

© Е.Г.Кузнецова, Р.Р.Шиляев, О.А.Громова, О.Ю.Фадеева, 2007
УДК 616.61-053.2-02]:577.170.49:612.118.24

Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шиляев, О.А. Громова, О.Ю. Фадеева

ТОКСИЧНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

E.G. Kuznetsova, R.R. Shilyaev, O.A. Gromova, O.Yu. Fadeeva

TOXIC MICROELEMENTS AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Кафедра детских болезней педиатрического факультета, кафедра фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: токсичные микроэлементы, почки, дети.

Key words: toxic microelements, kidneys, children.

Процессы ухудшения экологической обстановки и загрязнения окружающей среды привели к изменению природного спектра содержания микроэлементов (МЭ) в тканях и органах, причем если даже такие изменения не являются причиной заболеваний, они представляют тот фон, на котором развивается болезнь и который отягощает ее течение и снижает возможности терапии [1]. Загрязнение окружающей среды токсичными металлами в первую очередь сказывается на детях, так как их интенсивное накопление начинается уже в плаценте. Дети оказываются наиболее незащищенными к воздействию тяжелых металлов в связи с их приближенностью к среде обитания и недостаточной функциональной зрелостью органов защиты [2, 3].

Почки являются основным органом, экскретирующим токсины, поглощенные организмом. Известно, что токсичные металлы накапливаются преимущественно в клетках проксимальных канальцев, вызывая структурные и функциональные повреждения, в результате которых нарушаются процессы реабсорбции и секреции. Внутриклеточные механизмы токсичности элементов недостаточно изучены. Наиболее общими проявлениями их нефротоксичности являются оксидативный стресс, связанный с накоплением свободных радикалов, механизмы апоптоза и некроза [4].

Основными механизмами развития патологии почек при воздействии различных нефротоксинов являются прямое их воздействие на эндотелий клубочков, на мезангиальные клетки, тубулярный эпителий и на базальные мембраны, как гломерулярные, так и тубулярные. Возможно отложение тя-

желых металлов и других соединений в виде депозитов в мезангии клубочков. Уязвимость канальцев для нефротоксинов связана с их естественной нормальной функцией. Токсиканты и их метаболиты могут аккумулироваться в интерстициальной ткани, где в зависимости от их химических свойств они могут способствовать развитию воспалительного процесса через активацию медиаторов воспаления и аллергии. Химические агенты, абсорбированные при пиноцитозе, концентрируются в лизосомах, где подвергаются гидролитическому расщеплению, однако некоторые токсиканты ингибируют протеолитический процесс, что приводит к их аккумуляции и повреждению тубулярного эпителия. При этом возможно сочетание повреждения эпителия канальцев, особенно проксимальных, с гломерулярным повреждением, а при длительном воздействии – развитие тубулоинтерстициальной нефропатии. В результате воздействия нефротоксинов-гаптенов возможно развитие иммунологически индуцированной гломерулярной болезни. При этом токсические агенты входят в состав циркулирующих иммунных комплексов и откладываются на гломерулярной базальной мембране. Развивается мембранозный гломерулонефрит. Влияние ионов тяжелых металлов на клеточные регуляторные процессы многообразно, и не существует единого механизма взаимодействия их с клеткой. Спектр экологических воздействий на молекулярном, тканевом, клеточном и системном уровнях во многом зависит от концентрации и длительности экспозиции токсического вещества, комбинации его с другими факторами, предшествующего состояния здоровья ребенка и его иммунологической ре-

активности. Важное значение имеет генетически обусловленная чувствительность к влиянию тех или иных ксе-нобиотиков [5, 6].

