

# РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2583943

**СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ КАДМИЯ, СВИНЦА, ХРОМА И  
ФЕНОЛА ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, И  
ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НЕТОКСИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное бюджетное учреждение  
науки "Федеральный научный центр медико-  
профилактических технологий управления рисками здоровью  
населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических  
технологий управления рисками здоровью населения") (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015110670

Приоритет изобретения 25 марта 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре  
изобретений Российской Федерации 14 апреля 2016 г.

Срок действия патента истекает 25 марта 2035 г.

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Измиев





Автор(ы): *Зайцева Нина Владимировна (RU), Устинова Ольга Юрьевна (RU), Ивашова Юлия Анатольевна (RU), Белицкая Виктория Эвальдовна (RU)*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2015110670/15, 25.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.03.2015

(45) Опубликовано: 10.05.2016 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ПОПОВА Л.Ю. / Экологически детерминированная патология почек у детей, проживающих в районах с различной антропогенной нагрузкой / Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. / Оренбург - 2004. RU 2234251 C1, 20.08.2004. RU 2075083 C1, 10.03.1997. SU 1465025 A1, 15.03.1989.

Адрес для переписки:

614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82, ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

Зайцева Нина Владимировна (RU),  
Устинова Ольга Юрьевна (RU),  
Ивашова Юлия Анатольевна (RU),  
Белицкая Виктория Эвальдовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения") (RU)

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ КАДМИЯ, СВИНЦА, ХРОМА И ФЕНОЛА ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, И ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НЕТОКСИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

(57) Формула изобретения

1. Способ дифференциальной диагностики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, и гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек нетоксической природы, характеризующийся тем, что выбирают территорию экологического неблагополучия с высоким содержанием в воздухе кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, далее путем традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований выявляют детей с гломерулярными и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, затем у каждого ребенка производят отбор пробы крови и устанавливают в ней содержание кадмия, свинца, хрома и фенола, и при содержании в крови кадмия - более чем в 2,0 раза; свинца - более чем в 1,5 раза, хрома - более чем в 1,7 раза, фенола - более чем в 4,0 раза выше референтного/фонового, осуществляют генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C19,

SULTA1 и при наличии полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, RYR2 450, SULTA1 проводят ультразвуковое исследование у ребенка состояния кровотока в подкапсульной зоне почек; и далее при установлении обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера и повышения экзогенности паренхимы почек, осуществляют дополнительное обследование детей путем установления следующих клинико-лабораторных показателей: уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови ОАС, уровень Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы Cu/Zn-SOD, уровень глутатионпероксидазы ГлПО, каталазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида МДА, показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа, и при выполнении условия: превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-SOD на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО на 30-50% или на 15-20% соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов - на 30-35%, МДА - на 30-35%; и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза соответственно, при наличии у ребенка указанного условия, по меньшей мере, в виде 65% от указанных клинико-лабораторных показателей, диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, а при отсутствии такого изменения клинико-лабораторных показателей диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек нетоксической природы.

2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что в качестве традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований при установлении гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек определяют у ребенка наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции: снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%, усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурией, фосфатурией, глюкозурией.





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015110670/15, 25.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.03.2015

(45) Опубликовано: 10.05.2016 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ПОПОВА Л.Ю.** / Экологически детерминированная патология почек у детей, проживающих в районах с различной антропогенной нагрузкой / Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. / Оренбург - 2004. RU 2234251 C1, 20.08.2004. RU 2075083 C1, 10.03.1997. SU 1465025 A1, 15.03.1989.

Адрес для переписки:

614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82, ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

Зайцева Нина Владимировна (RU),  
Устинова Ольга Юрьевна (RU),  
Ивашова Юлия Анатольевна (RU),  
Белицкая Виктория Эвальдовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения") (RU)

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ КАДМИЯ, СВИНЦА, ХРОМА И ФЕНОЛА ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, И ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НЕТОКСИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и представляет собой способ дифференциальной диагностики у детей гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек нетоксической природы и ассоциированных с токсическим действием Cd, Pb, Cr и фенола, характеризующийся тем, что при содержании указанных веществ в крови выше референтного значения осуществляют генетическое исследование, при наличии полиморфизма генов CYP2X, CYP2Y 450, SULTA1 проводят ультразвуковое исследование, при установлении обеднения кровотока в подкапсульной зоне почек, отклонений показателей спектрограммы импульсно-волнового доплера и повышения

экзогенности паренхимы почек, осуществляют дополнительные исследования, и при отклонении относительно физиологической возрастной нормы 65% или более из следующих показателей: содержание OAC, Cu/Zn-СОД, ГлПО; повышение уровня каталазы, гидроперекисей липидов, МДА; и снижении абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа диагностируют заболевание, ассоциированное с токсическим действием, а при отсутствии таких отклонений - заболевание нетоксической природы. Изобретение обеспечивает повышение точности дифференциальной диагностики. 1 з.п. ф-лы, 4 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G01N 33/48* (2006.01)  
*G01N 33/49* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015110670/15, 25.03.2015

(24) Effective date for property rights:  
25.03.2015

Priority:

(22) Date of filing: 25.03.2015

(45) Date of publication: 10.05.2016 Bull. № 13

Mail address:

614045, g. Perm, ul. Monastyrskaja, 82, FBUN  
"FNTS mediko-profilakticheskikh tekhnologij  
upravlenija riskami zdorovju naselenija", direktoru  
N.V. Zajtsevoj

(72) Inventor(s):

Zajtseva Nina Vladimirovna (RU),  
Ustinova Olga JUrevna (RU),  
Ivashova Julija Anatolevna (RU),  
Belitskaja Viktorija Evaldovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe bjudzhetnoe uchrezhdenie nauki  
"Federalnyj nauchnyj tsentr mediko-  
profilakticheskikh tekhnologij upravlenija  
riskami zdorovju naselenija" (FBUN "FNTS  
mediko-profilakticheskikh tekhnologij  
upravlenija riskami zdorovju naselenija") (RU)

(54) **METHOD FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL RENAL DISEASES IN CHILDREN ASSOCIATED WITH TOXIC ACTION OF CADMIUM, LEAD, CHROME AND PHENOL OF MAN-MADE ORIGIN, AND GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL RENAL DISEASES OF NON-TOXIC NATURE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and represents method of differential diagnosis glomerular and tubulointerstitial renal disease in children of non-toxic nature and associated with toxic action of Cd, Pb, Cr and phenol, characterised by that at content of said substances over reference value genetic analysis is performed, in presence of CYPOX, RCYT 450, SULTA1 genes polymorphism ultrasound investigation is carried out, if bloodstream degradation in kidney subcapsular area, deviations of parameters of PW Doppler spectrogram and increased echogenicity of

renal parenchyma are detected, additional examinations are carried out, and in case of deviations relative to physiological age norm of 65 % or more of following values: GAS content, Cu/Zn-cumulative dose, hyperlipoproteinemia; high level of catalase, hydroperoxides lipids, malonic dialdagide; reduced absolute phagocytosis and phagocytic number diagnosed is disease associated with toxic action, and in absence of such deviations is disease of non-toxic nature.

EFFECT: invention provides more accurate differential diagnosis.

2 cl, 4 tbl

RU 2 583 943 C1

RU 2 583 943 C1

Изобретение относится к области медицины, экологии, токсикологии, в частности, к способам лабораторной диагностики токсического действия кадмия, свинца, хрома и фенола, в виде проявления заболеваний почек, а именно: гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей (согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра - МКБ-10: Гломерулярные и тубулоинтерстициальные болезни почек»: N00-N15), проживающих в условиях техногенной нагрузки среды обитания, и может быть использовано для выявления токсического гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, ассоциированных с ингаляционным воздействием указанных тяжелых металлов и фенола, или гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек нетоксической природы, для последующего проведения в отношении таких детей определенно направленных лечебно-профилактических мероприятий.

Среда обитания промышленных городов характеризуется многосредовым загрязнением химическими веществами, в том числе, тяжелыми металлами, органическими соединениями.

Почки являются основным органом, экскретирующим токсины, поглощенные организмом. Большое число нефронов обеспечивает обширную поверхность эндотелиальных клеток клубочков и эпителия канальцев для контактов с ними. Кроме того, в атмосфере большинство ксенобиотиков способны образовывать аэрозоли, которые оседают на волосах и кожном покрове и всасываются непосредственно в кровь.

В общем виде гломерулярные и тубулоинтерстициальные заболевания почек (МКБ-10: N00-N15; N14.3 - нефропатия, вызванная тяжелыми металлами; N15.8 - другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек) - есть патология клубочкового или канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек различного происхождения, диагностируемые на основании выявления практически одинаковых типичных клинико-лабораторных признаков заболевания (наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда артериальной гипертензией, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурией, фосфатурией, реже глюкозурией) (Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой - 3-е изд-е, перераб., и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011 - 696 с.: с илл.).

Вот почему диагностика гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, ассоциированных с воздействием кадмия, хрома, свинца и фенола, принимается единой, ввиду того, что эти два заболевания имеют в своей сущности одинаковую природу по главным критериям: патология клубочкового или канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек и обобщены в Международной классификации болезней в одну группу.

В последние годы проблема возникновения этого заболевания у детей все чаще рассматривается в связи с воздействием внешнесредовых химических факторов техногенного происхождения.

Из уровня техники известен ряд технических решений, представляющих собой

способы диагностики заболевания почек от токсического воздействия различных веществ, в том числе и от воздействия тяжелых металлов техногенного происхождения.

Так известны патенты, касающиеся способов диагностики поражения почек от воздействия лекарственных веществ.

5 Например, из патента РФ №2029953 известен «Способ диагностики токсической нефропатии», согласно которому в плазме и моче больных с острыми экзогенными отравлениями, в частности, антигистаминным лекарством - пипольфеномом, определяют уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и каталазы. Затем  
10 рассчитывают коэффициент соотношения показателей в плазме к показателям в моче и при значениях малонового диальдегида 3,0-5,5, диеновых конъюгатов 0,7-2,0, каталазы 0,5-1,2 диагностируют токсическую нефропатию.

Недостатком известного способа является то, что он предназначен для диагностики острых токсических поражений почек высокими дозами лекарственных препаратов и базируется только на оценке состояния окислительно-антиоксидантных процессов.

15 Также известен из патента РФ №2361211 «Способ ранней диагностики поражения почек нестероидными противовоспалительными препаратами», при реализации которого у пациентов регистрируют микроальбинурию полуколичественным методом, определяют иммуноферментным способом концентрацию  $\beta_2$ -микроглобулина и по  
20 соответствию показателя микроальбинурии диапазону (30-300) мг/мл и/или повышению показателя  $\beta_2$ -микроглобулина более 0,3 мг/мл судят о наличии начальных признаков поражения канальцевого и гломерулярного аппаратов почки.

Однако указанный известный способ дает возможность определить наличие только начальных структурных изменений ткани почки. Способ предназначен для диагностики  
25 хронических поражений почек, ассоциированных с действием нестероидных противовоспалительных препаратов, эффект действия которых на нефрон принципиально отличается от механизмов негативного хронического низкодозового аэрогенного сочетанного воздействия таких веществ, как кадмий, свинец, хром и фенол.

Кроме того, указанные известные способы являются недостоверными при выполнении  
30 диагностики гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек у детей, проживающих в условиях хронического воздействия кадмия, хрома, свинца, т.к. не принимают во внимание их токсическое действие.

