

Обменные нефропатии у детей: причины развития, клиничко-лабораторные проявления

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, М.В. Кудин, Н.Н. Новикова, Е.С. Воздвиженская, М.Н. Харабадзе, Д.Л. Князева

ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Metabolic nephropathies in children: Causes, clinical and laboratory manifestations

E.A. Yuryeva, V.V. Dlin, M.V. Kudin, N.N. Novikova, E.S. Vozdvizhenskaya, M.N. Kharabadze, D.L. Knyazeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Research Center, Kurchatov Institute, Moscow

Дисметаболическая нефропатия в регионах, загрязненных промышленными или сельскохозяйственными токсикантами, выявляется у каждого второго—третьего ребенка, и эта частота увеличивается с возрастом. Экзогенная интоксикация — не единственная причина развития дисметаболической нефропатии, не меньшее значение имеют эндогенные токсиканты: продукты окислительного стресса, переизбыток обычных метаболитов или появление необычных продуктов нарушенных обменных процессов. Установлено, что токсиканты способны изменять конформацию белковых молекул с появлением дополнительных лигандных локусов, обеспечивающих агрессивный захват микроэлементов, которые закрепляют изменения белковых молекул, делая их антигенно чуждыми для организма. Низкомолекулярные белки с измененной структурой, проникающие через базальную мембрану почек, не распознаются реабсорбционными системами проксимальных канальцев и экскретируются с мочой, обуславливая появление наиболее устойчивого и нарастающего с возрастом признака дисметаболической нефропатии — микропротеинурии и микроэлементурии.

Ключевые слова: дети, дисметаболическая нефропатия, эндогенная и экзогенная интоксикация, микроэлементы.

In the regions polluted with industrial or agricultural toxicants, dysmetabolic nephropathy is detected in every 2 or 3 children and this rate increases with age. Exogenous intoxication is not the only cause of dysmetabolic nephropathy; of no less importance are endogenous toxicants, such as oxidative stress products, excess of usual metabolites or emergence of unusual products of abnormal metabolism. The toxicants are ascertained to be able to change the conformation of protein molecules to give rise to additional ligand loci ensuring the aggressive uptake of trace elements that fix changes in protein molecules, making them antigenically alien to the body. Low molecular weight proteins with their changed structure, which penetrate through the basement membrane, are unrecognized by the reabsorption systems of proximal tubules and excreted with urine, determining the appearance of the most steady and age-increasing sign of dysmetabolic nephropathy — microproteinuria or trace elementuria.

Key words: children, dysmetabolic nephropathy, endogenous and exogenous intoxication, trace elements.

Частота заболеваний органов мочевой системы, а именно обменных, дисметаболических нефропатий, в регионах, загрязненных различными токсикантами — пестицидами, тяжелыми металлами, промышленными отходами, значительно превышает среднепопуляционную. Кроме того, дисметаболические нефропатии зачастую выявляются при наследственных нарушениях обмена веществ и хронических заболеваниях с признаками эндогенной интоксикации. Отмечено постепенное прогрессирование таких заболеваний с возрастом [1–8]. Известно много вариантов эндогенной интоксикации: перекисное окисление липидов, эндокринные нарушения, электролитные обменные расстройства, генетические заболевания, хронические инфекции.

Цель сообщения: обоснование гипотезы о том, что причиной симптомов, характерных для дисметаболических нефропатий, является токсическое повреждение (модификация) различных молекул с нарушением их структуры и функций. Гипотеза основана на обнаруженном явлении модификации белковых молекул под действием токсикантов с изменением их лигандных, а также антигенных свойств [7]. Прежде чем представлять данные об изменении белковых

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:28–34

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. н. сотр. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст. н. сотр. той же лаборатории Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. директора по науке того же института

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных болезней с поражением центральной нервной системы у детей того же института

Князева Дина Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики того же института.

125412 Москва, ул.Талдомская, д.2

Кудин Михаил Викентьевич — д.м.н., зав. инфекционным отделением №1 Коломенской центральной районной больницы

Адрес: 140402 Моск. обл., Коломна, ул. Фурманова, д.1

Новикова Наталья Николаевна — д.физ.-мат.н., рук. лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Адрес: 123098 Москва, ул. Акл. Курчатова, д.1

молекул при интоксикации и обусловленную этим повышенную элиминацию их с мочой (микропротеинурия), считаем целесообразным рассмотреть происхождение и других симптомов дисметаболических нефропатий.