Тяжелые металлы (кадмий, ртуть, свинец, хром и платина) являются главными факторами загрязнения окружающей среды, проявляют свою токсичность в очень малых дозах и имеют длительный период полувыведения [7]. Свинец вызывает повышенный интерес как приоритетный загрязнитель окружающей среды. Для всех регионов России свинец является основным токсичным элементом из группы тяжелых металлов. Порог токсичности равен 1 мг/сут. [8]. Основные источники свинца в окружающей среде связаны с производством. Максимальное загрязнение атмосферного воздуха свинцом характерно для районов вокруг свинцово-плавильных заводов и в непосредственной близости от дорог с интенсивным движением автотранспорта. Свинец содержится в плитах, которые используются при строительстве домов. Отмечено присутствие свинца в детских игрушках. Накопление свинца в организме человека начинается в антенатальный период (он легко проникает через плаценту) и продолжается в течение всей жизни. При свинцовой интоксикации поражаются в первую очередь органы кроветворения, нервная система и почки [8, 9, 10]. В экспериментах на крысах показано, что соединения свинца накапливаются в ядрах эпителиальных клеток проксимальных канальцев [1]. У людей, подвергавшихся воздействию свинца, в клетках почек выявляются интрануклеарные включения, содержащие этот элемент. Накопление свинца в митохондриях клеток канальцев нефронов приводит к тому, что они претерпевают как функциональные, так и ультраструктурные изменения [10]. Свинец преимущественно вызывает тубулярные и тубулоинтерстициальные изменения в почках, как острые, так и хронические. При острой свинцовой нефропатии преимущественно поражаются проксимальные канальцы и морфологически определяются ядерные включения (комплекс свинец-белок) и поврежденные митохондрии. Эти повреждения сопровождаются снижением канальцевой реабсорбции, что проявляется генерализованной аминоацидурией, глюкозурией и гиперфосфатурией. При хронической свинцовой нефропатии наблюдается медленное сморщивание почки вследствие склеротических изменений, интерстициального фиброза, атрофии почечных клубочков и гиалиновой дегенерации сосудов. Прогрессирование свинцовой нефропатии приводит к почечной недостаточности [5, 10]. В экспериментальных исследованиях показано, что некоторые соли свинца вызывают злокачествен-

ные опухоли почек у лабораторных животных [11]. Токсическое воздействие свинца усугубляет дефицит таких элементов, как кальций, фосфор, железо, цинк, медь, селен. Цинк является физиологическим антагонистом свинца, ослабляет его токсическое действие и снижает его концентрацию в тканях. Уменьшение токсического действия свинца цинком объясняется его способностью индуцировать синтез металлотионеина, который связывает избыток свинца и тем самым способствует детоксикации. Железо и медь также являются физиологическими антагонистами свинца. Свинец стимулирует выделение этих элементов с мочой, конкурируя при их реабсорбции в почках. При обследовании рабочих, имеющих длительный производственный контакт со свинцом, было выявлено поражение почек, связанное с нарушением структуры и функций проксимальных канальцев. Обнаружено повышение экскреции с мочой низкомолекулярного белка альфа₁-микроглобулина. Наличие структурных повреждений канальцев подтверждалось повышенной экскрецией с мочой лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и цитоплазматического фермента глутатион-S-трансферазы. Экскреция с мочой свинца, а также эссенциальных меди и цинка также была увеличена. Причем выраженность данных изменений зависела от продолжительности производственного контакта со свинцом [19].

Т.П. Макарова выявила повышение уровня свинца в сыворотке крови и в моче у детей с дизметаболической нефропатией (ДН), пиелонефритом (ПН) и тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН), проживающих в экологически неблагоприятных условиях, сопровождаемое увеличением почечного клиренса и экскретируемой фракции, и выделила так называемый перегрузочный тип нарушения гомеостаза свинца. Было выявлено депрессивное влияние свинца на показатели клеточного и гуморального иммунитета и показано, что для детей с ПН его токсическое воздействие является кофактором непродуктивного иммунного ответа [12–15]. А.И. Сафина также отметила накопление свинца в крови и его повышенное выведение с мочой у детей с хроническим ПН. Токсическое действие свинца на эпителий канальцев проявлялось увеличением уровня ферментов и продуктов перекисидации в моче, нарушением функций проксимальных, дистальных канальцев и петли Генле, а также усилением процессов дегенерации соединительной ткани [16, 17]. У детей повреждение проксимальных канальцев под действием свинца проявляется увеличением экскреции β₂-микроглобулина и ретинолсвязывающего белка. Кроме того, свинец при на-

коплении в организме снижает активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, которому принадлежит важная роль в регуляции свободнорадикальных процессов клеточного метаболизма [18].