Из заявки РФ №2012144701 известен способ прогнозирования прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей дошкольного возраста. Согласно  
35 этому способу производят генотипирование по I/D полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента, для этого выделяют полиморфизмы гена ангиотензинпревращающего фермента, устанавливают ассоциации его генотипов (DD, ID, II гена ACE) с развитием тубулоинтерстициального поражения почек, проводят оценку риска прогрессирования, и в случае выявления генотипа DD гена ACE  
40 прогнозируют повышенный риск прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей дошкольного возраста. Этот способ характеризует способ прогнозирования вероятности прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей дошкольного возраста, имеющих генотип DD гена ACE, что позволяет выделить группу риска.

45 Однако оценка только полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента не позволяет провести клиническую диагностику стадии клинического течения гломерулярных и тубулоинтерстициальных поражений почек, связанных с дополнительным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола.

Из уровня техники было установлено, что возможность диагностики эконефропатий



существует. Она основана на выявлении наличия в регионах высокого уровня экотоксикантов в окружающей среде и, соответственно, высоком уровне патологии органов мочевой системы, по сравнению с общепопуляционными данными; увеличении частоты заболеваний почек у детей, проживающих в непосредственной близости от места производства, загрязняющего среду обитания, по сравнению с районами без промышленных объектов; увеличении частоты патологии с возрастом; наличии у большинства обследуемых сходной клинико-лабораторной характеристики поражения почек, а также выявлении множественных стигм дизэмбриогенеза, анатомических аномалий органов мочевой системы; наличии у большинства больных мембранопатологического процесса.

Кроме того, имеет диагностическое значение наличие повышенной экскреции с мочой тяжелых металлов и гиперчувствительность к ним (реакция лейкоцитоллиза), выявление морфологических изменений в почечной ткани при гистологическом исследовании нефробиоптатов в виде тубулоинтерстициального нефрита, признаков почечного дизэмбриогенеза (Макарова Т.П. Роль нарушений обмена микроэлементов на этапах развития нефропатий у детей // Автореф. дис. д-ра мед. наук, Н.Новгород, 2001, 48 с; Игнатова М.С., Османов И.М., Аксенова М.Е. и соавт. Экологически обусловленные заболевания почек у детей и использование для их лечения препаратов из морских водорослей. Рос. вести, перинатол. и педиатр. 1996; 6:48-53).

При массовом развитии экпатологии оценивается индивидуальная чувствительность организма ребенка на воздействие неблагоприятных экологических факторов, для чего используется определяемая *in vitro* реакция лейкоцитоллиза (Юрьева Э.А., Османов И.М., Яковлева И.И., Сафронова О.Н. Цитологические критерии гиперчувствительности к ксенобиотикам у детей. Практическая нефрология, 1998; 2657-58). Указанная применяемая реакция лейкоцитоллиза проста в исполнении. Это микрометод, предусматривающий использование малого количества венозной крови, основанный на учете количества лизированных клеток при действии специфического фактора.

Однако проба на лейкоцитоллиз не позволяет количественно определить степень выраженности сенсбилизации у детей, подвергшихся воздействию ксенобиотиков, что существенно затрудняет динамическое наблюдение и контроль за последующим лечением экологически детерминированной патологии почек.

Из уровня техники также известен Способ определения токсичности действия тяжелых металлов на организм (Патент РФ №2138816), согласно которому определяют уровень тяжелых металлов в сыворотке крови и дополнительно определяют активность каталазы в эритроцитах. При снижении ее (при норме 72,5-106,1 с<sup>-1</sup>/г) в сочетании с повышенным уровнем тяжелых металлов действие последних определяют как токсическое. Указанный способ обеспечивает возможность выявления ранней стадии интоксикации.

Однако известный способ имеет узко специализированную направленность и позволяет оценить общетоксическое действие тяжелых металлов на уровне системы антиоксидантной защиты (системы поддержания гомеостаза), но не характеризует морфо-функциональные изменения в почечной ткани по тяжести их проявлений и клиническим последствиям, т.е. не обеспечивает достаточную точность.

Из Патента РФ №2234251 известен Способ прогнозирования патологии почек у детей, проживающих в регионе с высокой антропогенной нагрузкой тяжелыми металлами. Сущность способа: у детей определяют комплекс анамнестических и клинико-лабораторных показателей: наличие профессиональной вредности у родителей на производстве, наследственную отягощенность по патологии органов мочевой системы, развитие функциональных нарушений почек, наличие сочетанной

пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной патологии, гипотонии, микрогематурии, снижение антикристаллообразующей способности мочи, гипероксалурии, гипераминоацидурии, этаноламинурии, бетта-2-микроглобулинурии, повышения циркулирующих иммунных комплексов в крови, степень сенсибилизации к тяжелым металлам, понижение уровня кортизола в крови, содержание хрома, марганца, свинца, кадмия и кобальта в волосах и моче, рассчитывают сумму 5 диагностических коэффициентов. При повышении цитотоксического индекса к тяжелым металлам свыше 0,15 и снижении уровня кортизола в сыворотке крови более, чем в 2 раза в сочетании с накоплением нефротоксических тяжелых металлов в биосредах и 10 суммой диагностических коэффициентов, равной +70 и более, определяют риск формирования нефропатий. Способ позволяет своевременно выявить детей с высоким риском развития почечной патологии при воздействии тяжелых металлов и провести превентивные (профилактические) мероприятия.

Однако этот известный способ ориентирован на выделение группы риска развития 15 всей группы экологически детерминированной патологии почек - дисметаболической нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита, мочекаменной болезни, синдрома Фанкони - при воздействии тяжелых металлов, и не позволяет выделить и установить конкретную нозологическую форму патологии почек у конкретного ребенка. Способ основан на балльной системе, при этом максимальную весомость имеет 20 концентрация металлов в волосах и моче, а не особенности клинико-лабораторной манифестации патологического процесса.

При этом из уровня техники не были выявлены известные способы диагностики у детей гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с внешнесредовым токсическим воздействием как тяжелых металлов 25 техногенного происхождения, так и органического вещества - фенола, поэтому сделать выбор ближайшего аналога к заявляемому объекту не представляется возможным.

Технический результат, достигаемый предлагаемым изобретением, заключается в обеспечении достаточной точности дифференциальной диагностики у детей 30 гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, ассоциированных с токсическим внешнесредовым воздействием кадмия, хрома, свинца и фенола техногенного происхождения, и гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей общесоматической, т.е. нетоксической природы.

Поставленный технический результат достигается предлагаемым способом дифференциальной диагностики гломерулярного и тубулоинтерстициального 35 заболеваний почек у детей, ассоциированных с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, и гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек нетоксической природы, согласно которому выбирают территорию экологического неблагополучия с высоким содержанием в воздухе кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, 40 далее путем традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований выявляют детей с гломерулярными и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, затем у каждого ребенка производят отбор пробы крови и устанавливают в ней содержание кадмия, свинца, хрома и фенола, и при содержании в крови кадмия - более чем в 2,0 раза; свинца - более чем в 1,5 раза, 45 хрома - более чем в 1,7 раза, фенола - более чем в 4,0 раза выше референтного/фонового, осуществляют генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C19, SULTA1 и при наличии полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, CYP2C19, SULTA1 проводят ультразвуковое исследование у ребенка



состояния кровотока в подкапсульной зоне почек; и далее при установлении обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера и повышения эхогенности паренхимы почек,

5 осуществляют дополнительное обследование детей путем установления следующих клинико-лабораторных показателей: уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови ОАС, уровень Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы Cu/Zn-СОД, уровень глутатионпероксидазы ГлПО, каталазы, гидроперекисей липидов и малонового

10 диальдегида МДА, показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа, и при выполнении условия: превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-СОД на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО на 30-50% или на 15-20%

15 соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов - на 30-35%, МДА - на 30-35%; и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза соответственно, при наличии у ребенка указанного условия, по меньшей мере, в виде 65% от указанных клинико-лабораторных показателей,

20 диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, а при отсутствии такого изменения клинико-

лабораторных показателей диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек нетоксической природы.

В качестве традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований при установлении гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек определяют у ребенка наличие

25 предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции:

30 снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%, усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурией, фосфатурией, глюкозурией.

Для понимания существа вопроса, следует пояснить, что проблема оценки влияния

35 промышленного загрязнения окружающей среды на здоровье детского населения является актуальной для многих стран мира, в том числе и для России. Детская популяция представляет собой группу высокого риска, так как дети имеют ряд физиологических особенностей, характеризуются наличием критических периодов развития, большей чувствительностью к влиянию токсичных веществ.

40 В силу функциональных и анатомических особенностей почки являются одним из основных органов - мишеней для действия ксенобиотиков, особенно тяжелых металлов. Высокой нефротоксичностью обладают такие металлы, как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, железо, висмут, бор, литий, что связано с их способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки.

45 Имеются данные о том, что влияние тяжелых металлов приводит к формированию нефропатий, фенотипически проявляющихся в виде различных симптомокомплексов: дисметаболической нефропатий, тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита, мочекаменной болезни, синдрома Фанкони (Студеникин М.Я, Ефимова А.А. Экология

и здоровье детей, Москва, Медицина, 1998, с. 384). Экологический прессинг, связанный с накоплением солей тяжелых металлов (стронция, хрома, свинца, кадмия), является важнейшим фактором формирования нефропатий в условиях высокой нагрузки тяжелыми металлами (Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей.

5 Химическая экопатология, Москва, 1996, с. 57; Османов И.М. Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах // Автореф. дис. д-ра мед. наук, Москва, 1996, 48 с.).

Однако, как оказалось, у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, возможно возникновение гломерулярного/тубулоинтерстициального  
10 заболевания почек не только токсической природы, вследствие воздействия ксенобиотиков - тяжелых металлов и фенола, но и возникновение этого заболевания нетоксической природы. Поэтому очень важно дифференцировать природу этого заболевания, с целью последующего специализированного лечения, т.к. разная природа подразумевает и разные подходы к лечению.

15 Одними из приоритетных загрязнителей в промышленно-развитых мегаполисах являются такие тяжелые металлы, как Cd, Pb, Cr и другие, а также фенол. Их накопление в организме оказывает токсический эффект, создавая метаболическую и структурную основу для снижения резистентности организма с последующим развитием различных заболеваний и их хронизацией.

20 На ранних стадиях развития заболеваний почек (МКБ-10: N00-N15; нефропатия, вызванная тяжелыми металлами - N14.3; другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек - N15.8), патологический процесс в почках, ассоциированный с воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, протекает у детей латентно с минимальными проявлениями дисметаболической нефропатий, которая потом в процессе  
25 накопления ксенобиотиков в организме переходит в другую стадию - гломерулярное/тубулоинтерстициальное заболевание почек.

Нефротоксичность кадмия, свинца, хрома и фенола связана с их прямым цитотоксическим действием на аппарат почек. Цитотоксический эффект обусловлен тремя взаимосвязанными механизмами:

30 - усилением перекисного окисления липидов как за счет снижения антиокислительной защиты клетки (блокада супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы, каталазы), так и за счет непосредственной прооксидантной активности кадмия, свинца, хрома и фенола;

- угнетением митохондриального дыхания вследствие изменения мембранного потенциала митохондрий и нарушения активности ферментов дыхательной цепи и цикла  
35 Кребса (ингибирование цитрат-синтетазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-С-оксидазы, накопление пролина, снижением продукции макроэргов, уменьшение соотношения АТФ/АДФ (АТФ - аденозинтрифосфат, АДФ - аденозиндифосфат), падение активности АТФ-зависимых ферментных систем и прежде всего К-Na-АТФазы и Са-Mg-АТФазы);

40 - нарушением кальциевого гомеостаза клетки за счет изменения внутриклеточного потока кальция, замены кальция на специфических рецепторах с последующей активацией кальций-зависимых ферментов.

