

на правах рукописи

**Фоминых Галина Викторовна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2006

**Работа выполнена** в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Детской клинической больницы станции Свердловск-пассажирский

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Санникова Наталья Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Хрущева Нина Александровна**  
кандидат медицинских наук **Татарева Светлана Викторовна**

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «21» ноября 2006 г. в 10-00 часов на заседании Диссертационного совета Д.208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу:

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17.

Автореферат разослан «14» октября 2006г.

Ученый секретарь Диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Е.Д. Рождественская

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Ранняя диагностика обменных нефропатий в детском возрасте, в том числе уратной, а также внедрение эффективных мероприятий по их профилактике, является одной из важных в детской нефрологии (Игнатова М.С. 2000; Landau D. 2000; Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е. 2002). Частота уратной нефропатии среди почечной патологии, по данным литературы, составляет от 9,9% до 26% (Кетова Т.Г. 1990; Литвинович Е.Ф. 1996; Мухин Н.А. 2000). У детей с различными соматическими заболеваниями частота первичной гиперурикемии и гиперурикозурии колеблется в пределах 2,5-5,5% (Астахова Л.Н. 1985).

Отмечается рост числа детей и подростков с гиперурикемией, обусловленной изменениями образа жизни, характером питания, ухудшением экологической обстановки, нерациональным использованием медикаментозных препаратов (Тиле П. 1988; Тухватулина 1991; Зайчик А.Ш. 2000).

Нефропатия при подагре, начинающейся в молодом возрасте, протекает более тяжело, при этом в процесс вовлекаются почки с достаточно быстрым развитием необратимых склеротических изменений (Синяченко О.В. 1985). В условиях высокой интенсивности пуринового обмена у детей, патологические состояния, обусловленные гиперпродукцией мочевой кислоты, встречаются чаще, чем диагностируются (Литвинович Е.Ф. 1986; Лебедева М.В. 1998).

В детском возрасте гиперурикемия проявляется в основном в виде нервно-артритического диатеза (57%), уратной нефропатии (15%), бессимптомной гиперурикемии (20%), артропатий (6%) (Астахова Л.Н. 1985; Агус З.С. с соавт. 1989).

В нефрологической практике гиперурикемия считается фактором риска развития дизметаболической нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита, мочекаменной болезни (Агус З.С. с соавт. 1989).

Актуальность проблемы и важность дальнейшего изучения поражения почек при нарушении пуринового обмена обусловлена тем, что начало заболевания лежит в детском возрасте (Алборов Д.В. 1987; Вельтищев Ю.Е. 1984; Ганиев М.Г.

1982; Кетова Т.Г. 1990). Часто латентное течение нефропатий у детей, выявляемое на фоне респираторных заболеваний, не получает должного внимания в силу своей кратковременности, не учитывается наследственный анамнез (Ганиев М.Г. 1982; Журба Е.В. 2001). Особое внимание уделяется последствиям бессимптомной гиперурикемии и гиперурикозурии, так как они приводят к быстрому снижению функции почек, особенно канальцевого аппарата, а в ряде случаев — к ХПН (Агус З.С. с соавт. 1989; Мухин Н.А., Болкаров И.М. 2000).

Это обуславливает актуальность поиска маркеров гиперурикемии и гиперурикозурии у детей, определение групп риска, новых подходов к диагностике, профилактике и лечению.

**Цель исследования:** провести многофакторный анализ причин развития нарушений пуринового обмена у детей. Оптимизировать алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детей с уратной нефропатией.

**Задачи:**

1. На основании клинико-анамнестического обследования провести многофакторный анализ причин формирования уратной нефропатии у детей и подростков.
2. Выявить взаимосвязи между особенностями пуринового обмена, уровнем здоровья детей, характером питания.
3. Дать клиническую характеристику уратной нефропатии у детей в зависимости от возраста.
4. Дополнить существующий стандарт диагностики нарушений пуринового обмена структурными методами исследования биологических жидкостей.
5. Усовершенствовать и внедрить алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения уратных нефропатий в условиях реабилитационного отделения и поликлиники.

**Научная новизна исследования**

На основании комплексного клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследования выявлены особенности течения уратной нефропатии у детей на современном этапе.

Впервые оценена целесообразность проведения кристаллографии мочи и сыворотки крови, как доступного и информативного метода диагностики, в процессе динамического наблюдения, определения эффективности лечения и характеристики компенсаторных возможностей почек у детей и подростков с уратной нефропатией.

Доказана возможность раннего выявления поражения почек при нарушении пуринового обмена с помощью кристаллографии мочи.

Обоснован и апробирован комплекс терапевтических воздействий при уратной нефропатии в период обострения и на этапе реабилитации.

Для эффективной коррекции нарушенного обмена мочевой кислоты и профилактики обострений разработан дифференцированный алгоритм ведения больных, включающий этапы диагностики, профилактики, терапии и реабилитации.

### **Практическая значимость работы**

Выявленная высокая встречаемость гиперурикемических и гиперурикозурических состояний свидетельствует о необходимости ранней диагностики нарушений пуринового обмена у детей и подростков с уратной нефропатией, а также у детей с отягощенным наследственным анамнезом, для возможно ранней коррекции и профилактики прогрессирования нарушений обмена мочевой кислоты.

