

Архипова Марина Михайловна

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ
ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНОГО РАЙОНА
КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА
(ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
И РЕАБИЛИТАЦИЯ)**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Зеленцова Вера Леонидовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Хрушева Нина Александровна**
кандидат медицинских наук, заместитель начальника Управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга **Савинова Татьяна Леонидовна**

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия дополнительного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «__» апреля 2006 г. в __ часов на заседании диссертацион-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последнее десятилетие продолжает регистрироваться неуклонный рост патологии органов мочевой системы (ОМС) у детей, особенно это характерно для промышленных регионов России, где проблема нефропатий с экологической составляющей этиологии становится актуальной (Ю.Е. Вельтишев, М.С. Игнатова, 1996; М.Я. Студеникин, 1998; А.А. Вялкова, 2003; И.М. Османов, 2004). Так, по данным популяционных обследований, частота болезней почек среди детей в нашей стране составляла в 80-е годы прошлого столетия в среднем 29, на рубеже XX-XXI веков – 43, с колебаниями в различных регионах от 43,2 до 187 на тысячу детского населения, в том числе по Екатеринбург – 51,9 на 1000 (В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, 2003). Продолжающийся рост нефрологической заболеваемости у детей характеризуется ранней реализацией клинических проявлений (нередко – с неонатального периода), хроническим течением и формированием инвалидизации с периода детского возраста пациента (А.А. Вялкова, Н.Ю. Перепелкина, 1995; В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, 2003; И.М. Османов, В.В. Длин, 2004). В литературе описаны клиничко-патогенетические и патоморфологические особенности поражения почек у детей в экологически неблагоприятных регионах Центральной территории России и Южного Урала (Ю.Е. Вельтишев, М.С. Игнатова, 1996; А.А. Вялкова, 2003; И.М. Османов, В.В. Длин, 2004). Одним из факторов агрессии рассматривается влияние нефротоксичных ксенобиотиков – солей тяжелых металлов (М.Е. Аксенова, 2000; М.С. Игнатова, 2002; Г.Г. Зигангареева, 2003). Воздействуя на разные участки нефрона, тяжелые металлы могут вызывать интерстициальный нефрит, иммуно-воспалительные поражения тканей почек. Чаще всего морфологическими характеристиками данных повреждений являются признаки дизэмбриогенеза в виде гипопластической дисплазии и тубулоинтерстициальные изменения. Прогноз при эконефропатиях зависит от нарастающего снижения функции почек (М.С. Игнатова, 2002).

Актуальность проблемы экоассоциированных нефропатий определяется отсутствием в систем практического здравоохранения комплексного подхода к

оценке состояния органов мочевой системы с учетом этиопатогенетических эффектов воздействия тяжелых металлов. В этой связи из числа нефрологических больных детских поликлиник не выделена группа риска развития эконефропатий, и, соответственно, не рассматривается прогноз их течения, в том числе с возможной потерей функции почек. В условиях первичного звена здравоохранения отсутствует возможность исследования биосред пациентов (крови, мочи, волос и других) на содержание токсических агентов промышленного происхождения. До настоящего времени не разработаны стандарты терапии экодетерминированных заболеваний на различных этапах ведения (стационар, поликлиника), включая так называемую элиминационную терапию.

Вышеуказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения клинико-лабораторных и инструментальных проявлений эконефропатий для разработки современных методов диагностики и терапии, начиная с первичного звена здравоохранения как более доступной организационной формы медицинской помощи детскому населению.

Цель работы. Определение эпидемиологических и клинико-функциональных характеристик нефропатий, ассоциированных с воздействием экотоксикантов (свинца и фтора), разработка адекватных динамике процесса комплексов реабилитационной терапии.

Задачи исследования:

1. На основании анализа данных нефрологической заболеваемости, скрининговых обследований определить показатели заболеваемости ОМС у детей эконеблагополучного района крупного промышленного центра.
2. Сопоставить приоритетные формы заболеваний территории одного из районов крупного промышленного центра с данными снеговой съемки и гигиенического мониторинга ЦГСЭН.
3. Изучить клинические особенности нефропатий, ассоциированных с воздействием причинно-значимых экотоксикантов, сформулиро-

вать диагностический алгоритм экологической составляющей нефропатий.

4. Оценить эффективность методов реабилитации при нефропатиях.

Научная повизна исследования. На основании анализа данных нефрологической заболеваемости, скрининговых обследований доказан рост общей (до 60,7 на 1000) и первичной (7,6 на 1000) заболеваемости ОМС у детей, проживающих на территории Железнодорожного района города Екатеринбурга.

Показано, что рост заболеваемости ОМС и высокий уровень инвалидности связаны, в том числе, с техногенным загрязнением окружающей среды.

Выявлены основные факторы ранней реализации мочевого синдрома у детей эконсблагополучной территории: семейная отягощенность по обменным нефропатиям (особенно у мальчиков) и воспалительным заболеваниям ОМС (пиелонефрит, гломерулонефрит), гипоксия в перинатальном периоде.

Установлено, что клиническими особенностями эконефропатий являются высокий исходный уровень пороков развития ОМС и показателей диспластичности данной системы органов, полиморбидность проявлений с лабораторно-инструментальными характеристиками синдрома экологической дезадаптации согласно классификации клинических форм экопатологии у детей (Ю.Е. Вельтишев, В.В. Фокеева, 1996).

Обоснована патогенетическая целесообразность включения в реабилитационный комплекс на этапе стационара элиминационной и органосохраняющей терапии.

Определены особенности продолжения мониторинга пациентов на амбулаторном этапе.

