	1	10
Интоксикационно-подобные	5	50	5	50
Катаболически-подобные	3	30	2	20
Дистрофически-подобные	2	20	–	–
Смешанные аллергоинтоксикационно-подобные	–	–	2	20
Всего	10	100	10	100

При ПН также малоинформативными оказались результаты исследования дезинтоксикационной функции. Уровень креатинина и

мочевины был в пределах референтных значений у всех больных, повышенное содержание билирубина было выявлено у 2 пациентов (7%), тимоловой пробы — у 1 (3,5%). Показатели красной крови у всех больных варьировали в пределах нормы, лейкоцитоз отмечался у 5 больных (17%), у 7 пациентов регистрировалась лимфопения (24%), а у 5 — лимфоцитоз (17%).

Относительно более информативными для данной нозологической формы оказались показатели СОЭ и токсической зернистости нейтрофилов. Ни у одного больного с установленной аллерго-подобной формой гомеостатических сдвигов не было обнаружено токсической зернистости нейтрофилов. Вместе с тем, у детей с гидролитически-направленными сдвигами токсическая зернистость была зарегистрирована у каждого второго. Отсюда следует, что токсическая зернистость нейтрофилов соответствует гидролитически-направленному характеру обменных процессов. То же касается и СОЭ: по мере нарастания гидролитических процессов, определяемых ЛКС сыворотки крови, возрастала частота встречаемости повышенного значения данного показателя. Таким образом, мы выявили взаимосвязь между тяжестью патологического процесса при ПН, оцененного по показателям СОЭ и токсической зернистости нейтрофилов, и характером устанавливаемого гомеостатического сдвига (по данным ЛКС сыворотки крови).

Если при ГН только показатели липопротеинового обмена были достаточно дифференциально чувствительными, при ПН — ситуация иная. Ни в одном наблюдении не выявлено гиперхолестеринемии. Концентрация β-липопротеинов была умеренно повышена только у 3 больных. Содержание общего белка во всех наблюдениях было в пределах нормы. Низко информативным оказался и уровень альбуминов: у 13 больных он был в пределах нормы (45%), в остальных наблюдениях отмечалась очень умеренная гипоальбуминемия.

Заметно чаще при ПН отмечались сдвиги относительно α_1- и α_2-глобулиновых фракций: повышение этих субфракций различной степени выраженности было выявлено у всех детей. Значительная гипер-α_1- и α_2-глобулинемия наблюдалась у 14 больных (48%). Напомним, что по всей популяции пиелонефритов гидролитически-направленные сдвиги отмечались у 44,6%, а синтетически-направленные — у 55,4%. Вместе с тем, среди 14 больных с выраженной гипер-α_1- и α_2-глобулинемией последние отмечались только у 5 больных (36%), а гидролитически-направленные — у 9 (64%). Более того, из 15 больных, у которых методом ЛКС сыворотки крови выявлены синтетически-направленные сдвиги (аллерго- и аллергоинтоксикационно-подобные), повышенный уровень α_1- и α_2-глобулинов отмечен у 5 пациентов (33%), у больных с интоксикационно-подобными — у 3 (60%), а из 8 больных с катаболически- и дистрофически-подобными сдвигами — у 6 (75%). Если учесть, что концентрация α_1- и α_2-глобулинов возрастает параллельно тяжести ПН, то мы имеем тоже соответствие относительно характера ЛКС-сдвигов: наиболее тяжелые катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги, встречающиеся по всей популяции больных с ПН у каждого четвертого (27,6%), при гипер-α_1- и α_2-глобулинемии встречаются чаще, чем у $^2/_3$ (75%), т. е. почти в 3 раза чаще. β- и γ-глобулиновые фракции оказались более резистентными. Таким образом, нами установлена взаимосвязь выявляемых при ПН гомеостатических сдвигов с отдельными показателями белкового обмена.