Все критерии диагностики дисметаболических нефропатий можно разделить на три группы: 1) комплекс показателей, характерных для обменных нарушений: оксалатная кристаллурия, липидурия, гидроксипероксидурия, кальций-фосфатурия, уратурия, снижение антиоксидантной защиты, повышение экскреции средних молекул (интоксикация) и др.; 2) нередко возникающие признаки функциональных расстройств – никтурия, снижение ацидогенетической и концентрационной функции, нарушение циркадной периодичности функций почек, снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев; 3) мочевого синдром: микропротеинурия, микрогематурия и лейкоцитурия.

Этиологические факторы развития дисметаболических нефропатий. 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 [1, 9], а также в климатически неблагоприятные сезоны года при адаптации. Такие варианты дисметаболических нефропатий носят название эконефропатии [1, 6, 10, 11]. У детей с наследственными заболеваниями, протекающими, в частности, с синдромом гипоксии, также выявляются признаки дисметаболических нефропатий и снижения функций митохондрий [1, 2, 5].

Для эконефропатии характерна повышенная экскреция микроальбуминов, миоглобина, α - и β -микроглобулинов с нарушением циркадного ритма экскреции. У детей с дисметаболическими нефропатиями в регионе, загрязненном тяжелыми металлами или пестицидами (хлорорганическими, фосфорорганическими, медьсодержащими), установлена высокая частота персистирующей микропротеинурии (до 500 мг/сут) и ферментурии (щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа). Определен процент наследственных (42%) и средовых факторов (58%) в риске развития нефропатии [2]. При оксалатно-кальциевой кристаллурии и оксалатной нефропатии установлена частота микроальбуминурии (0,33), повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, β -глюкуронидазы [12].

Анализ характера нефропатий в регионах с различными неблагоприятными факторами окружающей среды показал, что при постоянном контакте с пестицидами в сельскохозяйственном регионе повышена частота случаев микроальбуминурии, микрогематурии, оксалурии, мочекаменной болезни (всего 177 на 1000 обследованных детей). Выявлены

признаки снижения энергозависимых реабсорбционных функций проксимальных канальцев почек, активация процессов перекисидации. В экспериментах на крысах с интоксикацией пестицидами отмечено нарушение структуры митохондрий, дистрофия канальцевого эпителия, признаки тубулоинтерстициального нефрита. В промышленных районах, загрязненных солями тяжелых металлов, также отмечалось повышение частоты микроальбуминурии, микрогематурии, оксалурии (187 на 1000 по сравнению с 66 на 1000 в чистом регионе) [2].

Изменение функции проксимальных канальцев почек связывалось со снижением функции митохондрий. В отдельных случаях выявлялось нарушение ацидогенетической и концентрационной функций [2–4], возможно также в результате дисфункций митохондрий.

Экзогенная интоксикация тяжелыми металлами выявлялась у детей в краткосрочной культуре лейкоцитов в присутствии солей кадмия и хрома (реакция лейкоцитолитиза). Риск развития патологии почек был увеличен в 4 раза при повышенной чувствительности (гибели) лейкоцитов к солям хрома и в 5 раз при повышенной чувствительности к солям кадмия, особенно в сочетании с повышенной чувствительностью лейкоцитов к перекиси водорода (реакция Фентона) [3]. Повышенная чувствительность лейкоцитов к солям кадмия и хрома коррелировала с выраженностью гематурии, оксалурии, липидурии, а кадмия – еще и с микроальбуминурией. В моче у детей с дисметаболическими нефропатиями было повышено количество не только указанных элементов, но и железа и цинка, в то время как в группе сравнения только у некоторых отмечалось незначительное повышение экскреции железа и цинка. Более высокий уровень экскреции микроэлементов с мочой отмечался у детей с более выраженными изменениями в почках [3, 4]. При дисметаболических нефропатиях значительно чаще, чем в группе сравнения ($q=0,78$ и $q=0,18$ соответственно), выявлялась наследственная предрасположенность к нефропатиям.

У детей, проживающих в загрязненном тяжелыми металлами регионе (цементное производство), отмечалось накопление их в организме и влияние на функции почек [4, 9]. Основная масса тяжелых металлов, попадающих в организм (вдыхание, пища, питье), выводится более чем на 90% через кишечник с калом [13]. Остальная часть металлов абсорбируется в кровь и выводится через почки, а также в небольших количествах через волосы, ногти.

