

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 616.63-008.6:616.61-008.64-053.3

Валиев Абдусамат Разакович

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 - Педиатрия
14.00.37 - Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент - 2011

Работа выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Научные руководители: доктор медицинских наук
Шарипов Алишер Мирхамидович

доктор медицинских наук, профессор
Агзамходжаев Талат Саидалимович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Джубатова Роза Спановна

доктор медицинских наук, профессор
Сабиров Джурабай Марифбоевич

Ведущая организация: Ташкентская Медицинская академия

Защита диссертации состоится «____» _____ 2011 г. в ____ час
на заседании Специализированного Совета Д.087.10.01 при Ташкентском
Педиатрическом медицинском институте (г. Ташкент, 100140, ул. Баги-
шамол, 223).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского
Педиатрического Медицинского Института.

Автореферат разослан «____» _____ 2011 года.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета,
доктор медицинских наук**

М.К. Шарипова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы. Одним из основных направлений, разрабатываемых современной критической медициной, является вопрос поддержания и восстановления полноценного функционирования основных систем жизнеобеспечения. Лечение синдрома почечной недостаточности (СПН), включая ренальную олигурическую форму острой почечной недостаточности (рОПН) и терминальную стадию хронической почечной недостаточности (тХПН), остается одной из важных и сложных проблем медицины. По данным Bellomo R. (2004) частота ОПН в отделениях интенсивной терапии составляет от 5% до 15%.

Применение в последние десятилетия прошлого века современных методов заместительной терапии и трансплантации почек вселили определенный оптимизм в отношении прогноза у детей с почечной недостаточностью (ПН) (Шарипов А.М., Умарова З.С., 2000; Mitka M., 2002; Калиев Р.Р. и др., 2004). Однако, несмотря на широкое внедрение этих методов в клиническую практику, летальность при развитии ренальной олигурической ОПН даже в ведущих клиниках мира достигает до 62,8% (Ympa Y.P., 2005, Honore P.M. et al., 2008). Возможной причиной этого является то, что при СПН развивается тяжелая уремия, которая сочетается с недостаточностью других органов и систем, и в первую с гипоксией смешанного характера (Мороз В.В., 1994), и накопление олигопептидов на мембранах эритроцитов препятствует газообменным процессам (Ливанов Г.А., 2003). Перечисленные факторы вызывают генерализованное повреждение всех органов и систем, в том числе почек, в то время как утрата их детоксикационной и гомеостатической функций приводит к накоплению токсических метаболитов и многократно усиливает гистотоксическую гипоксию, замыкая патологический «порочный круг».

Несмотря на то, что во многих исследованиях (de Mendonca A., 1995; Chertow G.M., 2005) доказана значительная разница в выживаемости больных с неолигурической и олигурической формой ОПН, нерешенными остаются основные вопросы, касающиеся возможности консервативного лечения (нефропротекции), направленного на предупреждение развития наиболее тяжелой олигурической формы (Honore P.M., et al., 2008). При этом относительно более низкие по сравнению с ОПН показатели летальности при ХПН, тоже нельзя считать утешительными (Денисов А.Ю., 2001, Mc Laughlin R. et al., 2001).

Степень изученности проблемы. В настоящее время, для оценки наличия синдрома уремии, разработаны различные методики исследования, результаты которых направлены на выявление истинных уремических токсинов, включая в первую очередь группу «средних молекул». Широкое использование достижений молекулярной биологии и фундаментальных физико-химических исследований, легло в основу разработки новой

концепции изучения эндогенной интоксикации при СПН, разрабатываемой европейской группой ученых по уремическим токсинам (Vanholder R. et al. 2003). Данное направление раскрывает новые подходы к понятию группы токсинов «среднемолекулярных пептидов» (СМП), расширяя диапазон их молекулярного веса (МВ), что позволит увеличить возможности предлагаемых и применяемых в клинической практике методов почечно-заместительной терапии (ПЗТ) (Lesaffer G. et al, 2000). Особенно это касается большого числа критических состояний с высоким риском развития синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), при которой необходимо различать понятия «фактор повреждения (триггер)» и «маркер повреждения» (Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., 2008).

Различные авторы неоднозначно трактуют эффективность лекарственной терапии ОПН, противопоставляя эти методы ПЗТ (Ливанов Г.А., 2005), при этом отсутствуют и общепринятые показания к началу проведения диализной терапии.

Таким образом, высокий уровень летальности вследствие развития почечной недостаточности, с одной стороны, и дискутабельность вопроса о диагностической ценности критериев эндогенной интоксикации, от решения которого зависит выбор метода и режима ПЗТ, с другой стороны, предопределили цель и задачи нашего исследования.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского педиатрического медицинского института, номер гос. регистрации 01980006703. Тема утверждена на Ученом Совете института (протокол № 4 от 31 октября 2004 года).

Цель исследования. Установить диагностические клинико-лабораторные критерии синдрома эндогенной интоксикации при почечной недостаточности у детей с помощью определения наиболее токсической фракции «среднемолекулярных пептидов» и сопоставления их уровня с выраженностью клинических проявлений уремии.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи исследования:**

1. Определить диагностическую ценность наиболее характерных клинических и лабораторных признаков в оценке тяжести и степени почечной недостаточности у детей с ОПН и ХПН.
2. Оценить значимость среднемолекулярных пептидов в группе уремических токсинов в комплексной оценке клинико-лабораторных критериев синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) при почечной недостаточности в зависимости от ее формы и степени тяжести.
3. Выявить методом жидкостной хроматографии и электрофореза протеиновых субстанций наиболее токсичную фракцию среднемолекулярных пептидов у детей с почечной недостаточностью.

4. Установить наиболее оптимальный метод и режим диализной терапии синдрома эндогенной интоксикации на основе определения диализного клиренса среднемолекулярных фракций токсинов при ХПН и ОПН.

Объект и предмет исследования: 77 детей с СПН и анализ проведенной им 820 сеансов ПЗТ. Клинические и лабораторные проявления эндогенной интоксикации при почечной декомпенсации.