Протеинурия при ПН, как правило, умеренная, но ее степень отражает тяжесть поражения почек. В нашем случае следовой уровень протеинурии (до 0,033 г/л)в общем анализе мочи был выявлен у 11 детей (38%), у остальных он превышал 0,066 г/л. Из 13 больных с установленными гидролитически-направленными сдвигами протеинурия выше 0,066 г/л была выявлена у 10 больных (77%), а из 16 больных с синтетически-направленными сдвигами — только у 8 (50%). При этом в 2 случаях с протеинурией более 0,5 г/л наблюдался дистрофически-подобный гомеостатический сдвиг (отнесенный нами к наиболее тяжелым).

Характерным проявлением мочевого синдрома при ПН является лейкоцитурия. По нашим данным, незначительная лейкоцитурия (до 10 в п/з) выявлена у 5 больных (17,2%), более значительная (до 50 в п/з) — у 10 (34,5%) и резко выраженная (все п/з) — у 14 пациентов (48%). Нами не обнаружено особых различий в зависимости от степени лейкоцитурии между группами с гидролитически-направленными и аллерго-, аллергоинтоксикационно-подобными сдвигами. Возможно, это связано с тем, что лейкоцитурия в большей степени отражает выраженность местного воспалительного процесса в мочевыводящей системе.

Одним из принятых в клинической практике интегральных критериев оценки тяжести патологического процесса при ПН является степень активности, которая устанавливается по совокупности клинико-лабораторных данных с учетом выраженности интоксикационного, болевого и дизурического синдромов, воспалительных изменений со стороны крови и харак-

тера мочевого синдрома. В нашем случае по мере увеличения степени активности ПН возрастал вклад гидролитически-направленных гомеостатических сдвигов (I степень — 28,5%, II–III степень — 57%). А для синтетически-направленных сдвигов гомеостаза отмечалась обратная закономерность (I степень — 83%, II–III степень — 17%).

На наш взгляд, полученный результат достаточно явно демонстрирует связь между тяжестью клинического течения ПН и характером гомеостатических сдвигов сыворотки крови, устанавливаемых методом ЛКС.

При МКБ также малоинформативным оказались большинство данных клинико-лабораторного обследования. Клинические проявления болезни при отсутствии активного воспалительного процесса были очень скудные. Температурная реакция, артериальное давление у всех детей были в пределах нормы; дизурических явлений не отмечалось; лишь у 1 ребенка обнаруживалась болезненность при пальпации по ходу мочеточников.

Параметры, характеризующие дезинтоксикационную функцию организма, такие как мочевина и креатинин, были в пределах нормы у всех детей; уровень билирубина был повышен у 3 пациентов (13,6%) а концентрация мочевой кислоты — у 5 (23%). Скорость клубочковой фильтрации была незначительно снижена у 2 детей (9%). Ограниченно информативными оказались и показатели минерального обмена: повышение концентрации общего кальция (до 2,8 ммоль/л) было отмечено только в 1 наблюдении, а снижение уровня фосфора ниже 1,2 ммоль/л — у 5 больных (23%).

Нами также не обнаружено значительных изменений со стороны периферической крови: показатели красной крови у всех пациентов были в пределах нормы; лейкоцитоза не выявлено ни у одного ребенка и только у 3 (13%) больных отмечался лимфоцитоз. Уровень СОЭ был повышен очень незначительно (до 14 мм/ч) только у 1 ребенка с сопутствующим ПН.

При изучении характера липопротеинового метаболизма у данной категории больных выявлено, что концентрация общего белка и альбуминов была в пределах нормы у всех детей. У всех пациентов отмечалось умеренное повышение α_1- и α_2-субфракций глобулинов. Малая динамика отмечалась и со стороны показателей липидного обмена. Повышение холестерина и β-липопротеинов оказалось не характерным для данной категории больных, напротив, в половине случаев имелась тенденция к некоторому снижению данных показателей.