В последние десятилетия значительно возросла концентрация кадмия в окружающей среде. Порог токсичности для кадмия равен 30 мкг/сут. Кадмий поступает в организм человека с водой, пищей, вдыхаемым воздухом. Кадмий, содержащийся в пищевых продуктах, обладает достаточно низкой биодоступностью. При хроническом воздействии кадмия даже в небольших дозах отмечается его кумуляция в почках (преимущественно в корковом слое), печени, слизистой кишечника, эритроцитах. С возрастом количество накопленного в организме кадмия увеличивается. Концентрация кадмия в крови и в моче у женщин при прочих равных условиях обычно выше, чем у мужчин. Ряд авторов объясняют это более высокой абсорбцией кадмия в желудочно-кишечном тракте, возможно связанной с наличием дефицита железа в организме. Таким образом, риск развития нефропатии, индуцированной кадмием, у женщин выше, чем у мужчин. У экс-курильщиков, которые прекратили курение более 5 лет назад, сохраняются более высокие концентрации кадмия в моче и в крови по сравнению с людьми, которые никогда не курили [20, 21]. Кадмий оказывает влияние на гомеостаз меди и цинка [22]. Из организма кадмий удаляется главным образом через почки. В норме с мочой ежедневно экскретируется менее 1-2 мг кадмия. После повышенного поступления кадмия в организм человека даже спустя несколько лет отмечается тубулярная дисфункция, глюкозурия, протеинурия. Кадмий преимущественно накапливается в корковом слое почки, что сопровождается повреждением проксимальных почечных канальцев и появлением протеинурии, аминоацидурии, глюкозурии, повышенной экскрецией калия и кальция, мочевой кислоты, энзимурии (кислая и щелочная фосфатазы, лактатдегидрогеназа, аминотрансфераза), канальцевого ацидоза. К ранним проявлениям кадмиевой нефропатии относят увеличение содержания кадмия в корковом слое почек, повышение экскреции кадмия с мочой, снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов, появление протеинурии, повышенной экскреции β_2 -микроглобулина и ретинолсвязывающего протеина. Выявлена корреляционная взаимосвязь между повышением в моче уровня альфа-1-микроглобулина и экскрецией кадмия с мочой [23]. Экскреция с мочой β_2 -микроглобулина и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы является чувствительным индикатором кадмиевой

нефропатии. Однако увеличение выделения с мочой кальция является более ранним проявлением поражения почек кадмием [24]. Поздними проявлениями считают почечный тубулярный ацидоз, протеинурию гломерулярного генеза, нефрокальциноз, интерстициальный фиброз. Морфологические изменения при кадмиевой нефропатии неспецифичны и заключаются на начальных стадиях процесса в дегенерации канальцевого эпителия. В дальнейшем отмечается прогрессирование процесса вплоть до развития тубулярной атрофии и необратимого интерстициального фиброза. Даже очень небольшие дозы кадмия могут вызывать изменения функции почек в общей популяции. Пороговой величиной, превышение которой сопровождается нарушением функции канальцев почек, следует считать уровень выделения кадмия с мочой 2 мкг/сут. Методом сканирующей электронной микроскопии выявлено повреждение клеток почек под действием кадмия в виде уменьшения цитоплазматического матрикса, в клетках появляются везикулы, повышается число электронно-плотных лизосом, при этом снижается их протеазная активность. Вероятно, ионы кадмия во фракции, не связанной с металлотионеином, препятствуют нормальному процессу лизосомального расщепления белков, в результате чего снижается реабсорбция и деградация низкомолекулярных белков ультрафильтрата мочи, появляется протеинурия по тубулярному типу. Кроме повреждения структур тубулярного эпителия, кадмий вытесняет цинк и медь из активных центров ферментов, участвующих в реабсорбции. Существует мнение, что кадмий влияет и на проницаемость клубочков, при этом протеинурия, развивающаяся при интоксикации кадмием, имеет не только тубулярный, но и гломерулярный генез, в моче появляются протеины с более высокой молекулярной массой [1, 5, 8, 10, 25–28]. Имеются сообщения, что цинк может защищать клетки почек от токсического воздействия кадмия [29, 30].

Содержание кадмия в крови достоверно выше у больных с ХПН, чем у здоровых. Так как кадмиевая нефропатия ассоциируется с высокой экскрецией кальция и фосфатов, это способствует деминерализации костей и появлению почечных камней [1, 31]. Остеопатии при избыточном поступлении кадмия считают вторичными, возникающими после поражения почек [10]. Хроническая экспозиция вызывает специфическое повреждение генов. Кадмий вызывает апоптоз различных клеток, особенно клеток мочеполовой системы. Доказана роль кадмия в развитии рака почек у курящих [32]. В «неизмененных» тканях почек, которые непосред-

ственно прилегают к опухолевой ткани, выявляется значительное увеличенное содержания свинца и кадмия. В самой опухолевой ткани содержание кадмия низкое, в то время как содержание свинца значительно повышено [33, 34].

