

© А.А.Вялкова, И.В.Зорин, О.А.Седашкина, Ю.Н.Копылов, М.А.Белова, Л.А.Гайкова, В.Н.Кузнецова, А.В.Зорин, М.С.Репман, Л.С. Зыкова, 2012
УДК 616.155.194.18+616.155.291+616.629

*А.А. Вялкова¹, И.В. Зорин¹, О.А. Седашкина¹, Ю.Н. Копылов², М.А. Белова²,
Л.А. Гайкова³, В.Н. Кузнецова¹, А.В. Зорин¹, М.С. Репман¹, Л.С. Зыкова¹*

БИОМАРКЕРЫ РЕНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*A.A. Vyalkova, I.V. Zorin, O.A. Sedashkina, Y.N. Kopylov, M.A. Belova,
L.A. Gaikova, V.N. Kuznetsova, A.V. Zorin, M.S. Repman, L.S. Zyкова*

BIOMARKERS OF RENAL DISEASE AT CONGENITAL MALFORMATION OF URINARY SYSTEM IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии и ²кафедра клинической лабораторной и функциональной диагностики Оренбургской государственной медицинской академии; ³отделение нефрологии муниципальной городской клинической больницы №6, г. Оренбург, Россия.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оптимизировать раннюю диагностику пиелонефрита у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В статье представлены результаты комплексного изучения факторов риска и клинко-параклинических особенностей пиелонефрита у 240 детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС), а также новые данные об уровне органоспецифических ферментов нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче у детей с врожденными пороками органов мочевой системы и больных пиелонефритом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В данной группе больных показаны у детей с ВПР ОМС изменения структурно-функционального состояния проксимального и дистального отделов канальцев почек и показателей внутрипочечной гемодинамики до стадии манифестации пиелонефрита. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение усовершенствованной диагностики пиелонефрита по комплексу параметров структурно-функционального состояния почек и ферментурии дает возможность прогнозировать развитие пиелонефрита, осуществлять раннюю его диагностику и своевременную профилактику при ВПР ОМС у детей.

Ключевые слова: пиелонефрит, врожденные пороки развития органов мочевой системы, дети, диагностика.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY - to optimize early diagnostics of pyelonephritis at children with congenital malformation of urinary system. **PATIENTS AND METHODS.** In article results of complex studying of risk factors and clinico-paraclinical features of pyelonephritis at 240 children with congenital malformation of urinary system, and also new data on level of organospecific enzymes neutral α -glucosidase and L-alaninaminopeptidase in urine at children with congenital malformation of urinary system and patients with pyelonephritis are presented. **RESULTS.** In this group of patients changes of a structurally functional condition of proximal and distal tubules of kidneys and indicators of intrarenal haemodynamics to a stage of demonstration of pyelonephritis are shown at children with congenital malformation of urinary system. **CONCLUSION.** Application of advanced diagnostics of pyelonephritis on a complex of parameters of a structurally functional condition of kidneys and a fermenturiya gives the chance to predict pyelonephritis development, to carry out its early diagnostics and timely prevention at congenital malformation of urinary system at children.

Key words: pyelonephritis, congenital malformation of urinary system, children, diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается неблагоприятная тенденция к росту в детской популяции рецидивирующего пиелонефрита, формирующегося на фоне врожденных пороков развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) [1–5]. У пациентов с ВПР ОМС сохраняется высокий риск развития вторично-сморщенной почки с формировани-

ем хронической почечной недостаточности (ХПН) и снижением качества жизни пациентов уже в детском возрасте [6].

Значительно возросла доля маломанифестных и латентных форм течения ренальной инфекции, протекающей на фоне ВПР ОМС и недифференцированного синдрома соединительнотканной дисплазии (НССТД) [6].

Поэтому проблема совершенствования диагностики пиелонефрита у детей с ВПР ОМС является одной из актуальных в педиатрической нефроуро-

Седашкина О.А. 460000, г. Оренбург, ул. Самолетная, д. 198, кв.97.
Тел.: 89228525632; Факс: 8 (3532) 75-36-06; E-mail: sedashkina.olga@rambler.ru

логии. Вместе с тем, клиническая диагностика позволяет своевременно выявить не более 25% больных с врожденной патологией почек [4, 7]. В связи с этим актуальным является изучение клинических особенностей пиелонефрита у детей при различных аномалиях ОМС, а также разработка стандарта диагностики ранних стадий пиелонефрита у детей с ВПР ОМС [8]. Несмотря на то, что в последние годы ведутся интенсивные поиски информативных клиничко-лабораторных маркеров присоединения пиелонефрита у детей с ВПР ОМС, данная проблема остается нерешенной [7–9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-параклиничское обследование 270 детей, из которых 160 больных пиелонефритом (ПН) с обструктивной (80) и необструктивной (80) формой, 80 пациентов с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса и 30 здоровых детей в возрасте от 1 до 17 лет. Средний возраст больных ПН на фоне ВПР ОМС составил $7,27 \pm 4,36$ лет (соотношение мальчики: девочки – 2,34:1); в группе больных с необструктивным пиелонефритом – $6,7 \pm 5,73$ (соотношение мальчики: девочки – 2,08:1); в группе детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса – $8 \pm 7,32$ (соотношение мальчики: девочки – 0,54:1). Длительность заболевания ПН более 6 лет – 38%, от 4 до 6 лет – 25%, до 4 лет – 37% детей. Сравнимые группы рандомизированы по основным показателям. Отбор детей во все группы проводился методом случайной бесповторной выборки. Критерии включения: дети с ВПР ОМС, пациенты с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и с пиелонефритом на фоне дисметаболических нарушений. Критерии исключения: гломерулонефрит, амилоидоз почек, поликистоз, опухоли почек.