Показана целесообразность использования кристаллографического метода исследования мочи как неинвазивного, экономичного, доступного в применении на этапе ранней (донозологической) диагностики, применимого при популяционных исследованиях.

Разработан алгоритм ведения детей с уратной нефропатией.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Факторами риска развития уратной нефропатии во всех возрастных группах являются: внутриутробная гипоксия плода, нерациональное вскармливание и питание детей с раннего возраста, злоупотребление пищей, богатой консервантами и жирами, вредные привычки среди детей 11-14 лет (курение, употребление алкоголя).
2. Клиническая картина уратной нефропатии у детей отличается выраженной вариабельностью симптоматики и не имеет патогномоничных признаков, выявляемых при объективном исследовании. Диагноз уратной нефропатии подтверждается результатами биохимического исследования уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и моче.
3. Метод кристаллографии крови и мочи позволяет проводить скрининг–диагностику нарушений пуринового обмена при уратной нефропатии и оценить динамику патологического процесса в ходе терапии.
4. Применение препарата Лимонтар у детей с уратной нефропатией является патогенетически обоснованным и имеет высокую клинико-лабораторную и экономическую эффективность: нормализует рН мочи, уровень мочевой кислоты в моче и сыворотке крови.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу отделения нефрологии и поликлиники ДКБ станции Свердловск-пассажирский, консультативно-диагностической поликлиники ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга. Ряд положений диссертации используется в учебном процессе: на лекциях и практических занятиях на кафедре пропедевтики детских болезней, семинарских занятиях для интернов и клинических ординаторов УГМА. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на научном семинаре УГТУ-УПИ «Взаимосвязь структуры и функции в живых и неживых системах» (г.

Екатеринбург, 2001), на X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2003), на научно-практической конференции «Метаболическое программирование: будущее в педиатрии» (Нижевартовск, 2006).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 210 отечественных и 69 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 10 рисунками. Приведены 2 выписки из истории болезни.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

Выполнено аналитическое исследование 1200 историй болезни и амбулаторных карт (форма 112–У) детей в возрасте 3-14 лет, с отбором объектов исследования из 102 пациентов с рецидивирующей уратурией.

Таблица 1.

#### **Характеристика обследуемых детей**

	I группа 3-6 лет (n = 22)		II группа 7-10 лет (n = 26)		III группа 11-14 лет (n = 54)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Девочки	20	90,9	17	65,4	33	61,1
Мальчики	2	9	9	34,6	23	38,9

Контрольную группу составили 30 детей, которые по данным медицинской документации имели первую или вторую группу здоровья с отсутствием патологии мочевыделительной системы. Параллельно обследовались и наблюдались 45 матерей с отягощенным по заболеваниям обмена семейным анамнезом.

Работа выполнена в Уральской государственной медицинской академии. Обследование больных проводилось на базе нефрологического отделения и поликлиники детской клинической больницы станции Свердловск-пассажирский

(главный врач к.м.н. Байков Ю.М.). Длительность наблюдения составила от 6 месяцев до 3 лет.

Анализировался генеалогический анамнез с выделением ведущих факторов риска, анамнез течения беременности, родов, заболеваемость и характер вскармливания детей в первый год жизни, характер питания и водно-солевого режима в течение жизни в обследуемых семьях, перенесенные и сопутствующие заболевания, а также особенности клинической картины. Всем детям проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, биохимический анализ крови, рН мочи (индикаторными полосками фирмы «Lachema»). Функциональное состояние почек оценивалось по результатам пробы Зимницкого, пробы на сухоедение, клиренсу эндогенного креатинина, уровня мочевины в сыворотке крови и данным радиоизотопной реносцинтиграфии (исследование проводилось в отделении радионуклеидной диагностики областной детской клинической больницы №1 главный врач к.м.н. Баярский С.Н.) .

Суточная экскреция оксалатов определялась по методу Г.А. Свириновского (1969). Уровень мочевой кислоты в плазме крови и суточной моче оценивался энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации с использованием реактивов "Ольвекс диагностикум" на фотоэлектроколориметре. Нормативные показатели мочевой кислоты в сыворотке крови у девочек 142–339 мкМоль/л (2,4–5,7 мг/100 мл), у мальчиков 202–416 мкМоль/л (3,4–7,0 мг/100 мл). Суточная экскреция мочевой кислоты 250–750 мг/сут.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов желудочно-кишечного тракта, почек и мочевого пузыря. Экскреторная урография, микционная цистография, цистоскопия проводились по показаниям.

Комплекс обследования дополнен кристаллографическим исследованием сыворотки крови и мочи по модифицированной нами методике (пат. №2260801, получен по заявке № 2004111936; заявл. 19.04.05; опубл. 20.09.05, Бюл.№26).



Результаты лабораторных исследований в работе представлены в единицах международной системы (СИ) и обработаны методами вариационной статистики. Вычислялись: среднее арифметическое ( $M$ ), стандартная ошибка ( $m$ ), медиана ( $Me$ ), мода ( $Mo$ ), стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения показателя, коэффициент Стьюдента ( $t$ ) с последующим определением уровня достоверности различий ( $p$ ) с заданным уровнем надежности 95%. Для выяснения степени статистической зависимости между изучаемыми параметрами рассчитывался линейный коэффициент корреляции ( $r$ ) (J.R. Taylor, 1982). Считалось, что связь между параметрами сильная при  $r \geq 0,70$ ; слабая при  $r \leq 0,47$ .