Для заболеваний мочевой системы характерна высокая распространенность повышенных концентраций хрома (до 53%) [35]. Хрому принадлежит важная биологическая роль в живом организме, основными проявлениями которой являются его взаимодействие с инсулином в процессах углеводного обмена, участие в структуре и функции нуклеиновых кислот. В организм соединения хрома поступают с пищей, водой и воздухом. Хотя хром является жизненно важным элементом, при избыточном поступлении в организм он может стать опасным токсикантом. Токсическое действие хрома зависит от его валентности. Физиологические свойства имеет только трехвалентный хром. Шестивалентный хром оказывает общетоксическое, нефротоксическое и гепатотоксическое действие, является канцерогеном I класса опасности. Порог токсичности хрома составляет 5 мг/день. Шестивалентный хром преодолевает все гистогематические барьеры, проникает через плазматические мембраны и накапливается в клетках. При хронической интоксикации хромом происходит ингибирование тиоловых ферментов мембран, а также ферментов аэробного гликолиза, цикла Кребса, угнетение синтеза аминокислот и белков, возникновение гипоксии в результате склерозирования биологических мембран и микроциркуляторного русла. При избытке хрома снижается иммунологическая реактивность [3, 8, 9, 25, 36]. Почечный тубулярный некроз развивается после употребления солей, содержащих хром, что было продемонстрировано на животных и у человека при острой интоксикации. Наблюдается повышение экскреции β_2 -микроглобулина и ретинолсвязывающего протеина [5]. В экспериментах на животных было показано, что увеличение выделения с мочой таких эссенциальных элементов, как цинк и медь являются чувствительными индикаторами нефротоксичности, вызванной шестивалентным хромом [37]. У больных с ХПН повышено содержание хрома в сыворотке крови вне зависимости от стадии ХПН [38]. Хром выступает в качестве фактора риска камнеобразования в геохимических провинциях [39].

Т.П. Макарова и соавт. выявили повышение уровня хрома в сыворотке крови у детей с ДН, ТИН и ПН. Повышенное содержание хрома в сыворотке крови сопровождалось повышенной мочевой экскрецией при неизменном клиренсе, что характерно для метаболического типа нарушений. Так-

же было показано отрицательное влияние хрома на показатели клеточного и гуморального иммунитета [12–15]. Для больных ПН характерно избыточное содержание хрома и в волосах [3, 35].

Мышьяк также вызывает повреждение клеток почек. Отравление возможно при вдыхании мышьяковистых соединений, а также при попадании их в организм через кожу и пищеварительный тракт. В пищевых продуктах мышьяк, как правило, содержится в органической форме и поэтому имеет малую токсичность. В отличие от пищевых продуктов в питьевой воде мышьяк присутствует в неорганической форме и является более токсичным. Мышьяк применяется в стекольной, электротехнической, химической, текстильной, лакокрасочной, угольной промышленности, при производстве цветных металлов. Среди причин бытовой интоксикации мышьяком следует отметить курение и злоупотребление виноградным вином. Поражение почек является одним из проявлений избытка мышьяка в организме. Неорганический пятивалентный мышьяк и трехвалентный мышьяк существенно различаются токсичностью и механизмами биологической активности. Метилирование этих неорганических форм в метилмышьяковистую кислоту и диметилмышьяковистую кислоту в печени повышает почечную токсичность мышьяка. Неорганический мышьяк преимущественно повреждает клеточные органеллы и в первую очередь – митохондрии. Исследования, проведенные на почках крыс, получавших длительное время неорганический пятивалентный мышьяк, показали связь повреждения почечных клеток со снижением их дыхательной функции. Генетический аппарат ядер также повреждается мышьяком. В настоящее время неясны механизмы повреждения мышьяком проксимальных канальцевых структур и снижения их функции [5, 8]. Предполагается взаимосвязь повышенной концентрации мышьяка в питьевой воде и возникновения рака почек [40].

Описаны поражения почек, вызываемые кремнием. Кремний относится к числу эссенциальных для человека и животных элементов, максимальное содержание его отмечается в коже, зубной эмали, волосах, ногтях, костях, связочном аппарате суставов, хрящах, соединительной ткани сосудов. Высокое содержание кремния в соединительной ткани связано с его присутствием в качестве структурного компонента в составе гликозаминогликанов и их белковых комплексов. Полагают, что оптимальная интенсивность поступления кремния составляет 50–100 мг/день, а порог токсичности составляет 500 мг/день. При повышенном поступлении в организм с водой или воздухом кремний

может оказывать токсическое воздействие. Концентрация кремния в питьевой воде и воздухе повышена в некоторых геохимических провинциях. При профессиональном контакте с кремнием наблюдаются протеинурия, микрогематурия, снижение фильтрационной способности и повышение содержания кремния в почках. Морфологическая картина при этом характеризуется возникновением тубулоинтерстициальных повреждений и наличием фокального гломерулонефрита. Склероз отдельных клубочков сочетается с повреждением подоцитов, развитием субэндотелиальных и субэпителиальных включений. Кремниевая нефропатия характеризуется чаще нефротическим, реже мочевым синдромом, с последующим развитием почечной недостаточности. При избытке кремния возможно развитие мочекаменной болезни [1, 8, 25, 32].