Протеинурия более 0,1 г/л в общем анализе мочи была выявлена лишь у 2 детей с крупными конкрементами в почке и сопутствующим ПН. Умеренная лейкоцитурия (до 25 в п/з) была обнаружена только у 2 пациентов с непрерывно рецидивирующим течением ПН. Даже такой патогномоничный для МКБ симптом как гематурия отсутствовал у большинства пациентов (73%). Незначительная гематурия (до 3–5 в п/з) отмечалась у 3 больных (13,6%), умеренная гематурия (до 20 в п/з) — у 2 детей (9%) и до 50 в п/з — только у 1 ребенка.

Безусловно, что столь стертая симптоматика большинства клинико-лабораторных показателей, регистрируемых при МКБ, не позволяет обсуждать их относительно ЛК-сдвигов в сывороточном гомеостазе. Среди сравниваемых патологий МКБ относится к числу менее отягощенных для организма в целом. По данным ЛКС, мы можем наблюдать ту же закономерность — преобладающие интоксикационно-подобные сдвиги, как правило, сочетались с более легким течением заболевания. Наиболее тяжелые для организма катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги встречались при МКБ почти в 4 раза реже, чем при ГН, и в 2 раза реже, чем при ПН. Аллерго-подобные сдвиги, отражающие напряжение в системах гуморального иммунитета, при МКБ встречались в 4,5 раза реже, чем при ПН, и в 2 раза реже, чем при ГН. А высокая частота встречаемости интоксикационно-подобных сдвигов, резко превосходящая встречаемость тех же сдвигов при ГН (в 2,5 раза) и ПН (в 3,5 раза), отражает скорее всего тот факт, что в основе возникновения МКБ лежат метаболические нарушения преимущественно минерального обмена, которым часто сопутствует повышенная гидролитическая активность крови. Это подтверждается имеющимися в литературе данными об усилении перекисного окисления липидов, повышении общей фосфолипазной активности у больных с МКБ и их родственников, приводящих к развитию мембранодеструктивных процессов [3]. По-видимому, эти сцепленные с конституцией проявления генетически детерминированы на уровне регуляции водно-солевого обмена.

Таким образом, по большинству критериев выявленная нами связь отдельных гомеостатических сдвигов ЛК-спектра сыворотки крови с различными клинико-лабораторными параметрами, используемыми в практике для дифференциальной диагностики и оценки тяжести патологического процесса, демонстрирует преимущества ЛКС как более экспрессного, автоматизированного и не менее информативного метода, чем комплекс клинико-лабораторных тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинической апробации ЛКС сыворотки крови у детей с различной почечной патологией позволяют утверждать, что регистрируемые сдвиги гомеостаза являются дифференциально-значимыми и отражают тяжесть основного патологического процесса при изученных заболеваниях почек у детей. Так, при ГН с наибольшей частотой встречались гидролитически-направленные сдвиги сывороточного гомеостаза. Выявленная взаимосвязь сдвигов ЛК-спектра с нарушением липопротеинового обмена предполагает, что ведущим механизмом, формирующим гомеостатический сдвиг при ГН, является катаболически-направленный дисбаланс гликолипопротеинового метаболизма. При этом по степени нарастания тяжести этих нарушений можно обозначить следующее направление гомеостатических сдвигов: норма → аллергоинтоксикационно-подобные → интоксикационно-подобные → катаболически-подобные → дистрофически-подобные. Подобное утяжеляющее направление гомеостатических сдвигов предполагает следующий механизм развития патологического процесса при ГН: первичные аллергоинтоксикационно-подобные сдвиги трансформируются в интоксикационно-подобные с последующим нарушением в гликолипопротеиновом метаболизме (катаболически-подобные сдвиги), приводящим, в конечном счете, к развитию тканевой дистрофии.

В случае ПН индукция гидролитически-направленных сдвигов имеет другую природу и связана в основном с изменением α_1- и α_2-субфракций глобулинов. Высокая частота встречаемости при ПН аллерго- и аллергоинтоксикационно-подобных сдвигов, при которых, наряду с накоплением продуктов гидролиза, происходит увеличение вклада крупномолекулярных частиц, предполагает модификацию иммунного ответа на воспалительный очаг инфекционного генеза.