Практическая значимость работы. Выявлены косвенные показатели предполагаемого этиологического воздействия ксенобиотиков в развитии нефропатий: характер течения (ранняя реализация, торпидное течение, раннее формирование парциальных нарушений функции почек), особенности мочевого синдрома.

Определен объем дополнительных лабораторно-инструментальных методов диагностики экологической составляющей заболеваний.

Данные, полученные при изучении клинических форм заболеваний ОМС с оценкой функции почек и результатов химико-токсикологических исследований, явились основой для дополнения традиционных лечебных комплексов на этапе стационара элиминационной терапией.

На основании отмеченных особенностей этиологии, патогенеза и клиники эконефропатий обосновано формирование группы пациентов, требующих активного диспансерного наблюдения и продолжения реабилитации в амбулаторно-поликлинических условиях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Рост нефрологической заболеваемости, ранняя ее реализация с высоким уходом в инвалидность связан, в том числе, с влиянием техногенного загрязнения окружающей среды.
2. Полиморбидность клинических проявлений, высокий показатель диспластичности почек, выраженный тубулоинтерстициальный компонент проявления нефропатии являются, наряду с ранее принятыми характеристиками, составляющей диагноза синдрома экологической дезадаптации.
3. Лечение и реабилитация при эконефропатиях подразумевают дополнение традиционных комплексов элиминационной и органосохраняющей терапией.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу Центра детской эконатологии (стационарное отделение), поликлинических отделений ГДБ № 16, ГДБ № 15, ГДБ № 11 г. Екатеринбурга.

Результаты работы доложены на конференциях и семинарах для врачей-педиатров ГДБ № 16, ГДБ № 8, ГДБ № 13 г. Екатеринбурга, а также используются при проведении практических занятий со студентами IV-V курсов всех факультетов УГМА, в научных исследованиях студентов УГМА и в рекламно-выставочной работе.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Среда обитания и здоровье детского населения» (Оренбург, 2003), на городской конференции «Энурез как междисциплинарная проблема в педиатрии» (Екатеринбург, 2005), на научно-практических конференциях молодых ученых и студентов УГМА (2004, 2005), на врачебных конференциях ГДБ № 16, ГДБ № 8, ГДБ № 13.

По материалам диссертации опубликовано 24 работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 328 отечественных и 49 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами, 69 рисунками и клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для изучения общей эпидемиологической ситуации по заболеваниям ОМС в популяции детей Екатеринбурга проведен анализ основных статистических показателей за каждый год пятилетнего (2000-2004г.г.) периода в абсолютных числах первичных случаев заболеваний ОМС, интенсивных показателях (ИП) уровней общей и первичной заболеваемости (на 1000 детского населения), детской инвалидности (на 10000 детского населения). При сравнительном анализе ранжирование административных районов города Екатеринбурга по уровню заболеваемости и инвалидности проводили по медианным, за соответствующий временной период стандартизированным показателям с учетом стандартной ошибки средних значений ($M \pm m$). Одновременно в работе были использованы результаты гигиенического мониторинга территории Екатеринбурга по приоритетным ксенобиотикам, а также атлас загрязнения Железнодорожного района по снеговой съемке (данные Института промышленной экологии УрО РАН, директор – доктор физико-математических наук, академик РАН В.Н. Чуканов). Учитывались риски для

здоровья населения города, которые были ранжированы по медико-социальной значимости вредного эффекта токсических агентов окружающей среды. Также оценивались показатели младенческой и неонатальной смертности, являющиеся одной из характеристик экологического состояния района. Изучалась перинатальная заболеваемость, число врожденных аномалий и пороков развития, в том числе ОМС.

За период 2003-2004 г.г. обследовано 407 детей на амбулаторно-поликлиническом этапе и 326 пациентов – в отделении клинической экопатологии ГДБ № 16 Железнодорожного района г.Екатеринбурга. Амбулаторный этап (скрининговое обследование) в том числе включал химико-токсикологические исследования мочи (содержание F и δ -АЛК).

На втором, стационарном этапе, объем медико-экономического стандарта был дополнен химико-токсикологическими исследованиями, выполненными в клинико-диагностической лаборатории ГДБ № 16 (главный врач – заслуженный врач РФ, А.А. Самарцев). Проведены исследования на содержание свинца (Pb) в крови и в моче, меди (Cu) в сыворотке крови и в моче, кадмия (Cd), цинка (Zn) в моче (метод полярографии), фтора (F) в моче (метод потенциометрии с помощью ионселективного электрода) с оценкой метаболических эффектов ксенобиотиков: протопорфирии эритроцитов (метод флюориметрии), дельта-аминолевулиновая кислота (δ -АЛК) мочи, сульфгидрильные (SH) группы сыворотки крови (метод спектрофотометрии).

Программа обследования включала определение уровня β_2 – микроглобулина (β_2 -МГ) мочи (иммунологический метод, аппарат «TOSON» AIA 2) в лаборатории Екатеринбургского диагностического Центра (главный врач – д.м.н. В.А. Серебrenников), поляризационно-оптическую кристаллоскопию мочи (метод «ЛИТОС», микроскоп «Люмам») в лаборатории кафедры детских болезней педиатрического факультета УГМА (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Хрущева). Радионуклидная реносцинтиграфия с тубулотропным изотопом ^{99m}Tc -MAG 3 осуществлялась на гамма-камере SMV VISION DST XL. в ОДКБ № 1 (главный врач – к.м.н. Боярский С.Н.). Использовались методы функцио-

нальной диагностики: электрокардиография, кардиоинтервалография, эхоэнцефалоскопия, реоэнцефалография, электроэнцефалография, реогастрография (в ГДБ № 16).