Методы исследования: Клинические, биохимические, биологические и интегральные методы, и метод математической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При сравнении клинической картины синдрома эндогенной интоксикации в группах детей с различными формами ОПН и стадиями ХПН установлено, что наиболее тяжелое состояние, определяемое развитием полиорганной недостаточности, достоверно выявлено у больных с ренальной олигурической формой ОПН.
2. Корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей эндогенной интоксикации у детей с СПН показал, что среди ее основных маркеров, включая индекс интоксикации, азотемию, биотесты и другие, наиболее чувствительным тестом на уремию является определение токсической фракции среднемолекулярных пептидов, отражающих истинную природу уремических субстанций и предопределяющей их в качестве достоверного диагностического критерия.
3. Установление природы уремических токсинов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и электрофореза протеиновых субстанций определило и подтвердило факт расширения верхних границ по молекулярному весу токсических фракций среднемолекулярных пептидов с 5000 дальтон (Д) до 18000Д и более, что отражает корреляционную зависимость специфичности и различий клинических проявлений синдрома эндогенной интоксикации у детей с ХПН и ОПН.
4. Установленная достоверная разница в диапазоне среднемолекулярных пептидов у детей с уремией при ОПН и ХПН, подтверждает полученные нами данные по высокоэлиминационной эффективности применения гемодиафильтрации у детей с ренальной олигурической ОПН и достоверно значимой результативности гемодиализа у больных ХПН, что доказательно предопределяет дифференцированные подходы к заместительной терапии в зависимости от варианта почечной недостаточности.

Научная новизна. На основании проведенного мультифакторного комплексного исследования клинико-лабораторных и функциональных показателей у детей с СПН выявлено достоверное различие определяющих факторов в развитии синдрома эндогенной интоксикации при ренальной олигурической форме ОПН и терминальной фазе ХПН. Тяжесть клинической картины последней, в основном, предопределяется уремией в отличие от ОПН, где эндогенная интоксикация является следствием

дисфункции всех детоксицирующих систем организма. При этом определена диагностическая ценность среднемолекулярных пептидов на основе достоверной зависимости корреляционных связей клинических проявлений и лабораторных исследований эндогенной интоксикации при почечной недостаточности у детей, определяя ее форму развития и степень тяжести.

Впервые в отечественной педиатрической нефрологии были представлены научные результаты, определяющие фактор расширения по молекулярному весу диапазона до 18000Д токсических фракций среднемолекулярных пептидов, специфичных для уремии. Данное решение научно-практической задачи открывает путь к изучению токсических субстанций с более высоким молекулярным весом, характерных для синдрома эндогенной интоксикации при ОПН и ХПН. На основе корреляционного анализа зависимости клинических проявлений и пиковых фракций среднемолекулярных пептидов установлено, что при почечной недостаточности манифестация тяжелой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности определяется преобладанием токсических субстанций в расширенном диапазоне до 18000Д, что позволит разработать новые методы заместительной терапии с наиболее эффективным режимом удаления токсинов пептидной природы.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Выявленные характерные клинико-лабораторные проявления являются информативным диагностическим критерием при определении степени тяжести эндогенной интоксикации при почечной декомпенсации у детей, что имеет практическое значение при ранней диагностике и в выборе тактики лечения.

На основе результатов корреляционного анализа установлен и научно доказан диапазон молекулярного веса токсических субстанций характерных для тХПН и рОПН, что является основополагающим инструментом при целенаправленном выборе метода и режима заместительной терапии, и способствует снижению детской смертности.

Реализация результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность: отделения нефрологии и гемодиализа, и ОРИТ клиники ТашПМИ, отделения нефрологии детской больницы ГАЖК «Узбекистон темир йуллари». Материалы диссертации используются в качестве учебного материала на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, и экстренной медицины ТашПМИ.

Апробация работы. Результаты и основные положения диссертации доложены на Республиканской научно-практической конференции: «Актуальные проблемы педиатрии» (Самарканд, 2007), VI съезде педиатров Республики Узбекистан (Ташкент, 2009), апробационном совете ТашПМИ (2011г.), научном семинаре при Специализированном совете ТашПМИ (2011г.).

Опубликованность результатов. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 4 журнальные статьи, 5 тезиса в сборниках научных трудов и информационное письмо.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы включает 212 источника, из них 114 авторов дальнего зарубежья. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность проблемы, цель и задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, научная и практическая значимость результатов исследования, внедрение результатов исследования в практику здравоохранения, апробация работы, публикации, структура и объём работы.

В первой главе, посвященной обзору литературы, изложены предпосылки и современное состояние проблемы развития эндогенной интоксикации при СПН и пути выявления истинно уремических токсинов в плане их диагностики, которые определяют своевременность подключения, выбор метода и режима ПЗТ.

Во второй главе изложена общая характеристика материалов и методов исследования, куда были включены 77 детей с почечной недостаточностью. В исследуемую группу детей с СПН вошли 45 (54,8%) мальчиков и 32 (45,6%) девочки, средний возраст больных составил $8,2 \pm 3,1$ лет.

Согласно поставленной цели использовали тесты, определяющие уровень уремических токсинов и их маркеры, включая концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови, определение токсичности сыворотки крови с помощью параметрического теста (ПТ) по методу В.С.Генеса, а также проводили подсчёт лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) и общего индекса интоксикации (ИИ).

Наряду с этим, определяли общий пул СМП фракции уремических токсинов спектрофотометрическим методом (Габриэлян Н.И. и др., 1985). С целью выявления наиболее вероятных токсических фракций СМП применены высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (А.Хеншен и др., 1988), жидкостная хроматография (ЖХ) (Острман Л.М., 1985) и электрофорез протеиновых субстанций (ЭФ) (Laenly K. 1971), с помощью которых выделено до 10 фракций СМП.

Заместительную почечную терапию проводили на аппаратах «GAMBRO 10» и «FRESENIUS» 2008A (гемодиализ – ГД), при которых использовались капиллярные диализаторы типа лоу-флюкс (низко потоочные); купрофановые, поликарбонатные и полисульфоновые. Гемодиафильтрацию (ГДФ) проводили на аппаратах 2008E с приставкой ABG фирмы «FRESENIUS», где были использованы полисульфоновые капиллярные колонки типа хай-флюкс

(высоко поточные). Во всех процедурах были использованы педиатрические диализаторы и линии по крови.

