

## ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Халматова Б.Т., Таджиева З.Б.

## БОЛАЛАРДА ОКСАЛАТЛИ НЕФРОПАТИЯНИНГ ХАВФ ОМИЛЛАРИ, КЛИНИК-ЛАБОРАТОРИЯ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ

Халматова Б.Т., Таджиева З.Б.

## RISK FACTORS, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AND PREVENTION OF OXALATE NEPHROPATHIA IN CHILDREN

Khalmatova B.T., Tadjiyeva Z.B.

Ташкентская медицинская академия

*Сўнги йилларда болалардаги буйрак касалликлари, шу жумладан дисметаболик нефропатия кўпайган, бу эса қанчалик таъхис сифатини яхшиланганлиги бўлса, шунчалик экологик вазиятнинг ёмонлашуви сабаб бўлмоқда. Шу муносабат билан болаларга касалликни аниқлаш учун эрта таъхис қўйиш, режали парҳезни ва дори дармонларни тайинлаш масаласи ўринли. Ушбу мақолада болаларда дисметаболик нефропатиянинг этиологияси, патогенези, шунингдек, диагностик мезонлари билан боғлиқ. Мақолада дисметаболик нефропатия касаллигининг клиник кўринишларига, даволаш ва олдини олишнинг асосий мезонларига эътибор қаратилган.*

**Калит сўзлар:** болалар, болаларда дисметаболик нефропатия, кристаллурия, оксалатурия.

*In recent years, the frequency of kidney diseases in children, including dysmetabolic nephropathy, has increased, which is associated both with improving the quality of diagnosis and the deterioration of the ecological situation. In this regard, the problem of early diagnosis, the appointment of adequate diet and drug therapy is relevant. The article deals with the problem of etiology, pathogenesis, as well as criteria for the diagnosis of dysmetabolic nephropathy in children. Attention is paid to the clinical manifestations of this pathology and the basic principles of treatment and prevention.*

**Key words:** children, dysmetabolic nephropathy, crystalluria, oxalaturia.

Одной из актуальных проблем педиатрии на современном этапе являются заболевания органов мочевой системы (ОМС). Эпидемиологические исследования, проведенные на рубеже XX-XXI веков, показали, что распространенность патологии ОМС в зависимости от экологической обстановки в зоне проживания ребенка варьирует от 60:1000 до 187:1000 детей [1,7,8]. В структуре патологии ОМС преобладают заболевания врожденного и наследственного генеза, имеющие скрытое начало и торпидное течение, среди которых большая доля приходится на обменные, дисметаболические нефропатии (ДН).

Под дисметаболическими нефропатиями понимают большую группу нефропатий с различной этиологией и патогенезом, но объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена. Патология обмена приводит к изменениям функционального состояния почек или структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона. Дисметаболические нефропатии в широком значении объединяют заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые развиваются при желудочно-кишечных заболеваниях с токсическим синдромом и нарушениями гемодинамики. К ним могут быть отнесены поражения почек, протекающие на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D и других заболеваниях. Термин «дисметаболическая нефропатия», употребленный в узком смысле, обозначает полигенно наследуемую (мультифакторно развивающуюся) нефропатию, которая связана с нарушением

обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности цитомембран.

Здоровые дети выделяют с мочой единичные мелкие кристаллы солей (чаще всего это оксалаты и трипельфосфаты) величиной 0,03-0,055 мкм, которые не вызывают повреждения почечной ткани. Считают, что повреждающее действие на органы мочевой системы возможно при наличии кристаллов в осадке мочи более 10 в поле зрения и при их размерах более 12 мкм. В процессе кристаллообразования играют роль три принципиальных фактора: перенасыщение канальцевой жидкости сверх пределов ее стабильности, снижение активности ингибиторов перенасыщения, наличие активаторов преципитации.

Кристаллурия – вариант мочевого синдрома, при котором по результатам лабораторных исследований в моче обнаруживается повышенное содержание кристаллов солей. В повседневной практике врача данный симптом отмечается практически у каждого третьего ребенка. Удельный вес кристаллурий в структуре детской нефрологической патологии превышает 60% [1]. Наиболее распространенной является оксалатная и оксалатно-кальциевая кристаллурия, на долю которой приходится 75,0-80,0% [1,2,14].

Для образования кристалла необходимо наличие ионной пары – аниона и катиона (например, иона кальция и иона оксалата). Перенасыщение мочи различными видами ионов в конечном итоге приводит к их преципитации в виде кристаллов и их последующему росту. Огромную роль при этом играет дегидратация мочи, что влечет за собой повыше-

ние концентрации ионов в моче даже при их нормальной продукции. Кроме степени насыщения, на растворимость ионов влияют ионная сила, способность к комплексообразованию, скорость тока мочи, рН мочи [13,17,19].