Математическая обработка материалов проводилась с помощью метода дисперсионного анализа и метода сравнения долей автоматизированной математической программы «Statistica for windows» и в программе «Microsoft Excel» Windows XP-2001.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ статистических данных по городу Екатеринбург показал, что общая заболеваемость ОМС в мегаполисе возросла за пятилетний период с 35,6 до 42,0 на 1000 детского населения; ежегодный прирост заболеваемости в среднем составил 4,3%, а к 2004 году показатель общей заболеваемости ОМС увеличился в сравнении с 2000 годом – началом рассматриваемого периода - на 18%. Установлено также, что в структуре причин инвалидности детей города Екатеринбурга заболевания мочеполовой системы занимают четвертое ранговое место после психических заболеваний, неврологической патологии и врожденных аномалий. Из заболеваний мочеполовой системы как причин инвалидности более, чем на 70%, - это патология ОМС. Тяжесть органных поражений со стойкими нарушениями жизнедеятельности приходится на группу детей подросткового возраста, что прогностически неблагоприятно в связи с прогрессирующим снижением функции почек.

Изучение эпидемиологии заболеваний ОМС по административным районам Екатеринбурга позволило нам отнести Железнодорожный район к территории риска по развитию нефропатий ($p < 0,05$) (рисунок 1, рисунок 2). Обращает внимание распространенность пороков МПС на территории Железнодорожного района – 7,0 на 1000 детей (город - 4,4 на 1000).

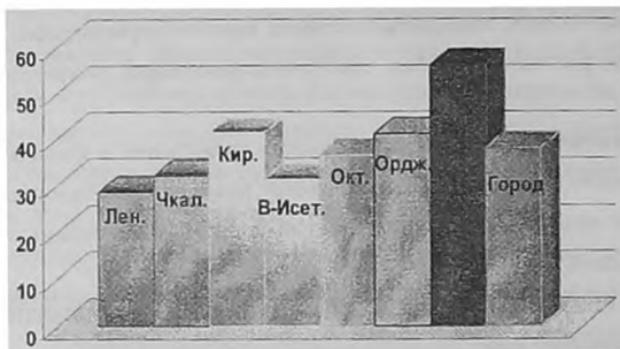


Рис. 1. Среднегодовой (2000-2004 г.г.) уровень общей заболеваемости ОМС по административным районам города Екатеринбурга, на 1000 детей

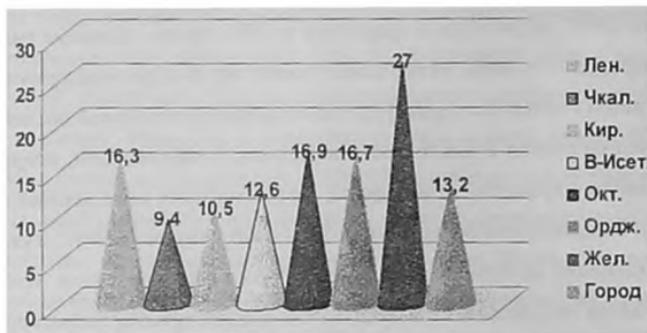


Рис. 2. Среднегодовые (2000-2004 г.г.) уровни общей детской инвалидности по административным районам г. Екатеринбурга, на 10000 детей.

Анализируя состояние заболеваемости ОМС в контексте многофакторного химического загрязнения территории Железнодорожного района (данные гигиенического мониторинга с оценкой популяционных факторов риска для населения Екатеринбурга и результаты снеговой съемки территории Железнодорожного района) мы провели скрининг организованных детей дошкольного возраста ($n=407$, 13 ДОУ), проживающих в эпицентрах загрязнения территории

свинцом и фторид-ионом. На основании мочевого скрининга и данных токсикологических исследований на первом этапе выявлялся мочево́й синдром, повышенный уровень фторурии (18,9%) и метаболические эффекты влияния свинца (9,8%). Это позволило выделить группу риска для обследования на втором, стационарном этапе.

Кроме детей группы риска, в отделении клинической экопатологии ГДБ № 16 в 2003-2004 г.г. были обследованы пациенты с уточненным ранее диагнозом заболеваний ОМС, а также дети с моче́вым синдромом, госпитализированные в стационар по поводу другой соматической патологии. Всего нами было обследовано 178 детей с нефропатиями (основная группа) (девочек – 117, мальчиков – 61) и 148 пациентов с иной соматической патологией и отсутствием мочево́го синдрома (группа контроля) (девочек – 49, мальчиков – 99). Средний возраст пациентов – $6,3 \pm 2,1$ лет.

Статистическая обработка базы данных анамнеза и результатов клинко-лабораторного обследования пациентов позволила выделить основные факторы риска формирования нефропатий у детей, проживающих на техногенно загрязненных территориях:

1. Реализацию мочево́го синдрома в грудном и раннем возрасте ($p < 0,0001$).
2. Отягощенный по обменным нефропатиям ($p < 0,01$) и воспалительным заболеваниям ОМС (пиелонефрит, гломерулонефрит) ($p < 0,001$) семейный анамнез.
3. Ранний гестоз ($p < 0,04$) и очаги урогенитальной инфекции у беременных ($p < 0,04$).
4. Патологию родов (острая гипоксия) ($p < 0,004$).