Частота заболеваний органов мочевой системы в регионе с цементной промышленностью (291,6 на 1000 детского населения) превышала почти в 2 раза уровень заболеваемости в рядом расположенном, условно чистом регионе (174,6 на 1000), причем в этом «чистом» регионе частота дисметаболических нефропатий превышала в 2–3 раза показатель

на территории, расположенной вдали от цементного производства. По сравнению с другими районами, загрязненными тяжелыми металлами, частота заболеваний органов мочевой системы в регионе с цементной промышленностью была в 2 раза выше, что доказывает роль самого цемента как фактора риска [9, 14]. В сельскохозяйственных районах заболевания мочевой системы также встречаются чаще, чем в «чистых» регионах, преобладают признаки перекисных и мембранодеструктивных процессов, повышена частота наследственной предрасположенности к болезням почек в семьях больных детей. У случайно погибших детей из промышленного региона без признаков болезни почек выявлялось диффузное повреждение митохондрий клеток почечной ткани [2, 15, 16].

С помощью исследования уропротеинограммы показано увеличение содержания разных фракций белков в утренней моче у детей с дисметаболическими нефропатиями, проживающих в регионе с цементной промышленностью, по сравнению со здоровыми детьми из «чистого» региона [2, 15, 16]. У этих детей наблюдалось нарушение циркадной периодичности экскреции всех классов белков: низкомолекулярных, альбумина и высокомолекулярных, что свидетельствует не только о нарушении реабсорбции белков в проксимальных канальцах почек (в норме — максимальной в утренние часы), но и о повышении гломерулярной проницаемости [9, 11, 14, 16]. Проследивается накопление заболеваний мочевой системы в зависимости от длительности проживания детей в районе цементного производства. Установлено, что в загрязненном регионе выделение с мочой α_1 - и β_2 -микроглобулинов в утренние часы у детей с нефропатиями в 2 раза выше, чем у клинически здоровых, при общем увеличении их в моче в 1,5 раза по сравнению с детьми, проживающими в чистых районах. В загрязненном регионе у 80% детей, никогда не имевших изменений в анализах мочи, была выявлена микропротеинурия. Эти данные расценены как свидетельство постепенного формирования эконефропатии, которая проявляется позже, на стадии выраженных изменений [1, 6, 9, 14]. В загрязненном регионе установлено также 30% нарастание частоты дисметаболических нефропатий с возрастом: у детей старше 7 лет по сравнению с детьми дошкольного возраста.

При исследовании активности ферментов мочи у детей с дисметаболическими нефропатиями в регионе с цементной промышленностью обнаружено значительное превышение активности гамма-глутамилтрансферазы (в 2 раза), лактатдегидрогеназы (в 2,3 раза), щелочной фосфатазы, т. е. ферментов, наибольшая активность которых обнаруживается в эпителии проксимальных канальцев [9, 16]. Отмечено также, что с возрастом нарастает количество микропротеинов в моче [9].

Одним из признаков, позволяющих выявлять дисметаболическую нефропатию у детей, явилась

более или менее постоянная **кристаллурия**, которая характеризовалась следующим образом: 1) наличие «кристаллоидов» в повышенных количествах — оксалурия, фосфатурия, кальциурия, уратурия, аммоний-магний-фосфатурия, которые не всегда выпадают в осадок; 2) наличие кристаллов оксалата кальция, фосфата кальция, аммоний-магний фосфата (трипельфосфаты), уратных кристаллов; 3) наличие промоторов (усилителей) кристаллообразования (фибриноген и др.); 4) снижение ингибиторов кристаллообразования (неорганический пирофосфат, цитрат, глутамат и другие органические кислоты); 5) значение pH мочи: трипельфосфаты выпадают в осадок в щелочной, а фосфаты кальция, цистин, ураты — в кислой среде [3].