Всем детям проведено полное комплексное нефрологическое и урологическое обследование, анализ медицинской документации за 1999–2007 гг. (истории развития новорожденных, форма 097/у), извещения на ребенка с врожденными пороками развития (форма 025-11/у), истории болезни детей (форма №003/у), амбулаторные карты (форма №112). Функциональное состояние почек оценивали по результатам комплексных стандартных исследований.

В качестве маркера повреждения проксимальных канальцев определялась активность органоспецифических ферментов в моче (нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы). Для удаления ингибиторов мочу, собранную в течение 1 ч, непосред-

ственно после получения диализовали против 25 ммоль NaCl, содержащего 1 ммоль ЭДТА (рН 6,7) в течение 24 ч при 4°C.

Активность нейтральной α -глюкозидазы (КФ 3.2.1.20) мочи измеряли по скорости образования глюкозы из мальтозы и выражали в микромолях распавшейся мальтозы за 1 ч. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора реагентов «Новоглюк» («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Определение γ -глутамилтранспептидазы (КФ 2.3.2.2) проводили кинетическим методом с использованием набора реактивов «Gamma-GT FS» фирмы «DiaSys» (Германия). Активность L-аланинаминопептидазы (КФ 3.4.1.2) измеряли кинетическим фотометрическим методом с использованием реактивов «Сигма» (США). Активность всех ферментов отнесена к 1 ммоль креатинина мочи. Исследования проводились на программируемом фотометре «Стат-ФАКС» (США), спектрофотометре «СФ-2000Био» (Россия), полуавтоматическом анализаторе мочи «Урилюкс» (Roche, Швейцария).

Диагностика ВПР ОМС, а также нарушений уродинамики проводились по данным комплекса исследований, включающих эхографические, проведение внутривенной экскреторной урографии и микционной цистоуретрографии по общепринятой методике. Всем детям проведена уродинамическая диагностика, по показаниям – цистоскопия.

Проведена оценка морфометрических показателей почек и состояния гемодинамики – с помощью УЗ-дуплексного сканирования почечных артерий с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) с измерением максимальной и минимальной скоростей кровотока, индекса резистивности (аппарат «Gateway» фирмы «Diasonik Sonotron»).

Динамическая нефросцинтиграфия проводилась с гломерулотропным и тубулотропным препаратом, меченным ^{99m}Tc -пентатех на сцинтилляционной γ -камере «МВ-9200» («Гамма», Венгрия), соединенной с компьютерной системой сбора и обработки данных по программе SCINTIPRO-2, регистрирующей ангиографические, ренографические и сцинтиграфические показатели функции почек. Проанализированы следующие показатели: время максимального накопления (с), максимальная активность (соб/с), средняя скорость прохождения РФП через сосудистое русло (соб/с), отношение средних скоростей обеих почек (вклад в суммарную скорость, %), отношение максимальной активности обеих почек (вклад в общее накопление, %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мониторинг врожденных пороков развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) у детей Оренбургского региона (1997–2009 гг.) выявил, что ВПР ОМС среди всех ВПР составляют 8,6–8,8%. В структуре ВПР ОМС, осложненных пиелонефритом, преобладал врожденный гидронефроз ($40,9 \pm 4,6\%$), удвоение почек и ЧЛС ($30,4 \pm 4,3\%$), ПМР ($23,5 \pm 3,5\%$), ротация почек ($14,8 \pm 3,3\%$) и их сочетания с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря ($27,6 \pm 3,6\%$) и недифференцированным синдромом соединительнотканной дисплазии (100%).

Аномалии ОМС у 37,5% детей выявлены при УЗИ-мониторинге ВПР, в том числе в антенатальном периоде у 17,5% ($n=14$) детей. В раннем постнатальном периоде ВПР ОМС выявлены у 20% детей. У каждого четвертого (26%) ребенка в последующие годы ВПР ОМС выявлены случайно, у 74% детей – при обращении в детскую поликлинику по поводу болей в животе, присоединения мочевого синдрома.

При целенаправленном обследовании установлено, что пиелонефрит у детей чаще ($66,1\%$) развивается на фоне ВПР ОМС с нарушением уродинамики, преобладанием односторонней ($62,5\%$) или двусторонней ($37,5\%$) локализации: врожденного гидронефроза ($52,5\%$), ПМР (36%), мегалоуретера (15%) и их сочетания с НДМП по гипорефлекторному типу ($27,5\%$).