Анализ факторов риска развития нефропатий в зависимости от половой принадлежности указывал на существенное увеличение (почти в два раза) распространенности инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС у девочек. При этом более значимыми заболеваниями по семейному нефрологическому анамнезу являются: для мальчиков - обменные нефропатии, для девочек – воспалительные заболевания ОМС. К ранней реализации мочево́го синдрома у

мальчиков, в отличие от девочек, предрасполагает перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) гипоксически-ишемического генеза с исходом в минимальные церебральные дисфункции (МЦД), что приводит, по-видимому, к более стойким уродинамическим нарушениям. У девочек, в отличие от мальчиков, ранней реализации мочевого синдрома способствуют такие факторы, как наличие врожденных пороков развития (ВПР) у родственников (что косвенно наводит на мысль о возможных органных дисплазиях, в том числе по ОМС), и пиелонефрит у матери.

В структуре патологии ОМС у детей на стационарном этапе обследования преобладали (54%) хронические бактериальные и абактериальные воспалительные тубулоинтерстициальные (ТИН) заболевания почек (вторичный пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит); почти одну треть заболеваний ОМС (29,2%) составили дизметаболические нефропатии (ДМН); из других заболеваний: нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (НДМП) (7,9%), изолированные (неосложненные) ВПР ОМС (8,4%).

Основные жалобы больных указывали на наличие абдоминального болевого синдрома (74,2%), диспепсических (81%) и дизурических расстройств (37,6%). При объективном обследовании обращал внимание синдром интоксикации, определявший тяжесть состояния пациентов на момент госпитализации (77,5%). Нами впервые описан необычный характер кожных проявлений: чередование зон гиперкератоза и поверхностной атрофии с нарушением пигментации кожи, которые встречались у 26,4% детей. Выявлен высокий уровень «почечности» почек как предполагаемая причина уродинамических нарушений (30%). В группе контроля (дети с иной соматической патологией) аномалий развития и положений почек не выявлено.

Уровень сопутствующих заболеваний составил 5803,4 %. Заинтересованность пяти и более систем, одновременно с поражением ОМС (полисистемность), выявлена у каждого третьего пациента, что рассматривалось как одна из характеристик синдрома дезадаптации.

Структура сопутствующих заболеваний у детей нефрологической группы по результатам обследования в стационаре представлена на рисунке 3.

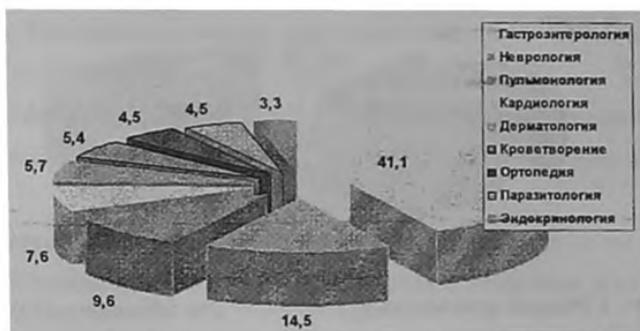


Рис. 3. Структура сопутствующих заболеваний у детей с нефропатиями (%)

Симптомы поражения ОМС как по жалобам пациентов, так и по данным объективного обследования, как правило, «маскировались» симптомокомплексами другой патологии, что затрудняло диагностику заболеваний почек и мочевыводящей системы. В среднем интервал между началом заболевания (данные экспертизы первичной документации) и постановкой диагноза составлял 2-4 года.

При всех клинических вариантах заболеваний ОМС уточнялась активность процесса по лабораторным характеристикам мочевого синдрома.

Патологический мочевой синдром, подтверждающий активность процесса в ОМС, характеризовался лейкоцитурией (32,6%), микрогематурией (11,8%), кристаллурией (55,1%). Наиболее распространенным компонентом мочевого синдрома отмечена кристаллурия ($p < 0,05$) (оксалатная, фосфатная, уратная и их сочетания), что может характеризовать мембранопатологические процессы в нефроэпителии. Распространенность кристаллурий при различных вариантах заболеваний ОМС представлена на рисунке 4.

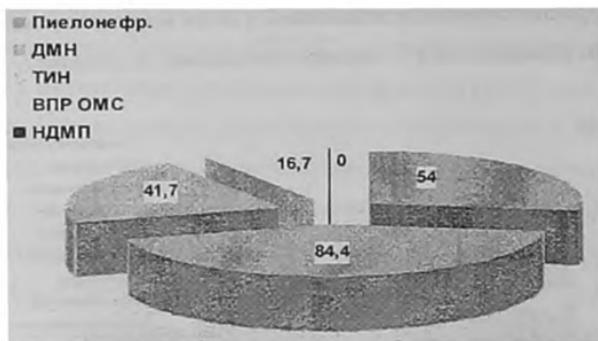


Рис. 4. Распространенность кристаллурий при заболеваниях ОМС, в %

Нарушение функции почек выявлено у 127 пациентов с заболеваниями ОМС (71,3%).

Типичной характеристикой поражения проксимальных канальцев при воздействии солей тяжелых металлов является уровень $\beta 2$ -микроглобулина в моче. Наиболее высокий уровень протеинурии отмечен при абактериальных ТИН ($0,241 \pm 0,15$ мкг/л). Для сравнения этот показатель составил при пиелонефритах $0,113 \pm 0,126$ мкг/л, при дизметаболических нефропатиях – $0,13 \pm 0,113$ мкг/л, в группе контроля – $0,136 \pm 0,129$ мкг/л. Различия между показателями предместно значимо. Кристаллоскопический метод исследования мочи позволил нам выявить дополнительные характеристики: кристаллурию (70%), липидурию (15%) и высокую степень риска камнеобразования (90%).