Благодаря тому, что в предлагаемом способе, наряду с результатами клинической диагностики, дополнительно используют информацию о содержании кадмия, свинца,  
45 хрома и фенола в крови ребенка и заявляемые конкретные клинико-лабораторные совокупные показатели, характеризующие специфическое техногенное происхождение гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, клиническая значимость которых доказана методом корреляционно-регрессионного анализа, обеспечивается



дополнительная информационная связь изменений указанных клинико-лабораторных показателей с определенным, заявляемым превышением над референтным/фоновым уровнем содержания в крови кадмия, свинца, хрома и фенола, что делает предлагаемый способ точным и достоверным.

5 Кроме того, результаты испытаний показали, что для установления точного диагноза о возникновении гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированных с внешнесредовым токсическим воздействием указанных тяжелых металлов и фенола техногенного происхождения, достаточно, чтобы у ребенка наблюдалось изменение указанных клинико-лабораторных показателей (а именно:  
10 превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-СОД на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО на 30-50% или на 15-20% соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов - на 30-35%, МДА - на 30-35%; и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза  
15 соответственно), по меньшей мере, в виде 65% и выше таких измененных по отношению к физиологической возрастной норме показателей, что было подтверждено параметрами модели.

Исследования показали, что достоверная корреляция между указанными изменениями клинико-лабораторных показателей и концентрацией кадмия, свинца, хрома и фенола  
20 в крови достигается только при повышенном, по сравнению с референтным/фоновым уровнем, содержанием кадмия - более чем в 2,0 раза; свинца - более чем в 1,5 раза; хрома - более чем в 1,7 раза; фенола - более чем в 4,0 раза. При более низкой концентрации указанных ксенобиотиков в пробе крови достоверная связь между этой  
25 концентрацией и указанными изменениями клинико-лабораторных показателей не выявлена. Это, по-видимому, обусловлено тем, что кадмий, свинец, хром и фенол при их содержании в крови ниже указанной цифры оказывает повреждающее действие на аппарат почек, не способное вызывать клинически диагностируемое гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание почек.

Данные о концентрации кадмия, свинца, хрома и фенола и указанной достоверной  
30 связи были подтверждены и нижеприведенными исследованиями, характеризующими пример реализации предлагаемого способа.

Переход к установлению указанных выше клинико-лабораторных показателей и их отклонению от физиологической нормы необходим только в том случае, если  
предварительно выявлено у ребенка наличие полиморфизма по гомозиготному и  
35 гетерозиготному варианту генов CYP1A1, RYU1 450, SULT1A1 и обеднение состояния кровотока в подкапсульной зоне почек в режиме цветового доплеровского картирования. При этом установление наличия полиморфизма необходимо ввиду того, что его наличие свидетельствует о том, что у данного ребенка накопление токсикантов произойдет быстрее (из-за нарушения процессов их биотрансформации), их уровень  
40 будет выше, а следовательно, опасность возникновения гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний почек также будет выше.

Кроме того, вышеуказанное объясняется тем, что наличие полиморфизма и сопутствующее ему обеднение состояния кровотока в подкапсульной зоне почек является  
45 дополнительным маркером именно гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек и указывает на ведущую роль в патогенезе патологического процесса повышенного содержания в крови кадмия, свинца, хрома и фенола.

Кроме того, следует указать, что в настоящее время к традиционным анамнестическим, клинико-лабораторным и инструментальным обследованиям при

установлении гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей относятся: наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда артериальной гипертензией, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурией, фосфатурией, реже глюкозурией (Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой - 3-е изд-е, перераб., и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011 - 696 с: с илл.).

Таким образом, предлагаемый способ позволяет дифференцированно диагностировать с достаточной точностью гломерулярные/тубулоинтерстициальные заболевания почек у детского населения, обусловленные токсическими эффектами воздействия кадмия, свинца, хрома и фенола, и гломерулярные/тубулоинтерстициальные заболевания нетоксической, т.е. соматической, природы. Все это позволит повысить эффективность медикаментозного лечения и профилактики детей с точным диагнозом, обеспечить конкретное планирование санитарно-гигиенических мероприятий по предупреждению и устранению воздействия вредных химических веществ, обуславливающих экологически обусловленную указанную патологию у детского населения.

При реализации предлагаемого способа осуществляют следующие операции в нижеуказанной последовательности:

- выбирают экологически неблагополучную территорию по высокой нагрузке химических факторов среды обитания, а именно, характеризующейся, преимущественно, наличием хронического аэрогенного воздействия кадмия в концентрации более 0,000010 мг/м<sup>3</sup>, свинца - 0,000015 мг/м<sup>3</sup> и более, хрома - 0,000015 мг/м<sup>3</sup> и более и фенола - 0,0012 мг/м<sup>3</sup> и более, формирующих неприемлемый уровень риска ( $HI \geq 1,0$ ) развития заболеваний почек для детского населения;

- далее путем традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований (наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда артериальной гипертензией, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурией, фосфатурией, реже глюкозурией) выявляют детей с гломерулярными и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек;

- затем у каждого ребенка производят отбор венозной пробы крови и устанавливают в ней содержание кадмия, свинца, хрома и фенола;