Для общих характеристик использованы стандартные методы описательной (параметрической) статистики – расчет средних (М) и экстенсивных показателей (Р), их вариационных характеристик (стандартная ошибка экстенсивного показателя – m_p , стандартное отклонение – SD, доверительный интервал – DI) (Стьюдент) и коэффициент корреляции (r).

В третьей главе изложена клиническая характеристика течения СЭИ у 77 детей. Для достижения целостной клинической характеристики были изучены первопричины нарушения функции почек. Из 77 больных с нарушением функций почек установлено, что почечная недостаточность развилась у 42 детей с гломерулонефритом (54,5%) и у 23 – с пиелонефритом (29,9%). Значительно реже мы наблюдали почечную недостаточность у детей с интерстициальным нефритом (n=9, 11,7%) и тубулопатией (n=3, 3,9%).

С целью сравнительной характеристики, больные, в зависимости от вида почечной недостаточности, разделены на две группы. В первую группу вошли 35 детей с ОПН (45,5%), а во вторую – 42 ребенка с ХПН (54,5%). В группу больных с ОПН вошли 10 детей с преренальной (проПН), 20 детей с ренальной олигурической (роПН) и 5 детей с постренальной (птоПН) формами ОПН. Среди 42 детей ХПН диагностирована в 5 случаях субкомпенсированной (скХПН), в 16 – декомпенсированной (дкХПН) и в 21 – терминальной (тХПН) стадиях.

В общей сложности изучались результаты 820 сеансов ПЗТ. Всем больным с роПН (n=20) и тХПН (n=21) проводили стандартный интермиттирующий ацетатный гемодиализ. Всего 745 процедур ГД, из них 148 (19,9%) – у больных с роПН, 597 (80,1%) – у больных тХПН, и 75 процедур ГДФ, из них 55 (73,3%) – у больных с роПН и 20 (26,7%) – у больных с тХПН.

Показанием к применению ГДФ у 15-ти детей с роПН и 9-ти детей с тХПН послужили полиорганная недостаточность (ПОН), септическое состояние, гиперкатаболизм, нестабильность гемодинамики, глубокие неврологические нарушения, гипергидратация, развития отека легких и/или мозга, не поддающаяся артериальная гипертензия с развитием эклампсии, отсутствие положительной клинической динамики на фоне проводимого ГД.

В четвертой главе приведены результаты комплексного клинικο-лабораторного исследования и сравнительная характеристика проявлений эндогенной интоксикации у детей с СПН, а также результаты ПЗТ.

Для установления наиболее характерных признаков эндогенной уремической интоксикации проведен сравнительный анализ клинических проявлений у детей с ХПН и ОПН, где была выявлена достоверная разница в нижеследующих проявлениях.

Почти у всех детей с ОПН имела место олигоанурия (80,0%), в отличие от группы больных с ХПН (31,0%) ($P<0,001$). Манифестирование геморрагического синдрома достоверно ($p<0,01$) чаще наблюдали в группе детей с ОПН (в 77,1% случаях), чем в группе детей с ХПН (52,4%).

В группе детей с ОПН гепатомегалия наблюдалась в 71,4% случаев ($P<0,01$), спленомегалия – в 57,1% ($P<0,001$), что достоверно отличалось от частоты данных проявлений в группе больных с ХПН (в 35,7% и 19,0% случаев соответственно).

Симптом тахикардии наблюдался у детей с ОПН в 91,4% случаев, тогда как в сравниваемой группе с ХПН она была отмечена лишь в половине случаев, что составляло достоверную разницу ($P<0,001$). Такая же картина была установлена с определением частоты развития одышки, как одного из признаков эндотоксикоза, у детей в группе с ОПН (68,6% случаев) по сравнению с группой с ХПН (31,0%) ($P<0,001$).

В группе детей с ОПН преобладали признаки гипотонии (60,0% случаев), тогда как в группе больных с ХПН преобладала артериальная гипертензия (69,0% случаев). И, наконец, синдром эндогенной интоксикации достоверно чаще сопровождался парезом кишечника у детей с ОПН, чем у больных с ХПН (в 65,7% и 21,4% случаев соответственно) ($P<0,001$).

Таким образом, сравнительный анализ клинических проявлений уремической эндогенной интоксикации показал, что в группе детей с ОПН мы наблюдали более тяжелую клиническую картину интоксикации, чем у детей с ХПН. При этом обращает внимание развитие наиболее выраженной (манифестной) клинической картины СЭИ в группах детей с рОПН и с тХПН, что является очень важным фактором для определения объективных критериев проявлений эндогенной интоксикации, развившейся вследствие тяжелой почечной недостаточности.

В связи с этим провели сравнительный анализ результатов клинической картины эндотоксикоза в двух подгруппах, а именно у 20 детей с рОПН и у 21 больного с тХПН. При этом было установлено следующее: достоверное различие определяется более высоким уровнем частоты развития олигоанурии (90% случаев, $P<0,001$), поражением органов РЭС (гепатомегалия – 95% и спленомегалия – 75%), на фоне более выраженного геморрагического синдрома у детей с рОПН (95%), чем у больных с тХПН (76,2%). Вместе с тем, у детей с тХПН синдром эндотоксикоза достоверно чаще протекал с артериальной гипертензией (81%) по сравнению с группой детей с рОПН (35%), в которой чаще наблюдали артериальную гипотензию (19% и 45% соответственно).

Анализируя сравнительную характеристику лабораторных показателей эндогенной интоксикации у 35 детей с ОПН со второй группой из 42 детей с ХПН, определили, что по лабораторным показателям уремии (общий пул среднемолекулярных пептидов, креатинин и мочевины) степень эндогенной интоксикации достоверно выше при ХПН по сравнению с ОПН. Тогда как по

показателям общей интоксикации (ПТ, ЛИИ и ЯИИ) выраженность эндотоксикоза выше при ОПН. Но суммированный показатель индекса интоксикации не отличался в обеих группах ($23,2 \pm 2,0$ и $25,8 \pm 1,6$ соответственно). Поэтому, мы провели сравнительный анализ лабораторных показателей у 20 детей с рОПН и 21 детей с тХПН (табл.1).

