

*Б.А. Кацнельсон \*, Н.А. Хрущёва \*\*, Н.С. Журавлёва \*\*, Л.И. Привалова \*,  
Е.П. Киреева \*, С.В. Кузьмин \*, Я.Б. Бейкин \*\*\*, Т.В. Постникова \*\*\*,  
Н.П. Макаренко \*, А.В. Поровицина \*, И.Е. Валамина \*\*, С.А. Денисенко \*,  
Ю.И. Солобоева \**

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭКОНЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ СРЕДНЕГО УРАЛА**

*Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих  
промышленных предприятий Роспотребнадзора \*  
Уральская государственная медицинская академия \*\*  
Диагностический Центр лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной  
патологии и болезней матери и ребёнка \*\*\*, г. Екатеринбург*

Анализ уровня хронической патологии системы мочевого выделения, в частности, заболеваний с поражением почечных канальцев (тубулоинтерстициальный нефрит бактериальный и абактериальный, тубулоинтерстициальный компонент при гломерулонефрите) свидетельствует о наличии роста заболеваемости детского населения России [1,3]. Свердловская область и некоторые ее города занимают в этом отношении одно из первых мест. Так, если в 2005 году заболеваемость органов мочевой системы (ОМС) составляла, в среднем, по России – 55,3 ‰, то по Свердловской области в 2002 году – 52,7 ‰, а в 2006 году – 69,1‰. Причем, в регионе на долю детей-инвалидов с патологией ОМС приходится 5,3%.

Такое особое положение данного региона наводит на мысль о существенной роли промышленного загрязнения среды обитания, в первую очередь, цветными металлами. На основе ранжирования техногенно обусловленных рисков потенциальную опасность для здоровья населения представляют риски от загрязнения нефротоксичными тяжелыми металлами – свинцом и кадмием.

В Свердловской области наибольший вклад в это загрязнение вносят заводы медеплавиной промышленности. На таких территориях наибольшей опасности подвергаются дети («группа риска»), которые проживают или посещают образовательные учреждения, расположенные подветренно (в отношении господствующих ветров) от основных источников загрязнения атмосферы, в особенности в пределах санитарно-защитной зоны соответствующего предприятия.

Определение вклада генетических и средовых факторов, индивидуальных различий в подверженности к заболеваниям почек у детей, проживающих в регионах, загрязненных тяжелыми металлами, показало, что ведущими (64%) являются средовые влияния при существенном (36%) генетическом вкладе [7].

**Цель исследования** заключалась в установлении зависимости субклинического повреждения почечных канальцев от нарастания нагрузки кадмием и свинцом у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды промышленных районов Среднего Урала.

#### **Материалы и методы**

В 2004 – 2005 гг. на базах Медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, Областной детской клинической больницы №1 впервые проведено два эколого-эпидемиологических исследования (ЭЭИ) для уточнения роли в поражении почек свинцовой, кадмиевой или комбинированной свинцово-кадмиевой экспозиции на тех уровнях, которые характерны для детского населения промышленных городов Свердловской области.

В нескольких дошкольных образовательных учреждениях из четырех городов Среднего Урала, три из которых (Среднеуральск, Первоуральск, Ревда) находятся вблизи предприятий медной промышленности и один (Сысерть) – вдоль транспортной магистрали, с использованием мочевого скрининга обследовано 273 практически здоровых ребенка в возрасте 3 – 7 лет, не имеющих явной хронической патологии, в т.ч. органов мочевой системы (ОМС). Наряду с анамнестическим, клиническим обследованием у детей были исследованы общие анализы крови, мочи, пробы утренней мочи для определения концентрации кадмия, свинца и  $\beta_2$ -микроглобулина ( $B_{2u}$  - наиболее чувствительного маркера указанного повреждения, в первую очередь, кадмием [8,9]), а также поляризационно-оптическая микроскопия мочи. Все носители первичной информации были прокодированы как бинарные переменные в зависимости от наличия или отсутствия патологии.

Концентрация  $B_{2u}$  измерялась иммуно-энзимным способом с использованием коммерческого набора реагентов фирмы ORGENTEC (5BM30618) и аппаратуры фирмы ORGANON ТЕХНИКА (Германия) (в городском диагностическом центре диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка). Металлы определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с электротермической атомизацией на приборе Shimadzu-6650 (Япония). Методом поляризационно-оптической микроскопии исследованы морфокинетические характеристики структурообразования в моче (патент на изобретение № 2196329 от 20.09. 2001). Анализировались следующие параметры: наличие и тип кристаллов, сроки их появления, морфология, размеры и количество текстур. Для каждого параметра проводился расчёт средневзвешенного значения, учитывающего как общее количество, так и выраженность структурного признака. Результаты учитывались в виде средней арифметической, отражающей активность патологического процесса (степень мембранолиза: 0 – норма, 1 ст. – умеренный, 2 ст. – выраженный, 3 ст. – ярко выраженный; активность камнеобразова-

ния в мочевых путях: 0 – отсутствует; 1 ст. – умеренная, 2 ст. – выраженная, 3 ст. – ярко выраженная).