Проблема спорадических дисметаболических нефропатий является весьма актуальной в педиатрии и нефрологии детского возраста. Это обусловлено высокой частотой заболевания в популяции, а также возможностью его прогрессирования вплоть до развития мочекаменной болезни и/или интерстициального нефрита.

Установлено, что интермиттирующая оксалатно-кальциевая кристаллурия, выявленная в детском и подростковом возрасте, приводит к прогрессированию тубулоинтерстициальных нарушений у взрослых и увеличению частоты смешанного варианта мочевого синдрома, характеризующегося выраженной протеинурией, гематурией, признаками мембранолиза канальцевого эпителия почек, функциональными и структурными изменениями со стороны почек и мочевого пузыря [5].

Среди ДН, связанных с нарушением водно-солевого, углеводного, фосфорно-кальциевого и других видов обмена, особое внимание в связи с наибольшей распространенностью, встречающейся у 20% пациентов с патологией ОМС, обращается на нарушения обмена щавелевой кислоты, так называемые дисметаболические нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ДН с ОКК) [1,2,5].

Прогрессирование оксалатной нефропатии зачастую ведет к развитию абактериального интерстициального нефрита (ИН), а в результате присоединения вторичной инфекции развивается пиелонефрит. Максимально выраженные дисметаболические расстройства могут обусловить возникновение мочекаменной болезни (МКБ), причем даже в первые годы жизни ребенка [3,12,15].

В настоящее время распространенность кристаллурии в детской популяции в неэндемичных районах составляет 32%, а в экологически неблагоприятных достигает 47%, на долю оксалатной кристаллурии приходится 68-71%, уратной – 9-15%, фосфатурии – 9-10%, других – от 3 до 5% [9].

Клинико-генетический анализ, проведенный М.С. Игнатовой и соавт. [10], показал, что случаи оксалатной нефропатии в эндемичном по МКБ регионе могут быть отнесены к мультифакторной патологии, при которой удельный вес наследственных факторов составляет приблизительно 60%, средовых – 40%.

Одним из важнейших научно-практических направлений социальной педиатрии и организации здравоохранения является региональный подход к изучению состояния здоровья детей. На его формирование оказывают влияние климатогеографические, экологические и экономические условия проживания, степень миграции населения, этнические и социокультурные особенности, а также существенные различия в материально-технической базе лечебно-профилактических учреждений в регионах.

По мнению ряда специалистов, дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией рассматривается в качестве модели экзосимого заболевания [11].

Е.Ю. Пушкарева [12] при изучении клинико-патогенетических особенностей формирования и механизмов прогрессирования дисметаболических нефропатий у детей в зависимости от возраста установила, что проживание в районах с высокой антропогенной нагрузкой увеличивает шанс развития ДН с ОКК в 2 раза. Автор доказала, что употребление фильтрованной питьевой воды может рассматриваться как мера профилактики развития оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей, проживающих в промышленных районах.

Вариабельность распространенности дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией, по данным разных авторов, обусловлена отличиями в экологической обстановке в районе проживания детей и может достигать 31,4% [1,3,5,7,8]. В среднем по России распространенность дисметаболической нефропатии составляет 1,4:1000 детской популяции и в связи с ухудшением экологической обстановки имеет тенденцию к росту [10].

Наиболее изучаемым фактором развития дисметаболических нефропатий у детей является воздействие экзогенных токсикантов: тяжелых металлов, пестицидов, компонентов цементного производства, которые поступают в организм детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, а также в климатически неблагоприятные сезоны года при адаптации. Такие варианты дисметаболических нефропатий носят название эконефропатии [7].

Выделяют эндогенные и экзогенные причины оксалатной дисметаболической нефропатии у детей. К эндогенным причинам относятся повышение биосинтеза оксалатов, гиперурикемия, нарушения обмена цистина, фосфатурия, сахарный диабет, нарушения обмена витаминов, ишемические нефропатии, электролитные нарушения, гиперпаратиреоз. Экзогенные причины включают особенности питания и питьевого режима, экопатогены (кадмий, свинец, уран, органические растворители и др.), лекарственные вещества, климатические особенности региона проживания. Упорную кристаллурию следует считать специфическим признаком нарушения обмена кальция на клеточном уровне, её наличие обычно сочетается с солевым диатезом [1,2].

Пусковым механизмом в повреждении тубулоинтерстиция является кристаллизация оксалата кальция в канальцах в связи с его местной токсичностью и плохой растворимостью [18]. Поврежденные клетки почечного эпителия активно связываются с кристаллами, индуцируя процессы регенерации и репарации. Пролиферирующие клетки уротелия экспрессируют на своей поверхности «кристалл-связывающие молекулы», которые выполняют функцию стимуляторов адгезии кристаллов к поверхности эпителиоцитов [20].