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей эндогенной интоксикации у 20 больных с ренальной формой ОПН и 21 больного с терминальной ХПН во время её манифестации

	Общий пул СМП	Мочевина	Креатинин	ПТ	ЛИИ	ЯИИ	ИИ
рОПН M±m	0,738±0,012	27,1±0,5	501,4±5,2	8,34±0,46	6,43±0,12	2,1±0,05	32,7±0,7
тХПН M±m	1,038±0,26	36,7±0,84	751,16±24,9	11,54±0,29	5,44±0,19	1,31±0,05	31,5±1,2
СД (P)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,01	P<0,01	P>0,05

Несмотря на более выраженные клинические проявления рОПН, чем при тХПН, установили ту же тенденцию в поведении маркеров уремической и общей интоксикации. Однако у детей с тяжелыми формами почечной недостаточности мы определили высокий уровень общего пула СМП, превышающего норму в 3-4 раза, что подтвердилось уровнем высокой степени корреляции (от 0,71 до 0,82) в отличие от других вышеуказанных маркеров.

Сравнительный анализ элюиционной картины фракции СМП по молекулярному весу (МВ) показал достоверное различие величин пиковой высоты (в мм) в исследуемых группах и подгруппах. Нами было установлено, что у детей с рОПН в диапазоне до 5000Д СМП слабо коррелировали со сравниваемыми клиническими признаками СЭИ. Тогда как во второй подгруппе (тХПН) наблюдали повышение корреляционных значений от средней до высокой степени в пределах элюции пептидов до 3500Д.

Учитывая вышеизложенное, с целью определения наиболее характерных для ОПН по молекулярному весу фракций СМП, мы расширили изучаемый диапазон элюции до 18000Д и выше. Данный диапазон элюции маркировали от I до X в зависимости от порядка выхода веществ по молекулярному весу (табл. 2).

Таблица 2

Маркировка фракций по молекулярному весу

Фракции	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
МВ (в кДТ)	18,0- 13,0	13,0- 8,0	8,0- 6,5	6,5- 5,0	5,0- 3,5	3,5- 2,5	2,5- 1,5	1,5- 1,0	1,0- 0,5	0,5- 0

При сравнительном изучении элюционной картины пиков в диапазоне до 18000Д (рис.1) между двумя исследуемыми группами выявлена статистически достоверная разница самых высоких пиков от I до IV фракции при рОПН относительно к тХПН ($p < 0,001$). По более низким по высоте пиков VI-VIII ($P < 0,05$) и IX-X фракций также установлено статистически достоверная ($P < 0,01$) разница, но в пользу тХПН. Тогда как по элюционной картине V фракции пиковой разницы между группами не выявлено, и перекрест пиков фракций, характерных для каждой из исследуемых групп, соответствовал элюционному диапазону V фракции с молекулярным весом 3500-5000Д.

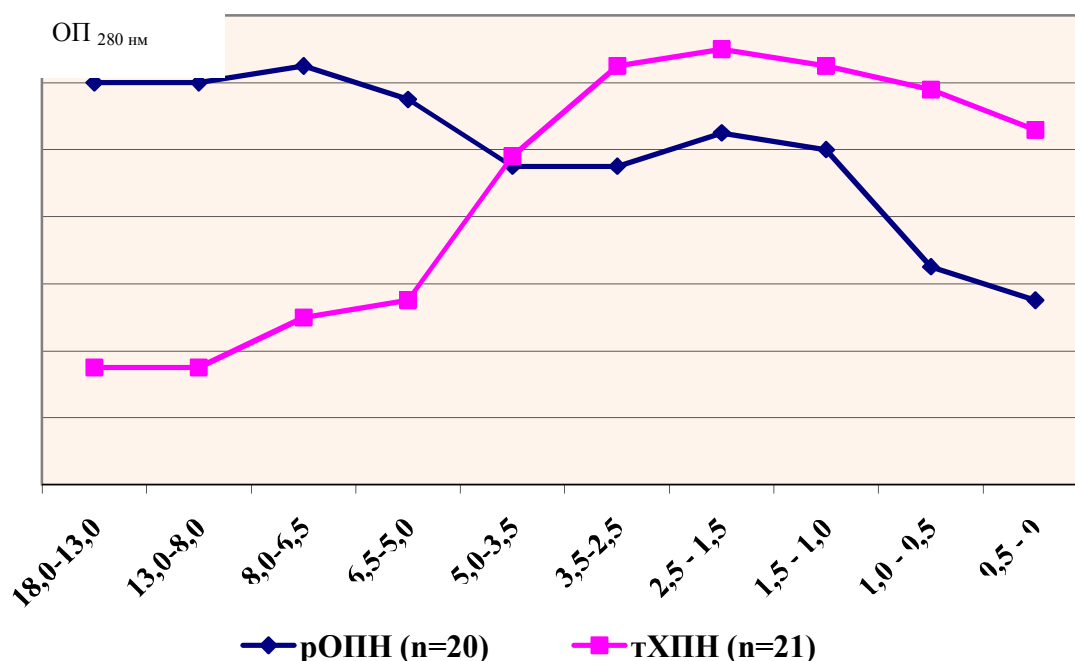


Рис. 1. Графическое изображение разделения на фракции пептидов сыворотки крови больных по молекулярному весу (кДт)

Таким образом, по результатам сравнительного анализа элюционной картины в диапазоне до 18000Д установлена, что для группы тХПН наиболее характерны фракции с МВ до 3500Д, а для группы рОПН наиболее характерными являются фракции от 3500 до 18000Д. Разница выраженности пиков в диапазоне до 5000Д составляет от 15,8 до 44,2% пользу группы ХПН и в диапазоне от 5000 до 18000Д в пользу группы рОПН (до 67,7%).

Выявленную статистически достоверную разницу элюционной картины по МВ токсических веществ между рОПН и тХПН подтвердили исследования методом электрофореза протеиновых субстанций (рис.2. и рис.3). По данным электрофореза можно говорить о большей степени пептидной природы выявленных субстанций, интенсивность окрашивания которых при одинаковых условиях для обеих групп, выявила разницу в концентрации накапливаемых веществ.