Среди детей с ВПР ОМС без воспалительных заболеваний почек чаще встречались пороки почек односторонней локализации (95% , $n=76$) в виде неполного удвоения почки или чашечно-лоханочной системы (60%), подковообразной почки (15%), пояснично-подвздошной дистопии почки (10%), единственной почки с коллатеральной агенезией (10%), реже – двусторонняя патология в виде неполного удвоения обеих почек (5% , $n=4$).

Доказано прогностическое значение достоверно значимых факторов медико-биологического анамнеза в возникновении хронического пиелонефрита у детей. Так, наследственная предрасположенность по патологии почек ($93 \pm 1,6\%$; ОР=1,96; АР=45,59%; ОШ=14,85; ЧП=2,19; 95% ДИ 0,90–0,96); отягощенный акушерский анамнез – рождение детей от 5-и и более беременностей (100%; ОР=1,58; АР=36,53; ЧП=2,74), наличие нефропатии (100%; ОР=1,53; АР=34,78; ЧП=2,88), патологическое течение беременности и родов ($72,11 \pm 0,03\%$; ОР=1,15; АР=9,62; ОШ=1,55; ЧП=10,4; 95% ДИ 0,66–0,78), наличие анемии во время беременности ($73,75 \pm 0,03\%$; ОР=5,82; 95% ДИ 0,68–0,79), неблагоприятное неонатальное пе-

риода – недоношенность ($97,67 \pm 0,01\%$; ОР=1,63; АР=37,78; ОШ=28,12; ЧП=2,65; 95% ДИ 0,96–1,0), задержка внутриутробного развития ($97,5 \pm 0,02\%$; ОР=1,63; АР=37,78; ОШ=28,12; ЧП=2,65; 95% ДИ 0,96–1,0), низкая масса тела при рождении (100%; ОР=1,56; АР=35,71; ЧП=2,8) у ребенка являются статистически и клинически значимыми факторами риска в отношении вероятности развития хронического пиелонефрита.

У всех больных ПН на фоне ВПР ОМС выявлен НССТД (100%). Установлена достоверно более высокая частота различных форм дисплазий у больных с обструктивным пиелонефритом (100%), у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления ($72,5\%$) по сравнению с детьми с обструктивным пиелонефритом ($28,75\%$, $p<0,001$). Уровень стигматизации составил 7,5 баллов и более (высокий) по внешним признакам малых аномалий развития.

Течение пиелонефрита у детей с ВПР ОМС зависело от степени нарушения уродинамики и характеризовалось рецидивирующим ($53,8\%$) и непрерывно-рецидивирующим (10%) течением. Дебют пиелонефрита у $48,75\%$ у пациентов с ВПР ОМС с нарушением уродинамики регистрировался в возрасте до 3 лет, у 41% детей – старше 3 лет. У 52% больных изменения в моче выявлены случайно (при профилактических осмотрах, перед проведением вакцинации, при обследовании по поводу другого заболевания). В клинической картине пиелонефрита на фоне ВПР ОМС отмечались неспецифические симптомы: хроническая интоксикация (60%), рецидивирующие боли в животе ($53,8\%$), микционные нарушения ($46,3\%$), мышечная слабость ($28,8\%$), реже положительный симптом Пастернацкого (25%), повышение АД ($12,5\%$), пастозность век по утрам (6%). У 52% детей с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС выявлено дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела.

Мочевой синдром являлся типичным для микробно-воспалительного ренального поражения (бактериурия, лейкоцитурия). Микропротеинурия регистрировалась чаще у пациентов с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС ($21,25\%$, $n=17$) и у больных ПН на фоне дисметаболических нарушений (ДН) ($1,25\%$, $n=1$) по сравнению с детьми с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления ($p<0,01$).

Анализ результатов сравнительного ультразвукового исследования ОМС выявил отличия структурных изменений почек у больных пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процес-

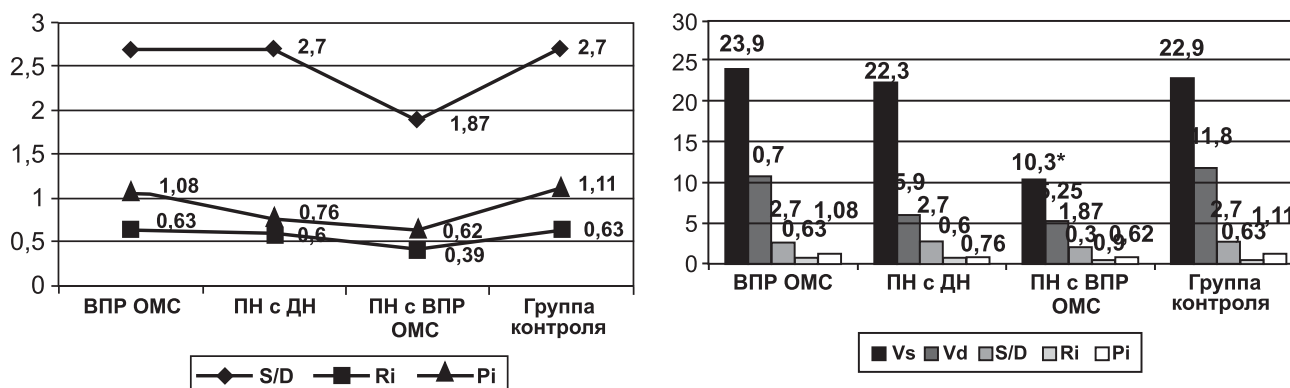


Рис. 1. Снижение скоростных показателей и индексов резистентности у больных пиелонефритом и детей с ВПР ОМС. S/D – систоло-диастолическое соотношение, Ri – индекс резистентности, Pi – пульсационный индекс, Vs – максимальная систолическая скорость, Vd – минимальная диастолическая скорость, * $p < 0,001$ – достоверные различия между ПН и ВПР ОМС.