При отличии распределения от нормального вычислялся ранговый коэффициент корреляции, критерий Фридмана и Крускала-Уоллиса. Регрессионный анализ (логистическая регрессия) проводился для некоррелирующих параметров. Для оценки значимости различий долей (процентов) использовался расчет непараметрического критерия  $\phi$  углового преобразования Фишера. Различия считали статистически значимыми (сравниваемые выборки принадлежат разным генеральным совокупностям) при двустороннем уровне значимости (достоверности)  $p \leq 0,05$ . Для дополнительной оценки значимости неблагоприятных факторов при сравнении частотных признаков использован критерий  $\chi^2$ . В качестве границы статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Установлено, что у детей из семей с анамнезом, отягощенным по болезням нарушенного обмена веществ, уратная нефропатия встречается в 81,6% случаев. Частота заболеваний почек у родственников в целом выше ( $q=0,59$ ), чем в контрольной группе ( $q=0,07$ ), причем заболевания почек и мочевыводящих путей по линии матери встречались в 2 раза чаще, чем по линии отца. Выявлена прямая корреляционная связь между заболеваниями обмена веществ у матери и развитием однотипной патологии у ребенка ( $r=0,6$ ). Значительно возрастает риск развития

нарушений пуринового обмена в семьях, где наследственный анамнез отягощен по линии матери и отца (logit  $p=4,7$ ;  $p<0,001$ ).

Гипертоническая болезнь, заболевания суставов, заболевания органов ЖКТ зарегистрированы у трети родственников ( $q=0,28$ ;  $q=0,30$ ;  $q=0,32$  соответственно) пациентов исследуемой группы.

При обследовании 45 матерей выявлено, что у половины из них отмечалось повышение артериального давления (53,3%). У 57,7% женщин диагностировался хронический гастродуоденит, у 28,9% – хронический холецистит, причем по результатам УЗИ у 4,4% из них впервые выявлена желчнокаменная болезнь, у 2,2% матерей — мочекаменная болезнь. У 67% матерей впервые регистрировалась гиперурикемия (в среднем  $394,6\pm 27,5$ ). В анализах мочи гиперурикозурия встречалась у 82,8% матерей (в среднем  $924,12\pm 12,3$ ), микрогематурия — у 71,1% матерей. Более чем у трети (37,7%) изменения в анализах мочи отмечены впервые.

По результатам исследования у детей были выявлены различные заболевания органов мочевыделительной системы, частота которых изменялась в зависимости от возраста (табл. 2).

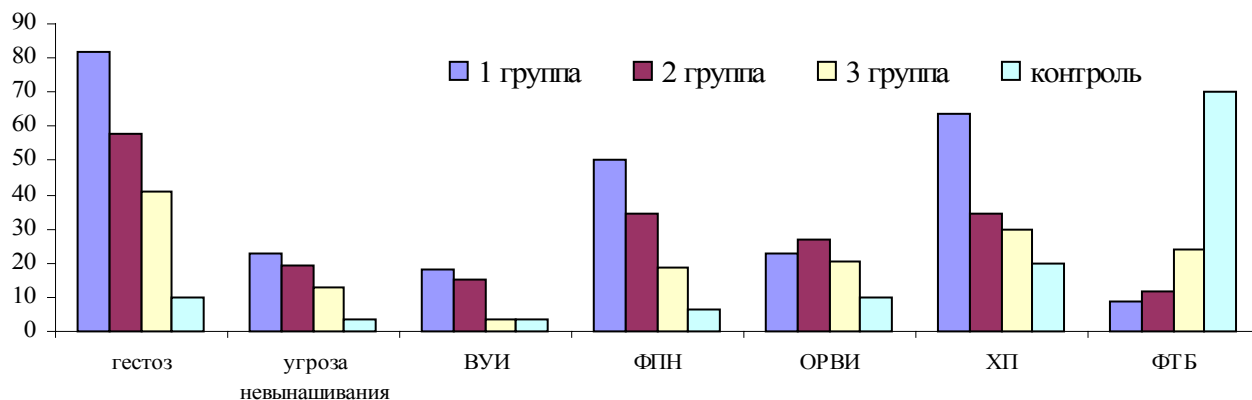
Таблица 2

**Структура патологии мочевыделительной системы у детей**

Нозологические формы	1 группа n = 22		2 группа n = 26		3 группа n = 54	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пиелонефрит (ПН)	9	40,9	6	23,0	6	11,1
Дизметаболическая нефропатия (ДН)	6	27,3	11	42,3	30	55,6
Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)	4	18,2	3	11,5	12	22,2
Мочекаменная болезнь (МКБ)	-	-	3	11,5	2	3,7