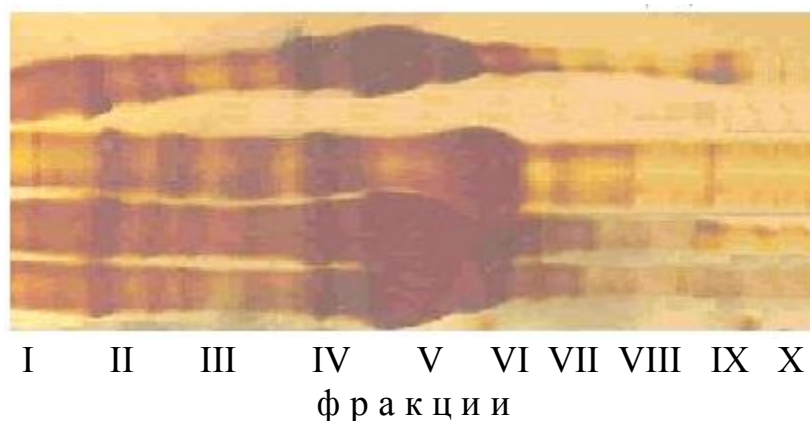


Рис. 2. Электрофорез протеиновых субстанций разделенных фракций сыворотки больных с рОПН



Рис. 3. Электрофорез протеиновых субстанций разделенных фракций сыворотки больных с тХПН

Анализ результатов корреляционной зависимости клинических проявлений от фракции СМП определил наличие характерных токсических субстанций при рОПН в диапазоне от 3500 до 18000Д и при тХПН до 3500Д.

У больных с рОПН корреляционная зависимость клинических проявлений нарушения сознания с СМП в диапазоне до 5000Д колебалась от 0,41 до 0,89, при том, что данный клинический показатель имел самую высокую степень корреляции с токсическими веществами с молекулярным весом до 3500Д. Тогда как показатель корреляции сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности в данном диапазоне оставался на уровне низких и средних значений в пределах от 0,39 до 0,76 и от 0,35 до 0,72 соответственно. Но с увеличением молекулярного веса СМП от 5000 до 18000Д корреляционная зависимость клинических проявлений сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности достигала более высоких показателей (0,91 и 0,82 соответственно). Однако у детей с рОПН показатель корреляции клинических проявлений нарушения сознания при увеличении молекулярного веса СМП сохранялись на средних значениях (в пределах от 0,62 до 0,70) (рис.4).

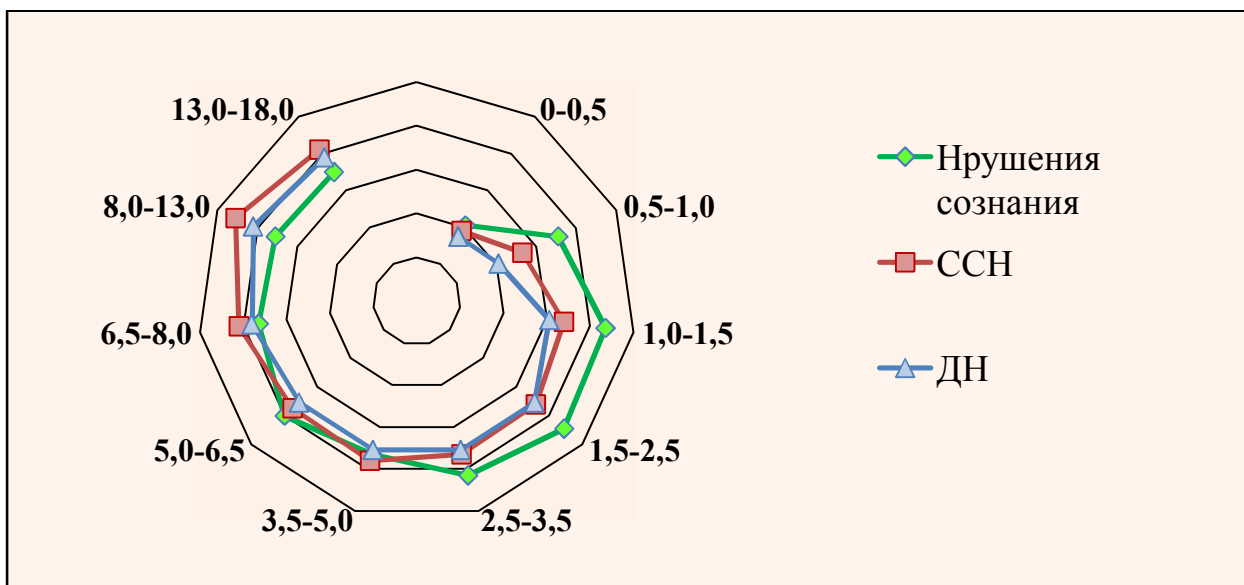


Рис. 4. Зависимость степени корреляции (r) клинических проявлений эндогенной интоксикации от фракции (МВ в кДг) СМП при рОПН.

В подгруппе больных с тХПН установили высокую степень корреляции клинических проявлений нарушения сознания (от 0,87 до 0,91) с СМП молекулярным весом в диапазоне от 1000 до 3500Д. Но при этом корреляционная зависимость клинических проявлений сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности от указанных выше токсических субстанций сохранялись в пределах низких и средних значений ($r=0,52-0,79$ и $r=0,39-0,63$ соответственно).

Следовательно, частота нарушений сознания достоверно чаще регистрировалась у больных с рОПН и тХПН, у которых в сыворотке крови определяли высокую степень корреляции ($r=0,80$) с преобладанием токсических субстанций с МВ в диапазоне 3500Д. При этом установили тенденцию к уменьшению данной корреляции ($r=0,70$) при увеличении молекулярного веса СМП. Тогда как корреляционная зависимость частоты проявлений сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности у детей с рОПН нарастала в прямой зависимости от определения СМП с более высоким диапазоном МВ ($r=0,79-0,91$ при II-I фракциях и $r=0,71-0,82$ при IV-III фракциях соответственно). Данная корреляционная зависимость достоверно отражала более тяжелое клиническое течение рОПН по сравнению с тХПН по причине более частого развития синдрома полиорганной недостаточности.