Результаты химико-токсикологического обследования детей показали специфические токсические эффекты свинца на биосинтез гема. Статистически доказанная корреляция средней силы между уровнем свинца крови и протопорфирином эритроцитов ($r=0,439$; $p<0,01$) явилась, на наш взгляд, показателем метаболического эффекта воздействия свинца (51% обследованных детей). У 40,9% пациентов с различными нефрологическими диагнозами выявлен «настораживающий» уровень свинца крови (≥ 10 мкг/дл).

Нами установлена корреляция между протсинурией (β_2 -МГ) и уровнем свинца крови и мочи, что можно рассматривать как экоассоциированную компоненту нефропатий. Если уровень свинца крови приближался к «настораживающему» (≥ 9 мкг/дл), то выявлялась корреляция между β_2 -МГ мочи и свинцом мочи ($r=0,692$; $p<0,01$; 19,3% обследованных).

В группе детей с иной соматической патологией при «настораживающем» уровне свинца крови корреляции между β_2 -МГ мочи и свинцом не отмечено.

Исследования на содержание фтора в моче у детей с заболеваниями ОМС и контрольной группы пациентов достоверно значимых результатов и зависимости не дали.

Таким образом, при комплексном обследовании детей выявлено разнообразие жалоб с преобладанием эндотоксикоза, абдоминального болевого синдрома, синдрома энтеральных дисфункций и кожных высыпаний. Полиморбидность поражений выразилась в различных сочетаниях нефрологической патологии, гастроэнтерологических заболеваний, аллергодерматозов и бронхопульмонального процесса. Установлено, что тяжесть основного процесса является результатом синдрома экологической дезадаптации и сопровождается полиорганностью поражений. Диагноз экоассоциированной патологии в виде синдрома экологической дезадаптации сформулирован у 37,6% пациентов, проведенных через стационарный этап диагностики и наблюдения. Диагноз поставлен коллегиально.

Лечение пациентов отделения клинической эконатологии ГДБ № 16 проводилось с учетом медико-экономических стандартов основного и сопутствующего заболеваний, включая диетотерапию в режиме антигенного щажения, прием экологически чистой воды «Угорская», санацию очагов инфекции в ОМС, носоглотке, кишечнике, а также нормализацию функций центральной и вегетативной нервной системы. Принципиальный подход к лечению эконефропатий заключался в элиминации из организма солей тяжелых металлов с одновременным проведением органосохраняющей терапии (мембраностабилиза-

торы, антиоксиданты, антикоагулянты непрямого действия, энзимотерапия). Терапевтическая тактика зависела от показателей токсикологического обследования. Элиминационная терапия в виде монотерапии энтеросорбентами проводилась детям, у которых уровень свинца крови не достигал «настораживающего». При уровне свинца крови, приближенному к «настораживающему» (≥ 9 мкг/дл) назначалась комбинированная схема элиминационной терапии (энтеросорбент в сочетании с ксидифоном или с тиосульфатом натрия).

Контроль свинца крови по окончании стационарного лечения проведен у 115 пациентов. Средний уровень составил $5,88 \pm 5,0$ мкг/дл, то есть отмечалось снижение на 2,68 мкг/дл ($p < 0,001$). Число детей группы риска с уровнем свинца ≥ 9 мкг/дл составило 29 чел. (25,2%); среднее значение – $12,9 \pm 3,1$ мкг/дл (снижение на 2,6 мкг/дл, $p < 0,05$). Наиболее стабильный уровень свинца крови в динамике отмечен при ДМН и ТИН, что может объясняться как стойкими мембранопатологическими нарушениями в нефроэпителии, так и абактериальным воспалением в канальцах и интерстициальной ткани. При хроническом вторичном пиелонефрите ($2,71 \pm 2,0$ мкг/дл), НДМП ($3,9 \pm 3,7$ мкг/дл) и ВПР ОМС ($7,68 \pm 3,44$ мкг/дл) отмечена положительная динамика уровня свинца крови.

Проведено сравнение эффективности элиминационной терапии в зависимости от вида препаратов (таблица 1).

Таблица 1

Результаты элиминационной терапии у детей с заболеваниями ОМС

Показатель	Лекарственный препарат		
	Ксидифон + энтеросорбент	Тиосульфат натрия + энтеросорбент	Энтеросорбент
До лечения			
Pb ₁ крови, мкг/дл	10,7±6,9 (n=58)	10,1±6,9 (n=16)	4,63±3,03 (n=34)
После лечения			
Pb ₂ крови, мкг/дл	6,4±4,7 (n=58)	8,54±6,3 (n=16)	3,76±4,03 (n=34)
p (Pb ₁ и Pb ₂)	p<0,01 t=3,853	p>0,05 t=0,841	p>0,05 t=0,884

Как следует из таблицы, при сравнении результатов лечения наилучший эффект элиминационной терапии достигнут при назначении комбинированной терапии ксидифоном и энтерсорбентом. На рисунках 5 и 6 представлена динамика показателя свинца крови при данной схеме терапии.