Преобладающие при МКБ интоксикационно-подобные сдвиги, по-видимому, являются результатом генетически детерминированной повышенной гидролитической активности крови, приводящей к развитию метаболических нарушений.

Несмотря на различный генез индуцированных в гомеостазе сдвигов, приводящий к различному характеру наиболее часто встречающихся вариантов (см. табл. 1), регистрируемые при помощи ЛКС сдвиги в большей степени соответствуют тяжести патологического процесса. Поэтому, обсуждая значимость самих показателей гомеостаза, устанавливаемых с помощью ЛКС сыворотки крови, мы не сосредотачивали основное внимание на их дифференциальной значимости. Система гомеостаза, одна из ведущих в саногенезе, может и должна перестраиваться под влиянием этиологического фактора. Но главное то, что характер и степень выраженности этих перестроек в целом определяют степень напряженности систем саногенеза, в первую очередь ответственного за резистентность организма к тому или иному причинному фактору. Вот почему, на наш взгляд, выраженность гомеостатических сдвигов может служить объективным критерием тяжести течения патологического процесса. На основании результатов исследования, мы установили, что степень информативности апробируемого метода в определении тяжести патологического процесса и экспертизе эффективности терапевтических мероприятий по крайней мере не меньшая, чем при проведении комплексного клинико-лабораторного обследования, значительно более трудоемкого и менее динамичного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Многопараметровая диагностика системы гомеостаза методом ЛКС является дифференциально чувствительной и соответствует характеру основного патологического процесса при различных заболеваниях почек у детей.

2. Данный способ оценки системы гомеостаза предопределяет диагностику тяжести патологического процесса и, следовательно, может лежать в основе экспертизы эффективности проводимой терапии.

3. ЛКС является более экспрессным и высокоавтоматизированным, менее затратным и не менее информативным методом, чем целый комплекс общепринятых клинико-лабораторных тестов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Базарный В.В., Зыкина О.В., Трифонова Е.Б. Оценка структурно-оптических свойств сыворотки крови: патогенетическое и диагностическое значение // Клин. лаб. диагностика.—1997.—№ 6.—С. 24–25.

2. Генкин А.А. Программный комплекс ОМИС как инструмент системного анализа клинико-лабораторных данных // Клин. лаб. диагностика.—1999.—№ 7.—С. 38–48.

3. Дильмурадова К.Р., Ахматов А.А., Каримова Н.А. Особенности системы антиокислительной защиты и структурно-функциональное состояние эритроцитарных мембран в семьях детей с мочекаменной болезнью // Педиатрия.—1987.—№ 5.—С. 109–110.

4. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Справочник.—Т. 2.—СПб.: Интермедика, 1999.—649 с.

5. Киселев М.Ф., Аклеев А.В., Пашков И.А. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия плазмы крови для диагностики пострадиационных воздействий // Радиац. биология. Радиоэкология.—1999.—Т. 39, № 1.—С. 64–78.

6. Кишкун А.А., Кудинова А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации // Воен.-мед. журн.—1990.—№ 2.—С. 41–44.

7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В.Меньшиков.—М.: Медицина, 1987.—С. 15.

8. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ред. Ю.И.Бажора, В.И.Кресюн, В.Н.Запорожан.—Киев: Здоровье, 1996.—205 с.

9. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией // Клин. лаб. диагностика.—1999.—№ 5.—С. 47.

10. Терновой К.С., Крыжановский Г.Н., Мусийчук Ю.И. и др. Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний // Укр. биохимич. журн.—1998.—Т. 70, № 3.—С. 53–65.

11. Федорович В.Ю. Лабораторная интегральная диагностика: перспективы развития в условиях России на рубеже веков // Клин.лаб.диагностика.—1999.—№ 9.—С. 14.

12. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Профильная дегидратация биологических жидкостей // Клин. лаб. диагностика.—1999.—№ 9.—С. 38.

Поступила в редакцию 14.06.2000 г.