С целью определения наиболее эффективного метода ПЗТ с позиции выявленных характерных диапазонов токсических субстанций по молекулярному весу у больных с рОПН ($n=20$) и тХПН ($n=21$) провели сравнительный анализ конвекционной эффективности гемодиализа ($n=745$) и гемодиафильтрации ($n=75$).

Для сравнения брали только результаты адекватного ГД, т.е. при индексе $Kt/V \geq 1,2$, куда не включены показатели вводного периода (первых процедур заместительной терапии), где соблюдали правила ввода в программный диализ с целью профилактики возможных осложнений и подготовкой адекватного сосудистого доступа.

Сравнительный анализ диализного удаления токсических веществ с различным МВ, у больных с рОПН показал, что самый большой процент удаления растворенных токсических субстанций зафиксирован в диапазоне молекулярного веса до 1500Д. При этом, данный показатель по фракции X (до 500Д) в среднем составил 65,4%, по фракции IX (500-1000Д) составил 63,2%, по фракции VIII – (1000-1500Д) 59,7%, по фракции VII – (1500-2500Д) 48,7% и по фракции VI (2500-3500Д) 26,3%. Тогда как показатели по фракциям V (3500-5000Д) и IV (5000-6500Д) не превышал 10,8%, а по фракциям III-I оставался без изменений относительно исходного уровня. При этом показатель достоверности разницы концентрации до и после ГД по фракциям X-IX был равен высокой и средней степени, а по фракциям VIII и VII данный показатель был низким.

Изучение степени клиренса токсических субстанций в диапазоне до 18000Д при ГДФ у больных с рОПН показало по фракциям X и IX (до 1000Д) в среднем составил 47,2 и 49,8% соответственно, по фракции VIII (1000-1500Д) – 52,1% и по фракции VII – 57,2%. На уровне статистической достоверности высокой степени ($p \leq 0,001$) определена эффективность процедуры ГДФ по очищению токсических субстанций в диапазоне фракций VI-I с МВ от 2500 до 18000Д, так как в данном диапазоне показатель очищения по VI фракции был в среднем равен 61,2%, по V – 66,2%, по IV – 64,3%, а по фракциям III-I с МВ от 5000 до 18000Д этот показатель достигал наиболее высоких значений - 65,4%, 66,5% и 66,6% соответственно.

Сравнивая конвекционные характеристики гемодиализа с гемодиализацией у больных с рОПН, выявили, что по эффективности удаления токсических субстанций с МВ до 1000Д, при разнице до 18,2%, ГД на статистически достоверном уровне превосходит ГДФ ($p < 0,01$). По фракции VIII с МВ от 1000-1500Д при разнице показателей до 7,6% в пользу ГД, и по фракции VII с МВ 1500-2500Д при разнице до 8,2% в пользу ГДФ степень достоверности был низким (Рис.5).

Тогда как, показатель удаления токсических субстанций с молекулярным весом от 2500 до 18000Д, соответствующих по маркировке фракциям VI-I, отмечена высокая эффективность ГДФ по сравнению с гемодиализом.

Сравнительный анализ изучения эффективности у больных с тХПН выявил схожую картину результатов ПЗТ у больных с рОПН.

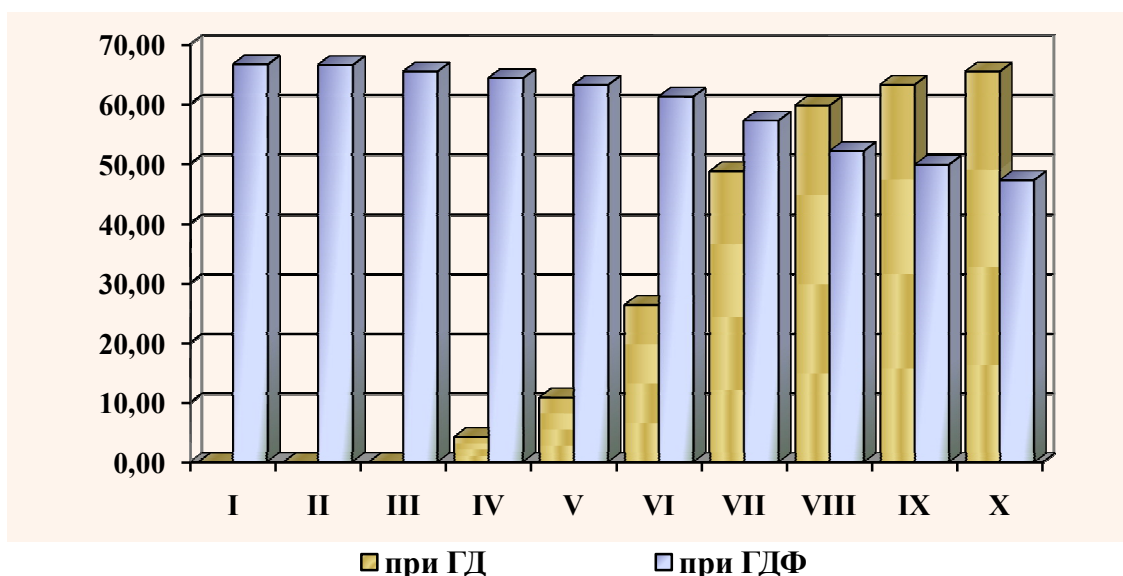


Рис. 5. Сравнительная характеристика клиренса (в %) токсических субстанций при ПЗТ у больных с рОПН

Таким образом, по эффективности удаления токсических субстанций соответствующих фракциям X и IX с МВ до 1000Д метод ГД превосходит метод ГДФ, а по фракциям VI-I соответствующим по МВ диапазону от 2500 до 18000Д метод ГДФ, на уровне высокой степени статистической достоверности, отражает более высокую эффективность по сравнению с методом ГД. В то же самое время в пределах VIII и VII фракции с МВ 2500-1000 Д, при разнице степени очищения на 7,6% и 8,5% при ГД и ГДФ между изучаемыми методами разницы сохраняется в пределах низкой степени достоверности. На основании вышеизложенного можно заключить, что для удаления характерных по МВ токсических субстанций при изолированных формах ПН достаточно применение метода ГД, тогда как метод ГДФ является методом выбора для лечения пациентов с тяжело протекающей формой ПН, где имеют место ПОН, сепсис и септический шок и особенно при ренальной олигоурической ОПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы:**

1. При ренальной олигурической форме ОПН в отличие от терминальной стадии ХПН у детей достоверно чаще развивается более тяжелая клиническая картина вследствие развития полиорганной недостаточности, проявляющейся высокой частотой возникновения олигоанурии ($P < 0,001$), сердечнососудистой недостаточности, гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома ($p < 0,01$), дыхательной недостаточности и пареза кишечника ($P < 0,05$).