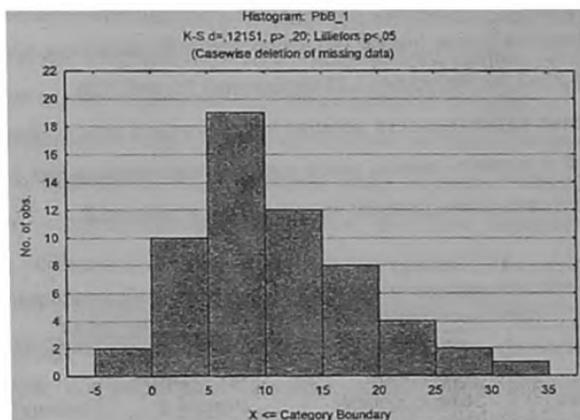


Рис. 5. Показатели свинца крови (мкг/дл) до начала терапии ксидифоном

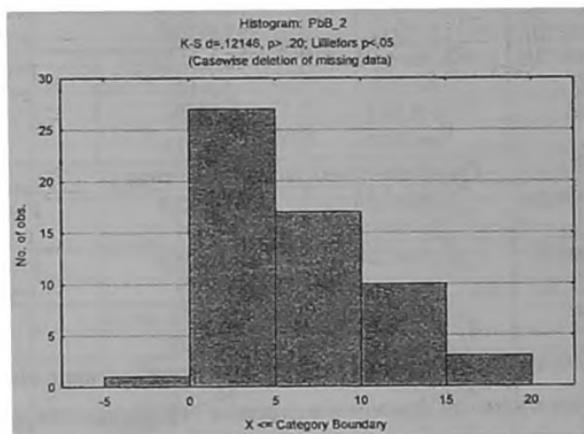


Рис. 6. Показатели свинца крови (мкг/дл) после лечения ксидифоном

Как следует из рисунков, после лечения ксидифоном в сочетании с энтеросорбентом, у большинства детей уровень свинца крови попадает в интервал 0-5 (ось X). Кроме того, не отмечалось пациентов с уровнем свинца выше 20 мкг/дл (до лечения их было 7 человек).

Присм только энтеросорбента не повлиял на динамику показателя свинца крови. Не учтенные в таблице 1 пациенты (n=7) получили энтеросорбент в сочетании с димефосфоном также без существенной динамики уровня свинца крови (Pb1=6,22±2,96; Pb2=5,64±5,13 мкг/дл; p>0,05; t=0,329).

Сравнение эффективности лечения ксидифоном и тиосульфатом натрия в группах детей с уровнем свинца выше «настораживающего» как до начала терапии, так и по окончании лечения представлено в таблице 2.

Таблица 2

Результаты элиминационной терапии у детей с заболеваниями ОМС при «настораживающем» уровне свинца крови

Показатель	Лекарственный препарат		Достоверность различий между 1-ой и 2-ой группами по уровню Pb
	Ксидифон + энтеросорбент	Тиосульфат натрия + энтеросорбент	
	1-я группа	2-я группа	
Pb1 крови >9 мкг/дл до лечения			
Pb1 крови, мкг/дл	15,95±5,8 (n=31)	14,66±3,61 (n=10)	p1-2>0,05 t=1,086
Pb2 крови, мкг/дл	6,58±4,64 (n=31)	10,1±7,16 (n=10)	p1-2>0,05 t=1,458
p (Pb1 и Pb2)	p<0,001 t=5,807	p=0,05 t=2,072	
Pb2 крови >9 мкг/дл после лечения			
Pb1 крови, мкг/дл	11,85±2,08 (n=16)	14,6±5,9 (n=7)	p1-2>0,05 t=0,905
Pb2 крови, мкг/дл	11,69±2,08 (n=16)	14,59±5,9 (n=7)	p1-2>0,05 t=0,924
p (Pb1 и Pb2)	p>0,05 t=0,106	p>0,05 t=0,192	

Таким образом, при исходно повышенном уровне свинца крови лучшие результаты достигнуты от терапии ксидифоном. Эффективность лечения тиосульфатом натрия – на грани значимости. Между группами достоверных отличий нет, то есть можно говорить об эффективности обоих препаратов, но инва-

живный метод введения тиосульфата натрия менее предпочтителен. Обращает внимание группа пациентов, в которой не достигнут положительный результат по снижению свинца крови (20% от общего числа обследованных детей). В этом случае мы можем предполагать выведение в кровотоки «депонированного» свинца при назначении как ксидифона, так и тиосульфата натрия.

Необходимо отметить, что у всех детей с заболеваниями ОМС эффективность лечения как ксидифоном, так и тиосульфатом натрия, не зависела от функции почек (проба по Зимницкому, проба Реберга) ($p > 0,05$).

Этап элиминации нефротоксичных тяжелых металлов (в нашем исследовании – свинца) проводился под «защитой» нефрона лекарственным препаратом растительного происхождения канефроном Н (The phytonceering company BIONORICA, Ноймаркт/Германия). Лечение канефроном Н в течение 30 дней получили 22 пациента (первая группа). Группу сравнения (вторая группа) составили 22 пациента, не получавшие данный препарат. Обе группы сопоставимы по диагнозам, по возрасту, а также по показателю уровня свинца крови. Результаты по окончании курса лечения канефроном Н представлены в таблице 3.

Таблица 3

Эффективность лечения канефроном Н при эконефропатиях

Ведущий синдром	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Интоксикационный	64,0%	72,7%	9,1%	13,6%
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$
Отечный	27,3%	13,6%	0	4,5%
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	$p > 0,05$
Болевой абдоминальный	36,4%	27,3%	4,5%	0
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$
Дизурических расстройств	41,0%	41,0%	0	13,6%
	$p > 0,05$		$p < 0,001$	$p < 0,03$
Мочевой синдром				
Кристаллурия	45,5%	41%	18,2%	18,2%
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	$p > 0,05$
Лейкоцитурия	36,4%	45,5%	13,6%	13,6%
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,02$
Микрогематурия	63,6%	31,8%	27,3%	18,2%
	$p < 0,05$		$p < 0,02$	$p > 0,05$
Протеинурия (β2-МГ)	22,7%	4,5%	0	0
	$p = 0,05$		$p < 0,02$	$p > 0,05$

Как следует из таблицы, лучшие результаты клинико-лабораторных показателей наблюдались у детей, получивших кансфрон Н. Обращает внимание купирование отечного синдрома и синдрома дизурических расстройств. Положительный эффект отмечен по динамике таких компонентов мочевого синдрома, как кристаллурии, микрогематурия и протеинурия. Существенной динамики уровня свинца крови через 14 дней от начала терапии у детей обеих групп не отмечено: в первой группе $Pb_1=10,9$, $Pb_2=10,7$ мкг/дл; во второй группе $Pb_1=8,95$, $Pb_2=8,93$ ($p>0,05$) Но при свинце крови выше «настораживающего» уровня у детей основной группы лечение канефроном Н позволило обеспечить «нефропротекторный» эффект.

