

УДК 616.61-007.2-022.214-008.64-07-053.2

©Н.І. Маєєва, Н.А. Підвальна, Т.Ф. Колібаєва

**РАННІ МАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ ТУБУЛЯРНОГО АПАРАТУ
У ДІТЕЙ З ЄДИНОЮ НИРКОЮ***Харківський національний медичний університет*

РАННІ МАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ ТУБУЛЯРНОГО АПАРАТУ У ДІТЕЙ З ЄДИНОЮ НИРКОЮ. Для визначення ступеня тубулярної дисфункції єдиної нирки обстежено 108 дітей із єдиною ниркою різного походження (агенезія, після нефректомії, єдина функціонуюча нирка, єдина підковоподібна нирка). Визначали рівні тубулярних ферментів різної внутрішньоклітинної локалізації у сечі (γ -глутамілтрансферази (ГГТ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), лужної фосфатази (ЛФ)). Підвищені рівні в сечі ЛФ і ГГТ у дітей усіх груп свідчать про пошкодження тубулярного відділу нефрону на рівні клітинних мембран. Підвищення екскреції СДГ у дітей із єдиною ниркою відображає більш глибоке ураження тубулярних клітин. Вірогідно вищі рівні маркерів пошкодження мембран і мітохондрій тубулярних клітин у дітей із єдиною функціонуючою ниркою підтверджують наявність більш значної тубулярної дисфункції у дітей цього контингенту.

РАННИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТУБУЛЯРНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ. С целью выяснения степени тубулярной дисфункции единственной почки было обследовано 108 детей с единственной почкой разного происхождения (агенезия, после нефрэктомии, единственная функционирующая почка, единственная подковообразная почка). Определяли уровни тубулярных ферментов разной внутриклеточной локализации в моче (γ -глутамилтрансферазы, сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы). Повышенные концентрации в моче щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы у детей всех групп свидетельствуют о повреждении тубулярного отдела нефрона на уровне клеточных мембран. Повышение экскреции сукцинатдегидрогеназы у детей с единственной почкой отражает более глубокое поражение тубулярных клеток. Достоверно более высокие уровни маркеров повреждения мембран и митохондрий тубулярных клеток у детей с единственной функционирующей почкой подтверждают наличие более значительной тубулярной дисфункции у детей этого контингента.

EARLY MARKERS OF RENAL TUBULAR APPARATUS DAMAGE IN CHILDREN WITH SOLITARY KIDNEY. 108 children with a solitary kidney of different origin (agenesis, after nephrectomy, the only functioning kidney, a single horseshoe kidney) was examined to determine the degree of tubular dysfunction of solitary kidney. Levels of tubular enzymes of different subcellular localization in the urine (γ -glutamyltransferase (GGT), succinate dehydrogenase (SDG), alkaline phosphatase (AP)). Elevated concentrations in the urine of AP and GGT in children of all groups indicated damage of tubular nephron at the cell membrane. Increased excretion of SDG in children with a solitary kidney reflects a deeper failure of tubular cells. Significantly higher levels of mitochondrial membrane and tubular cells damage markers in children with a solitary functioning kidney confirm the presence of a more significant tubular dysfunction in this population of children.

Ключові слова: єдина нирка, тубулярна дисфункція, діти.

Ключевые слова: единственная почка, тубулярная дисфункция, дети.

Key words: solitary kidney, tubular dysfunction, children.

ВСТУП. Під час прогресування хронічного захворювання нирок (ХЗН) відбувається незворотна втрата їхніх функцій з розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), основним морфологічним субстратом чого є тубулоінтерстиціальний фіброз [1,2]. Порухення морфофункціонального стану канальців та інтерстицію лежать в основі тубулярної дисфункції, що проявляється дифузною гіаліновою дистрофією канальцевого епітелію та змінами в нирковому інтерстиції у вигляді клітинних інфільтратів та склерозу [3]. Для раннього виявлення порушення структурно-функціональних елементів нефрону, оцінки ступеня його порушення та уточнення локалізації патологічного процесу з можливим подальшим прогнозуванням у сучасній медицині використовуються різноманітні біохімічні методи, важливе місце серед яких посідає дослідження активності реноспецифічних ферментів [4]. При наявності будь-якого патологічного процесу в нирках відбувається пошкодження канальців та клубочків, яке

призводить до порушення цілості клітинної мембрани і підвищення її проникності з подальшим руйнуванням самої клітини, що, в свою чергу, призводить до екскреції ферментів із клітин в сечу. Визначення рівня ферментурії у дітей із єдиною ниркою дасть змогу більш точно діагностувати рівень пошкодження структурних елементів нирок, і дозволить своєчасно призначити необхідну медикаментозну терапію [5-7].