Существует два этиопатогенетических варианта гипероксалурии – первичная и вторичная. Первичная гипероксалурия – это наследственное заболевание, включающее три редких вида генетически об-

условленных нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются повышенной экскрецией оксалатов, рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации с развитием хронической почечной недостаточности [2]. Оксалатно-кальциевые кристаллы откладываются во всех тканях организма, что приводит к оксалозу в возрасте 10-30 лет. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако известны случаи доминантного наследования. Эти формы диагностируют с помощью биохимических методов, их клинические проявления идентичны.

В педиатрической практике чаще встречается вторичная, или спонтанная гипероксалурия, которая может быть транзиторной (при однообразном питании, на фоне ОРВИ, интеркуррентных заболеваний) или постоянной. Выделяют несколько механизмов ее развития. Алиментарная гипероксалурия связана с избыточным потреблением продуктов, содержащих щавелевую и аскорбиновую кислоты [14].

К факторам риска вторичных гипероксалурий относят наследственную предрасположенность, которая наблюдается в 70% случаев у детей с гипероксалурией. Это проявляется не только патологией обмена оксалатов, но и склонностью к нестабильности цитомембран [14]. В генезе мембранодестабилизирующих процессов важная роль принадлежит процессам интенсификации перекисного окисления липидов, активации эндогенных фосфолипаз и окислительного метаболизма гранулоцитов. При разрушении кислых фосфолипидов клеточных мембран образуются предшественники оксалатов.

Стадийность развития оксалатной нефропатии при прогрессировании поражения почек в возрастном аспекте: от оксалатного диатеза в раннем возрасте до развития хронического тубулоинтерстициального нефрита и мочекаменной болезни у взрослых показана в работах М.С. Игнатовой и соавт. (2000, 2006), Н.В. Ворониной и соавт. (2000, 2009). Н.В. Воронина [5,6] подчеркивает, что в терапевтической практике эта патология, латентно протекающая в детском и подростковом возрасте, выявляется чаще у лиц трудоспособного возраста.

В последние годы оксалатные нефропатии рассматриваются как гетерогенная группа полигенно наследуемых и мультифакторно реализующихся нефропатий, связанных с нарушением обмена щавелевой кислоты. В основе патологии лежит мембранопатологический процесс, как правило, носящий семейный характер [5,6].

В последнее время обсуждается локальное образование оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего образуются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли [16].

Первые проявления гипероксалурии у детей возможны уже на первом году жизни. Наиболее часто гипероксалурия регистрируется в периоды интенсивного роста ребенка – 7-8 и 10-14 лет. В

большинстве случаев оксалатная кристаллурия обнаруживается случайно, иногда на фоне ОРВИ, интеркуррентных заболеваний.

Нередко родители замечают у ребёнка уменьшение объема мочи в течение суток, выпадение в осадок большого количества солей. При опросе у детей выявляются рецидивирующие боли в животе. Иногда развивается воспаление гениталий за счет постоянного раздражения кожи и слизистой, при мочеиспускании может возникать чувство жжения или другие дизурические расстройства. На фоне кристаллурии нередко формируется инфекция мочевой системы. При визуальной оценке мочи отмечается ее насыщенный характер, возможно спонтанное образование осадка. Гиперстенурия (относительная плотность мочи выше 1030) при отсутствии глюкозурии должна настораживать в отношении гипероксалурии. В дальнейшем на фоне кристаллурий появляются незначительная микрогематурия и/или протеинурия, абактериальная лейкоцитурия, что свидетельствует о повреждении почек и обозначается как «дисметаболическая нефропатия» [4].

Биохимическое исследование суточной мочи (транспорт солей) позволяет уточнить наличие гипероксалурии и гиперкальциурии. Нормальный уровень оксалатов составляет менее 0,57 мг/кг/сут, кальция – менее 4 мг/кг/сут. Для диагностики гипероксалурии и гиперкальциурии можно также пользоваться определением такого показателя в разовой порции мочи как отношение кальция к креатинину и отношение оксалатов к креатинину [4].

У детей с гипероксалурией в нефрологических стационарах проводится анализ на антикристаллообразующую способность мочи к оксалату кальция, которая снижена. Тест на перекиси в моче позволяет оценить активность процессов перекисного окисления липидов цитомембран. При ультразвуковом исследовании почек у части детей обнаруживают эхопозитивные включения в лоханке и чашечках.