Однако наиболее часто встречающимся показателем, позволяющим выявлять дисметаболическую нефропатию у детей, является более или менее постоянная **оксалатно-кальциевая кристаллурия** [12]. У таких детей отмечаются признаки эндогенной интоксикации и транзиторные изменения мочевого синдрома: микропротеинурия (микроальбумин), ферментурия (фосфолипазы А и С, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, бета-глюкуронидаза), а также микрогематурия. Крупные агрегированные кристаллы оксалатов появляются в моче даже при нормальной экскреции оксалатов, что связывается со снижением антикристаллообразующей способности мочи, нормальное состояние которой зависит в основном от продуктов биоэнергетических процессов в митохондриях (неорганических пирофосфатов, цитратов и др.) [3, 5, 12, 15]. В проведенной ранее работе с меткой ^{14}C нами было показано, что оксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия могут быть следствием окислительной деструкции таких фосфолипидов клеточных мембран, как фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин с повышением активности фосфолипаз А и С, с высвобождением предшественников щавелевой кислоты — этаноламина и серина. Кроме того, свободные формы кислорода активно нарушают структурно-функциональное состояние митохондрий, сопровождающееся снижением образования макроэргов и выходом из митохондрий депонированных кальция и фосфатов, что обуславливает повышенный риск образования как растворимых оксалатов кальция и фосфатов кальция, так и кристаллов этих солей в моче [15]. Помимо окислительного пути повышения биосинтеза щавелевой кислоты, при дисметаболических нефропатиях имеют место и другие факторы риска оксалатно-кальциевой кристаллурии: снижение активности ферментов реутилизации гликоксилата (V_6 -зависимой L-кетоглутарат-глиоксилат-карболигазы и одного из изоэнзимов лактатдегидрогеназы — D-глицератдегидрогеназы) в результате ингибирования их активности эндогенными токсикантами и недостатка витамина V_6 [15].

Оксалатно-кальциевая кристаллурия, как правило, выявляется в виде монокристаллурии, но может встречаться смешанная кристаллурия с наличием кристаллов оксалата кальция, фосфата кальция, а иногда и с уратными кристаллами. **Фосфаты кальция** — второй по частоте вид кристаллов, встречающийся при дисметаболических нефропатиях. Появление фосфатов кальция главным образом зависит от структурно-функционального повреждения митохондрий и от выхода фосфатов кальция (гидроксиапатитов) из митохондриальных «кальциевых емкостей» [11], а также от снижения биоэнергетических функций митохондрий в связи с нарушением синтеза неорганических пирофосфатов — основных ингибиторов кристаллизации фосфатов кальция [3].

Фактором риска повышенного образования **мочевой кислоты** и ее кристаллизации служит значительное повышение активности перекисных процессов [10]. Наиболее характерно появление такого риска в условиях «теплого шока» (территории Узбекистана, Дагестана и др.), когда в моче 80–90% детей обнаруживаются кристаллы мочевой кислоты, в том числе крупные и агрегированные. Нарушение способности почек метаболизировать **паратгормон** и задержка его в циркулирующем русле приводят к повышению рН мочи (щелочная реакция), в которой выпадают в осадок такие кристаллы, как аммоний-магний-фосфаты. Эти кристаллы обнаруживаются в большинстве случаев при мочекаменной болезни, которая считается одним из проявлений дисметаболической нефропатии [3, 9, 15–18, 20, 21].

Таким образом, фосфатная монокристаллурия (в кислой среде) встречается реже, чем оксалатно-кальциевая кристаллурия, и характерна для повреждения митохондрий, а также для гиперпаратиреоза. При тяжелых случаях гиперпаратиреоза в моче в большом количестве встречаются крупные агрегированные кристаллы аммоний-магний-фосфатов. Уратная кристаллурия при дисметаболических нефропатиях также реже встречается у детей в средней полосе России. При выраженной уратурии отмечают снижение активности ферментов синтеза пуриновых нуклеотидов и повышение активности ксантиноксидазы, катализирующей образование мочевой кислоты, помимо участия в перекисных процессах [3, 10].

Микрогематурия. Помимо кристаллурии, характерным признаком дисметаболических нефропатий является транзиторная эритроцитурия. Гематурический синдром обусловлен многообразными причинами, наиболее частыми из которых являются гематурическая форма гломерулонефрита, дисметаболическая нефропатия, интерстициальный нефрит. По свидетельству ряда авторов [6, 7, 18–21], эритроцитурия различается по уровню поражения нефрона — гломерулярная и «негломерулярная». Практически при всех наследственных заболеваниях почек и гломерулонефритах микрогематурия имеет

гломерулярное происхождение; при этом наблюдается типичная картина дисморфизма эритроцитов в моче из-за трудности их проникновения через тонкую гломерулярную базальную мембрану. В отличие от гломерулярной микрогематурии, при дисметаболических нефропатиях и интерстициальном нефрите нехарактерно изменение их формы эритроцитов в моче. В связи с трудностями определения происхождения эритроцитурии для его уточнения рекомендуется также определять количество и качество микропротеинов мочи, характер которых дает возможность установить локализацию патологии.