- при содержании в крови кадмия - более чем в 2,0 раза; свинца - более чем в 1,5 раза; хрома - более чем в 1,7 раза; фенола - более чем в 4,0 раза, выше референтного/фонового, осуществляют генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C17, CYP2C10, CYP2C7, CYP2C6, CYP2C5, CYP2C4, CYP2C3, CYP2C2, CYP2C1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C11, CYP2C12, CYP2C13, CYP2C14, CYP2C15, CYP2C16, CYP2C17, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C20, CYP2C21, CYP2C22, CYP2C23, CYP2C24, CYP2C25, CYP2C26, CYP2C27, CYP2C28, CYP2C29, CYP2C30, CYP2C31, CYP2C32, CYP2C33, CYP2C34, CYP2C35, CYP2C36, CYP2C37, CYP2C38, CYP2C39, CYP2C40, CYP2C41, CYP2C42, CYP2C43, CYP2C44, CYP2C45, CYP2C46, CYP2C47, CYP2C48, CYP2C49, CYP2C50, CYP2C51, CYP2C52, CYP2C53, CYP2C54, CYP2C55, CYP2C56, CYP2C57, CYP2C58, CYP2C59, CYP2C60, CYP2C61, CYP2C62, CYP2C63, CYP2C64, CYP2C65, CYP2C66, CYP2C67, CYP2C68, CYP2C69, CYP2C70, CYP2C71, CYP2C72, CYP2C73, CYP2C74, CYP2C75, CYP2C76, CYP2C77, CYP2C78, CYP2C79, CYP2C80, CYP2C81, CYP2C82, CYP2C83, CYP2C84, CYP2C85, CYP2C86, CYP2C87, CYP2C88, CYP2C89, CYP2C90, CYP2C91, CYP2C92, CYP2C93, CYP2C94, CYP2C95, CYP2C96, CYP2C97, CYP2C98, CYP2C99, CYP2C100, CYP2C101, CYP2C102, CYP2C103, CYP2C104, CYP2C105, CYP2C106, CYP2C107, CYP2C108, CYP2C109, CYP2C110, CYP2C111, CYP2C112, CYP2C113, CYP2C114, CYP2C115, CYP2C116, CYP2C117, CYP2C118, CYP2C119, CYP2C120, CYP2C121, CYP2C122, CYP2C123, CYP2C124, CYP2C125, CYP2C126, CYP2C127, CYP2C128, CYP2C129, CYP2C130, CYP2C131, CYP2C132, CYP2C133, CYP2C134, CYP2C135, CYP2C136, CYP2C137, CYP2C138, CYP2C139, CYP2C140, CYP2C141, CYP2C142, CYP2C143, CYP2C144, CYP2C145, CYP2C146, CYP2C147, CYP2C148, CYP2C149, CYP2C150, CYP2C151, CYP2C152, CYP2C153, CYP2C154, CYP2C155, CYP2C156, CYP2C157, CYP2C158, CYP2C159, CYP2C160, CYP2C161, CYP2C162, CYP2C163, CYP2C164, CYP2C165, CYP2C166, CYP2C167, CYP2C168, CYP2C169, CYP2C170, CYP2C171, CYP2C172, CYP2C173, CYP2C174, CYP2C175, CYP2C176, CYP2C177, CYP2C178, CYP2C179, CYP2C180, CYP2C181, CYP2C182, CYP2C183, CYP2C184, CYP2C185, CYP2C186, CYP2C187, CYP2C188, CYP2C189, CYP2C190, CYP2C191, CYP2C192, CYP2C193, CYP2C194, CYP2C195, CYP2C196, CYP2C197, CYP2C198, CYP2C199, CYP2C200, CYP2C201, CYP2C202, CYP2C203, CYP2C204, CYP2C205, CYP2C206, CYP2C207, CYP2C208, CYP2C209, CYP2C210, CYP2C211, CYP2C212, CYP2C213, CYP2C214, CYP2C215, CYP2C216, CYP2C217, CYP2C218, CYP2C219, CYP2C220, CYP2C221, CYP2C222, CYP2C223, CYP2C224, CYP2C225, CYP2C226, CYP2C227, CYP2C228, CYP2C229, CYP2C230, CYP2C231, CYP2C232, CYP2C233, CYP2C234, CYP2C235, CYP2C236, CYP2C237, CYP2C238, CYP2C239, CYP2C240, CYP2C241, CYP2C242, CYP2C243, CYP2C244, CYP2C245, CYP2C246, CYP2C247, CYP2C248, CYP2C249, CYP2C250, CYP2C251, CYP2C252, CYP2C253, CYP2C254, CYP2C255, CYP2C256, CYP2C257, CYP2C258, CYP2C259, CYP2C260, CYP2C261, CYP2C262, CYP2C263, CYP2C264, CYP2C265, CYP2C266, CYP2C267, CYP2C268, CYP2C269, CYP2C270, CYP2C271, CYP2C272, CYP2C273, CYP2C274, CYP2C275, CYP2C276, CYP2C277, CYP2C278, CYP2C279, CYP2C280, CYP2C281, CYP2C282, CYP2C283, CYP2C284, CYP2C285, CYP2C286, CYP2C287, CYP2C288, CYP2C289, CYP2C290, CYP2C291, CYP2C292, CYP2C293, CYP2C294, CYP2C295, CYP2C296, CYP2C297, CYP2C298, CYP2C299, CYP2C300, CYP2C301, CYP2C302, CYP2C303, CYP2C304, CYP2C305, CYP2C306, CYP2C307, CYP2C308, CYP2C309, CYP2C310, CYP2C311, CYP2C312, CYP2C313, CYP2C314, CYP2C315, CYP2C316, CYP2C317, CYP2C318, CYP2C319, CYP2C320, CYP2C321, CYP2C322, CYP2C323, CYP2C324, CYP2C325, CYP2C326, CYP2C327, CYP2C328, CYP2C329, CYP2C330, CYP2C331, CYP2C332, CYP2C333, CYP2C334, CYP2C335, CYP2C336, CYP2C337, CYP2C338, CYP2C339, CYP2C340, CYP2C341, CYP2C342, CYP2C343, CYP2C344, CYP2C345, CYP2C346, CYP2C347, CYP2C348, CYP2C349, CYP2C350, CYP2C351, CYP2C352, CYP2C353, CYP2C354, CYP2C355, CYP2C356, CYP2C357, CYP2C358, CYP2C359, CYP2C360, CYP2C361, CYP2C362, CYP2C363, CYP2C364, CYP2C365, CYP2C366, CYP2C367, CYP2C368, CYP2C369, CYP2C370, CYP2C371, CYP2C372, CYP2C373, CYP2C374, CYP2C375, CYP2C376, CYP2C377, CYP2C378, CYP2C379, CYP2C380, CYP2C381, CYP2C382, CYP2C383, CYP2C384, CYP2C385, CYP2C386, CYP2C387, CYP2C388, CYP2C389, CYP2C390, CYP2C391, CYP2C392, CYP2C393, CYP2C394, CYP2C395, CYP2C396, CYP2C397, CYP2C398, CYP2C399, CYP2C400, CYP2C401, CYP2C402, CYP2C403, CYP2C404, CYP2C405, CYP2C406, CYP2C407, CYP2C408, CYP2C409, CYP2C410, CYP2C411, CYP2C412, CYP2C413, CYP2C414, CYP2C415, CYP2C416, CYP2C417, CYP2C418, CYP2C419, CYP2C420, CYP2C421, CYP2C422, CYP2C423, CYP2C424, CYP2C425, CYP2C426, CYP2C427, CYP2C428, CYP2C429, CYP2C430, CYP2C431, CYP2C432, CYP2C433, CYP2C434, CYP2C435, CYP2C436, CYP2C437, CYP2C438, CYP2C439, CYP2C440, CYP2C441, CYP2C442, CYP2C443, CYP2C444, CYP2C445, CYP2C446, CYP2C447, CYP2C448, CYP2C449, CYP2C450, CYP2C451, CYP2C452, CYP2C453, CYP2C454, CYP2C455, CYP2C456, CYP2C457, CYP2C458, CYP2C459, CYP2C460, CYP2C461, CYP2C462, CYP2C463, CYP2C464, CYP2C465, CYP2C466, CYP2C467, CYP2C468, CYP2C469, CYP2C470, CYP2C471, CYP2C472, CYP2C473, CYP2C474, CYP2C475, CYP2C476, CYP2C477, CYP2C478, CYP2C479, CYP2C480, CYP2C481, CYP2C482, CYP2C483, CYP2C484, CYP2C485, CYP2C486, CYP2C487, CYP2C488, CYP2C489, CYP2C490, CYP2C491, CYP2C492, CYP2C493, CYP2C494, CYP2C495, CYP2C496, CYP2C497, CYP2C498, CYP2C499, CYP2C500, CYP2C501, CYP2C502, CYP2C503, CYP2C504, CYP2C505, CYP2C506, CYP2C507, CYP2C508, CYP2C509, CYP2C510, CYP2C511, CYP2C512, CYP2C513, CYP2C514, CYP2C515, CYP2C516, CYP2C517, CYP2C518, CYP2C519, CYP2C520, CYP2C521, CYP2C522, CYP2C523, CYP2C524, CYP2C525, CYP2C526, CYP2C527, CYP2C528, CYP2C529, CYP2C530, CYP2C531, CYP2C532, CYP2C533, CYP2C534, CYP2C535, CYP2C536, CYP2C537, CYP2C538, CYP2C539, CYP2C540, CYP2C541, CYP2C542, CYP2C543, CYP2C544, CYP2C545, CYP2C546, CYP2C547, CYP2C548, CYP2C549, CYP2C550, CYP2C551, CYP2C552, CYP2C553, CYP2C554, CYP2C555, CYP2C556, CYP2C557, CYP2C558, CYP2C559, CYP2C560, CYP2C561, CYP2C562, CYP2C563, CYP2C564, CYP2C565, CYP2C566, CYP2C567, CYP2C568, CYP2C569, CYP2C570, CYP2C571, CYP2C572, CYP2C573, CYP2C574, CYP2C575, CYP2C576, CYP2C577, CYP2C578, CYP2C579, CYP2C580, CYP2C581, CYP2C582, CYP2C583, CYP2C584, CYP2C585, CYP2C586, CYP2C587, CYP2C588, CYP2C589, CYP2C590, CYP2C591, CYP2C592, CYP2C593, CYP2C594, CYP2C595, CYP2C596, CYP2C597, CYP2C598, CYP2C599, CYP2C600, CYP2C601, CYP2C602, CYP2C603, CYP2C604, CYP2C605, CYP2C606, CYP2C607, CYP2C608, CYP2C609, CYP2C610, CYP2C611, CYP2C612, CYP2C613, CYP2C614, CYP2C615, CYP2C616, CYP2C617, CYP2C618, CYP2C619, CYP2C620, CYP2C621, CYP2C622, CYP2C623, CYP2C624, CYP2C625, CYP2C626, CYP2C627, CYP2C628, CYP2C629, CYP2C630, CYP2C631, CYP2C632, CYP2C633, CYP2C634, CYP2C635, CYP2C636, CYP2C637, CYP2C638, CYP2C639, CYP2C640, CYP2C641, CYP2C642, CYP2C643, CYP2C644, CYP2C645, CYP2C646, CYP2C647, CYP2C648, CYP2C649, CYP2C650, CYP2C651, CYP2C652, CYP2C653, CYP2C654, CYP2C655, CYP2C656, CYP2C657, CYP2C658, CYP2C659, CYP2C660, CYP2C661, CYP2C662, CYP2C663, CYP2C664, CYP2C665, CYP2C666, CYP2C667, CYP2C668, CYP2C669, CYP2C670, CYP2C671, CYP2C672, CYP2C673, CYP2C674, CYP2C675, CYP2C676, CYP2C677, CYP2C678, CYP2C679, CYP2C680, CYP2C681, CYP2C682, CYP2C683, CYP2C684, CYP2C685, CYP2C686, CYP2C687, CYP2C688, CYP2C689, CYP2C690, CYP2C691, CYP2C692, CYP2C693, CYP2C694, CYP2C695, CYP2C696, CYP2C697, CYP2C698, CYP2C699, CYP2C700, CYP2C701, CYP2C702, CYP2C703, CYP2C704, CYP2C705, CYP2C706, CYP2C707, CYP2C708, CYP2C709, CYP2C710, CYP2C711, CYP2C712, CYP2C713, CYP2C714, CYP2C715, CYP2C716, CYP2C717, CYP2C718, CYP2C719, CYP2C720, CYP2C721, CYP2C722, CYP2C723, CYP2C724, CYP2C725, CYP2C726, CYP2C727, CYP2C728, CYP2C729, CYP2C730, CYP2C731, CYP2C732, CYP2C733, CYP2C734, CYP2C735, CYP2C736, CYP2C737, CYP2C738, CYP2C739, CYP2C740, CYP2C741, CYP2C742, CYP2C743, CYP2C744, CYP2C745, CYP2C746, CYP2C747, CYP2C748, CYP2C749, CYP2C750, CYP2C751, CYP2C752, CYP2C753, CYP2C754, CYP2C755, CYP2C756, CYP2C757, CYP2C758, CYP2C759, CYP2C760, CYP2C761, CYP2C762, CYP2C763, CYP2C764, CYP2C765, CYP2C766, CYP2C767, CYP2C768, CYP2C769, CYP2C770, CYP2C771, CYP2C772, CYP2C773, CYP2C774, CYP2C775, CYP2C776, CYP2C777, CYP2C778, CYP2C779, CYP2C780, CYP2C781, CYP2C782, CYP2C783, CYP2C784, CYP2C785, CYP2C786, CYP2C787, CYP2C788, CYP2C789, CYP2C790, CYP2C791, CYP2C792, CYP2C793, CYP2C794, CYP2C795, CYP2C796, CYP2C797, CYP2C798, CYP2C799, CYP2C800, CYP2C801, CYP2C802, CYP2C803, CYP2C804, CYP2C805, CYP2C806, CYP2C807, CYP2C808, CYP2C809, CYP2C810, CYP2C811, CYP2C812, CYP2C813, CYP2C814, CYP2C815, CYP2C816, CYP2C817, CYP2C818, CYP2C819, CYP2C820, CYP2C821, CYP2C822, CYP2C823, CYP2C824, CYP2C825, CYP2C826, CYP2C827, CYP2C828, CYP2C829, CYP2C830, CYP2C831, CYP2C832, CYP2C833, CYP2C834, CYP2C835, CYP2C836, CYP2C837, CYP2C838, CYP2C839, CYP2C840, CYP2C841, CYP2C842, CYP2C843, CYP2C844, CYP2C845, CYP2C846, CYP2C847, CYP2C848, CYP2C849, CYP2C850, CYP2C851, CYP2C852, CYP2C853, CYP2C854, CYP2C855, CYP2C856, CYP2C857, CYP2C858, CYP2C859, CYP2C860, CYP2C861, CYP2C862, CYP2C863, CYP2C864, CYP2C865, CYP2C866, CYP2C867, CYP2C868, CYP2C869, CYP2C870, CYP2C871, CYP2C872, CYP2C873, CYP2C874, CYP2C875, CYP2C876, CYP2C877, CYP2C878, CYP2C879, CYP2C880, CYP2C881, CYP2C882, CYP2C883, CYP2C884, CYP2C885, CYP2C886, CYP2C887, CYP2C888, CYP2C889, CYP2C890, CYP2C891, CYP2C892, CYP2C893, CYP2C894, CYP2C895, CYP2C896, CYP2C897, CYP2C898, CYP2C899, CYP2C900, CYP2C901, CYP2C902, CYP2C903, CYP2C904, CYP2C905, CYP2C906, CYP2C907, CYP2C908, CYP2C909, CYP2C910, CYP2C911, CYP2C912, CYP2C913, CYP2C914, CYP2C915, CYP2C916, CYP2C917, CYP2C918, CYP2C919, CYP2C920, CYP2C921, CYP2C922, CYP2C923, CYP2C924, CYP2C925, CYP2C926, CYP2C927, CYP2C928, CYP2C929, CYP2C930, CYP2C931, CYP2C932, CYP2C933, CYP2C934, CYP2C935, CYP2C936, CYP2C937, CYP2C938, CYP2C939, CYP2C940, CYP2C941, CYP2C942, CYP2C943, CYP2C944, CYP2C945, CYP2C946, CYP2C947, CYP2C948, CYP2C949, CYP2C950, CYP2C951, CYP2C952, CYP2C953, CYP2C954, CYP2C955, CYP2C956, CYP2C957, CYP2C958, CYP2C959, CYP2C960, CYP2C961, CYP2C962, CYP2C963, CYP2C964, CYP2C965, CYP2C966, CYP2C967, CYP2C968, CYP2C969, CYP2C970, CYP2C971, CYP2C972, CYP2C973, CYP2C974, CYP2C975, CYP2C976, CYP2C977, CYP2C978, CYP2C979, CYP2C980, CYP2C981, CYP2C982, CYP2C983, CYP2C984, CYP2C985, CYP2C986, CYP2C987, CYP2C988, CYP2C989, CYP2C990, CYP2C991, CYP2C992, CYP2C993, CYP2C994, CYP2C995, CYP2C996, CYP2C997, CYP2C998, CYP2C999, CYP2C1000, CYP2C1001, CYP2C1002, CYP2C1003, CYP2C1004, CYP2C1005, CYP2C1006, CYP2C1007, CYP2C1008, CYP2C1009, CYP2C1010, CYP2C1011, CYP2C1012, CYP2C1013, CYP2C1014, CYP2C1015, CYP2C1016, CYP2C1017, CYP2C1018, CYP2C1019, CYP2C1020, CYP2C1021, CYP2C1022, CYP2C1023, CYP2C1024, CYP2C1025, CYP2C1026, CYP2C1027, CYP2C1028, CYP2C1029, CYP2C1030, CYP2C1031, CYP2C1032, CYP2C1033, CYP2C1034, CYP2C1035, CYP2C1036, CYP2C1037, CYP2C1038, CYP2C1039, CYP2C1040, CYP2C1041, CYP2C1042, CYP2C1043, CYP2C1044, CYP2C1045, CYP2C1046, CYP2C1047, CYP2C1048, CYP2C1049, CYP2C1050, CYP2C1051, CYP2C1052, CYP2C1053, CYP2C1054, CYP2C1055, CYP2C1056, CYP2C1057, CYP2C1058, CYP2C1059, CYP2C1060, CYP2C1061, CYP2C1062, CYP2C1063, CYP2C1064, CYP2C1065, CYP2C1066, CYP2C1067, CYP2C1068, CYP2C1069, CYP2C1070, CYP2C1071, CYP2C1072, CYP2C1073, CYP2C1074, CYP2C1075, CYP2C1076, CYP2C1077, CYP2C1078, CYP2C1079, CYP2C1080, CYP2C1081, CYP2C1082, CYP2C1083, CYP2C1084, CYP2C1085, CYP2C1086, CYP2C1087, CYP2C1088, CYP2C1089, CYP2C1090, CYP2C1091, CYP2C1092, CYP2C1093, CYP2C1094, CYP2C1095, CYP2C1096, CYP2C1097, CYP2C1098, CYP2C1099, CYP2C1100, CYP2C1101, CYP2C1102, CYP2C1103, CYP2C1104, CYP2C1105, CYP2C1106, CYP2C1107, CYP2C1108, CYP2C1109, CYP2C1110, CYP2C1111, CYP2C1112, CYP2C1113, CYP2C1114, CYP2C1115, CYP2C1116, CYP2C1117, CYP2C1118, CYP2C1119, CYP2C1120, CYP2C1121, CYP2C1122, CYP2C1123, CYP2C1124, CYP2C1125, CYP2C1126, CYP2C1127, CYP2C1128, CYP2C1129, CYP2C1130, CYP2C1131, CYP2C1132, CYP2C1133, CYP2C1134, CYP2C1135, CYP2C1136, CYP2C1137, CYP2C1138, CYP2C1139, CYP2C1140, CYP2C1141, CYP2C1142, CYP2C1143, CYP2C1144, CYP2C1145, CYP2C1146, CYP2C1147, CYP2C1148, CYP2C1149, CYP2C1150, CYP2C1151, CYP2C1152, CYP2C1153, CYP2C1154, CYP2C1155, CYP2C1156, CYP2C1157, CYP2C1158, CYP2C1159, CYP2C1160, CYP2C1161, CYP2C1162, CYP2C1163, CYP2C1164, CYP2C1165, CYP2C1166, CYP2C1167, CYP2C1168, CYP2C1169, CYP2C1170, CYP2C1171, CYP2C1172, CYP2C1173, CYP2C1174, CYP2C1175, CYP2C1176, CYP2C1177, CYP2C1178, CYP2C1179, CYP2C1180, CYP2C1181, CYP2C1182, CYP2C1183, CYP2C1184, CYP2C1185, CYP2C1186, CYP2C1187, CYP2C1188, CYP2C1189, CYP2C1190, CYP2C1191, CYP2C1192, CYP2C1193, CYP2C1194, CYP2C1195, CYP2C1196, CYP2C1197, CYP2C1198, CYP2C1199, CYP2C1200, CYP2C1201, CYP2C1202, CYP2C1203, CYP2C1204, CYP2C1205, CYP2C1206, CYP2C1207, CYP2C1208, CYP2C1209, CYP2C1210, CYP2C1211, CYP2C1212, CYP2C1213, CYP2C1214, CYP2C1215, CYP2C1216, CYP2C1217, CYP2C1218, CYP2C1219, CYP2C1220, CYP2C1221, CYP2C1222, CYP2C1223, CYP2C1224, CYP2C1225, CYP2C1226, CYP2C1227, CYP2C1228, CYP2C1229, CYP2C1230, CYP2C1231, CYP2C1232, CYP2C1233, CYP2C1234, CYP2C1235, CYP2C1236, CYP2C1237, CYP2C1238, CYP2C1239, CYP2C1240, CYP2C1241, CYP2C1242, CYP2C1243, CYP2C1244, CYP2C1245, CYP2C1246, CYP2C1247, CYP2C1248, CYP2C1249, CYP2C1250, CYP2C1251, CYP2C1252, CYP2C1253, CYP2C1254, CYP2C1255, CYP2C1256, CYP2C1257, CYP2C1258, CYP2C1259, CYP2C1260, CYP2C1261, CYP2C1262, CYP2C1263, CYP2C1264, CYP2C1265, CYP2C1266, CYP2C1267, CYP2C1268, CYP2C1269, CYP2C1270, CYP2C1271, CYP2C1272, CYP2C1273, CYP2C1274, CYP2C1275, CYP2C1276, CYP2C1277, CYP2C1278, CYP2C1279, CYP2C1280, CYP2C1281, CYP2C1282, CYP2C1283, CYP2C1284, CYP2C1285, CYP2C1286, CYP2C1287, CYP2C1288, CYP2C1289, CYP2C1290, CYP2C1291, CYP2C1292, CYP2C1293, CYP2C1294, CYP2C1295, CYP2C1296, CYP2C1297, CYP2C1298, CYP2C1299, CYP2C1300, CYP2C1301, CYP2C1302, CYP2C1303, CYP2C1304, CYP2C1305, CYP2C1306, CYP2C1307, CYP2C1308, CYP2C1309, CYP2C1310, CYP2C1311, CYP2C1312, CYP2C1313, CYP2C1314, CYP2C1315, CYP2C1316, CYP2C1317, CYP2C1318, CYP2C1319, CYP2C1320, CYP2C1321, CYP2C1322, CYP2C1323, CYP2C1324, CYP2C1325, CYP2C1326, CYP2C1327, CYP2C1328, CYP2C1329, CYP2C1330, CYP2C1331, CYP2C1332, CYP2C1333, CYP2C1334, CYP2C1335, CYP2C1336, CYP2C1337, CYP2C1338, CYP2C1339, CYP2C1340, CYP2C1341, CYP2C1342, CYP2C1343, CYP2C1344, CYP2C1345, CYP2C1346, CYP2C1347, CYP2C1348, CYP2C1349, CYP2C1350