В рамках программ Экофонда проведен токсикологический эксперимент на белых инбредных крысах для оценки противонефротоксической эффективности биопрофилактического комплекса (БПК), который включал в себя глутаминат натрия, пектинсодержащий энтеросорбент, поливитаминно-минеральный комплекс и препарат кальция. Теоретическое обоснование, экспериментальная апробация на фоне действия различных токсических комбинаций и оценка эффективности БПК такого же или несколько варьирующего состава при их применении у детей обобщены в открытых публикациях [2].

Для интерпретации результатов ЭЭИ была применена схема «случай-контроль», которая предусматривает формирование группы «случаев» (индивидуумов с наличием выбранного признака эффекта (в данном случае, повреждения почек) и специальный подбор к ней группы «контролей» (индивидуумов без такого признака). Анализ данных выполнялся в пакете STATA-6 с использованием регрессионного анализа связи между зависимыми и независимыми переменными.

### **Результаты и их обсуждение**

При статистической обработке данных анамнеза жизни 273 детей в многовариантной регрессионной модели исследовано влияние на повреждение почек индивидуальных факторов риска (ИФР), таких как: наличие заболеваний органов мочевой, сердечно-сосудистой системы у родителей и родственников, акушерский анамнез, сроки гестации, пол ребенка, масса и длина тела при рождении. Кроме того, учитывалось состояние новорожденного, отягощающие факторы риска постнеонатального периода (наличие перинатальной патологии ЦНС, нарушения микробиоценоза кишечника, анемия, аллергические заболевания), город проживания, частые острые респираторные заболевания в анамнезе, а также полученный в прошлом один или несколько курсов биопрофилактики (глутаминовая кислота, свежловичный пектин, поливитаминно-минеральный комплекс «Пиковит» и кальциевая добавка «Криокомплекс»). Из всех учтенных ИФР значимыми оказались только: для кадмия – проживание в г. Ревде как наиболее загрязненном городе ( $N=-0,58$ ;  $P<0,0001$ ), для свинца и кадмия – негативное влияние частых острых респираторных инфекций в анамнезе (при  $P<0,05$ ) и, напротив, защитное влияние полученных в прошлом (один или два года тому назад) курсов биопрофилактики ( $P<0,1$ ).

Учитывая, что использовавшиеся в этих курсах биопрофилактические комплексы были направлены именно на снижение токсических эффектов металлов, в первую очередь, свинца, последнему результату следует придать особое значение как косвенному свидетельству (ex

juvantibus) в пользу токсической обусловленности повышенных уровней  $\beta_2$ -микроглобулина у обследуемых детей.

Уровень  $\beta_2$ -МГ у наблюдаемых детей был в диапазоне от 10 до 1200 мкг/л. У семнадцати дошкольников (6,2%) концентрация  $\beta_2$ -МГ в моче была равна или превышала 300 мкг/л – клинически достоверный индикатор повреждения почек. В зависимости от концентрации  $\beta_2$ -МГ в моче все дети были разделены на две группы: «случаи» (дети, у которых уровень  $\beta_2$ -МГ был выше медианы распределения данных, равной 100 мкг/л при I-ом исследовании и 120 мкг/л при II-ом исследовании) и «контроли» (дети, у которых уровень  $\beta_2$ -МГ не превышал медиану распределения).

Как видно из таблицы №1, в обоих исследованиях средние концентрации  $\beta_2$ -МГ и металлов в моче в группах «случаев» выше, чем в группах «контролей».

Таблица 1

**Сопоставление по средним концентрациям  $\beta_2$ -микроглобулина ( $B_{2i}$ ), кадмия и свинца групп «случаев» и «контролей», сформированных по отношению к медианному уровню  $\beta_2$ -микроглобулина**

Подгруппа	Арифметическая средняя $\pm$ стандартная ошибка, мкг/л	Статическая значимость различия между средними (Р по t Стьюдента)
<b>Первое исследование *</b>		
Концентрация $\beta_2$ -микроглобулина		
«Случаи»	227 $\pm$ 28	<0,0001
«Контроли»	61 $\pm$ 4	
Концентрация кадмия		
«Случаи»	1,31 $\pm$ 0,26	<0, 01
«Контроли»	0,75 $\pm$ 0,13	
Концентрация свинца		
«Случаи»	23,73 $\pm$ 3,43	<0, 01
«Контроли»	12,71 $\pm$ 2,01	
<b>Второе исследование **</b>		
Концентрация $\beta_2$ -микроглобулина		
«Случаи»	241,5 $\pm$ 19,7	<0,0001
«Контроли»	82,1 $\pm$ 3,0	
Концентрация кадмия		
«Случаи»	6,5 $\pm$ 0,7	<0, 1
«Контроли»	4,9 $\pm$ 0,6	