Все дети с «негломерулярной» гематурией имеют признаки эндогенной интоксикации, неблагоприятное течение ante- и интранатального периодов, наследственную предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы, а также нередко — анатомические аномалии почек и мочевых путей [8, 18]. «Негломерулярная» гематурия при дисметаболических нефропатиях бывает, как правило, транзиторной, не превышает 10–20 эритроцитов в поле зрения, в большинстве случаев сочетается с микропротеинурией и чаще всего выявляется случайно у детей в возрасте до 5–6 лет из-за латентного течения нефропатии. С возрастом при сохранении этиологического фактора микрогематурия становится более постоянной, но обычно не увеличивается количественно. Исследование функции почек показало, что у более чем 1/3 детей с негломерулярной гематурией при дисметаболической нефропатии имеют место сохраненные функции почек, у остальных выявляются парциальные нарушения I-й степени [8, 16]. Кроме того, для этой группы детей характерна экскреция с мочой не только микроальбуминов (66 кДа, до 300 мг/л), но и ретинолсвязывающего белка (21 кДа, до 22 мкг/ммоль креатинина), который в норме полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек [8, 18].

Лейкоцитурия практически не характерна для дисметаболических нефропатий и присоединяется в основном при инфицировании органов мочевой системы.

Микропротеинурия. Многочисленные исследования частоты и патогенеза дисметаболических нефропатий и интерстициального нефрита, независимо от причин их обуславливающих, позволили установить, что микропротеинурия (до 300 мг/сут) является одним из постоянных признаков патологии [1, 5, 7–9, 16]. Качественный состав белков исследуется с помощью электрофореза на полиакриламидном геле. Исследование белков-ферментов мочи в настоящее время более доступно на биохимических анализаторах кинетическим методом анализа скорости реакции с субстратом. Селективность и неселективность белков мочи служат указанием на происхождение протеинурии (канальцевая или гломерулярная). Поражение клубочков диагностируется, если в белках мочи

преобладают альбумины (66 кДа) и более высокомолекулярные протеины (более 70 кДа), а также такие ферменты, как лейцинаминопептидаза, холинэстераза. Канальцевый тип нарушений характеризуется наличием в моче кроме альбумина низкомолекулярных белков — α_1 - и β_2 -микроглобулинов (31 и 12 кДа соответственно), ретинолсвязывающего белка (21 кДа), миоглобина (31 кДа), а также повышенной активностью ряда мембранных и лизосомальных ферментов канальцевого эпителия — щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, бета-галактозидазы. Для поражения дистальных канальцев характерно повышение экскреции белка Тамма—Хорсфалла (92 кДа). Степень и характер протеинурии достоверно различаются у детей с гломерулярной и «негломерулярной» патологией. Микроальбуминурия отражает как проксимальную тубулярную дисфункцию (снижение реабсорбции), так и повышение гломерулярной проницаемости [6].

Таким образом, нельзя недооценивать не только снижение реабсорбции низкомолекулярных белков и альбуминов в проксимальных канальцах, но и повышенную проницаемость низкомолекулярных белков через гломерулярный фильтр.

В регионах, загрязненных солями тяжелых металлов, с повышением частоты нефропатий было отмечено наличие значительного количества детей с «доклиническими стадиями» нефропатии. Такая стадия характеризовалась нарушением реабсорбции низкомолекулярных белков в моче и изменением циркадного ритма экскреции фосфатов, микроальбумина, миоглобина, в норме максимально реабсорбируемых из первичной мочи в проксимальных канальцах почек. При клинически выраженной нефропатии к таким признакам присоединяется нарушение циркадного ритма функций почек, рН мочи, экскреции воды со сдвигом акрофазы (наиболее выраженные изменения), гипостенурия, а также отмечается полиурия, никтурия, снижение аммониацидогенеза. В норме в утренние часы выделяется минимальное количество низкомолекулярных белков и альбумина в связи с высокой энергозависимой активностью проксимальных канальцев [9]. У детей с постоянным присутствием в моче тяжелых металлов значительно нарушается это свойство проксимальных канальцев: не только увеличивается экскреция низкомолекулярных белков, но и нарушается циркадный ритм их выделения. Так, в утренние часы значительно увеличивается экскреция микроальбумина, α_1 - и β_2 -микроглобулинов и особенно миоглобина [9, 14].