2. По показателям лабораторных маркеров эндогенной интоксикации при ренальной олигурической форме ОПН имеет место более тяжелая степень токсичности за счет смешанного генеза ее развития ($P < 0,001$), чем при терминальной стадии ХПН, тяжесть которой в основном определяет уремия.
3. Показатель общего пула среднемолекулярных пептидов на основании корреляционной взаимосвязи определен как наиболее высокоинформативный критерий диагностики степени тяжести эндогенной интоксикации по сравнению с другими маркерами токсического состояния при почечной недостаточности.
4. Результаты электрофореза протеиновых субстанций и показатели элюционной картины по молекулярному весу токсических веществ отразили статистически достоверную разницу выраженности пиков фракций среднемолекулярных пептидов в диапазоне до 5000Д в пользу группы детей с тХПН и преобладание у детей с рОПН токсических субстанций в диапазоне от 3500 до 18000Д.
5. Корреляционный анализ клинических проявлений и пиковых фракций среднемолекулярных пептидов показал, что у больных с рОПН и тХПН определяли высокую степень корреляции ($r = 0,80$) частоты нарушений сознания с преобладанием указанных субстанций в диапазоне 3500Д, а частота развития сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности находилась в прямой зависимости от увеличения молекулярного веса токсических протеиновых субстанций до 18000Д, характерных для рОПН.
6. Гемодиализ является более эффективным по удалению токсических субстанций с молекулярным весом до 2500Д ($P < 0,05$), тогда как по конвективной способности в диапазоне выше 2500Д метод гемодиализации на уровне высокой степени статистической достоверности ($P < 0,001$) превосходит гемодиализ.

Практические рекомендации:

1. Представленная картина клинических проявлений отражает более тяжелое течение ренальной формы ОПН, особенно септической ОПН и ОПН на фоне ПОН, чем терминальная стадия ХПН.
2. Выявленная разница коэффициента корреляции клинико-лабораторных показателей установила наиболее высокую информативность общего пула среднемолекулярных пептидов в определении уремической эндогенной интоксикации.
3. Учитывая выявленные наиболее характерные диапазоны токсических субстанций по МВ, в зависимости от вида и степени почечной недостаточности, и с целью достижения эффективной детоксикационной терапии при изолированной форме почечной недостаточности, достаточно применения гемодиализа, тогда как тяжело протекающая ренальная форма ОПН является прямым показанием к применению гемодиализации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шарипов А.М., Агзамхаджаев Т.С., Умарова З.С., Валиев А.Р. Средние молекулы в диагностике уремического эндотоксикоза у детей.//Педиатрия.- Ташкент, 1996.-№ 1.-С. 47-51.
2. Валиев А.Р., Шарипов А.М. Буйрак етишмовчилиги бўлган болаларда ўрта оғирликдаги молекулалар фракцияларини аниқлашнинг ташхисий қиймати.//Педиатрия.-Ташкент, 1999.-№ 3-4.-С. 52-58.
3. Шарипов А.М., Аъзамхўжаев Т.С., Валиев А.Р. Болаларда гемодиализ самарадорлигини мочевино, креатинин ва ўрта оғирликдаги уремик токсинлар клиренси бўйича баҳолаш. //Медицинский журнал Узбекистана.-№ 6.-Ташкент, 1999.-С. 32-35.
4. Валиев А.Р. Критерии оценки степени интоксикации у детей с почечной недостаточностью. //Научно-практическая конференция: «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины»: Тез. докл.-Минск, 2000.-С. 13-14.
5. Шарипов А.М., Умарова З.С., Хакимов Д.П., Валиев А.Р. Неотложные состояния у детей с заболеванием почек и их прогноз /Материалы IX Конгресса Педиатров России: «Актуальные проблемы педиатрии» //Вопросы современной педиатрии.-Москва, 2004.-№ 1.-Т.3.-С. 460.
6. Шарипов А.М., Валиев А.Р. Гемодиализная терапия при острой почечной недостаточности у детей.//IV республиканская научно-практическая конференция: «Проблемы организации экстренной медицинской помощи: критическое состояние во внутренних болезнях и педиатрии»: Тез. докл.-Ташкент, 2004.-С. 499-500.
7. Валиев А.Р., Шарипов А.М. Диагностика эндогенной интоксикации у детей с острой и хронической почечной недостаточностью //Урология.- Москва, 2005.-№ 6.-С.41-42.
8. Валиев А.Р. Заместительная терапия при почечной недостаточности у детей//VI съезд педиатров Республики Узбекистан: Тез. докл.-Ташкент, 2009.-С.129-130.
9. Шарипов А.М., Валиев А.Р. Диагностические критерии эндогенной интоксикации у детей с почечной недостаточностью. /VI съезд педиатров Республики Узбекистан: Тез. докл.-Ташкент, 2009.-С.512.
10. Шарипов А.М., Агзамхаджаев Т.С., Валиев А.Р. Эндогенная интоксикация при почечной недостаточности у детей./Инф.письмо-Ташкент, 2010.-№0178.-2с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Валиев Абдусамат Разоқовичнинг 14.00.09-Педиатрия ва 14.00.37-Анестезиология ва реаниматология ихтисосликлари бўйича «Буйрак етишмовчилиги бўлган болаларда эндоген захарланишнинг ташхисий мезонлари» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: буйрак етишмовчилиги, буйрак етишмовчилигида эндоген захарланиш, уремия, ўринбосар буйрак терапияси.