са: при пиелонефрите – фокальное истончение почечной паренхимы в сочетании с нарушением кортико-медуллярной дифференцировки, гиперэхогенностью паренхимы и обеднением ренального кровотока (76,2%), уменьшением линейных размеров и объема почки на стороне поражения (75,4%), неровностью контуров почки (53,4%). У больных ПН на фоне ДН чаще регистрируются изменения коркового и мозгового слоев в виде увеличения эхогенности и нарушения дифференцировки. У всех пациентов с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса при ультразвуковом исследовании ОМС обнаружены ровные контуры и нормальная эхогенность ткани органа, чаще (30,43±4,29%) увеличенная лоханка и чашечки без признаков их деформации, неизменное соотношение площади чашечно-лоханочной системы к площади почки. У 46,6% больных ПН на фоне ВПР ОМС не найдены рентгенологические признаки структурных изменений почек по данным урографии, при этом у 100% этих больных выявлены структурные изменения почек по данным нефросцинтиграфии.

Анализ результатов импульсной доплерографии показал, что у больных ПН достоверно снижены скоростные показатели [максимальная систолическая скорость ($p < 0,05$), минимальная диастолическая скорость ($p < 0,05$) и индекс резистентности ($p < 0,001$) по сравнению с детьми с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления, рис. 1].

Наиболее информативным для диагностики нарушений внутрипочечной гемодинамики у больных ПН является снижение показателя диастолической скорости ($Vd = 5,94 \pm 0,99$ мм/с), тогда как у детей с ВПР ОМС не отличается от нормальной – $Vd = 10,6 \pm 1,78$ мм/с ($p < 0,05$). Снижение интенсивности потока в диастолу, качественные изменения формы кровотока свидетельствуют о выраженной

микроангиопатии, в том числе у пациентов без клинических признаков нефропатии. При ПН на фоне ДН отмечено снижение максимальной систолической скорости (Vs) в $50 \pm 9,1\%$ ($n = 40$) случаев, при пиелонефрите на фоне ВПР ОМС – в $71,25 \pm 4,2\%$ ($n = 57$) случаев, у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления снижение Vs регистрировалось у $8,75 \pm 3,2\%$ ($n = 7$, $p < 0,001$).

У больных с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и на фоне ДН достоверно чаще встречались нарушения показателей УЗИ в режиме ЦДК: асимметрия гемодинамических показателей (100 и 81,25% соответственно), диффузное обеднение васкуляризации почек (86,25 и 78,75%), турбулентность кровотока (66,25 и 45%), локация редких, истонченных и деформированных сосудов (38,75 и 30%) по сравнению с детьми с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления (8,75; 8,75; 4,4; 0%, $p < 0,001$).

Доказано, что у всех больных с ПН при увеличении длительности заболевания и влиянии комплекса гемодинамических факторов (асимметрия гемодинамики, очаговое или диффузное обеднение интратренального сосудистого рисунка за счет уменьшения или отсутствия мелких ветвей сегментарных артерий, турбулентность кровотока, локация редких, истонченных и деформированных сосудов) нарастала выраженность функциональных нарушений почек.

По литературным данным известно, что более 30 ферментов, выделяющихся с мочой, локализованы в проксимальном отделе канальцевого аппарата [10, 11]. Другие отделы (петля Генле, дистальный отдел канальцев, собирательные трубки) содержат меньшее количество ферментов [12, 13].

Исследования, изучающие ферментный спектр мочи при пиелонефрите, немногочисленны и весьма противоречивы. В современной литературе данные по ферментурии канальцевого типа у больных

с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления нами не найдены.

Характеристика изменений ферментного спектра мочи с большей достоверностью позволяет определить уровень, степень и характер поражения почек, а также их функциональные возможности [14–18].

Нами изучен уровень активности нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы в моче и их взаимосвязь с клинико-параклиническими показателями у 270 детей в возрасте от 1 до 17 лет, из которых 160 больных ПН с обструктивной (на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы, ВПР ОМС) – 80 и необструктивной (на фоне ДН) – 80 формой. Группу сравнения составили 80 пациентов с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления того же возраста. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Для определения необходимости в предварительной очистке мочи от низкомолекулярных ингибиторов при пиелонефрите и ВПР ОМС без признаков ренального воспаления мы изучили активность ферментов в нативной и диализованной моче. Результаты активности нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы в нативной и диализованной моче при данных заболеваниях достоверно не различались.