SULTA1 у ребенка;

- при наличии полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, CYP2C19, SULTA1 проводят ультразвуковое исследование у ребенка состояния кровотока в подкапсульной зоне почек в режиме цветового доплеровского картирования;

5 - и далее при установлении обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера (индекс резистентности - выше 0,7 у.е., пульсационный индекс - выше 1,5 у.е., увеличение  
10 диапазона значений индекса резистентности от ствола к периферическим артериям более 0,03-0,07 у.е.) и повышения эхогенности паренхимы почек, осуществляют дополнительное обследование ребенка путем установления у него следующих клинико-лабораторных показателей: уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови (ОАС), уровень Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), уровень  
15 глутатионпероксидазы (ГлПО), каталазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида МДА, показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа,

- и при выполнении условия: превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-СОД на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО  
20 на 30-50% или на 15-20% соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов - на 30-35%, МДА - на 30-35% и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза соответственно, и при этом устанавливается у ребенка наличие хотя бы 65% и более этих измененных указанных  
25 клинико-лабораторных показателей, диагностируют у ребенка наличие гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения,

- если же у ребенка нет этого изменения показателей относительно физиологической нормы или такое изменение есть, но количество таких измененных показателей меньше  
30 65% от общего числа указанных клинико-лабораторных показателей, то диагностируют у ребенка наличие гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек нетоксической природы.

При диагностическом обследовании предлагаемым способом используют оборудование, указанное в таблице 1.

35 В качестве критериев оценки отклонений клинико-лабораторных показателей используются возрастные физиологические уровни, а для содержания кадмия, свинца, хрома - референтные уровни, для фенола - фоновые уровни (Н. Тиц, 2003).

Для доказательства правомерности применяемых в предлагаемом способе диагностических критериев был использован корреляционный анализ между  
40 полученными клинико-лабораторными показателями и содержанием кадмия, свинца, хрома и фенола в крови ребенка с использованием модели логистической регрессии, согласно которой рассчитывают вероятность негативного изменения маркера ответа организма (вышеуказанные клинико-лабораторные показатели) при воздействии на организм маркера экспозиции (указанных токсикантов, поступающих ингаляционным  
45 путем). Выявление и оценку связи между полученными клинико-лабораторными показателями у детей и концентрацией кадмия, свинца, хрома и фенола в крови выполняется на основании расчета показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Критерием наличия связи «концентрация кадмия, свинца, хрома и фенола в крови - показатель ответа» является  $OR \geq 1$ . Обоснование маркеров

ответа осуществляется на основании оценки параметров зависимости изменения показателя отношения шансов от концентрации кадмия, свинца, хрома и фенола в крови, описываемой регрессионной моделью в виде экспоненциальной функции. В качестве критерия для проверки статистических гипотез используется критерий Фишера (F). Различия считаются статистически значимыми при вероятности  $p \leq 0,05$ .

Пример конкретной реализации предлагаемого способа:

1. Выбирают экологически неблагополучную территорию по высокой нагрузке химических факторов среды обитания. В качестве такой территории были выбраны г. Пермь, г. Березники, г. Губаха Пермского края, характеризующиеся наличием хронического аэрогенного воздействия на население кадмия, свинца, хрома, фенола. При этом было установлено, что на указанной территории с загрязнением атмосферного воздуха кадмием ( $0,000010-0,000050$  мг/м<sup>3</sup>), свинцом ( $0,000015-0,000043$  мг/м<sup>3</sup>), хромом ( $0,000015-0,000047$  мг/м<sup>3</sup>) и фенолом ( $0,0012-0,0073$  мг/м<sup>3</sup>) в условиях хронической ингаляционной экспозиции, риск (НІ) развития заболеваний почек у населения достигает величины 1,1-4,03 (в то время как приемлемый уровень должен составлять  $НІ \leq 1,0$ ). Уровень регистрируемой заболеваемости почек (МКБ 10: N00-N15) на территориях указанных промышленных городов Пермского края в 2,0-2,5 раза выше такой заболеваемости детей в сельской местности (2011-2013 гг.: - 32,4%-36,4% против 16,2%-14,5%).

2. На выбранных неблагополучных в экологическом плане территориях были выявлены посредством традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований (наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда артериальной гипертензией, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалурией, фосфатурией, реже глюкозурией) дети с диагнозом гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание почек. Всего было обследовано 207 детей. В результате из них было отобрано с таким заболеванием 74 ребенка из дошкольных образовательных организаций и учащихся школы, в том числе, 38 мальчиков (51,3% от числа отобранных детей), 36 девочек (49,7% от числа отобранных детей).

3. Далее у указанных детей были взяты пробы крови, в которых устанавливали количество выбранных вредных химических веществ среды обитания (кадмий, хром, свинец, фенол). Химико-аналитические исследования содержания металлов (кадмий, свинец, хром) в биосубстратах (кровь) проводится методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии на спектrophотометре PERKIN-ELMER-3110 (США) (регистрационный номер в Государственном реестре №14427-95) с атомизацией в пламени и масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой ICP-MS фирмы Agilent 7500 cx (США) (регистрационный номер в Государственном реестре №24863-08).

Исследование содержания фенола в пробе крови проводится методом капиллярной газовой хроматографии и парафазного анализа в соответствии с методическими указаниями (МУК 4.1.763-4.1.779-99; МУК 4.1.2102-4.1.2116-06). Все исследования выполняются с использованием газового хроматографа (модели 6890, 6890N, 6850,

7890А, Per. №15118-07, страна производитель США), аппаратно-программного комплекса «Хроматэк-Кристалл-5000» (№ ФСР 2009/04091, ТУ 9443-004-12908609-99).

По результатам химико-аналитического исследования было установлено, что у 26 детей (из 74 отобранных детей) с гломерулярными/тубулоинтерстициальными заболеваниями почек было превышение в крови содержания кадмия в 2,1 раза; свинца - в 1,6 раза; хрома - в 1,8 раза и фенола - в 4,8 раза, выше референтного/фонового. У остальных детей содержание указанных ксенобиотиков было ниже. Полученные данные приведены в таблице 2.