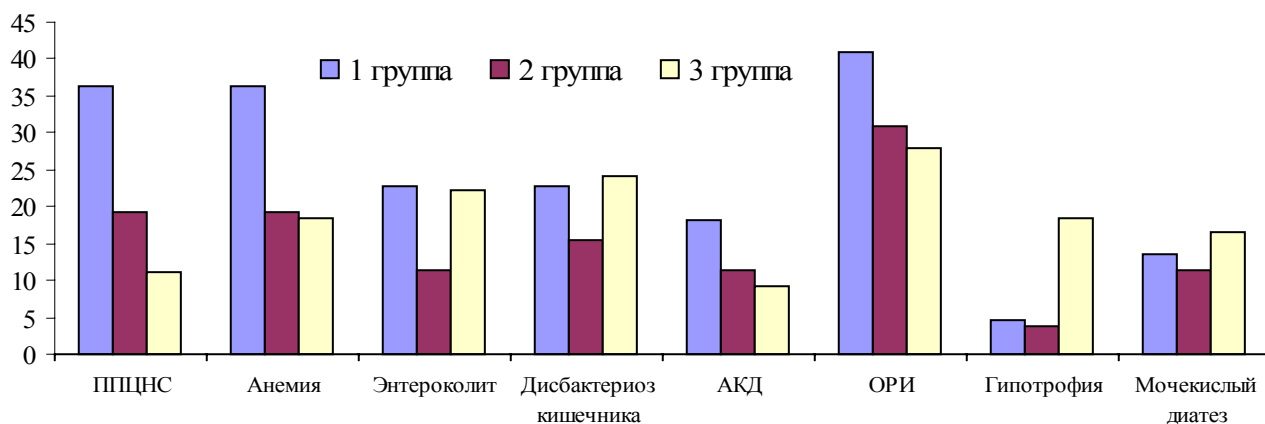
Солевой диатез (СД)	3	13,6	3	11,5	4	7,4
---------------------	---	------	---	------	---	-----

При анализе течения беременности у матерей обследуемых детей в целом отмечалось увеличение частоты встречаемости гестозов, угрозы невынашивания, хронической внутриутробной гипоксии, внутриутробных инфекций. Выявлено (рис.1), что в младшей возрастной группе в 2–2,5 раза меньше женщин с физиологическим течением беременности, чем в группах сравнения ( $p < 0,03$ ).



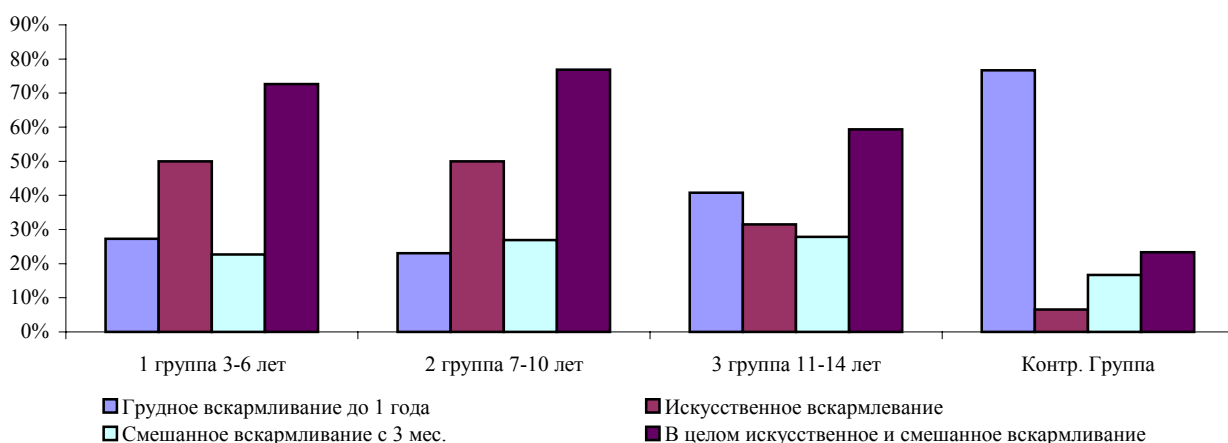
**Рис. 1 Особенности течения беременности у матерей**

На фоне отягощенного течения беременности женщин прогрессивно ухудшаются и показатели здоровья родившихся детей (рис.2). У детей, перенесших внутриутробную гипоксию, степень риска развития нарушений пуринового обмена возрастает в 20,2 раза ( $\text{logit } p = 20,19$ ;  $p = 0,0016$ ).



**Рис. 2 Структура заболеваний у детей первого года жизни**

Нами определено, что нарушение солевого обмена в виде повышения мочевой кислоты в крови и повышенной ее экскреции с мочой у ряда детей связано с ранним переводом их на искусственное и смешанное вскармливание. Степень риска гиперурикозурии у детей на искусственном вскармливании возрастает в 1,25 раза (logit  $p=1,25$ ;  $p=0,003$ ).



**Рис. 3 Характер вскармливания детей по группам сравнения**

С возрастом детей изменяется и характер питания в обследуемых семьях. Отмечается злоупотребление пищей, богатой консервантами, что увеличивает риск развития уратной нефропатии в 461,9 раза (logit  $p=461,9$ ;  $p=0,001$ ), пищей, богатой пуринами (logit  $p=23,4$ ;  $p<0,005$ ), жирами (logit  $p=29$ ;  $p=0,002$ ), нарушение водного (logit  $p=44$ ;  $p=0,001$ ) и солевого режима (logit  $p=1,48$ ;  $p=0,0015$ ).

В III группе у 13% детей зарегистрировано токсическое воздействие на организм никотином, а у 5,6% подростков – алкоголем. При регрессионном анализе взаимовлияния курения и употребления алкоголя на развитие гиперурикемии OR для курения составил 2,65;  $p=0,001$ , а для алкоголя – 2,45;  $p=0,001$ .