Мета роботи: вдосконалення ранньої діагностики дисфункції канальцевого апарату нирки у дітей з єдиною ниркою шляхом дослідження в сечі рівня тубулоспецифічних ферментів різної внутрішньоклітинної локалізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 108 дітей (54 хлопчика, 54 дівчинки), середній вік $10,16 \pm 3,47$. Обстежених було розділено на групи: до 1-ої групи було включено 59 дітей із єдиною ниркою внаслідок агенезії (ЕНА), до 2-ої групи – 26 пацієнтів з єдиною ниркою внаслідок нефректомії (ЕНН), до 3-ої – 11

хворих із єдиною ниркою, що функціонує (ЄФН), до 4-ої – 12 дітей із єдиною підковоподібною ниркою (ЄПН). Усі діти були обстежені згідно з протоколами діагностики та лікування дітей з хворобами нирок [8]. До контрольної групи (ЗДР) увійшло 20 практично здорових дітей, порівняних за віком і статтю. Вивчали рівень (γ-глутамілтрансферази (ГГТ – маркер ушкодження цитомембран тубулярних клітин), сукцинат-дегідрогенази (СДГ – маркер глибокого ураження тубулярних клітин), лужної фосфатази (ЛФ – маркер ушкодження проксимального відділу каналців) у сечі. Визначення рівня у сечі ГГТ і ЛФ проводили за допомогою наборів реагентів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна) на спектрофотометрі СФ-46 згідно інструкцій до наборів. Для визначення вмісту СДГ у сечі використовували фотометричний метод, який базується на декарбоксилуванні пірватату (Северин С.Е., 1989) [9].

Усі одержані під час дослідження дані оброблялися за допомогою непараметричних методів статистики шляхом обчислення медіани (Me) й інтерквартильного розмаху (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Під час співставлення показників, які характеризувалися порівнянням більше ніж 2 точок, використовували H-критерій дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки

Бонферроні (при порівнянні декількох груп із загальним контролем $p' = p/m - 1$, де m – кількість груп в експерименті).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведеного дослідження рівнів ферментурії представлено в табл.1. Після проведеного аналізу статистичних характеристик множинного порівняння рівнів показників ферментурії насамперед зазначимо, що критерій Краскла-Уолліса (H) за всіма параметрами високо значущий, а саме: ГГТ – $H=30,22$, $p=0,0000$; ЛФ – $H=12,67$, $p=0,0155$; СДГ – $H=28,38$, $p=0,0000$. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень лабораторних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Дослідження вмісту ГГТ у сечі визначило статистично значуще зниження його рівня, порівняно з контролем, у дітей усіх груп. Подальший аналіз ступенів відхилення від нормативних показників з'ясував найвищий ступінь відхилення в дітей з ЄПН ($t=26,3$). Наступне рангове місце належить ступеню відхилення цього показника в хворих з ЄФН ($t=21,23$), третє рангове місце – в пацієнтів з ЄНН ($t=15,53$), а найменший ступінь відхилення було зафіксовано в обстежених 1-ої (ЄНА) групи ($t=10,12$). Під час попарного порівняння між групами було визначено вірогідну відмінність ($p_{3,4}=0,0122$) рівнів цього ферменту в дітей із ЄПН та ЄФН.

Таблиця 1. Статистичні характеристики показників ферментів у сечі дітей із єдиною ниркою та дітей групи контролю

Показник	Стат. показн.	Діти з єдиною ниркою (n=108)				ЗДР (n=20)
		1-а група ЄНА (n=59)	2-а група ЄНН (n=26)	3-я група ЄФН (n=11)	4-а група ЄПН (n=12)	
ГГТ, мкмоль/сек/л	Me	0,75*	0,73*	0,79*	0,70*	0,31
	Lq	0,69	0,66	0,72	0,69	0,29
	Uq	0,82	0,81	0,81	0,75	0,32
ЛФ, мкмоль/с. мМ кр.	Me	2,32*	2,40*	2,40*	2,48*	1,25
	Lq	1,44	1,92	2,08	1,76	0,59
	Uq	3,69	2,89	3,05	4,17	1,79
СДГ, мкмоль/хв/мл	Me	0,70*	0,75*	1,01*	0,68*	0,29
	Lq	0,55	0,58	0,67	0,45	0,25
	Uq	0,89	0,99	1,04	1,01	0,36

Примітка. * – вірогідна різниця, порівняно із показниками групи контролю

Аналіз вмісту ЛФ у сечі хворих із єдиною ниркою визначив, в порівнянні із групою контролю, також вірогідне зростання рівня цього параметра в дітей усіх груп. Ранговий розподіл за ступенем відхилення від нормативних показників демонструє, що найвищий ступінь відхилення належить рівню ЛФ у сечі дітей з ЄФН ($t=3,02$), друге рангове місце займає концентрація ЛФ у пацієнтів із ЄПН ($t=2,91$), третє – з ЄНА ($t=2,77$), а останнє – з ЄНН ($t=2,44$). Міжгрупове попарне порівняння рівнів цього показника обміну не виявило вірогідних відмінностей.