Почки являются органом-мишенью при избыточном поступлении ртути в организм. Соединения ртути высокотоксичны. Техногенные локусы избыточного присутствия в почве и в воде ртути встречаются при несоблюдении технологии утилизации ламп дневного света, при производстве красителей. Источником поступления алкилированной ртути являются фунгициды, применяющиеся при протравливании семян. В организм человека ртуть обычно поступает через легкие или желудочно-кишечный тракт. Основным источником метилированной ртути в рационе являются рыба и морепродукты. Имеются экспериментальные данные, которые показывают, что даже низкие дозы ртути могут привести к усилению иммунных реакций и значительному повреждению почек. При хроническом отравлении ртутью возникает некротический нефроз с гибелью эпителия проксимальных отделов почечных канальцев и появлением протеинурии, болевого синдрома, нарушения выделительной функции почек вплоть до анурии [3, 5, 8]. При обследовании рабочих, подвергавшихся длительному воздействию ртути на производстве, выявлено поражение почек, которое характеризовалось наличием микроальбуминурии и увеличением экскреции ретинолсвязывающего белка и повышением активности в моче глутатион-трансферазы, а также увеличением экскреции с мочой ртути и эссенциальных элементов — кальция, цинка и меди. Уровень ртути в сыворотке крови у них был повышен. А уровень экскреции с мочой ртути был взаимосвязан с уровнем микроальбуминурии и концентрацией в моче ретинолсвязывающего белка и глутатион-трансферазы [41]. В экспериментах на животных показано, что токсическое действие ртути связано также и с повреждением клубочкового аппарата. Цинк может защищать клетки почек от

токсического действия ртути [42]. По мнению М.В. Неждановой загрязнение окружающей среды свинцом и ртутью является фактором риска формирования ПН у детей. Установлено, что наличие в моче ребенка даже нормального содержания ртути приводит к повреждению почечной паренхимы, о чем свидетельствует повышенный уровень β_2 -микроглобулина в моче. Наблюдение в течение 5–6 лет за здоровыми детьми, выделяющими с мочой ртуть, показало, что у 8% из них сформировались ПН, ДН, нейрогенные дисфункции мочевого пузыря [43].

В последние годы в литературе появилось ряд публикаций, свидетельствующих о нефротоксическом действии стронция. Стронций используется в металлургии, производстве аккумуляторов и пиротехнических средств. В медицине изотопы стронция применяют в лучевой терапии костных опухолей. Сведения о характере обмена стронция в организме животных и человека противоречивы. Стронций, поступающий с пищей, относительно плохо усваивается организмом. В основном богаты стронцием растительные продукты, поэтому потребление стронция у вегетарианцев выше. Абсорбированный стронций выводится в основном с мочой и в меньшей степени с желчью. При избыточном поступлении стронция возникает так называемая «уровская болезнь». Это эндемическое заболевание, впервые обнаруженное у населения, проживающего вблизи реки Уров в Восточной Сибири, и описанное российскими врачами Н.М. Кашиным и Е.В. Беком. Заболевание возникает вследствие вытеснения ионов кальция ионами стронция из костной ткани или повышенного поступления в организм стронция на фоне дефицита кальция [8, 25]. А.И. Сафина выявила, что накопление стронция при ДН у детей способствует прогрессированию обменных нарушений и отрицательно влияет на парциальные почечные функции. У детей с ПН также повышается уровень стронция в сыворотке крови и его экскреция с мочой. Цитотоксическое действие стронция у больных ПН на эпителий канальцев проявляется увеличением уровня ферментов и продуктов перекисидации в моче, нарушением функции проксимальных, дистальных канальцев и петли Генле, усилением процессов деградации соединительной ткани. Под действием стронция усиливается экскреция мочевой кислоты, что связано с гиперпродукцией пуринов в результате цитотоксического действия металлов на нефрон [16, 17]. Т.П. Макарова также выявила повышенную концентрацию стронция в сыворотке крови детей с ДН и ТИН, сопровождаемое его повышенной экскрецией с мочой, повышением почеч-