В клинической картине детей дошкольного возраста преобладали жалобы на пастозность век, дизурические расстройства (68,4%), осадок солей в моче (54,8%), повышенную потливость, повышенную нервную возбудимость (40,9%), нарушение сна в виде трудного засыпания, ночных страхов (36,4%). Артралгии, преимуще-

щественно в ночное время, регистрировались у 36,4%, миалгии – у 31,8% детей, ацетонемические рвоты у 22,7% детей.

С возрастом уменьшается количество жалоб среди детей 7-10 лет. Наиболее часто отмечались жалобы на боли в животе и поясничной области (53,8%). Выявлялась повышенная нервная возбудимость, эмоциональная лабильность (42,3%), нарушение сна (23,1%), снижение аппетита (30,8%). Впервые зарегистрировано повышение артериального давления у 11,5% обследуемых пациентов. Значительно уменьшилось число детей с ацетонемическими рвотами (15,4%), артралгиями, миалгиями (19,2%).

В III возрастной группе (11-14 лет) среди предъявляемых жалоб преобладали симптомы вегетативной дисфункции: повышенная утомляемость (70,4%), повышенная нервная возбудимость (48,2%), эмоциональная лабильность (40,7%). Чаще регистрировались головные боли (50,7%). Повышение артериального давления в III группе фиксировалось в 3 раза чаще (31,5%), чем у детей во II группе

С возрастом нарастает число детей с хроническим гастродуоденитом. В III группе этот показатель в 10 раз выше, чем в I и в 1,5 раза выше, чем во II, и значительно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,03$ ). Хронические заболевания кишечника встречаются во всех возрастных группах в равной степени (27,3%; 38,5%; 31,5% соответственно) и значительно чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,048$ ). Нами выявлена прямая корреляционная связь средней силы между тяжестью патологического процесса со стороны желудочно-кишечного тракта и повышением уровня мочевой кислоты в крови ( $r = 0,6$ ).

У трети детей во всех возрастных группах выявлялись аллергические заболевания. Эти показатели значительно выше, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,03$ ). При наличии аллергических заболеваний вероятность развития гиперурикозурии увеличивается в 157,2 раза ( $\text{logit } p = 157,2; p < 0,0015$ ).

У детей с гиперурикемией достоверно чаще встречались очаги хронической инфекции ЛОР органов, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,03$ ).

В общих анализах крови у обследуемых детей достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявлялась эозинофилия ( $p < 0,03$ ).

В динамике роста обращает на себя внимание увеличение числа детей с гиперлипидемией (4,5%; 7,6%; 22,2% соответственно). Во всех возрастных группах дети с повышенным уровнем липидов в крови имели избыточную массу тела (4,5%; 11,5%; 25,9% соответственно); выявлена прямая корреляционная связь между гиперлипидемией и ожирением ( $r=0,6$ ).

В наших наблюдениях мы не обнаружили зависимости степени гиперурикемии от возраста ( $r=0,0081$ ), однако выявлено, что у девочек средние показатели уровня мочевой кислоты крови ниже, чем у мальчиков ( $p < 0,05$ ) (табл.3). С возрастом отмечается увеличение числа детей с гиперурикемией (22,7%; 30,8%; 40,7% соответственно).

Достоверно чаще гиперурикемия регистрировалась при наличии у ребенка ТИН и/или мочекаменной болезни по сравнению с детьми, страдающими хроническим пиелонефритом вне обострения ( $p < 0,016$  с учетом поправки Бонферрони). При обострении хронического пиелонефрита различия по уровню и частоте гиперурикемии стираются: гиперурикемия отмечалась у всех детей с обострением хронического пиелонефрита ( $r=1,0$ ).

При дизметаболической нефропатии гиперурикемия регистрировалась только среди детей 11-14 лет (16,7%).

Таблица 3

**Показатели уровня мочевой кислоты в крови у детей с уратной нефропатией**

Мочевая кислота в крови (мкМоль/л)	3-6 лет n=22	7-10 лет n=26	11-14 лет n=54
Средние показатели у мальчиков	407,3±31,02 (538,0-249,0)	393,05±22,49 (572,0-206,0)	392±13,39 (531,0-268,0)
Средние показатели у девочек	384,57±21,27 (516,0-241,0)	364±25,26 294,0-211,0	376±15,66 (513,0-179,0)

У детей с гиперурикемией достоверно чаще встречались аномалии развития мочевой системы ( $p < 0,05$ ). Они зарегистрированы у 100% детей с мочекаменной болезнью, у 88,2% детей с тубулоинтерстициальным нефритом и у 35,3% детей с хроническим пиелонефритом.

По данным экскреторной урографии и микционной цистографии врожденные аномалии почек выявлены у 64,9 % обследуемых детей, нейрогенная дисфункция мочевых путей — у 26,4 % детей; пузырно-мочеточниковый рефлюкс — у 7,8 %. Последний характерен для детей I группы. При проведении цистоскопии выявлена значительная частота цистита у детей ( $q = 0,65$ ). Между гиперурикозурией и циститом отмечается прямая корреляция средней силы ( $r = 0,6$ ).

Высокий процент детей во всех возрастных группах с нарушением концентрационной функции почек (63,7%, 76,8%, 77% соответственно). Гиперстенурия отмечалась более чем у половины обследуемых детей во всех возрастных группах (45,5%, 69,2%, 63% соответственно). С возрастом определялось снижение относительной плотности мочи (18,2%; 15,4%; 26% соответственно). Во II и в III группах никтурия регистрировалась в 1,7 раза чаще, чем в I группе. У трети обследуемых детей обнаружено снижение диуреза.