Вивчення вмісту СДГ у сечі хворих з'ясувало вірогідне підвищення цього показника в дітей усіх груп, порівняно з групою контролю. За ступенем відхилення від нормативних показників рівні СДГ у сечі розподілились наступним чином. Найвище відхилення цього параметру встановлено в дітей 3-ої (ЄФН) групи ($t=8,1$),

друге рангове місце посів рівень СДГ у хворих 2-ої (ЄНН) групи ($t=5,7$), на третьому місці за ступенем відхилення знаходиться показник СДГ у пацієнтів 1-ої (ЄНА) групи ($t=5,3$). Найменше відхилення, але вірогідне, зафіксовано в пацієнтів 4-ої (ЄПН) групи ($t=5,05$). Попарне міжгрупове оцінювання вмісту СДГ визначило статистично значущу відмінність між рівнями цього показника в пацієнтів з ЄНА та ЄФН ($p_{1,2}=0,012$).

Проведений аналіз результатів дослідження рівнів ферментурії дозволяє діагностувати порушення цілості цитомембран тубулярних клітин серед обстежених дітей із єдиною ниркою на основі вірогідного збільшення концентрацій, порівняно з контролем, ЛФ, ГГТ сечі. Найбільш виражений рівень прискореної цитодеструкції спостерігався в дітей із ЄФН.

Ураховуючи, що вияв в сечі підвищеного вмісту ферментів з мітохондріальною локалізацією слід роз-

цінювати як патологічний прояв деструктивних процесів в нирках, зазначимо наявність глибокого пошкодження тубулярного апарату нирок у пацієнтів з єдиною ниркою, найбільш суттєвого серед дітей із ЄФН, а також наявність достовірної мітохондріальної дисфункції.

ВИСНОВКИ. 1. Таким чином, серед обстежених дітей із єдиною ниркою різного походження встановлені подібні зміни концентрації в сечі ферментів ЛФ, ГГТ, що свідчить про наявність у дітей обох груп пошкодження тубулярного відділу нефрону на рівні клітинних мембран.

2. За рівнем СДГ встановлено пошкодження тубулярних клітин на більш глибокому рівні, ніж цитомембрана. Вірогідно вищі рівні маркерів пошкоджен-

ня мембран та мітохондрій тубулярних клітин у дітей з ЄФН свідчать, з одного боку, про більш суттєву тубулярну дисфункцію в дітей цього контингенту, а з іншого, – про високий ризик прогресування ХЗН у напрямку ХНН та необхідність проведення комплексних ренопротекторних заходів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Проведені дослідження доводять можливість визначення тубулярної дисфункції на ранніх стадіях формування ХЗП. Додаткове вивчення особливостей обміну сполучної тканини, особливостей регіональної гемодинаміки в дітей із єдиною ниркою дасть змогу розробити й обґрунтувати адекватну РЕНОПРОТЕКТОРНУ ТЕРАПІЮ ДЛЯ ЦЬОГО КОНТИНГЕНТУ ХВОРИХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Топчій І.І. Альтернативные механизмы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек и возможные направления их коррекции / І.І.Топчій // Ліки України. – 2006. – №104. – С. 24–27.

2. Одинец Ю.В. Программный гемодиализ в педиатрической практике / Ю.В. Одинец, Е.К. Яровая // Здоровье ребенка. – 2007. – №1. – С. 52–55.

3. Картамышев Н.Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н.Н. Картамышев, О.О. Чумакова, А.Г. Кучеренко // Терапевтический архив. – 2002. – №6. – С. 12–15.

4. Одинец Ю.В. Асиметричний диметіларгінін як фактор прогресування хронічного захворювання нирок у дітей / Ю.В.Одинец, О.В.Кононенко // Педіатрія акушерство та гінекологія. – 2008. – №4. – С. 105.

5. Мигаль Л.Я. Діагностика ступеня активності запаль-

ного процесу в нирках дітей, хворих на пієлонефрит (за ензимологічними критеріями) / [Л.Я. Мигаль, І.В. Багдасарова, Г.Г. Нікуліна, І.Є. Сербіна та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №3. – С. 35–37.

6. Вербицкий В. Активность ферментов в моче у здоровых детей первого года жизни (аспекты диагностики патологии почек) / В. Вербицкий // Врач. – 1996. – № 12. – С. 17–18.

7. Фоменко Г.В. Клинико-диагностическое значение энзимурии / Г.В.Фоменко, Г.Г. Арабидзе, В.Н. Титов // Терапевтический архив. –1991. – Т.63, № 6. – С.142–145.

8. Наказ МОЗ від 20.07.2005 №365 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія».

9. Медицинские и лабораторные технологии. Справочник под ред. А.И. Карпищенко. С. – П.: Интермедика, 2002. – С. 45–46.

Отримано 04.03.2013