Таким образом, пребывание больного в стационаре (средняя продолжительность 17 дней) позволило добиться клинической ремиссии у всех детей. Однако в группе пациентов с высокими цифрами свинца в крови мы не достигли полной элиминации ксенобиотика ($n=23$ или 20%). У 84 детей (47,2%) сохранялся мочевого синдром в виде кристаллурии. Парциальные нарушения функции почек регистрировались у 12 детей. Эти результаты послужили основанием для продолжения терапии (третий этап) по принципу стационарзамещающей технологии (дневной стационар), а в дальнейшем - в санаторном ДОУ, детском санатории, детской поликлинике.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные клинико-эпидемиологические исследования заболеваемости и инвалидности ОМС у детей Екатеринбурга позволили зарегистрировать рост заболеваемости ОМС до 42 на 1000 в 2004 г., в том числе до 60,7 % - по Железнодорожному району.
2. Клиническими особенностями эконефропатий являются высокий исходный уровень пороков ОМС, полиморбидность проявлений с лабораторно-инструментальными характеристиками синдрома экологической дезадаптации в 37,6% случаев.

3. Токсикологические характеристики свидетельствовали об отсутствии достоверных данных воздействия фтора на развитие и течение нефрологического процесса. Уровень свинца крови у 40,9% пациентов достигал «настораживающего», что прямо коррелировало с тубулоинтерстициальным компонентом поражений почек и метаболическими нарушениями (протопорфирин эритроцитов, δ -АЛК мочи, SH-группы).
4. В структуре клинических форм нефропатий преобладали бактериальные и абактериальные ТИН, ДМН. Обменные нарушения не зависели от клинической формы заболевания, характеризовались торпидностью.
5. Лечение пациентов с эконфропатиями, кроме стандартных алгоритмов, должно предусматривать диетотерапию в режиме антигенного щажения, прием экологически чистой воды, элиминацию из организма солей тяжелых металлов с одновременным проведением органосохраняющей терапии (мембраностабилизаторы, антиоксиданты, антикоагулянты непрямого действия, энзимотерапия). Терапевтическая тактика зависит от показателей токсикологического обследования. Препаратом выбора является ксидифон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Организацию терапии экоассоциированных нефропатий необходимо строить по трехэтапному принципу: стационар, стационарзамещающий этап и амбулаторный этап наблюдения и лечения.

Контроль эффективности проводимой терапии наряду с общепринятыми критериями проводится по показателям токсикологического обследования пациента.

Диспансерное наблюдение пациента должно включать: проведение токсикологического контроля 1 раз в 6 месяцев (в случае необходимости - консультация врача-токсиколога), введение в курсы профилактической терапии элиминационных комплексов (включая курсы минеральных вод) и органосохраняющей терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вопросы инновационного развития службы клинической педиатрии [Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, В.Н. Чуканов, А.Н. Вараксин, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, М.М. Архипова // Сборник статей. – Москва-Екатеринбург, 2002. – С. 69-75.
2. Инновационное развитие службы клинической экологической педиатрии на территории муниципального образования в условиях техногенного загрязнения окружающей среды [Текст] / В.И. Шилко, В.Н. Чуканов, В.Н. Вараксин, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, М.М. Архипова // Активная государственная инновационная политика – основа экономического возрождения России. Материалы второй окружной конференции. – Екатеринбург: АМБ, 2003. – С. 233-235.
3. Опыт диагностики заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в условиях промышленного центра. [Текст] / А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, М.М. Архипова, В.В. Новоселова, Е.Г. Ратнек // Материалы республиканской научной конференции. - Рязань, 2003. – С. 72-75.
4. Опыт диагностики заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в условиях детской поликлиники крупного промышленного центра [Текст] / В.И. Шилко, А.А. Самарцев, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, Н.В. Рябина, Е.Г. Ратнек, М.М. Архипова, В.Н. Чуканов, А.Н. Вараксин // Вестник Уральской медицинской академической науки. - Екатеринбург, 2003. – С.40-43.
5. Опыт диагностики заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в детской поликлинике крупного промышленного центра [Текст] / В.И. Шилко, М.М. Архипова, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, Н.В. Рябина, Е.Г. Ратнек // Материалы IX Конгресса педиатров России. - Москва, 2003. – С.468.
6. Опыт диагностики и реабилитации заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в условиях крупного промышленного центра [Текст] / А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, М.М. Архипова, В.В. Новоселова, Е.Г. Ратнек, В.Н. Чуканов // Среда обитания и здоровье детского населения. Сбор-

ник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. Сетко Н.П., Боева В.М. - Оренбург, 2003. - С. 226-227.

7. Подходы к диагностике нефропатий в условиях детской больницы промышленного центра [Текст] / М.М. Архипова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник трудов 59-ой межвузовской научно-практической конференции. Екатеринбург: УГМА, 2004. - С.112-113.