4. Далее, с целью установления достоверности дифференциальной диагностики токсической или нетоксической природы гломерулярного и тубулоинтерстициального заболевания почек у отобранных детей и точности диагностики по предлагаемому способу, все дети проходили следующие обследования:

- генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C19, SULT1A1;
- и при наличии полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, CYP2C19, SULT1A1 проводили ультразвуковое исследование у ребенка состояния кровотока в подкапсульной зоне почек в режиме цветового доплеровского картирования;

- и далее при установлении обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера (индекс резистентности - выше 0,7 у.е., пульсационный индекс - выше 1,5 у.е., увеличение диапазона значений индекса резистентности от ствола к периферическим артериям более 0,03-0,07 у.е.) и повышения эхогенности паренхимы почек, осуществляли дополнительное обследование путем установления следующих клинико-лабораторных показателей: уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови (ОАС), уровень Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD), уровень глутатионпероксидазы (ГлПО), каталазы, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида (МДА), показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа.

5. Затем выявляли и проводили оценку связи между полученными указанными клиническо-лабораторными показателями - «показатель ответа», у всех детей (даже тех, у кого содержание кадмия, свинца, хрома и фенола было ниже референтного или несколько его превышало) и концентрацией кадмия, свинца, хрома и фенола в крови. Эти исследования выполнялись на основании расчета показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Критерием наличия связи «концентрация кадмия, свинца, хрома и фенола в крови - показатель ответа» является  $OR \geq 1$ .

Обоснование маркеров ответа осуществляли на основании оценки параметров зависимости изменения показателя отношения шансов от концентрации кадмия, свинца, хрома и фенола в крови, описываемой регрессионной моделью в виде экспоненциальной функции. В качестве критерия для проверки статистических гипотез использовали критерий Фишера (F). Различия считались статистически значимыми при вероятности  $p \leq 0,05$ .

Полученные данные приведены в таблице 3.

Данные, приведенные в таблице 3, показывают:

Для установления диагноза у детей гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, необходимы следующие условия:

1) содержание в крови кадмия - более чем в 2,0 раза, свинца - более чем в 1,5 раза, хрома - более чем в 1,7 раза, фенола - более чем в 4,0 раза выше референтного/фонового;

2) наличие полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, RYU1 450, SUL1A1;

3) обеднение кровотока в режиме цветового доплеровского картирования в подкапсульной зоне почек, отклонение от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера (индекс резистентности - выше 0,7 у.е., пульсационный индекс - выше 1,5 у.е., увеличение диапазона значений индекса резистентности от ствола к периферическим артериям более 0,03-0,07 у.е.) и повышение эхогенности паренхимы почек;

4) превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-СОД на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО на 30-50% или на 15-20% соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов - на 30-35%, МДА - на 30-35% и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза соответственно, причем даже при наличии у ребенка указанного условия изменения, по меньшей мере, в виде 65% и более от указанных показателей.

Если у ребенка нет такого изменения показателей относительно физиологической нормы или такое изменение есть, но количество таких измененных показателей меньше 65% от общего числа указанных показателей, то диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек нетоксической природы.

Обоснование заявленных граничных пределов содержания токсикантов и изменения клинко-лабораторных показателей относительно физиологической возрастной нормы следующее:

- при более низкой концентрации указанных ксенобиотиков в пробе крови достоверная связь между этой концентрацией и измененными клинко-лабораторными показателями не выявлена;

- а достоверная связь была установлена только при наличии заявленных концентраций кадмия, свинца, хрома и фенола с указанными количественными изменениями показателей по сравнению с физиологической нормой: ОАС выше на 35-50% или ниже на 20-25%, Cu/Zn-СОД выше на 30-50% или ниже на 15-20%, ГлПО выше на 30-50% или ниже на 15-20%; содержание каталазы выше на 30-35%, гидроперекисей липидов - выше на 30-35%, МДА - выше на 30-35% и абсолютный фагоцитоз ниже в 1,2 раза, а фагоцитарное число ниже в 1,3 раза.

При диагностике у ребенка гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с ингаляционным токсическим сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, делается вывод, что этот ребенок нуждается в проведении специализированных медико-профилактических мероприятий.

Данные, приведенные в таблице 3, являются доказательствами того, что предлагаемым способом у детей действительно верно диагностировано гломерулярное/тубулоинтерстициальное заболевание почек, ассоциированное с токсическим ингаляционным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, т.к.:

- доказано превышение в крови детей содержания токсикантов - кадмия, свинца, хрома и фенола, по сравнению с референтным;

- показана причинно-следственная связь этого уровня токсикантов с рядом традиционных показателей гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек (что доказывает достоверность и точность предлагаемого способа), а также с наличием полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, RYU1 450, SUL1A1, обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского



картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера (индекс резистентности - выше 0,7 у.е., пульсационный индекс - выше 1,5 у.е., увеличение диапазона значений индекса резистентности от ствола к периферическим артериям -

5 более 0,03-0,07 у.е.) и повышения эхогенности паренхимы почек - с изменением от физиологической нормы заявленных клиничко-лабораторных показателей;

- показано, что такая связь должна наблюдаться с по меньшей мере 65% и более от общего заявленного перечня измененных клиничко-лабораторных показателей.

10 Для обоснования существенности признака: повышенное содержание кадмия, свинца, хрома и фенола в крови ребенка в заявленных пределах с не менее чем 65% измененных по сравнению с физиологической нормой клиничко-лабораторных показателей, влияющего на точность предлагаемой диагностики, было проведено медикаментозное лечение детей путем сочетанного приема детьми лекарственных препаратов, указанных в таблице 4.

15 Указанные препараты направлены на лечение выявленного гломерулярного и тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола на детей (первая группа 19 детей), у которых была выявлена вышеуказанная корреляционная связь с 65% и более клиничко-лабораторных показателей, а также детей (вторая группа 9 детей), у которых с повышенным содержанием указанных

20 токсикантов в крови коррелировало количество отличных от физиологической нормы клиничко-лабораторных показателей менее 65%.

После указанного лечения у детей первой группы улучшились показатели:

- снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 50%;
- восстановление циркадного ритма выделения мочи у 65% детей;
- 25 - восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток (выше 0,006 у.е.) у 60% детей;
- восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 95%) - у 80% детей;
- отсутствие в моче  $\beta$ 2-микроглобулина у 85% детей;
- отсутствие микрогематурии, протеинурии, абактериальной лейкоцитурии у 80%
- 30 детей;
- восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек (данные ультразвукового обследования) - у 75% детей;
- нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и гидроперекисей липидов в соответствии
- 35 с физиологической возрастной нормой у 50-75% детей;
- нормализация показателей фагоцитарной активности крови - у 65% детей;
- снижение содержания кадмия, хрома, свинца и фенола в крови до величины 1,1 и менее референтной/фоновой концентрации - у всех детей.

Во второй группе существенной динамики исследуемых показателей не установлено.

40 Это, во-первых, доказывает существенность признака заявляемого способа, влияющего на точность предлагаемой дифференциальной диагностики: обязательность повышенного по сравнению с референтным уровнем содержания кадмия - более чем в 2,0 раза; свинца - более чем в 1,5 раза; хрома - более чем в 1,7; фенола - более чем в 4,0 раза с не менее чем с 65% указанных клиничко-лабораторных показателей, измененных

45 относительно физиологической нормы, и во-вторых, отсутствие такой связи указывает на нетоксическую природу гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек у ребенка, т.к. ему не помогло специальное лечение для токсического гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания.

Таким образом, вышеприведенными исследованиями была подтверждена точность дифференциальной диагностики токсической и симптоматической (нетоксической) природы гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей.

5 Апробация предложенного способа диагностики у детей с ранее поставленным диагнозом «гломерулярное/тубулоинтерстициальное заболевание почек» и проживающих на территории, характеризующейся нарушением гигиенических нормативов по сочетанному содержанию соединений кадмия, свинца, хрома и фенола, позволила выявить гломерулярное и тубулоинтерстициальное заболевание почек, ассоциированное с токсическим воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола  
10 техногенного происхождения, у 35,2% обследованных.

Предлагаемый способ позволяет оценить влияние неблагоприятных химических факторов, а именно, кадмия, свинца, хрома и фенола антропогенного происхождения, на возникновение гломерулярного и тубулоинтерстициального заболевания почек, с целью выявления контингента детей, в отношении которых необходимо осуществление  
15 дополнительной специализированной лечебной и профилактической программы.

20

25

30

35

40

45

Таблица 1. Оборудование, используемое при диагностическом обследовании предлагаемым способом