Тадқиқот объектлари: Буйрак етишмовчилиги ташхисланган 77 (ЎБЕ n=35 ва СБЕ n=42) нафар болалар ҳамда 820 та экстракорпорал детоксикация муолажаси натижалари таҳлили.

Ишнинг мақсади: Ўртаоғирликдаги пептидларнинг юқори токсисикликка эга фракцияларини аниқлаш ҳамда уларни уремиyanинг клиник белгилар билан қиёсий ўрганиш натижалари ёрдамида буйрак етишмовчилигидаги эндоген захарланишнинг клиник-лаборатор ташхисий мезонларини белгилаш.

Тадқиқотнинг методлари: Клиник, биокимёвий, биологик, интеграл ва математик статистика.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Статистик ишонч даражасида ЎБЕ ва СБЕ эндоген захарланишнинг кечиши ҳамда ривожланишини ҳал этувчи омилларининг турлилиги аниқланди. Корреляцион боғлиқлик натижалари таҳлили асосида эндоген захарланиш кўрсаткичларининг БЕ шакли ва босқичига нисбатан ташхисий қиймати белгиланди. Токсик субстанцияларнинг молекуляр оғирлиги чегарисининг кенгайтириш асосланди ва уларнинг БЕ турига боғлиқликдаги диапозони аниқланди.

Амалий аҳамияти: Аниқланган хос клиник-лаборатор белгилар БЕдаги эндоген захарланиш даражасини белгиловчи ташхисий мезон бўлиб хизмат қилади. ЎБЕ ва СБЕга хос бўлган токсик субстанцияларнинг специфик молекуляр оғирлик диапозони ўринбосар буйрак терапияси услуги ва режимини мақсадли қўллашда ҳал этувчи омил бўлиб, болалар ўлими ва ногиронлигини олдини олишга хизмат қилади.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқотнинг асосий хулосалари ва натижалари ТошПТИ клиникасининг ташхис қўйиш ва даволаш жараёнига ҳамда Тошкент шаҳри болалар шифохоналари амалиётига жорий этилган. Диссертация материалларидан ТошПТИнинг анестезиология ва реаниматология ҳамда шошилиш тиббиёт кафедраларида ўқув материал сифатида фойдаланилмоқда.

Қўлланиш соҳаси: педиатрия, нефрология, шошилиш терапия, реаниматология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Валиева Абдусамата Разаковича на тему: «Диагностические критерии эндогенной интоксикации при почечной недостаточности у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.00.09 – педиатрия и 14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Ключевые слова: почечная недостаточность, уремия, эндогенная интоксикация при почечной недостаточности, почечно-заместительная терапия.

Объект исследования: 77 детей с почечной недостаточностью (ОПН n=35 и ХПН n=42), и анализ 820 сеансов ПЗТ.

Цель исследования: Установить диагностические клинико-лабораторные критерии синдрома эндогенной интоксикации при почечной недостаточности у детей с помощью определения наиболее токсической фракции «среднемолекулярных пептидов» и сопоставления их уровня с выраженностью клинических проявлений уремии.

Методы исследования: Клинические, биохимические, биологические, интегральные и математической статистики.

Полученные результаты и их новизна: Выявлено достоверное различие определяющих факторов в развитии синдрома ЭИ при ОПН и ХПН. Определена диагностическая ценность характерных корреляционных связей клинических проявлений и лабораторных исследований ЭИ при ПН у детей в зависимости от ее течения и степени тяжести. Расширен и установлен характерный диапазон по МВ токсических субстанций в зависимости от вида ПН.

Практическая значимость: Выявленные характерные клинико-лабораторные проявления являются информативным диагностическим критерием при определении степени тяжести эндогенной интоксикации при СПН. Специфичность диапазона МВ токсических субстанций характерных для ОПН и ХПН является основополагающим инструментом при целенаправленном выборе метода и режима ПЗТ и способствует снижению детской смертности и инвалидизации.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Основные результаты исследования внедрены в диагностический и лечебный процесс ТашПМИ и в практическое здравоохранение детских клиник г. Ташкента. Результаты работы используются в качестве учебного материала на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, экстренной медицины ТашПМИ.

Область применения: педиатрия, нефрология, интенсивная терапия, реаниматология.

RESUME

Thesis A.R. Valiyev on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.09-Pediatrics and 14.00.37-Anesthesiology and Reanimatology subject: “Diagnostic criteria of endogenous intoxication in renal insufficiency in children”

Key words: Renal insufficiency, uremia, endogenous intoxication in renal insufficiency, substitution renal therapy.

Subject of the research: The object of study was 77 children with RI, who had 820 SRT treatment.

Purpose of work: To establish diagnostic clinic-laboratory criteria of endogenous intoxication syndrome in renal insufficiency by determining the most toxic fractions of “median molecules” and comparison of their level with expressiveness of clinical manifestations of uremia.

Methods of research: Clinical, biochemical, biological, integral methods, statistical.

The results obtained and their novelty: It was revealed the reliable difference of defining factors in EI syndrome development in renal form of acute renal insufficiency and terminal stage of chronic renal insufficiency. The diagnostic value of characteristic correlative connections of clinical manifestations and laboratory studies of EI in RI in children depending on its course and severity rate was determined. The defining factors of widening on molecular weight range of toxic substances and their characteristic range depending on the type of renal insufficiency were determined.

Practical value: The revealed characteristic clinic-laboratory manifestations are informative diagnostic criteria in determining the degree and severity of endogenous intoxication in RI. Specificity of MW range of toxic substances characteristic for ARI and CRI is the basic instrument in purposive choice of method and regimen of SRT and promote reduce of children death rate and invalidism.

Degree of embed and economic effectively: The basic results of study were introduced in diagnostics and therapeutic process of TashPMI and in practical health protection of children’s clinic of Tashkent city. The results of work are used as an educational material at the departments of anesthesiology and reanimatology, urgent medicine of TashPMI.

Field of application: Pediatrics, Nephrology, Intensive therapy, Reanimatology.

Соискатель: _____