Показатели суточной мочи были также исследованы у большой группы детей (более 400) с различными генетически обусловленными заболеваниями: кардиопатиями, синдромами Марфана и Элерса—Данло, несовершенным остеогенезом, тубулопатиями и др. У всех этих детей имела место хроническая эндогенная интоксикация разной степени выраженности. Отмечалось снижение переносимости физических

нагрузок, бледность кожных покровов, анемия, увеличение содержания мочевой кислоты в крови и/или в моче, снижение антиоксидантной защиты, повышение экскреции средних молекул [22, 23].

У детей с кардиомиопатиями, синдромами Марфана и Элерса—Данло почти постоянно сохранялись признаки хронического гипоксического синдрома (снижение pO_2 в крови, повышенная экскреция гидроперекисей липидов и H_2O_2 , снижение антиоксидантной защиты) [5, 7, 23, 24]. В данных группах детей одним из нередких осложнений является нефропатия, характеризующаяся микропротеинурией, микрогематурией и нарушением отдельных функций почек. Однако в большинстве случаев не было отмечено экскреции клеточных элементов в осадке суточной мочи, но была установлена значительная частота повышения экскреции белка (до 200 мг/сутки, $q=0,6$) и активности отдельных ферментов ($q=0,7$). Исследование фракционного состава выделенных белков позволило установить повышение содержания не только альбуминов (у 50% детей), но и преальбуминов (менее 60 кДа — у 30%) и постальбуминов (более 70 кДа — у 27%). У детей с синдромом Элерса—Данло в выделенных белках обнаружено значительное повышение активности альфа-амилазы — фермента углеводного обмена. Установлено также повышение экскреции с мочой таких эссенциальных микроэлементов, как железо и цинк ($q=0,7$), которые обнаруживались исключительно в выделенных белках, что объясняется прочной связью их с белками [7, 23].

Ранее было установлено в эксперименте и подтверждено на большом экспериментальном и клиническом материале, что под действием эндогенных или экзогенных токсикантов различные белки приобретают способность захватывать и прочно удерживать микроэлементы, что объясняется раскрытием в белках дополнительных лигандных локусов в результате изменения конформации молекул, которую «закрепляют» микроэлементы, меняя антигенные свойства белков. Модифицированные молекулы с микроэлементами приобретают заряд, что увеличивает возможность их элиминации. Такие молекулы белков являются фактором высокого риска воспалительных процессов в тканях почек, сосудах [7, 22–27]. Показано, что эссенциальные микроэлементы (с константой устойчивости 10–14 при рН 7,0) агрессивно включаются в белковые молекулы, структура которых видоизменяется под действием токсикантов. Белки с включенными микроэлементами становятся антигенно чужеродными и по возможности удаляются из организма или откладываются в тканях, обуславливая асептический воспалительный процесс (в частности дисметаболические нефропатии и интерстициальный нефрит) либо атеросклеротические изменения в сосудах [6, 7]. Белки с микроэлементами, выделенные из мочи детей с нефропатиями, способны вызывать выраженное асептическое воспаление на коже предплечий при ска-

рификационной пробе наподобие реакции Пирке [27]. Белки мочи с повышенным содержанием микроэлементов не только являются чужеродными антигенами, но и очевидно становятся чужеродными для систем реабсорбции белков в проксимальных канальцах, чем можно объяснить бессимптомную до поры до времени микропротеинурию у детей, подвергающихся действию эндогенных и/или экзогенных токсикантов.