Концентрация свинца		
«Случаи»	62,1±2,7	<0,001
«Контроли»	41,9±2,5	

Из представленных данных видно, что в подгруппе «случаев» (при первом исследовании) концентрация  $\beta$ 2-МГ, кадмия и свинца была больше, чем у «контролей» (в 3,7; 1,7 и 1,86 раза соответственно,  $P<0,05$ ). При втором исследовании была выявлена аналогичная закономерность. Так, в подгруппе «случаев» концентрация  $\beta$ 2-МГ и свинца была больше в 2,9 и 1,48 раза, чем у «контролей» ( $P<0,05$ ), а концентрация кадмия у «случаев» имела тенденцию к повышению в 1,33 раза ( $P<0,1$ ) по сравнению с группой «контролей».

При проведении поляризационно-оптической микроскопии у 74,6% наблюдаемых детей в препаратах мочи было выявлено: наличие выраженной кристаллурии (оксалатной, уратной, трипельфосфатной или смешанной, кристаллов мочевой кислоты), соответствующей I – II степени активности камнеобразования в ОМС при снижении антикристаллообразующей функции мочи. Вместе с тем, отмечались нарушения структурообразования данной биологической жидкости, характерных для процессов мембранолиза, липидурии, с появлением в образцах двулучепреломляющих липопротеидных кристаллов (массивных древовидных дендритов, сферодендритов, сферолитов, атипичных форм), в 27% случаев – наличие собственного белкового кольца по краю препарата. У 2/3 обследованных детей в клинических анализах мочи наличие в препарате липидурии.

Необходимо отметить, что средняя концентрация  $\beta$ 2-микроглобулина в моче у детей с нормальной кристаллоскопической картиной была ниже, чем при наличии аномальной картины структурообразования (таблица №2). В то же время, у детей с наличием I-II степени активности патологического процесса по данным кристаллоскопии средние концентрации металлов в моче были ниже, чем у детей при отсутствии процессов мембранолиза. Данный факт косвенно свидетельствует о снижении экскреторной функции почек у обследуемых детей.

Таблица 2

**Средние концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина ( $\beta$ 2и), свинца и кадмия (мкг/м<sup>3</sup>) в моче у детей в норме и с разной степенью аномалии кристаллоскопической картины**

Кристаллоскопия мочи	$\beta$ 2и	Свинец	Кадмий
Норма (n=70)	132,22±12,73	52,34±4,44	5,85±1,02
I степень (n=148)	161,83±16,64	50,62±2,51	5,45±0,56
II степень (n=55)	146,36±18,89	47,31±4,28	5,62±0,77

Примечание: III степень выявлена только у одного ребенка, у которого все рассматриваемые показатели оказались ниже средних в любой группе, а именно:  $\beta$ 2-микроглобулин 110, свинец 17,0 и кадмий 3,6 мкг/м<sup>3</sup>.

Результаты анализов, представленные в таблице 3, свидетельствуют о статистически значимом снижении экскреции металлов и выраженной тенденции к снижению экскреции микроглобулина В2и с мочой, произошедшем под влиянием биопрофилактического курса. Средние концентрации составляли: для В2и  $216,57 \pm 85,72$  до курса и  $94,47 \pm 16,72$  после него, для кадмия – соответственно,  $0,22 \pm 0,02$  и  $0,11 \pm 0,01$ , для свинца – соответственно,  $15,23 \pm 1,18$  и  $10,20 \pm 1,35$  мкг/л.

Таблица 3

**Изменения концентрации металлов и  $\beta$ 2-микроглобулина (В2и) в моче у детей после курса биопрофилактики (мкг/л)**

Показатель	До курса БПК		После курса БПК	
	Средняя	Ошибка Средней	Средняя	Ошибка средней
В2и	216,57	85,72	94,47	16,72
Кадмий	0,22	0,02	0,11	0,01
Свинец	15,23	1,18	10,20	1,35

По данным морфологического анализа структур нефрона у белых инбредных крыс в рамках токсикологического эксперимента выявлено статистически значимое ( $P < 0,01$ ) уменьшение диаметра проксимальных канальцев под влиянием кадмия, что может быть связано со сдавлением канальцев в результате интерстициального отека и инфильтрации (рис.1). Под воздействием свинца отмечалось появление больших по протяженности участков десквамации щеточной каемки, эпителия (рис.2). В результате действия биопрофилактического курса было зафиксировано уменьшение выраженности воспалительных и деструктивных процессов в почках экспериментальных животных.