Обследована группа больных ПН и детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса (группы сравнения). Определены нормативы активности ферментов в моче в группе условно здоровых детей в возрасте от 0 до 17 лет: нейтральной α -глюкозидазы (в возрасте до 7 лет – $25,20 \pm 1,76$, старше 7 лет – $16,77 \pm 1,64$ мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч), активность нейтральной α -глюкозидазы в моче оказалась достоверно выше у детей в возрасте до 7 лет ($25,20 \pm 1,76$ мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч) по сравнению с более старшими детьми ($16,77 \pm 1,64$ мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч). Различий уровня нейтральной α -глюкозидазы мочи в зависимости от пола не выявлено; L-аланинаминопептидазы ($0,97 \pm 0,12$ нкат/моль креатинина); γ -глутамилтранспептидазы ($2,7 \pm 0,89$ Ед/моль креатинина) (табл. 1).

При сравнительном анализе уровня ферментурии у больных ПН, детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса и здоровых детей выявлены различия в спектре показателей ферментов, свидетельствующие о повреждении почечных клеток и нарушении тубулярных

Нормативы активности ферментов в моче у детей

Ферменты мочи	Здоровые дети (n=30)	
	до 7 лет	старше 7 лет
Нейтральная α -глюкозидаза (мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч)	$25,20 \pm 1,76^*$	$16,77 \pm 1,64$
L-аланинаминопептидаза (нкат/моль креатинина)	$0,97 \pm 0,12$	
γ -глутамилтранспептидаза (Ед/моль креатинина)	$2,7 \pm 0,8$	

функций в зависимости от активности пиелонефритического процесса и состояния уродинамики.

Установлено, что в активную фазу ПН (обструктивного и необструктивного) наблюдается повышение уровня ферментов в моче: нейтральной α -глюкозидазы ($100,04 \pm 3,12$) и γ -глутамилтранспептидазы ($3,44 \pm 2,19$) по сравнению с пациентами с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления ($31,74 \pm 5,28$ и $1,87 \pm 0,9$), больными ПН в неактивную фазу заболевания (с ВПР ОМС – $21,88 \pm 3,53$ и $0,36 \pm 0,14$ и ПН с ДН – $21,56 \pm 6,51$ и $1,52 \pm 0,78$) и здоровыми детьми ($16,77 \pm 1,64$ и $2,7 \pm 0,89$), $p < 0,05$. Повышение активности ферментов (нейтральной α -глюкозидазы и γ -глутамилтранспептидазы) у больных ПН в активную фазу коррелировало со степенью лейкоцитурии ($r=0,8$ и $r=0,67$ соответственно, $p < 0,05$).

При анализе показателей активности ферментов у больных ПН в неактивную фазу в зависимости от состояния уродинамики установлено, что при ПН с нарушенной уродинамикой уровень γ -глутамилтранспептидазы ($0,49 \pm 0,21$) в моче достоверно выше по сравнению с больными ПН с сохранной уродинамикой ($0,18 \pm 0,05$, $p < 0,05$), что указывает в первую очередь на повреждение щеточной каймы эпителия проксимальных канальцев [19] (рис. 2).

Выявлено повышение уровня ферментов у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления: уровень нейтральной α -глюкозидазы ($33,6 \pm 4,5$) и L-аланинаминопептидазы ($2,73 \pm 1,2$) достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми ($16,77 \pm 1,64$ и $0,97 \pm 0,12$ соответственно, $p < 0,05$).

Активность γ -глутамилтранспептидазы в моче у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления имеет тенденцию к повышению ($3,1 \pm 1,7$; $p > 0,05$) (рис. 3). Установлено, что у больных с ВПР ОМС без микробно-воспалительного процесса активность нейтральной α -глюкозидазы ($33,6 \pm 4,5$), L-аланинаминопептидазы ($2,73 \pm 1,09$) и γ -глутамилтранспептидазы в моче ($3,1 \pm 1,7$) достоверно выше по сравнению с больными ПН в не-