8. Опыт диагностики заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в муниципальной детской больнице крупного промышленного центра Урала. [Текст] / В.И. Шилко, В.Н. Чуканов, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, М.М. Архипова, В.В. Новослова, Е.Г. Ратнек // Экология: образование, наука, промышленность и здоровье: сборник научных трудов II Международной научно-практической конференции / Вестник БГТУ, №8, часть II, 2004. - С.207-208.

9. Опыт диагностики заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в условиях практического здравоохранения промышленного центра [Текст] / В.И. Шилко, В.Н. Чуканов, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, М.М. Архипова, В.В. Новослова // Экологические проблемы промышленных регионов: материалы Всероссийской конференции. - Екатеринбург, 2004. - С.137-139.

10. Сравнительный анализ состояния здоровья детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды [Текст] / С.П. Хохлова, М.М. Архипова // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы восьмой Республиканской научно-практической конференции / Под ред. В.Г. Макаровой, В.А. Кирюшина В.А. - Рязань. 2004. - С. 253-254.

11. Опыт диагностики заболеваний, ассоциированных с экотоксикантами, в условиях муниципальной детской больницы промышленного центра [Текст] / И.В. Жовнер, М.М. Архипова // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы восьмой Республиканской научно-практической конференции / Под ред. Макаровой В.Г., Кирюшина В.А. - Рязань, 2004. - С. 293-295.

12. Опыт диагностики и реабилитации заболеваний, ассоциированных с воздействием экотоксикантов, в детской больнице крупного промышленного центра [Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, Л.В. Богданова, М.М. Архипова, А.А. Самарцев А.А., С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, Е.Г. Ратнек, В.Н. Чуканов // Биологические аспекты экологии человека: материалы Всероссийской конференции с международным участием (приложение к журналу «Экология человека», № 4), Архангельск, 1-3 июля, 2004 г. / Северный государственный медицинский университет. - Архангельск, 2004. – Т. 2. – С. 274-276.

13. Подходы к диагностике и лечению экоассоциированных заболеваний органов мочевой системы у детей [Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, Л.В. Богданова, М.М. Архипова, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, Е.Г. Ратнек, В.Н. Чуканов // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы третьего Российского конгресса. – М.: Мед-практика, 2004. – С. 399.

14. Экоассоциированная патология у детей в условиях крупного промышленного центра: методические и лечебно-организационные подходы [Текст] / А.П. Ястребов, В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, В.Н. Чуканов, Т.Л. Савинова, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, Е.Г. Ратнек., М.М. Архипова // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сборник научных трудов, посвященный 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий. – Екатеринбург, 2004. – С.147-152.

15. Реабилитация детей дошкольного возраста, проживающих в зоне высокого техногенного риска [Текст] / В.И. Шилко, Л.В. Богданова, В.Л. Зеленцова, М.М. Архипова, А.А. Самарцев, Е.Г. Ратнек, Т.М. Мизун, Т.П. Гонина, В.В. Новоселова // Реабилитология: сборник научных трудов (ежегодное издание). – Москва, 2004. – С. 133-135.

16. Опыт диагностики и реабилитации заболеваний, ассоциированных с воздействием экотоксикантов, в детской больнице промышленного центра

[Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, Л.В. Богданова, М.М. Архипова, В.Н. Чуканов, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, И.В. Жовнер, В.В. Новоселова, Е.Г. Ратнек Е.Г. // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере: сборник материалов Международной научной конференции, Сургут, 11-13 ноября, 2004 / Под ред. В.П. Зуевского. – Сургут: Дефис, 2004. – С. 52-53.

17. Методологические подходы к диагностике заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды крупного промышленного центра Среднего Урала [Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, М.М. Архипова, Н.С. Журавлева // Современные технологии исследований в гигиене и экологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, 25-26 ноября, 2004 г. – СПб., 2004. – С.196-197.

18. Методологические подходы к оценке факторов риска и диагностике заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды крупного промышленного центра Среднего Урала [Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, М.М. Архипова, Н.С. Журавлева, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, В.Н. Чуканов, А.Н. Вараксин А.Н. // XI Международный экологический Симпозиум «Урал атомный, Урал промышленный»: труды Симпозиума на русском и английском языках. – Екатеринбург, 2005. – С.228-230.

19. Поиск методов лечения и реабилитации у детей с экоассоциированными нефропатиями [Текст] / М.М. Архипова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. / Под ред. А.П.Ястребова. – Екатеринбург, 2005. – С.125-128.

20. Решенные и нерешенные проблемы экологической педиатрии [Текст] / А.А. Самарцев, М.М. Архипова М.М. // Современные проблемы медицины труда: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Уфа, 19-20 октября, 2005 г. – Уфа, 2005. – С. 432-435.

21. Подходы к оценке факторов риска и диагностике заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружаю-

щей среды [Текст] / К.В. Шлейхер, О.О. Новоселова, Т.А. Кузьмина, И.В. Юмшанова, О.А. Конькова, М.М. Архипова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 60-й научной конференции молодых ученых и студентов УГМА. – Екатеринбург: УГМА, 2005. – С.147-150.

22. Оценка факторов риска и реабилитация детей с заболеваниями органов мочевой системы, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды крупного промышленного центра Среднего Урала [Текст] / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, А.А. Самарцев, С.П. Хохлова, М.М. Архипова // Вопросы педиатрической фармакологии и нутрициологии. – М., 2005. – Т.2-3.

23. Клинические особенности эконефропатий [Текст] / М.М. Архипова // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IV Российского Конгресса. – М.: Медпрактика, 2005. – С. 178.

24. Поиск методов диагностики и лечения детей с эксоассоциированными нефропатиями [Текст] / М.М. Архипова // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IV Российского Конгресса. – М.: Медпрактика, 2005. – С. 179.