Для профилактики ДНОКК и кальциевого нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение детей из семей, в которых имеется наследственная предрасположенность к мочекаменной болезни, с проведением регулярного профилактического лечения, включающего диетотерапию, питьевой режим, витаминотерапию (А, Е, В6) и другие виды лечения, прежде всего фитотерапию. Наблюдение в течение 5 лет за 130 детьми показало эффективность этой схемы реабилитации как в лечении и профилактике рецидивов пиелонефрита, так и в снижении выраженности у детей метаболических нарушений (Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М., Э.А. Юрьева, С.Л. Морозов).

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи в лечении дисметаболических нефропатий, совершенствование методов лечения, предупреждение тяжелых исходов заболевания, внедрение эффективных мероприятий по профилактике до настоящего времени остается одной из важнейших проблем современной детской нефрологии.

Многогранность патогенетических механизмов повреждения мочевыделительной системы, тя-

жесть вызываемых метаболическими нарушениями последствий, таких как мочекаменная болезнь, пиелонефрит и т.д. заставляют ученых искать новые современные технологии лечения и профилактики этих заболеваний.

Таким образом, изучение факторов риска и основных этиопато-генетических механизмов формирования дисметаболической нефропатии у детей имеет особое значение в связи с их высокой распространенностью и серьезным прогнозом.

#### Литература

1. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г. Оксалатная кристаллурия у детей // *Международ. журн. прикладных и фундамент. исследований.* – 2012. – №5. – С. 25-27.
2. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушение обмена щавелевой кислоты у детей // *Соврем. пробл. науки и образования: Электронный науч. журн.* – 2015. – №3.
3. Багдасарова И.В., Стоева Т.В., Желтовская Н.И. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей // *Перинатол. и педиатр.* – 2009. – №3 (39). – С. 71-73.
4. Борисова Т.П. Гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия: механизмы развития и возможности коррекции // *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2016. – Т. 9, №3. – С. 51-57
5. Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н., Езерский Д.В. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии // *Дальневосточный мед. журн.* – 2013. – №3. – С. 15-20.
6. Воронина Н.В., Слущкая Н.П., Маркина О.И. и др. Особенности лечения остеоартроза коленных суставов у больных оксалатной нефропатией // *Тер. арх.* – 2015. – №4. – С. 62-68.
7. Длин В.В., Игнатова М.С., Морозов С.Л. и др. Дисметаболические нефропатии у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2012. – №5 (57). – С. 36-44.
8. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – Т. 42. – С. 8-26.
9. Жигунова А.К. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии // *Сімейна медицина.* – 2014. – №7-8. – С. 183-184.
10. Игнатова М.С. Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2009. – №5. – С. 6-13.
11. Куприенко Н.Б., Светлова З., Смирнова Н.Н. Метаболические основы профилактики инфекции мочевой системы у детей // *Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* – 2017. – Т. 24, №1. – С. 22-27.
12. Пушкарева Е.Ю. Клинико-патогенетические

механизмы формирования дисметаболической нефропатии у детей в зависимости от возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 23 с.

13. Свинтицкая В.И. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.

14. Смирнова И.С., Игнатова О.А. Факторы риска развития вторичной оксалурии у детей. Обзор литературы // *Экология человека.* – 2009. – №11. – С. 57-62.

15. Сукало А.В., Пискун Т.А. Дисметаболические нефропатии у детей // *Здравоохранение.* – 2012. – №8. – С. 35–41.

16. Kawasaki Y., Ryo M., Ohara Sh. et al. Serum IgA/C3 and glomerular C3 staining predict severity of IgA nephropathy // *Pediatr. Intern.* – 2018. – Vol. 60, №2. – P. 162-167.

17. Massey L.K., Liebman M., Kynast-Gales S.A. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, №7. – P. 1673-1677.

18. Rivera M. Risk of Chronic Kidney Disease in Brushite Stone Formers Compared With Idiopathic Calcium Oxalate Stone Formers // *Endourol. Stones.* – 2016.

19. Turk C., Knoll T., Petrik A. et al. Guidelines on Urolithiasis. – European Association of Urology, 2013. – 100 p.

20. Verkoelen C.F. Crystal retention in renal stone disease: a crucial role for the glycosaminoglycan hyaluronan? // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, №6. – P. 1673-1687.

#### ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Халматова Б.Т., Таджиева З.Б.

*В последние годы увеличивается частота заболеваний почек у детей, в том числе дисметаболической нефропатии, что связано, с одной стороны, с ухудшением экологической ситуации, а с другой, – с улучшением качества диагностики. В связи с этим проблема ранней диагностики, назначения адекватной диет- и медикаментозной терапии приобретает особую актуальность. В статье рассматриваются некоторые аспекты этиологии, патогенеза, критерии диагностики дисметаболических нефропатий у детей. Уделено внимание клиническим проявлениям этой патологии и основным принципам лечения и профилактики.*

**Ключевые слова:** дети, дисметаболическая нефропатия, кристаллурия, оксалатурия.