По результатам динамической реносцинтиграфии в среднем у 76% детей выявлялась неравномерная экскреция радиофармпрепарата. С возрастом детей и длительностью заболевания увеличивается число пациентов с нарушением экскреторной функции почек от легкой степени до тяжелой. У детей с МКБ регистрируется обструктивный тип кривых. Также для II и III групп характерны нарушения секреторной функции почек, причем в III группе этот показатель в два раза выше, чем во II (27,8% и 12,5% соответственно).

Основным и самым значимым симптомом уратной нефропатии у детей является гиперурикозурия.

У большинства обследуемых детей (83%) отмечалось повышение уровня мочевой кислоты в моче от 800 до 1000 мг/сут. Нами не получено значимой кор-

реляции между гиперурикемией и гиперурикозурией ( $r=0,05$ ). Однако при уровне мочевой кислоты в моче до 900 мг/сут гиперурикемия регистрировалась у всех детей с мочекаменной болезнью.

Сочетанная уратно-оксалатная кристаллурия достоверно чаще встречалась у детей в возрасте 3-6 лет: в 2,3 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с детьми 7-10 лет, и в 4,3 раза ( $p<0,05$ ) — по сравнению с детьми 11-14 лет. С возрастом уменьшалось число детей с сочетанной кристаллурией параллельно с увеличением частоты изолированной гиперурикозурии ( $q=0,5$  и  $q=0,6$  во II и III группах соответственно).

Нами выявлена выраженная корреляционная связь между микробно-воспалительными заболеваниями почек и оксалурией ( $r=0,7$ ).

В среднем у 80% детей выявлялась резко кислая реакция мочи в общих анализах. рН мочи  $<5,75$  обнаружена у трети обследуемых детей. Учитывая биохимические свойства мочевой кислоты, эта группа детей является особой группой риска для развития подагры ( $\text{logit } p=118,15$ ;  $p<0,001$ ).

Сочетанная лейкоцитурия и микрогематурия в общих анализах мочи выявлялась примерно у пятой части обследуемых детей во всех возрастных группах. С возрастом отмечалось увеличение числа детей с микрогематурией (9%; 46,2%; 59,2% соответственно), умеренной протеинурией менее 1 г/л (22,7%; 30,8%; 37% соответственно). Существует выраженная взаимосвязь между гиперурикозурией и протеинурией ( $r=1,0$ ).

У детей во II и в III группе в равной степени регистрировалась транзиторная макрогематурия (3,85%; 3,7%). Во всех возрастных группах регистрировалась липидурия (63,6%; 61,5%; 59,3% соответственно).

При проведении кристаллографического исследования в открытой капле мочи наиболее часто выявлялись ураты (67,2%) и ураты натрия (47,1%), преимущественно преобладали крупные кристаллы, кристаллы мочевой кислоты (25,2%) различных размеров. У 69,9% детей прослеживался белок в виде тонкого ободка



по краю. Также выявлялись дендриты скелетные (24,4%), оксалаты (63%) различной величины более 5 в препарате, линзовидные кристаллы (38,7%), холестерин (31,1%). В закрытой капле мочи – пластинчатые (68,1%), игольчатые (52,9%) кристаллы, сферолиты (25,2%), атипичные формы (19,3%).

В препаратах сыворотки крови в открытой капле у 67,6% детей выявлялись кристаллы мочевой кислоты различных размеров, у 87,3% детей в препарате просматривались трещины от 10 до 40 (55,9%), более 40 в препарате у 3,9% детей, что свидетельствует о наличии диспротеинемии у исследуемой группы детей.

В закрытой капле сыворотки крови у обследуемых детей выявлялись: жидкокристаллические линии (67,6%) в большом количестве; дендриты папоротниковые (50%), скелетные (49%), геометрические (44,1%). У 14,7% детей в небольшом количестве выявлялись игольчатые кристаллы, у 8,8% – линзовидные. Веточковые сферолиты в большом количестве выявлялись у половины обследуемых детей.

По результатам регрессионного анализа и оценке шансов по общей структурной насыщенности образца (ОСНО), нами выделены наиболее значимые структурно-оптические показатели пуринового обмена (табл.4), которые подтверждают наличие заболевания. Обнаружив в образцах биожидкостей ту или иную кристаллоскопическую картину, можно спрогнозировать состояние пуринового обмена. Для точного диагноза необходимо учитывать биохимический анализ мочи и крови, а также другие клинические показатели.

Таблица 4

**Операционные характеристики диагностического метода выявления пуринового обмена по структурно-оптическим показателям**

Операционные характеристики		ДЧ, %	ДС, %	ПЗ+	ПЗ-	ДЭ, %
Кристаллография мочи	МК	53,5	85	0,86	0,21	80
	ЛК	63,5	80	0,9	0,26	
Кристаллография сыворотки крови	МК	73	50	0,86	0,31	85
	ИК	60	100	1	0,23	

В сравнении с кристаллограммами обследуемых детей, у матерей в открытой капле мочи достоверно чаще встречались ураты и ураты натрия ( $p < 0,001$ ), мочевиная кислота ( $p < 0,003$ ), атипичные формы кристаллов ( $p < 0,03$ ). Наличие препаратов мочи с оксалатными кристаллами у матерей не отличалось от препаратов у детей, однако размеры кристаллов оксалатов у матерей значительно больше, чем у детей ( $p < 0,05$ ). Реже встречались игольчатые кристаллы в закрытой капле мочи, чаще наблюдались крупные пластинчатые кристаллы, что свидетельствует о прогрессировании патологического процесса в организме с возрастом и сроком заболевания и снижении компенсаторных возможностей почек. У матерей в закрытой капле сыворотки крови значительно чаще выявлялись игольчатые кристаллы что, по видимому, свидетельствует о нарастании синдрома эндогенной интоксикации и хронизации патологического процесса.