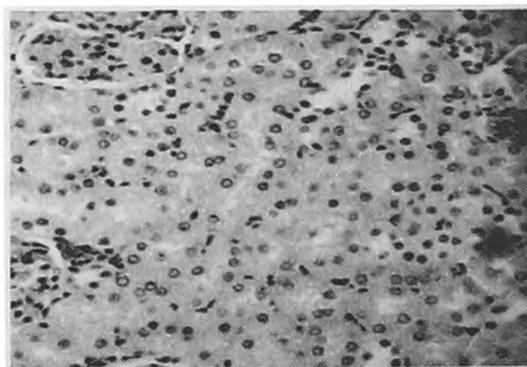


Рисунок 1. Структуры нефрона у белых инбредных крыс: уменьшение диаметра проксимальных канальцев в результате интерстициального отека и инфильтрации под влиянием кадмия

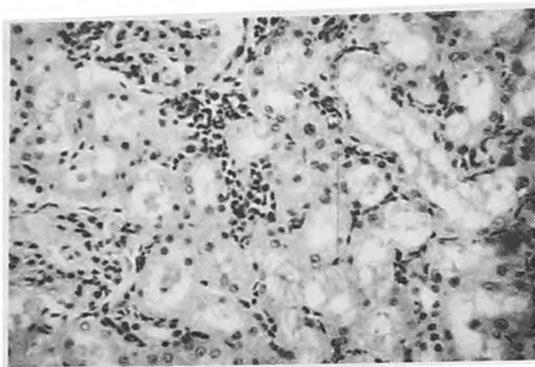


Рисунок 2. Структуры нефрона у белых инбредных крыс: появление больших по протяженности участков десквамации щеточной каемки эпителия под воздействием свинца

### Резюме

Результаты проведенного клинико-лабораторного обследования 273 детей из экологически отягощенных регионов Свердловской области с учетом генеалогического, биологического анамнеза, определением  $\beta 2$ -микроглобулина, свинца и кадмия в моче, проведением поляризационно-оптической микроскопии мочи, при мультивариантном математическом моделировании выявило зависимость субклинического повреждения почечных канальцев от нарастания нагрузки детского организма кадмием и свинцом. Полученные данные позволили обосновать рекомендации к применению мембраностабилизирующих и антиоксидантных препаратов с профилактической целью у детей «группы риска» по развитию патологии органов мочевой системы.

### Литература

1. Вялкова А.А. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации больных с ранней патологией почек: учебно-методическое пособие /А.А. Вялкова, Н.А. Хрущева, С.Н. Козлова и др.-М., 2005. – 99 с.
2. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. – Екатеринбург, 1999. – 106 с.
3. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д.Савенкова. – СПб, 1997. – 718 с.
4. Привалова Л.И. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение / Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В.Кузьмин. – Екатеринбург, 2003. – 276 с.
5. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Том 3. Нефрология - М.:Медпрактика-М, 2003. - 436 с.
6. Соматические болезни у детей: руководство для врачей / под общей редакцией М.С.Игнатовой. – Москва – Оренбург, 2002 г. – 672 с.

7. Шилко В.И. 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 / В.И.Шилко, В.Л.Зеленцова, Н.С.Журавлева // XI Международный экологический симпозиум «Урал атомный. Урал промышленный»: труды. – Екатеринбург, 2005. – С. 228 – 230.
8. IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 119 / Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. - Geneva: WHO, 1991. – 266 P.
9. Nogawa K. Mortality study of inhabitants in a cadmium polluted area / K. Nogawa, S. Kawano, T.Okumura, T. Fujita, M. Nishi // Bull. Environm. Contam. Toxicol. – 1987. – V.38: – P.553 – 560.

*С.Н. Козлова, Ю.М. Микушина*

## **УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ СЕМЬИ – КАК ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА ЗДОРОВЬЯ ПОТОМСТВА**

*Уральская государственная медицинская академия*

Проблема здоровья детей является главным вектором, где интегрируются усилия государства и академической науки.

Национальные проекты «Здоровье» и комплекс мероприятий на государственном уровне по стимулированию рождаемости в России должны предусматривать углубленное изучение причинно – следственных факторов, формирующих отклонения в здоровье детей, а следовательно, разработку комплекса медико – организационных мероприятий, нацеленных на раннюю диагностику и профилактику рождения здорового ребенка [1,3].

В Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» (1999–2008 гг.) последовательно разрабатывались исследования по изучению роли урогенитальных инфекций и их влияние на качество здоровья потомства, с последующим внедрением здоровьесберегающих технологий в педиатрии.