В результате обследования двух групп детей с синдромом Элерса–Данло в разные сезоны года обнаружено большее изменение показателей осенью, чем весной: в моче отмечается преобладание гамма-глутамилтрансферазы и альфа-амилазы, помимо альбумина и преальбумина. У детей с более высокой экскрецией белка ($182,0 \pm 7,0$ и $68,0 \pm 4,0$ мг/сут соответственно) отмечается и более высокое содержание микроэлементов: железа ($68,0 \pm 6,0$ и $40,0 \pm 3,5$ мкг/сут соответственно) и цинка ($148,0 \pm 13,0$ и $70,0 \pm 7,0$ мкг/сут соответственно), что подтверждает полученные ранее результаты, свидетельствующие о повышении экскреции белков с микроэлементами у детей с симптомами эндогенной интоксикации [15, 23, 24]. Экскреция белковых молекул с микроэлементами в определенных пределах у здоровых детей является физиологической нормой, так как в процессе обмена веществ происходит частичное изменение белковых молекул под действием продуктов обменных процессов. Обращает на себя внимание, что весной среди белков преобладают фракции пре- и постальбуминов, а осенью альбуминов и постальбуминов, что свидетельствует о неспецифичности повреждения различных белков. Отмечено также, что девочки чаще, чем мальчики, относятся к группам с повышенной экскрецией белка и микроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Игнатова М.С., Длин В.В., Харина Е.А. и др. Первые шаги в детской эконефрологии. Рос вестн перинатол и педиатр 1994; 39: 1: 31–33. (Ignatova M.S., Dlin V.V., Harina E.A., Degtyareva E.M., Phytin A.F., Trukhina O.N. The first steps in children's econephrology. Ros vestn perinatol i pediatri 1994; 39: 1: 31–33.)
2. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. Рос вестн перинатол и педиатр 1996; 41: 1: 36–40 (Osmanov I.M. The role of heavy metals in the formation of diseases of the urinary system. Ros vestn perinatol i pediatri 1996; 41: 1: 36–40.)
3. Юрьева Э.А., Длин В.В. Справочник детского нефролога. М: Оверлей 2007; 250 (Yuryeva E.A., Dlin V.V. Handbook of Pediatric Nephrology. M: "Overlay" 2007; 250.)
4. Игнатова М.С., Османов И.М., Аксенова М.Е. и др. Экологически обусловленные заболевания почек у детей и использование для их лечения препаратов из морских водорослей. Рос вестн перинатол и педиатр 1996; 6: 48–53 (Ignatova M.S., Osmanov I.M., Aksenova M.E. et al. Environmentally caused kidney disease in children and the use of drugs to treat them from algae. Ros vestn perinatol i pediatri 1996; 6: 48–53.)
5. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика, 2011; 287. (Sukhorukov V.S. Essays about mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika, 2011; 287.)
6. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и др. Дисметаболические нефропатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 58: 5: 36–45. (Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. et al. Dismetabolic nephropathies in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 58: 5: 36–45.)
7. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. и др. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молекулярная медицина 2013; 3: 45–52. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. et al. Change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. Molekulyarnaya meditsina 2013; 3: 45–52.)
8. Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 3: 59: 82–90. (Ignatova M.S., Dlin V.V. Hereditary kidney disease occurring with hematuria. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 3: 59: 82–90.)
9. Османов И.М. Мочекаменная болезнь. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: Мед. Инфарм. Аген-