Лечение детей включало: диетотерапию, высокожидкостный питьевой режим, ограничение соли. Исходя из полученных данных о повышении риска развития уратурии и урикемии при употреблении консервированных продуктов и продуктов быстрого приготовления, рекомендовано полное исключение этой пищи из рациона. Лечение проводилось длительно (не менее 9 месяцев).

Стандартная схема терапии дополнена нами препаратом Лимонтар. Лимонтар содержит лимонную кислоту, которая способствует защелачиванию мочи. Кроме того, препарат обладает мощным стимулирующим действием на энергетические процессы в клетке, так как его составляющие участвуют в цикле Кребса, обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, стимулирует окислительно-восстановительные процессы, регулирует тканевой обмен, повышает неспецифическую реактивность организма.

Для оценки эффективности предложенной модифицированной схемы лечения проведено сравнение двух групп детей. Первая группа получала стандартную схему терапии, включающую энтеросорбцию препаратом энтеросгель, фитотера-

пию препаратом цистон, антиоксидантную терапию витаминами А, Е. Вторая группа детей получала стандартную терапию, дополненную метаболическим комплексом Лимонтар. Препарат разводился в 125 миллилитрах воды и дозировался в зависимости от возраста: с 3 до 6 лет – 1/4 таблетки, с 7 до 10 лет – 1/2 таблетки, с 11 до 14 лет – 1 таблетка в день после еды (схема назначения модифицирована в связи со способностью Лимонтара вызывать гастралгии у детей с патологией желудочно-кишечного тракта). Лечение детей по вышеуказанным схемам проводилось в течение 2 недель.

По окончании курса терапии положительная динамика отмечалась у 96,6% детей в I и во II группах, но положительные изменения происходили быстрее и были более выраженными в группе, получавшей Лимонтар. В динамике лечения через 2 недели в той и другой группе размеры оксалатов в открытой капле мочи значительно уменьшились ( $p < 0,05$ ). В закрытой капле мочи исчезли атипичные формы мочевой кислоты.

У детей первой группы, получающих стандартный курс терапии, в открытой капле мочи сохранялись ураты натрия и кристаллы мочевой кислоты в небольшом количестве ( $p < 0,03$ ). В закрытой капле мочи выявлялись крупные пластинчатые кристаллы, что свидетельствует о недостаточной нормализации рН мочи и сохранении напряжения компенсаторных возможностей почек.

У детей, схема терапии которых дополнена Лимонтаром, через 2 недели в моче обнаруживались только недвулучепреломляющие ураты и фосфаты ( $p < 0,05$ ). При кристаллографии сыворотки крови в динамике лечения через месяц от начала лечения обнаружено, что у детей, получавших Лимонтар, в сыворотке крови в 2 раза уменьшилось количество кристаллов мочевой кислоты, исчезли сферодендриты и игольчатые кристаллы. В группе детей, получающих стандартную схему лечения, уменьшилось только количество трещин в открытой капле сыворотки. Полученные данные свидетельствуют об улучшении процессов обмена веществ, стабилизации клеточных мембран.

У всех пациентов, получавших Лимонтар, отмечалось снижение утомляемости, исчезли невралгии, головные боли. Повышения артериального давления, жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не отмечено.

У 3,4% детей в той и другой группе по результатам ультразвуковой диагностики сохранялись камни в чашечно-лоханочной системе.

В результате проведенного исследования нами разработаны, апробированы и усовершенствованы алгоритмы диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детей с нарушением обмена мочевой кислоты.

### **Выводы**

1. Установлено, что основными факторами риска развития уратной нефропатии являются: отягощенность наследственного анамнеза по линии матери и отца по патологии обмена веществ (logit  $p=4,7$ ;  $p=0,002$ ), внутриутробная гипоксия плода (logit  $p=20,19$ ;  $p=0,0016$ ), раннее искусственное вскармливание (logit  $p=1,25$ ;  $p=0,003$ ), нарушение водного (logit  $p=44$ ;  $p=0,001$ ) и солевого режима (logit  $p=1,48$ ;  $p=0,0015$ ). Определены новые факторы риска: злоупотребление пищей, богатой консервантами (logit  $p=461,9$ ;  $p=0,001$ ), курение (logit  $p=2,65$ ;  $p=0,0018$ ), употребление алкоголя среди детей 11-14 лет (logit  $p=2,45$ ;  $p=0,001$ ). Снижение pH мочи менее  $< 5,75$  является самостоятельным фактором риска развития уратной нефропатии у детей (logit  $p=118,15$ ;  $p<0,001$ ).

2. Отмечается разнообразие клинической симптоматики от латентных форм до манифестных проявлений. Латентное течение приводит к отсутствию своевременной профилактики, терапии и прогрессированию процесса.