1	Характеристика функционального состояния почек	Общий анализ мочи. Проба по Зимницкому. Проба Реберга, биохимический анализ крови, мочи (креатинин, $\beta$ 2-микроглобулин).	Микроскоп лабораторный «Micros MC-200» (Австрия) регистрационный номер МЗ РФ N 2002/801. Автоматический биохимический анализатор «Konelab» (Финляндия) (зав. № 21923, ФС № 2006/2924, РОСС FI.ME20. НО 1902, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р 51350-99). Спектрофотометр ПЭ-5300в (Россия, г.С-Петербург) (ОАО Экохим).
2.	Ультразвуковое исследование почек	Морфометрические характеристики. Состояние кровотока.	Ультразвуковой сканер экспертного класса «Toshiba Aplio XG» (Япония) с линейным датчиком 7-14 МГц и конвексным датчиком 3-6 МГц. ФС № 2006/2522, РОСС JP. ИМ 02. В 14629. ГОСТ Р. 50460 – 92.
3.	Лабораторное обследование	Состояние окислительно-антиоксидантных процессов (ОАС, Cu/Zn-СОД, ГлПО, каталазы, МДА, гидроперекиси липидов). Состояние факторов неспецифической резистентности (показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа). Генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C17, CYP2C10, CYP2C7, CYP2C6, CYP2C5, CYP2C4, CYP2C3, CYP2C2, CYP2C1, CYP2C8A, CYP2C8B, CYP2C8C, CYP2C8D, CYP2C8E, CYP2C8F, CYP2C8G, CYP2C8H, CYP2C8I, CYP2C8J, CYP2C8K, CYP2C8L, CYP2C8M, CYP2C8N, CYP2C8O, CYP2C8P, CYP2C8Q, CYP2C8R, CYP2C8S, CYP2C8T, CYP2C8U, CYP2C8V, CYP2C8W, CYP2C8X, CYP2C8Y, CYP2C8Z, CYP2C8AA, CYP2C8AB, CYP2C8AC, CYP2C8AD, CYP2C8AE, CYP2C8AF, CYP2C8AG, CYP2C8AH, CYP2C8AI, CYP2C8AJ, CYP2C8AK, CYP2C8AL, CYP2C8AM, CYP2C8AN, CYP2C8AO, CYP2C8AP, CYP2C8AQ, CYP2C8AR, CYP2C8AS, CYP2C8AT, CYP2C8AU, CYP2C8AV, CYP2C8AW, CYP2C8AX, CYP2C8AY, CYP2C8AZ, CYP2C8BA, CYP2C8BB, CYP2C8BC, CYP2C8BD, CYP2C8BE, CYP2C8BF, CYP2C8BG, CYP2C8BH, CYP2C8BI, CYP2C8BJ, CYP2C8BK, CYP2C8BL, CYP2C8BM, CYP2C8BN, CYP2C8BO, CYP2C8BP, CYP2C8BQ, CYP2C8BR, CYP2C8BS, CYP2C8BT, CYP2C8BU, CYP2C8BV, CYP2C8BW, CYP2C8BX, CYP2C8BY, CYP2C8BZ, CYP2C8CA, CYP2C8CB, CYP2C8CC, CYP2C8CD, CYP2C8CE, CYP2C8CF, CYP2C8CG, CYP2C8CH, CYP2C8CI, CYP2C8CJ, CYP2C8CK, CYP2C8CL, CYP2C8CM, CYP2C8CN, CYP2C8CO, CYP2C8CP, CYP2C8CQ, CYP2C8CR, CYP2C8CS, CYP2C8CT, CYP2C8CU, CYP2C8CV, CYP2C8CW, CYP2C8CX, CYP2C8CY, CYP2C8CZ, CYP2C8DA, CYP2C8DB, CYP2C8DC, CYP2C8DD, CYP2C8DE, CYP2C8DF, CYP2C8DG, CYP2C8DH, CYP2C8DI, CYP2C8DJ, CYP2C8DK, CYP2C8DL, CYP2C8DM, CYP2C8DN, CYP2C8DO, CYP2C8DP, CYP2C8DQ, CYP2C8DR, CYP2C8DS, CYP2C8DT, CYP2C8DU, CYP2C8DV, CYP2C8DW, CYP2C8DX, CYP2C8DY, CYP2C8DZ, CYP2C8EA, CYP2C8EB, CYP2C8EC, CYP2C8ED, CYP2C8EE, CYP2C8EF, CYP2C8EG, CYP2C8EH, CYP2C8EI, CYP2C8EJ, CYP2C8EK, CYP2C8EL, CYP2C8EM, CYP2C8EN, CYP2C8EO, CYP2C8EP, CYP2C8EQ, CYP2C8ER, CYP2C8ES, CYP2C8ET, CYP2C8EU, CYP2C8EV, CYP2C8EW, CYP2C8EX, CYP2C8EY, CYP2C8EZ, CYP2C8FA, CYP2C8FB, CYP2C8FC, CYP2C8FD, CYP2C8FE, CYP2C8FF, CYP2C8FG, CYP2C8FH, CYP2C8FI, CYP2C8FJ, CYP2C8FK, CYP2C8FL, CYP2C8FM, CYP2C8FN, CYP2C8FO, CYP2C8FP, CYP2C8FQ, CYP2C8FR, CYP2C8FS, CYP2C8FT, CYP2C8FU, CYP2C8FV, CYP2C8FW, CYP2C8FX, CYP2C8FY, CYP2C8FZ, CYP2C8GA, CYP2C8GB, CYP2C8GC, CYP2C8GD, CYP2C8GE, CYP2C8GF, CYP2C8GG, CYP2C8GH, CYP2C8GI, CYP2C8GJ, CYP2C8GK, CYP2C8GL, CYP2C8GM, CYP2C8GN, CYP2C8GO, CYP2C8GP, CYP2C8GQ, CYP2C8GR, CYP2C8GS, CYP2C8GT, CYP2C8GU, CYP2C8GV, CYP2C8GW, CYP2C8GX, CYP2C8GY, CYP2C8GZ, CYP2C8HA, CYP2C8HB, CYP2C8HC, CYP2C8HD, CYP2C8HE, CYP2C8HF, CYP2C8HG, CYP2C8HH, CYP2C8HI, CYP2C8HJ, CYP2C8HK, CYP2C8HL, CYP2C8HM, CYP2C8HN, CYP2C8HO, CYP2C8HP, CYP2C8HQ, CYP2C8HR, CYP2C8HS, CYP2C8HT, CYP2C8HU, CYP2C8HV, CYP2C8HW, CYP2C8HX, CYP2C8HY, CYP2C8HZ, CYP2C8IA, CYP2C8IB, CYP2C8IC, CYP2C8ID, CYP2C8IE, CYP2C8IF, CYP2C8IG, CYP2C8IH, CYP2C8II, CYP2C8IJ, CYP2C8IK, CYP2C8IL, CYP2C8IM, CYP2C8IN, CYP2C8IO, CYP2C8IP, CYP2C8IQ, CYP2C8IR, CYP2C8IS, CYP2C8IT, CYP2C8IU, CYP2C8IV, CYP2C8IW, CYP2C8IX, CYP2C8IY, CYP2C8IZ, CYP2C8JA, CYP2C8JB, CYP2C8JC, CYP2C8JD, CYP2C8JE, CYP2C8JF, CYP2C8JG, CYP2C8JH, CYP2C8JI, CYP2C8JJ, CYP2C8JK, CYP2C8JL, CYP2C8JM, CYP2C8JN, CYP2C8JO, CYP2C8JP, CYP2C8JQ, CYP2C8JR, CYP2C8JS, CYP2C8JT, CYP2C8JU, CYP2C8JV, CYP2C8JW, CYP2C8JX, CYP2C8JY, CYP2C8JZ, CYP2C8KA, CYP2C8KB, CYP2C8KC, CYP2C8KD, CYP2C8KE, CYP2C8KF, CYP2C8KG, CYP2C8KH, CYP2C8KI, CYP2C8KJ, CYP2C8KK, CYP2C8KL, CYP2C8KM, CYP2C8KN, CYP2C8KO, CYP2C8KP, CYP2C8KQ, CYP2C8KR, CYP2C8KS, CYP2C8KT, CYP2C8KU, CYP2C8KV, CYP2C8KW, CYP2C8KX, CYP2C8KY, CYP2C8KZ, CYP2C8LA, CYP2C8LB, CYP2C8LC, CYP2C8LD, CYP2C8LE, CYP2C8LF, CYP2C8LG, CYP2C8LH, CYP2C8LI, CYP2C8LJ, CYP2C8LK, CYP2C8LL, CYP2C8LM, CYP2C8LN, CYP2C8LO, CYP2C8LP, CYP2C8LQ, CYP2C8LR, CYP2C8LS, CYP2C8LT, CYP2C8LU, CYP2C8LV, CYP2C8LW, CYP2C8LX, CYP2C8LY, CYP2C8LZ, CYP2C8MA, CYP2C8MB, CYP2C8MC, CYP2C8MD, CYP2C8ME, CYP2C8MF, CYP2C8MG, CYP2C8MH, CYP2C8MI, CYP2C8MJ, CYP2C8MK, CYP2C8ML, CYP2C8MN, CYP2C8MO, CYP2C8MP, CYP2C8MQ, CYP2C8MR, CYP2C8MS, CYP2C8MT, CYP2C8MU, CYP2C8MV, CYP2C8MW, CYP2C8MX, CYP2C8MY, CYP2C8MZ, CYP2C8NA, CYP2C8NB, CYP2C8NC, CYP2C8ND, CYP2C8NE, CYP2C8NF, CYP2C8NG, CYP2C8NH, CYP2C8NI, CYP2C8NJ, CYP2C8NK, CYP2C8NL, CYP2C8NM, CYP2C8NN, CYP2C8NO, CYP2C8NP, CYP2C8NQ, CYP2C8NR, CYP2C8NS, CYP2C8NT, CYP2C8NU, CYP2C8NV, CYP2C8NW, CYP2C8NX, CYP2C8NY, CYP2C8NZ, CYP2C8OA, CYP2C8OB, CYP2C8OC, CYP2C8OD, CYP2C8OE, CYP2C8OF, CYP2C8OG, CYP2C8OH, CYP2C8OI, CYP2C8OJ, CYP2C8OK, CYP2C8OL, CYP2C8OM, CYP2C8ON, CYP2C8OO, CYP2C8OP, CYP2C8OQ, CYP2C8OR, CYP2C8OS, CYP2C8OT, CYP2C8OU, CYP2C8OV, CYP2C8OW, CYP2C8OX, CYP2C8OY, CYP2C8OZ, CYP2C8PA, CYP2C8PB, CYP2C8PC, CYP2C8PD, CYP2C8PE, CYP2C8PF, CYP2C8PG, CYP2C8PH, CYP2C8PI, CYP2C8PJ, CYP2C8PK, CYP2C8PL, CYP2C8PM, CYP2C8PN, CYP2C8PO, CYP2C8PP, CYP2C8PQ, CYP2C8PR, CYP2C8PS, CYP2C8PT, CYP2C8PU, CYP2C8PV, CYP2C8PW, CYP2C8PX, CYP2C8PY, CYP2C8PZ, CYP2C8QA, CYP2C8QB, CYP2C8QC, CYP2C8QD, CYP2C8QE, CYP2C8QF, CYP2C8QG, CYP2C8QH, CYP2C8QI, CYP2C8QJ, CYP2C8QK, CYP2C8QL, CYP2C8QM, CYP2C8QN, CYP2C8QO, CYP2C8QP, CYP2C8QQ, CYP2C8QR, CYP2C8QS, CYP2C8QT, CYP2C8QU, CYP2C8QV, CYP2C8QW, CYP2C8QX, CYP2C8QY, CYP2C8QZ, CYP2C8RA, CYP2C8RB, CYP2C8RC, CYP2C8RD, CYP2C8RE, CYP2C8RF, CYP2C8RG, CYP2C8RH, CYP2C8RI, CYP2C8RJ, CYP2C8RK, CYP2C8RL, CYP2C8RM, CYP2C8RN, CYP2C8RO, CYP2C8RP, CYP2C8RQ, CYP2C8RR, CYP2C8RS, CYP2C8RT, CYP2C8RU, CYP2C8RV, CYP2C8RW, CYP2C8RX, CYP2C8RY, CYP2C8RZ, CYP2C8SA, CYP2C8SB, CYP2C8SC, CYP2C8SD, CYP2C8SE, CYP2C8SF, CYP2C8SG, CYP2C8SH, CYP2C8SI, CYP2C8SJ, CYP2C8SK, CYP2C8SL, CYP2C8SM, CYP2C8SN, CYP2C8SO, CYP2C8SP, CYP2C8SQ, CYP2C8SR, CYP2C8SS, CYP2C8ST, CYP2C8SU, CYP2C8SV, CYP2C8SW, CYP2C8SX, CYP2C8SY, CYP2C8SZ, CYP2C8TA, CYP2C8TB, CYP2C8TC, CYP2C8TD, CYP2C8TE, CYP2C8TF, CYP2C8TG, CYP2C8TH, CYP2C8TI, CYP2C8TJ, CYP2C8TK, CYP2C8TL, CYP2C8TM, CYP2C8TN, CYP2C8TO, CYP2C8TP, CYP2C8TQ, CYP2C8TR, CYP2C8TS, CYP2C8TT, CYP2C8TU, CYP2C8TV, CYP2C8TW, CYP2C8TX, CYP2C8TY, CYP2C8TZ, CYP2C8UA, CYP2C8UB, CYP2C8UC, CYP2C8UD, CYP2C8UE, CYP2C8UF, CYP2C8UG, CYP2C8UH, CYP2C8UI, CYP2C8UJ, CYP2C8UK, CYP2C8UL, CYP2C8UM, CYP2C8UN, CYP2C8UO, CYP2C8UP, CYP2C8UQ, CYP2C8UR, CYP2C8US, CYP2C8UT, CYP2C8UU, CYP2C8UV, CYP2C8UW, CYP2C8UX, CYP2C8UY, CYP2C8UZ, CYP2C8VA, CYP2C8VB, CYP2C8VC, CYP2C8VD, CYP2C8VE, CYP2C8VF, CYP2C8VG, CYP2C8VH, CYP2C8VI, CYP2C8VJ, CYP2C8VK, CYP2C8VL, CYP2C8VM, CYP2C8VN, CYP2C8VO, CYP2C8VP, CYP2C8VQ, CYP2C8VR, CYP2C8VS, CYP2C8VT, CYP2C8VU, CYP2C8VV, CYP2C8VW, CYP2C8VX, CYP2C8VY, CYP2C8VZ, CYP2C8WA, CYP2C8WB, CYP2C8WC, CYP2C8WD, CYP2C8WE, CYP2C8WF, CYP2C8WG, CYP2C8WH, CYP2C8WI, CYP2C8WJ, CYP2C8WK, CYP2C8WL, CYP2C8WM, CYP2C8WN, CYP2C8WO, CYP2C8WP, CYP2C8WQ, CYP2C8WR, CYP2C8WS, CYP2C8WT, CYP2C8WU, CYP2C8WV, CYP2C8WW, CYP2C8WX, CYP2C8WY, CYP2C8WZ, CYP2C8XA, CYP2C8XB, CYP2C8XC, CYP2C8XD, CYP2C8XE, CYP2C8XF, CYP2C8XG, CYP2C8XH, CYP2C8XI, CYP2C8XJ, CYP2C8XK, CYP2C8XL, CYP2C8XM, CYP2C8XN, CYP2C8XO, CYP2C8XP, CYP2C8XQ, CYP2C8XR, CYP2C8XS, CYP2C8XT, CYP2C8XU, CYP2C8XV, CYP2C8XW, CYP2C8XX, CYP2C8XY, CYP2C8XZ, CYP2C8YA, CYP2C8YB, CYP2C8YC, CYP2C8YD, CYP2C8YE, CYP2C8YF, CYP2C8YG, CYP2C8YH, CYP2C8YI, CYP2C8YJ, CYP2C8YK, CYP2C8YL, CYP2C8YM, CYP2C8YN, CYP2C8YO, CYP2C8YP, CYP2C8YQ, CYP2C8YR, CYP2C8YS, CYP2C8YT, CYP2C8YU, CYP2C8YV, CYP2C8YW, CYP2C8YX, CYP2C8YY, CYP2C8YZ, CYP2C8ZA, CYP2C8ZB, CYP2C8ZC, CYP2C8ZD, CYP2C8ZE, CYP2C8ZF, CYP2C8ZG, CYP2C8ZH, CYP2C8ZI, CYP2C8ZJ, CYP2C8ZK, CYP2C8ZL, CYP2C8ZM, CYP2C8ZN, CYP2C8ZO, CYP2C8ZP, CYP2C8ZQ, CYP2C8ZR, CYP2C8ZS, CYP2C8ZT, CYP2C8ZU, CYP2C8ZV, CYP2C8ZW, CYP2C8ZX, CYP2C8ZY, CYP2C8ZZ	
4.	Химико-аналитические исследования	Содержание кадмия, свинца, хрома и фенола в пробе крови	Спектрофотометр Analyst фирмы PERKIN-ELMER (США). Газовый хроматограф «Хроматэк-Кристалл-5000» (Йошкар-Ола, Россия). Масс-спектрометр ICP-MS фирмы Agilent 7500cx (США).