ного клиренса и экскретируемой фракции, что соответствует перегрузочному типу нарушения гомеостаза данного элемента. У больных с ПН и МКБ было отмечено нарастание перегрузочного типа экскреции стронция [15]. Показано, что на уровне проксимальных почечных канальцев воздействие стронция определяет снижение реабсорбции фосфатов, на уровне петли Генле стронций влияет на показатели максимальной относительной плотности мочи веса, а на уровне дистальных канальцев – на процессы аммиогенеза. При максимальных концентрациях стронция в сыворотке крови установлено его влияние на состояние клубочковой части нефрона у детей с МКБ, которое реализуется развитием гиперфилтрации. Т.П. Макарова делает вывод о том, что повышенные концентрации стронция в сыворотке крови оказывают этапное повреждающее действие с последовательным вовлечением в патологический процесс всех отделов тубулярной части и гломерулярного аппарата нефрона [15]. Стронций накапливается в сыворотке крови больных с почечной недостаточностью. При длительной экспозиции стронций оказывает влияние на показатели иммунологической реактивности.

Следует отметить, что эффект воздействия нескольких токсикантов одновременно существенно отличается от влияния каждого из них в отдельности. Тяжелые металлы оказывают потенцирующее и аддитивное воздействие на тубулярный отдел нефрона. Повышение уровня токсичных микроэлементов влияет на важнейшие показатели иммунологической реактивности. Например, свинец и хром оказывают сопряженное влияние на формирование дисиммуноглобулинемии с дефицитом IgA и повышением IgG, при этом антибактериальные антитела класса IgG оказываются неэффективными, формируют ЦИК и играют патологическую роль. Также они оказывают сопряженное влияние на фагоцитарный потенциал нейтрофилов и функцию поглощения патогенов [12, 14]. При проведении комплексного обследования практически здоровых детей из промышленных городов Среднего Урала было показано, что даже относительно малое совместное содержание кадмия и свинца в организме может спровоцировать доклинические повреждения проксимальных канальцев почек [44].

На территории с высоким уровнем экологической нагрузки А.А. Вялкова обнаружила достоверное различие уровня накопления тяжелых металлов в волосах детей, больных хроническим ПН, по сравнению с практически здоровыми детьми. Для больных ПН, проживающих в техногенной геохимической провинции, характерно торпидное или латентное течение, случайное выявление заболе-

вания при проведении профосмотров, раннее формирование парциальных нарушений функций почек по тубулярному типу, у большинства больных отмечаются признаки нарушений обмена и мембранопатологического процесса. Лабораторный симптомокомплекс хронического ПН имеет нетипичные черты для данного заболевания в виде микрогематурии, повышения относительной плотности мочи, стойкой эозинофилии, моноцитоза на фоне диспротеинемии с гипогаммаглобулинемией. Для больных хроническим ПН в районе с высоким уровнем экологической нагрузки характерно сочетание патологии органов мочевой системы с заболеваниями других органов и систем (90%), дисгармоничное физическое развитие (56%) [45].

М.С. Игнатова и соавт. предлагают выделять эконефропатии в отдельную форму нефрологической патологии и разработали критерии их диагностики. При обследовании больных с эконефропатиями (дети с антенатального периода проживали в регионе, неблагополучном по содержанию солей тяжелых металлов), они выявили повышенную экскрецию с мочой кадмия, хрома, мышьяка, сурьмы, бериллия. У этих детей отмечалась повышенная чувствительность к одному или нескольким из перечисленных химических элементов, определяемая *in vitro* в реакции лейкоцитоллиза, выраженная тубулярная дисфункция (отмечалось повышение экскреции β_2 -микроглобулина, ферментурия, аминоацидурия). У 1/3 больных были обнаружены комбинированные нарушения функции почек в виде дисфункции канальцев и тенденции к снижению клубочковой фильтрации. В волосах обследованных детей отмечалось низкое содержание цинка и меди – элементов, определяющих резистентность организма к тяжелым металлам. При гистологическом исследовании почечной ткани выявлялись признаки тубулоинтерстициального нефрита и почечного дизэмбриогенеза. При электронно-микроскопическом исследовании был выявлен значительно выраженный склеротический процесс в тубулоинтерстиции с характерным диффузным поражением митохондрий нефротелия в виде вакуолизации крипт и распада матрикса. Учитывая совокупность перечисленных признаков при наличии соответствующих эпидемиологических и геохимических условий авторы предлагают выделять своеобразную форму эконефропатии с гематурией, развивающейся в связи с воздействием на протяжении всей жизни ребенка малых доз солей тяжелых металлов. Клинически заболевание близко к ДН с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Морфологически – это тубулоинтерстициальный процесс, вплоть до тубулоинтерстициального нефри-

та с явлениями дизэмбриогенеза почечной ткани [2, 46].