- ство, 2011; 439–456. (Osmanov I.M. Urolithiasis. Pediatric Nephrology. M.S.Ignatova (red.). Moscow: Med. Infarm. Agenstvo, 2011; 439–456.)
10. Юрьева Э.А., Яблонская М.И., Раба Г.П. и др. Патогенетические аспекты мочекишечного (пуринового) диатеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 58:4:40–46. (Yuryeva E.A., Yablonskaya M.I., Raba G.P. et al. Pathogenetic aspects acid (purine) diathesis in children. Ros vestn perinatol i pediater 2012; 58: 4: 40–46.)
 11. Albagova A., Dlin V., Yurieva E., Pertceva N. Myoglobinuria – asearlysignoftubularisfunction. XXXVI Congress of Europ. Renal Assoc., Europ. Dialis and Transpl.Assoc. Madrid, Spain, 1999; 131.
 12. Балтаев У.Б., Фокеева В.В., Реброва Т.Н. Распространенность и характер оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей при популяционных исследованиях. Вопр охраны матер и дет 1989; 9: 40–45. (Baltaev U.B., Fokeeva V.V., Rebrova T.N. The prevalence and nature of calcium oxalate crystalluria in children population issledovaniyah. Voпр okhrany mater i det 1989; 9: 40–45.)
 13. Файзуллина Р.А., Мальцев С.В. Особенности баланса тяжелых металлов у детей с хроническим гастроуденитом. Казанский медицинский журнал 2002; 83: 1: 56–58. (Faizullina R.A., Maltsev S.V. Features balance of heavy metals in children with chronic gastroduodenitis. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal 2002; 83: 1: 56–58.)
 14. Кудин М.В. Энзимурия как биомаркер воспаления при нефропатиях у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. Вопросы практической педиатрии 2012; 7: 1: 81–82. (Kudin M.V. Enzimuriya as a biomarker of inflammation in nephropathy in children living in ecologically unfavorable region. Voprosy prakticheskoy pediatrii 2012; 7: 1: 81–82.)
 15. Кудин М.В. Состояние здоровья детей и подростков в регионе с развитой цементной индустрией. Педиатрия 2012; 5: 150–160. (Kudin M.V. The health of children and adolescents in the region with the development of cement industry. Pediatriya 2012; 5: 150–160.)
 16. Юрьева Э.А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. М., 1979; 38. (Yuryeva E.A. Damage to the cell membrane in renal disease in children Avtoref. diss. ... dr. med. n. Moscow, 1979; 38.)
 17. Приходина Л.С., Игнатова М.С. Прогрессирование болезни почек у детей. Возможные пути ренопротекции. Детская нефрология. Под ред. М.С.Игнатовой. М.: Мед. Инфарм. Агенство, 2011; 515–529 (Prikhodina L.S., Ignatova M.S. The progression of kidney disease in children. Possible ways renoprotection. Pediatric Nephrology. M.S.Ignatova (red.). Moscow: Med. Infarm. Agenstvo, 2011; 515–529.)
 18. Костерин С.А. Транспорт кальция в гладких мышцах. К.: Наукова думка, 1990; 216. (Kosterin S.A. Transport of calcium in the smooth muscle. K.: Naukova Dumka, 1990; 216.)
 19. Приходина Л.С., Марьянчик Б.В., Длин В.В., Игнатова М.С. Оптимизация диагностики нефропатий с гематурией у детей с помощью компьютерной экспертной системы (КЭС) в оболочке ARROW. Нефрология и диализ 2000; 4: 314–315. (Prikhodina L.S., Maryanchik B.V. Dlin V.V., Ignatova M.S. Optimization of diagnostic nephropathy with hematuria in children using a computer expert system (IES) in the shell ARROW. Nefrologiya i dializ 2000; 4: 314–315.)
 20. Приходина Л.С., Малашина О.А. Современные представления о гематурии у детей. Нефрология и Диализ 2000; 3: 139–145. (Prikhodina L.S., Malashina O.A. Modern conceptions of hematuria in children. Nefrologiya i dializ 2000; 3: 139–145.)
 21. Приходина Л.С., Длин В.В., Игнатова М.С. Гломерулонефрит первичный. Детская нефрология. Под ред. М.С.Игнатовой. М.: Мед. Инфарм. Агенство, 2011; 263–297 (Prikhodina L.S., Dlin V.V., Ignatova M.S. Primary glomerulonephritis. Pediatric Nephrology. M.S.Ignatova (red.). Moscow: Med. Infarm. Agenstvo, 2011; 263–297.)
 22. Новикова Н.Н., Ковальчук М.В., Степина Н.Д. и др. Спектрально-селективные рентгеновские методы для структурной диагностики упорядоченных биоорганических наносистем на поверхности жидкости. Синхротронные и нейтронные исследования 2011; 9: 6–11. (Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Stepina N.D. et al. X-ray spectral-selective methods for structural diagnostics ordered bioorganic nanosystems on the surface of the liquid. Sinkhrotronnye i nejtronnye issledovaniya 2011; 9: 6–11.)
 23. Novikova N., Kovalchuk M., Stepina N. et al. Distinct effect of xenobiotics on the metal-binding properties of protein molecules. J Synchrotron Rad 2015; 22: 1: 1001–1007.
 24. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С. и др. Гипоксический синдром у детей с кардиопатиями. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60: 2: 26–28. (Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaia E.S. et al. The hypoxic syndrome in children with cardiomyopathy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2015; 2: 26–28.)
 25. Новикова Н.Н., Ковальчук М.В., Юрьева Э.А. и др. Возможность рентгенофлуоресцентных измерений в условиях ПВО для исследования молекулярных механизмов нарушения микроэлементного баланса в организме. Кристаллография 2012; 57: 5: 727–734. (Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Yuryeva E.A. et al. The possibility of X-ray fluorescence measurements in air defense for the study of the molecular mechanisms of disorders of microelement balance in the body. Kristallografiya 2012; 57: 5: 727–734.)
 26. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 3: 6–16 (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Ros vestn perinatol i pediater 2014; 59: 3: 6–16.)
 27. Воздвиженская Е.С. Значение биологически активных азотсодержащих ацильных метаболитов фосфолипидов в реакциях асептического воспаления. Автореф. дисс. ... канд.биол.н. 1987; 24. (Vozdvizhenskaya E.S. The value of biologically active metabolites of acyl nitrogen-containing phospholipids in aseptical inflammation reactions. Avtoref. diss. ... kand.biол.n. 1987; 24.)

Поступила 02.02.16