Таблица 2 - Содержание химических веществ антропогенного происхождения, обнаруженных в крови детей, мкг/см<sup>3</sup>

Вещество	Содержание токсикантов в крови детей, мкг/см <sup>3</sup>	Референтный (р)/ фоновый (ф) уровень [Тиц, 2003] мкг/см <sup>3</sup>	p	Превышение содержания токсикантов в крови над референтным/ фоновым уровнем
у 26 детей				
Кадмий	0,00064±0,00003	0,00030 (р)	<0,001	в 2,1 раза
Свинец	0,160±0,002	0,1 (р)	<0,001	в 1,6 раза
Хром	0,0248±0,004	0,0141 (р)	<0,001	в 1,8 раза
Фенол	0,0475±0,0030	0,01±0,005 (ф)	<0,001	в 4,8 раза
у 48 детей				
Кадмий	0,00021±0,00001 - 0,00060±0,00002	0,00030 (р)	≤0,001	нет – в 2 раза
Свинец	0,010±0,001 - 0,015±0,001	0,1 (р)	≤0,001	нет – в 1,5 раза
Хром	0,0071±0,0023 - 0,0239±0,001	0,0141 (р)	≤0,001	нет – в 1,7 раза
Фенол	0,01±0,0022 - 0,041±0,0011	0,01±0,005 (ф)	≤0,001	нет – в 4 раза

p – достоверность различий



Таблица 3 – Относительный риск (OR) встречаемости клинико-лабораторных и функциональных маркеров гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, у детей с повышенным содержанием химических токсикантов в крови

5	№ /№	Критерии	Результаты	OR	Достоверность различий
10	1.	содержание химических веществ в крови	содержание кадмия превышает референтный уровень более, чем в 2,0 раза; содержание свинца более, чем в 1,5 раза выше референтного; содержание хрома более, чем в 1,7 раза выше референтного; содержание фенола более, чем в 4,0 раза выше фонового		
15		анамнестический	наличием предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска	1,7-3,1	p=0,01-0,03
20	2.	генетический фактор	полиморфизм по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов: <i>CYPOX</i> , <i>RCYT 450</i> , <i>SULTA1</i>	1,3-1,5	p=0,02-0,03
25	4.	длительность рецидивов заболевания, частота рецидивов	длительное повторное течением рецидивов (до 1,5-2,0 месяцев, более 3 раз в году)	1,6-2,5	p=0,02-0,04
30	5.	дизурические явления	- в период обострения характеризуется дизурическими явлениями, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, отсутствием температурной реакции - нарушение циркадного ритма выделения мочи (ночной/дневной диурез - 1:1,8-2,0) - установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, фенола - с никтурией ( $R^2=0,33-0,49$ ; $F=44,23-73,11$ ; $p=0,03$ )	2,4-3,5	p=0,01-0,03
35				2,59	p=0,02
40				2,6	p=0,03

45

5	6. Характеристика функционального состояния почек	реабсорбционная функция почек	Амплитуда изменения удельного веса мочи в течение суток	-снижение ниже 0,006 у.е.  - установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, фенола с тенденцией к гипостенурии ( $R^2=0,33-0,49$ ; $F=28,17-35,81$ ; $p=0,02-0,03$ )		
10			снижение показателя канальцевой реабсорбции	Ниже 90%  - установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия и свинца – со снижением показателя канальцевой реабсорбции ( $R^2=0,41-0,46$ ; $F=52,82-63,72$ ; $p=0,01-0,03$ );	2,7	$p=0,02$
15				Наличие $\beta 2$ -микроглобулина в моче	2,4	$p=0,04$
20			микрогематурия	рецидивирующая	3,4	$p=0,01$
20		протеинурия	Рецидивирующая 0,033% и более	2,3	$p=0,03$	
25		Абактериальная лейкоцитурия	Есть	2,2	$p=0,03$	
25		Фосфатурия	Есть	2,6	$p=0,04$	
25		Глюкозурия	Есть	1,3	$p=0,04$	
25		оксалатурия	Есть	1,9	$p=0,01$	
30		фильтрационная функция почек		- установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, свинца и хрома – с рецидивирующей протеинурией, микрогематурией, глюкозурией и оксалатурией ( $R^2=0,36-0,34$ ; $F=16,74-43,23$ ; $p=0,02-0,05$ );		
35			- установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия и фенола – с тенденцией к гипостенурии, наличием $\beta 2$ -микроглобулина в моче, абактериальной лейкоцитурией ( $R^2=0,19-0,43$ ; $F=21,57-39,31$ ; $p=0,01-0,03$ );			
40						

5				- установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия и свинца – со снижением показателя канальцевой реабсорбции, фосфатурией ( $R^2=0,27-0,39$ ; $F=17,63-49,18$ ; $p=0,01-0,03$ )		
10	7	Данные инструментального обследования	Ультразвуковое исследование почек	- обеднение кровотока в подкапсульной зоне почек в режиме цветового доплеровского картирования;	2,7	$p=0,02$
15				- установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, хрома, свинца и фенола – с обеднением кровотока в подкапсульной зоне почек, ( $R^2=0,26$ ; $F=32,67$ ; $p=0,03$ )		
20	8	Химико-аналитические исследования	состояние окислительно-антиоксидантных процессов	- повышение или снижение относительно физиологической нормы антиоксидантной активности сыворотки крови на 35-50% или на 20-25% соответственно;	1,4-1,6	$p=0,02-0,05$
25				- повышение или снижение содержания супероксиддисмутазы на 30-50% или на 15-20% соответственно, глутатионпероксидазы на 30-50% или на 15-20% соответственно;	1,4-1,6	$p=0,02-0,05$
30				- повышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов на 30-35% , малонового диальдегида на 30-35% относительно физиологической нормы; - установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, свинца, хрома и фенола со снижением/превышением антиоксидантной активности сыворотки, содержанием супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы ( $R^2=0,16-0,31$ ; $F=20,18-34,98$ ; $p=0,02-0,03$ );	2,1-2,5	$p=0,01-0,04$
35						
40						

5			- установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, свинца, хрома и фенола с повышением содержания каталазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида ( $R^2=0,33-0,47$ ; $F=38,52-61,73$ ; $p=0,02-0,05$ ).		
10	9	состояние факторов неспецифической резистентности	- снижение показателей абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа относительно физиологической возрастной нормы в 1,2-1,3 раза соответственно;	1,3 1,2-1,4	$p=0,04$ $p=0,01-0,03$
15			- установлена причинно-следственная связь концентрации в крови кадмия, свинца, хрома и фенола со снижением абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа ( $R^2=0,29-0,38$ ; $F=36,41-49,11$ ; $p=0,02-0,04$ )		
20					

25 Таблица 4 - Перечень лечебных препаратов для лечения гломерулярного и тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения

№/№	Фармакологическая группа	Препарат выбора	Сроки назначения
30	1. Фармакотерапевтическая группа: поливитамины и мультиминералы	«Витрум беби», «Витрум кидс», «Витрум юниор» Код АТХ: A11AA04	с 1 по 21 день
35	2. Фармакотерапевтическая группа: антигипоксанты и антиоксиданты, регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия	«Димефосфон» Код АТХ: <u>V03AX</u>	с 1 по 10 день
	3. Фармакотерапевтическая группа: препараты, нормализующие обмен кальция	«Ксидифон» Код АТХ: M05BA01	с 11 по 21 день

40

### Формула изобретения

1. Способ дифференциальной диагностики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, и  
45 гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек нетоксической природы, характеризующийся тем, что выбирают территорию экологического неблагополучия с высоким содержанием в воздухе кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, далее путем традиционных анамнестических, клиничко-лабораторных



и инструментальных обследований выявляют детей с гломерулярными и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, затем у каждого ребенка производят отбор пробы крови и устанавливают в ней содержание кадмия, свинца, хрома и фенола, и при содержании в крови кадмия - более чем в 2,0 раза; свинца - более чем в 1,5 раза, хрома - более чем в 1,7 раза, фенола - более чем в 4,0 раза выше референтного/фонового, осуществляют генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, RYR2 450, SULTA1 и при наличии полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, RYR2 450, SULTA1 проводят ультразвуковое исследование у ребенка состояния кровотока в подкапсульной зоне почек; и далее при установлении обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера и повышения эхогенности паренхимы почек, осуществляют дополнительное обследование детей путем установления следующих клиничко-лабораторных показателей: уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови ОАС, уровень Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы Cu/Zn-СОД, уровень глутатионпероксидазы ГлПО, каталазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида МДА, показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа, и при выполнении условия: превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-СОД на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО на 30-50% или на 15-20% соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов - на 30-35%, МДА - на 30-35%; и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза соответственно, при наличии у ребенка указанного условия, по меньшей мере, в виде 65% от указанных клиничко-лабораторных показателей, диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, а при отсутствии такого изменения клиничко-лабораторных показателей диагностируют у ребенка наличие гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек нетоксической природы.

2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что в качестве традиционных анамнестических, клиничко-лабораторных и инструментальных обследований при установлении гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек определяют у ребенка наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции: снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%, усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, присутствием  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурией, фосфатурией, глюкозурией.