Таким образом, тяжелые металлы и другие токсичные элементы приводят к формированию различных вариантов почечной патологии. Развитие нефропатий зависит от дозы и скорости поступления тяжелого металла в организм, а также от индивидуальной его гиперчувствительности [47]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении эконефропатий у детей, несомненно важным является дальнейшее исследование влияния токсичных элементов металлов на формирование почечных дисфункций при различных уровнях поражения нефрона.

С целью усиления выведения из организма солей тяжелых металлов, в частности кадмия, и улучшения клинико-лабораторных показателей, характеризующих мембранопатологический процесс в почках, предложено использование сукцимера, димефосфона, ксидифона и препаратов из морских водорослей (альгината натрия и кламина). Использование данных препаратов приводит к снижению выраженности гематурии, кристаллурии, оксалурии, а также повышению активности Са-Mg-АТФазы, снижению активности ксантиноксидазы и сдвигу антипероксидантного индекса в сторону относительного увеличения активности антиоксидантных ферментов в крови. Наибольшая эффективность отмечается при использовании альгината натрия и, в меньшей степени, ксидифона. В отличие от ксидифона альгинат натрия выводит токсические продукты в основном через кишечник. Это приводит к уменьшению концентрации тяжелых металлов в депо и в сыворотке крови. В первую очередь выводятся тяжелые металлы, не связанные с металлотронеином, именно они и являются наиболее токсичными [2, 5, 46, 48].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дельва ЮВ, Нейко ЕМ. Микроэлементозы как этиология заболеваний почек. *Урол нефрол* 1990; (1): 72-75
2. Игнатова МС, Харина ЕА, Длин ВВ и др. Диагностика и лечение эконефропатий у детей. *Российский педиатрический журнал* 1999; (1): 33-38
3. Скальный АВ. *Микроэлементозы человека (диагностика и лечение)*. М., 1997
4. Saboli D. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol* 2006; 104 (3): 107-114
5. Османов ИМ. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1996; (1): 36-39
6. Римарчук ГВ. Оздоровление детей в районах экологического неблагополучия. *Русс мед журнал* 1999; (11): 500-504
7. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005; 99(4): 105-110
8. Скальный АВ, Рудаков ИА. *Биоэлементы в медицине*. Мир, М., 2004

9. Авцын АП, Жаворонков АА, Риш МА, Строчкова ЛС. *Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология*. Медицина, М., 1991
10. Смоляр ВИ. *Гипо- и гипермикроэлементозы*. Здоровья, Киев, 1989
11. Ильичева СА, Бульбулян МА, Заридзе ДГ. Оценка канцерогенности свинца у работников типографий. *Медицина труда и промышленная экология* 2002; (8): 15-19
12. Макарова ТП, Мальцев СВ, Агафонова ЕВ, Валиев ВС. Роль микроэлементов в развитии пиелонефрита у детей. *Российский педиатрический журнал* 2002; (2): 24-28
13. Макарова ТП. Изменение гомеостаза цинка при заболеваниях почек у детей. *Казанский медицинский журнал* 2001; (4): 278-281
14. Макарова ТП, Мальцев СВ, Валиев ВС и др. Роль нарушений микроэлементного гомеостаза в развитии тубулоинтерстициального нефрита у детей. *Педиатрия* 2001; (6): 23-26
15. Макарова ТП. *Роль нарушений обмена микроэлементов на этапах развития нефропатий у детей*. Автореф. дисс...д-ра мед наук. Н.Новгород, 2001
16. Сафина АИ. *Влияние микроэлементов на парциальные функции почек и метаболические процессы при дизметаболической нефропатии у детей*. Автореф. дисс ...канд. мед наук. Казань, 1996
17. Сафина АИ. *Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей*. Автореф. дисс ...д-ра мед наук. Н.Новгород, 2005
18. Збровская ИА, Банникова МВ. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме: клинические аспекты. *Вестник РАМН* 1995; (6): 53-60
19. EL-Safty IA, Afifi AM, Shouman AE, EL-Sady AK. Effects of smoking and lead exposure on proximal tubular integrity among Egyptian industrial workers. *Arch Med Res* 2004; 35(1): 59-65
20. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T et al. Cadmium in blood and urine—impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking—association of renal effects. *Environ Health Perspect* 2002; 110(12):1185-1190
21. Vahter M, Berglund M, Akesson A, Lid C. Metals and women's health. *Environ Res* 2002; 88(3):145-155
22. Alonso ML, Benedito JL, Miranda M et al. Interactions between toxic and essential trace metals in cattle from a region with low levels of pollution. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002; 42(2):165-172
23. Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J et al. No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(3):186-196
24. Wu X, Jin T, Wang Z et al. Urinary calcium as a biomarker of renal dysfunction in a general population exposed to cadmium. *J Occup Environ Med* 2001; 43(10):898-904
25. Тутельян ВА, ред. *Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии*. Палей-М, М., 2001
26. Jurup L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 2]: 35-39.
27. Kaur J, Sharma N, Attri S et al. Kinetic characterization of Zinc transport process and its inhibition by Cadmium in isolated rat renal basolateral membrane vesicles: in vitro and in vivo studies. *Mol Cell Biochem* 2006; 283(1-2): 169-179
28. Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J et al. Analysis for threshold levels of cadmium in urine that induce tubular dysfunction among women in non-polluted areas in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(3):197-204
29. Jacquillet G, Barbier O, Coughon M et al. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(1): 127-137
30. Barbier O, Dauby A, Jacquillet G et al. Zinc and cadmium interactions in a renal cell line derived from rabbit proximal tubule. *Nephron Physiol* 2005; 99(3): 74-84
31. Marumo F, Li JP. Renal disease and trace elements. *Nippon Rinsho* 1996; 54(1): 93-98