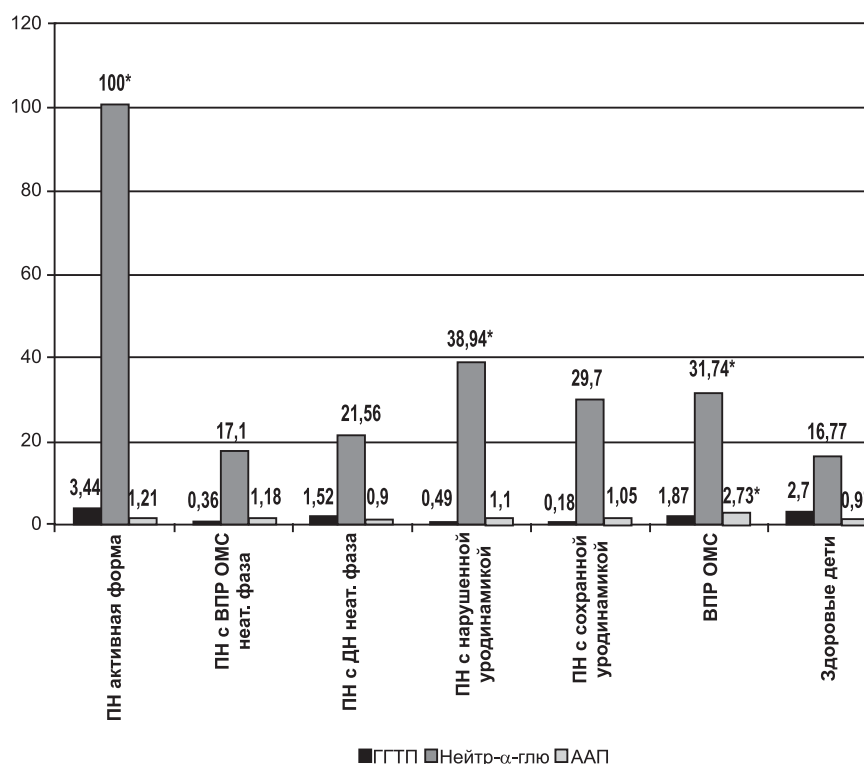


Рис. 2. Характеристика ферментурии у больных ПН и детей с врожденными пороками органов мочевой системы. * различия по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

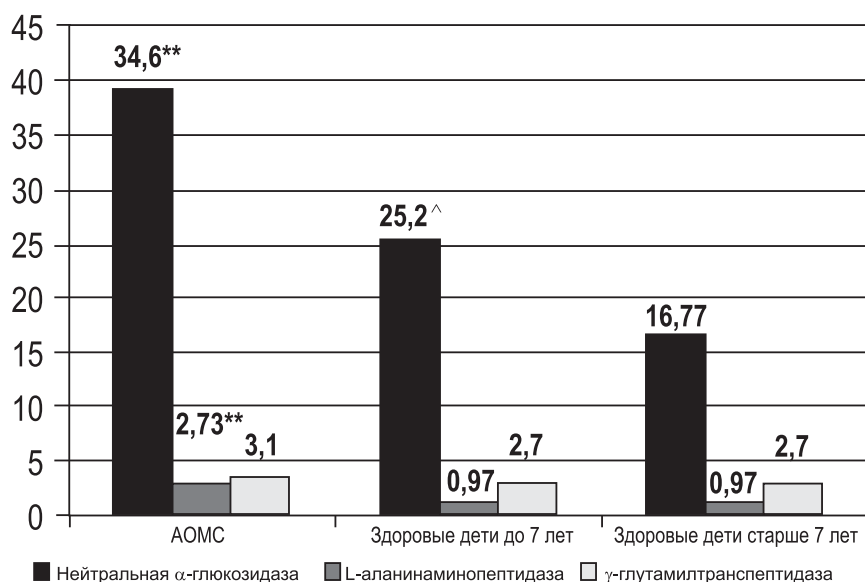


Рис. 3. Показатели ферментурии у детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса. * различия достоверны по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$); ^ различия достоверны по сравнению со здоровыми детьми старше 7 лет ($p < 0,001$).

активную фазу заболевания ($17,1 \pm 1,9$; $1,05 \pm 0,22$ и $0,3 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$). Показатели активности ферментов у больных ПН в неактивную фазу заболевания и у здоровых детей достоверно не отличались.

У детей с ПН, значение рН мочи было достоверно ниже, чем у детей с ВПР ОМС без признаков

ренального воспаления и группе здоровых детей ($p < 0,001$), и прогрессивно снижалось с увеличением длительности заболевания, что указывает на повышенное выделение H^+ -ионов у больных пиелонефритом. Концентрация азота аммонийных солей в моче (мг/л), отнесенная к 1 ммоль креатинина, была повышена у больных пиелонефритом с длительностью заболевания более 3 лет, что свидетельствует об увеличенной экскреции аммонийных солей с мочой (рис. 4).

В группе больных без микроальбуминурии (МАУ) длительность заболевания составила $3,56 \pm 0,31$ года, в группе больных с МАУ достоверно выше – $6,73 \pm 1,41$ года ($p < 0,05$). Возраст детей в группе с МАУ колебался от 10 до 16 лет ($13,5 \pm 0,5$ лет), что свидетельствует о преобладании МАУ-стадии пиелонефрита у больных пре- и пубертатного возраста. Повышение активности органоспецифического фермента нейтральной α-гликозидазы ($25,36 \pm 5,67$) в моче больных ПН наблюдалось как в группе детей с МАУ, так и у пациентов без МАУ ($23,34 \pm 3,46$). Данный факт свидетельствует о том, что у больных ПН, признаки повреждения тубулярного эпителия предшествуют появлению МАУ, а фермент нейтральной α-гликозидазы мочи является более ранним и чувствительным тестом по сравнению с МАУ. У пациентов с МАУ, в отличие от больных с нормоальбуминурией, уровень ГГТ в моче достоверно повышен по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что ассоциирует с более выраженным

повреждением тубулярного эпителия у этой группы пациентов.