3. С возрастом нарастает частота гиперурикемии и артериальной гипертензии у детей (11,5% во второй и 31,8% в третьей группах). Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови напрямую коррелирует с развитием артериальной гипертензии у обследованных детей ( $r=0,7$ ).

4. Гиперурикемия достоверно чаще встречается у детей с аномалиями разви-

тия мочевой системы ( $p < 0,05$ ), тубулоинтерстициальным нефритом и/или мочекаменной болезнью по сравнению с детьми, страдающими хроническим пиелонефритом вне обострения ( $p < 0,016$  с учетом поправки Бонферрони). При обострении хронического пиелонефрита, на фоне уратурии, гиперурикемия отмечается во всех наблюдениях ( $r = 1,0$ ).

5. С возрастом уменьшается сочетанная уратно-оксалатная кристаллурия при одновременном увеличении изолированной гиперурикозурии ( $p < 0,03$ ). Существует выраженная взаимосвязь между гиперурикозурией и протеинурией ( $r = 1,0$ ).

6. Применение модифицированной методики кристаллографии сыворотки крови и мочи у детей с нарушением пуринового обмена позволило выявить основные референтные структуры, характеризующие нарушение пуринового обмена у детей уже на стадии «предболезни» и осуществлять динамическое наблюдение в процессе лечения.. Диагностическая эффективность метода составила 85% для сыворотки крови, 80% для мочи.

7. Стандартная схема терапии дополнена включением препарата Лимонтар, что позволило ускорить нормализацию обмена мочевой кислоты и вегетативного статуса.

### **Практические рекомендации**

1. Для своевременной диагностики метаболических нарушений, профилактики и лечения уратной нефропатии, последствия которой далеко выходят за рамки поражения исключительно мочевыделительной системы, при наличии артериальной гипертензии у детей и подростков необходимо углубленное обследование состояния пуринового обмена.
2. При вегетативной дисфункции, патологии ЖКТ, аллергических заболеваниях необходимо дополнить схему обследования кристаллографией мочи, определением суточных солей в моче (по показаниям – исследованием уровня мочевой кислоты и кристаллографией сыворотки крови).

3. Кристаллографию мочи целесообразно использовать в комплексе диагностики уратной нефропатии как неинвазивный и экономичный метод. Кристаллографию мочи целесообразно внедрить как популяционный метод скрининговой диагностики состояния пуринового обмена у детей и контроля проводимого лечения.
4. Для оптимизации наблюдения детей с уратной нефропатией использовать разработанные нами алгоритмы диспансерного наблюдения, диагностики и лечения.
5. В схему лечения детей с уратной нефропатией следует включить препарат лимонтар в возрастной дозировке на 2 недели.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Фоминых Г.В. Влияние цистона на уровень уратурии у детей с нефрологической патологией / **Фоминых Г.В.**, Н.Е. Санникова // Больница. – М.: 2001. - №10-11. – С. 13.
2. Пилотные исследования особенностей структурирования биологических жидкостей при нарушениях пуринового обмена у детей / Кононенко Е.В., Сырочкина М.А., Санникова Н.Е., **Фоминых Г.В.** // Взаимосвязь структуры и функции в живых и неживых системах: Сб. трудов научного семинара к 70-летию профессора Р.И. Минца. УГТУ-УПИ – Екатеринбург, 2001. – с. 92 –95.
3. Санникова Н.Е. Цистон в комплексной терапии хронического метаболического пиелонефрита у детей / Санникова Н.Е., **Фоминых Г.В.**, Сырочкина М.А. // Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2003. – С 287.
4. Факторы риска уратных нефропатий у детей в современных условиях / **Фоминых Г.В.**, Сырочкина М.А., Татарева С.В., Санникова Н.Е. // Уральский медицинский журнал – Екатеринбург, 2006. – №5. – с.45-48.
5. Пат. 2260801 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G 01 N 33/493. Способ диагностики нарушений пуринового обмена у детей [текст] / Сырочкина М.А., Кононенко Е.В., Сафронова Л.Е., **Фоминых Г.В.**, Санникова Н.Е.; заявители и патентообладатели Сырочкина М.А., Кононенко Е.В. – № 2004111936; заявл. 19.04.05; опубл. 20.09.05, Бюл. №26.
6. Пат. 2260800 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G 01 N 33/493. Способ диагностики нарушений в системе липидов у детей [текст] / Сырочкина М.А., Кононенко Е.В., Сафронова Л.Е., **Фо-**

**миных Г.В.**, Санникова Н.Е.; заявители и патентообладатели Сырочкина М.А., Кононенко Е.В. – № 2004111935/15; заявл. 19.04.05; опубл. 20.09.05, Бюл. №26.

**Список сокращений, использованных в работе:**

ВУИ – внутриутробные инфекции

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ХП – хроническая патология

ФТБ – физиологическое течение беременности

АКД – аллергический конституциональный диатез

ДЧ – диагностическая чувствительность метода

ДС – диагностическая специфичность

ДЭ – диагностическая эффективность

МК – мочевая кислота

ИК – игольчатые кристаллы

ЛК – линзовидные кристаллы

ПЗ<sup>+</sup> – предсказательная значимость  
положительных результатов

ПЗ<sup>-</sup> – предсказательная значимость  
отрицательных результатов