32. Громова ОА, Кудрин АВ. *Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии*. Алев-В, М., 2001
33. Cerulli N, Campanella L, Grossi R et al. Determination of Cd, Cu, Pb and Zn in neoplastic kidneys and in renal tissue of fetuses, newborns and corpses. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20(3):171-179
34. Kwiatek WM, Drewniak T, Gajda M et al. Preliminary study on the distribution of selected elements in cancerous and non-cancerous kidney tissues. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16(3):155-160
35. Одинаева НД, Яцык ГВ, Скальный АВ. Нарушения минерального обмена у детей. *Российский педиатрический журнал* 2001; (4): 6-10
36. Ребров ВГ, Громова ОА. *Витамины и микроэлементы*. АЛЕВ-В, М., 2003
37. Chmielnicka J, Swietlicka E, Nasiadek M. Essential elements as early indicators of hexavalent chromium nephrotoxicity. *Ecotoxicol Environ Saf* 2002; 53(1):20-26
38. Malecka J, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska EA et al. Concentration of chromium in blood serum of patients with chronic renal failure. *Pol Arch Med Wewn* 1995; 25-31
39. Мамбеталлин ЕС. *Действие соединений хрома и других нефротоксичных веществ на мочеполовую систему человека*. Автореф. ...дисс д-ра мед наук. Москва, 1992
40. Abernathy CO, Thomas DJ, Calderon RL. Health effects and risk assessment of arsenic. *J Nutr* 2003; 133[suppl 1]:1536-1538
41. El-Safty IA, Gadallah M, Shafik A, Shouman AE. Effect of mercury vapour exposure on urinary excretion of calcium, zinc and copper: relationship to alterations in functional and structural integrity of the kidney. *Toxicol Ind Health* 2002; 18(8):377-388
42. Afonne OJ, Orisakwe OE, Obi E et al. Nephrotoxic actions of low-dose mercury in mice: protection by zinc. *Arch Environ Health* 2002; 57(2):98-102
43. Нежданова МВ. *Течение и исход пиелонефрита у детей в условиях загрязнения окружающей среды свинцом и ртутью*. Автореф. дисс...д-ра мед наук. Москва, 2005.
44. Кацнельсон БА, Хрущева НА, Журавлева НС и др. Связь между донозологическим поражением почек и уровнем кадмия и свинца в моче у детей дошкольного возраста – жителей Среднего Урала. Сборник тезисов VI съезда Научного общества нефрологов России: 2006, 26-27
45. Вялкова АА, Попова ЛЮ, Гордиенко ЛМ и др. Региональные особенности нефропатий у детей промышленного города. *Омский научный вестник* 2002; июнь: 129-130
46. Османов ИМ, Длин ВВ. Экологически детерминированные заболевания почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004; (2): 52-54
47. Длин ВВ, Османов ИМ, Юрьева ЭА, Новиков ПВ. *Дизметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей*. Оверлей, М., 2005
48. Длин ВВ, Османов ИМ, Юрьева ЭА и др. Эффективность энтеросорбентов при лечении нефропатий у детей из региона, загрязненного солями тяжелых металлов. *Педиатрия* 1998; (2): 63-66
49. Лучанинова ВН, Транковская ЛВ. Комплексная оценка состояния здоровья детей на фоне техногенной нагрузки. *Российский педиатрический журнал* 2004; (1): 29-33

Поступила в редакцию 14.03.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.