В группе детей с нормоальбуминурией концентрация аммонийных солей, отнесенная к 1 ммоль креатинина, повышена по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации аммонιοгенеза при ПН. У больных ПН с МАУ все по-

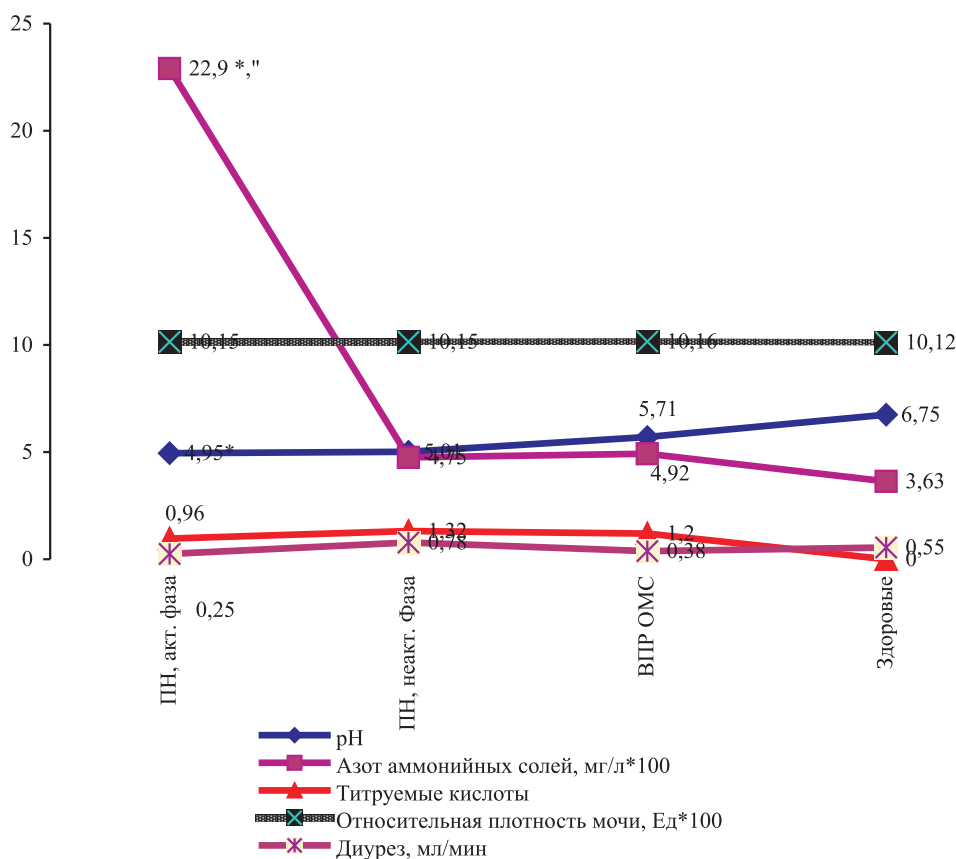


Рис. 4. Характеристика аммонийного азота и pH мочи у больных пиелонефритом и детей с ВПР ОМС. * различия по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,05$); " различия по сравнению с ПН неакт.фаза, ВПР ОМС, здоровые дети ($p < 0,001$).

казатели аммонийного азота значительно не отличались от уровня в контрольной группе, что указывает на ограничение способности к активации аммонийного азота в условиях кислотной нагрузки и свидетельствует о нарушении синтетической и секреторной способности канальцев.

При сопоставлении показателей структурных изменений почек и уровня ферментов в моче установлено, что у больных ПН ($77,7 \pm 7,03\%$) при истончении почечной паренхимы на 3–4 мм, нечеткости контура, гиперэхогенности почечной паренхимы, по данным УЗИ, и признаками рубцовых изменений паренхимы почек различной степени, по данным ДМСА-сцинтиграфии, выявлены высокие показатели ГГТП по сравнению с детьми, не имеющих выраженных структурных изменений в почках ($p < 0,05$), что отражает значение изучаемых показателей для оценки активности процесса воспаления и склерозирования.

У больных с длительностью заболевания до 3-х лет отношение NH_4^+/pH статистически значительно повышено ($p < 0,05$), что указывает на сохраненную способность эпителия дистальных канальцев отвечать активацией аммонийного азота на снижение pH мочи при данных сроках заболевания. В груп-

пах с длительностью ПН более 3-х лет, несмотря на снижение значения pH мочи, наблюдалось прогрессирующее уменьшение отношения NH_4^+/pH , что свидетельствует о постепенном снижении интенсивности аммонийного азота и ограничении компенсаторных возможностей эпителия канальцев при кислотной нагрузке уже на начальных этапах ПН. Различия достоверны по сравнению с предыдущей по стажу группой ($p < 0,05$).

Показатели физико-химического исследования мочи, аммонийного азота и ферментурии в группах с нормоальбинурией и МАУ статистически значимо не различались.

Таким образом, дети с наследственной и врожденной отягощенностью

по патологии ВПР ОМС и пиелонефриту, неблагоприятным перинатальным периодом, НССТД нуждаются в проведении нефрологического мониторинга и скрининговых программах обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования, установлено, что предикторами развития ПН являются: повышение уровня нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче, поэтому для оценки степени риска и ранней диагностики пиелонефрита у детей с ВПР ОМС рекомендован контроль комплекса показателей: активности нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы, а также функциональных показателей канальцев почек и почечной гемодинамики.

Детям с ВПР ОМС и больным ПН на фоне ВПР ОМС, помимо общепринятых методов диагностики, показано исследование активности ферментов в моче (нейтральной α -глюкозидазы, L-аланинаминопептидазы, γ -глутамилтранспептидазы), комплекса функциональных показателей канальцев почек и почечной гемодинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые данные о структуре врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей Оренбургского региона. Определены клинические особенности ПН при различных ВПР ОМС; установлена многофакторная природа патологии с влиянием наследственных, врожденных и средовых факторов. Выявлена высокая частота НССТД у детей с ВПР ОМС, осложненных ПН.

Доказано, что повышенный уровень органоспецифических ферментов нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче является предиктором развития ПН и ранним маркером микробного поражения почек у детей с ВПР ОМС. Установлена взаимосвязь между уровнем ферментурии канальцевого типа и активностью ПН.

Установлено, что у детей с ВПР ОМС происходит изменение структурно-функционального состояния проксимального и дистального отделов канальцев почек и показателей внутривисцеральной гемодинамики до стадии манифестации ПН.

Выявлены различия скоростных характеристик артериального ренального кровотока и показателей резистивности у больных с обструктивным ПН по сравнению с пациентами с ВПР ОМС без признаков ренальной инфекции.

Получены новые данные о секреторной способности эпителия дистальных канальцев и состоянии амминогенеза у детей с обструктивной формой пиелонефрита и ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Сотис, СПб., 1997
2. Казанская ИВ, Ростовская ВВ, Бабанин ИЛ. Сонографическая диагностика обструктивных нарушений уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе у детей. *Детская хирургия* 2002; (2): 21-26
3. Коровина НА, Захарова ИН, Мумладзе ЭБ, Гаврюшова ЛП. *Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для врачей.* Медпрактика, М, 2002; 72
4. Игнатова МС. Характеристика заболеваний органов мочевой системы у детей на рубеже XX и XXI веков. *III Конгресс педиатров-нефрологов России, 2-4 декабря, Санкт-Петербург, 2003*; 6-13.
5. Вялкова АА, Гриценко ВА. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. *Соматические болезни у детей.* М., 2002; 40-73
6. Вялкова АА, Гриценко ВА, Гордиенко ЛМ. Инфекция мочевой системы у детей-новые решения старой проблемы. *Нефрология* 2010; (4): 63-75
7. Зоркин СН. *Механизмы формирования структурно-функциональных изменений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей:* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996; 38
8. Вялкова АА, Савенкова НД, Длин ВВ и др. *Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов системы у детей.* М.-Оренбург, 2010; 254
9. Мальцев СВ, Гараева ЭФ, Шакирова ЭМ. Роль перинатальной инфекции в развитии патологии почек у детей. Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии. *Материалы II Российского Конгресса.* М., 2002; 118
10. Делекторская ЛН, Окунев ДЮ, Шестакова МВ. Значение ферментурии в ранней диагностике диабетической нефропатии. *Лаб дело* 1990; (7): 10-14
11. Лавренова ТП. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек. *Лаб дело* 1990; (7): 4-10
12. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. Пер. с англ. Медицина, М., 1981; 624
13. Burchardt U, Peters JE, Neef L et al. Diagnostic value of urinary enzyme determination. *Z Med Lab Diagn* 1977; 18(3): 190-212
14. Фоменко ГВ, Арабидзе ГГ, Титов ВН. Клинико-диагностическое значение энзимургии. *Тер арх* 1991, (6): 142-145
15. Коровина НА, Астафьева АН, Машковцева АИ. Диагностическое значение лабораторных и инструментальных методов исследования при пиелонефрите у детей раннего возраста. *Педиатрия* 1993; 3: 89-94
16. Колесникова ОИ, Суворова АВ. Новые лабораторные методы в диагностике поражения почек при геморрагическом васкулите у детей. *Клин лаб диагностика* 1997; (6): 33
17. Павлов СБ. Экскреция гликозаминогликанов с мочой у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом. *Клин мед* 1998; (2): 41-43
18. Цветчих ВЕ, Бердичевский БА, Султунбаев ВР, Казеко ИИ. Показатели гомеостаза и функциональное состояние ферментов антиоксидантной защиты при хроническом пиелонефрите. *Урология* 2000; (3): 13-15
19. Титов ВН, Творогова МГ. Гамма-глутамилтранспептидаза: методические приемы определения и диагностическое значение (обзор литературы). *Лаб дело* 1991; (8): 4-11
20. Дуганов МД. *Оценка эффективности расходов на здравоохранение на региональном и муниципальном уровнях.* ИЭПП, М., 2007; 112
21. Седашкина ОА, Белова МА. Удостоверение на рационализаторское предложение №1369 от 20.09.2010 г. Способ прогнозирования развития пиелонефрита у детей с аномалиями органов мочевой системы.
22. Седашкина ОА, Вялкова АА, Белова МА. Заявка на изобретение (регистрационный номер 2010143926 приоритет от 26.10.2010 г.).

Поступила в редакцию 09.04.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.