DOI 10.11603/24116-4944.2024.2.14710
УДК 616.61-053.2:575:576.5

©Н. Р. Айб[1], Н. С. Лук'яненко[2,3], К. А. Кенс[2]
[1]Івано-Франківський національний медичний університет
[2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
[3]Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України»

ТКАНИННА ГІПОКСІЯ ПАРЕНХІМИ НИРОК У ДІТЕЙ ІЗ ДИСМЕТАБОЛІЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

Мета дослідження – встановити роль тканинної гіпоксії у дітей із дисметаболічною нефропатією у патогенезі цієї патології.

Матеріали та методи. Обстежено дві групи дітей: з ускладненим перебігом дисметаболічної нефропатії (УДН), наявністю епізоду запального процесу органів сечовидільної системи в минулому (I гр. – УДН, 52 дитини) і дисметаболічною нефропатією (ДН) зі стійкою кристалурією (II гр. – ДН, 56 дітей). У дітей обох груп визначали показники, що характеризують ступінь тканинної гіпоксії паренхіми нирок: антикристалутворювальної здатності сечі та добової екскреції оксалатів і фосфатів у дітей, які дозволяють не тільки верифікувати діагноз дисметаболічної нефропатії, але й діагностувати наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз показав, що антикристалутворювальна здатність сечі до оксалатів кальцію та фосфатів кальцію була достовірно знижена у всіх обстежених дітей обох груп з тенденцією до більш значного зниження у дітей з обтяженим перебігом ДН. У всіх 100,0 % обстежених дітей обох груп добова екскреція оксалатів кальцію і фосфатів кальцію із сечею була достовірно (в 2–3 рази) вища з тенденцією до більшої екскреції у дітей з ускладненим перебігом ДН.

Висновок. Отримані дані дозволяють стверджувати, що діти з дисметаболічною нефропатією вимагають антигіпоксантної терапії в комплексному лікуванні дисметаболічної нефропатії.

Ключові слова: дисметаболічна нефропатія; діти; тканинна гіпоксія; фосфати кальцію; оксалати кальцію.

N. R. Aib[1], N. S. Lukianenko[2, 3], K. A. Kens[2]
[1]Ivano-Frankivsk National Medical University
[2]Danylo Halytsky Lviv National Medical University
[3]State Institution "National Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

TISSUE HYPOXIA OF THE RENAL PARENCHYMA IN CHILDREN WITH DYSMETABOLIC NEPHROPATHY

The aim of the study – to determine the role of tissue hypoxia in children with dysmetabolic nephropathy in the pathogenesis of this pathology.

Materials and Methods. Two groups of children were examined: those with a complicated course of dysmetabolic nephropathy (cDMN), with the presence of an episode of inflammation of the urinary system in the past (group I – cDMN, 52 children), and dysmetabolic nephropathy with persistent crystalluria (group II – DMN, 56 children). Indicators characterizing the degree of tissue hypoxia of the renal parenchyma were determined in children of both groups: the anti-crystallizing ability of urine and the daily excretion of oxalates and phosphates in children, which not only verify the diagnosis of dysmetabolic nephropathy but also to diagnose the presence of tissue hypoxia of the renal parenchyma.

Results and Discussion. The analysis showed that the anti-crystallizing ability of urine to calcium oxalates and calcium phosphates was significantly reduced in all examined children of both groups, with a tendency to decrease more significantly in children with severe cDMN. In all 100.0 % of the examined children of both groups, the daily urinary excretion of calcium oxalates and calcium phosphates was significantly (2–3 times) higher, with a tendency to greater excretion in children with complicated courses of DMN.

Conclusions. The obtained data suggest that children with dysmetabolic nephropathy require antihypoxic agent therapy in the complex treatment of dysmetabolic nephropathy.

Key words: dysmetabolic nephropathy; children; tissue hypoxia; calcium phosphates; calcium oxalates.

ВСТУП. Оксалатно-кальцієва кристалурія та тести на антикристалутворювальну здатність сечі є чутливими маркерами не тільки здатності сечі до утворення кристалів, але й показниками наявності тканинної гіпоксії паренхіми нирок та зумовленого нею мембранопатологічного стану ниркового епітелію [1–3].

Відомо, що зниження антикристалутворювальної здатності сечі вказує на зниження утворення біокомплексонів, які в нормі перешкоджають утворенню кристалів, а оскільки більшість біокомплексонів є похідними аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ), можна говорити про зниження утворення АТФ у клітинах ниркового епітелію та наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок. Зниження антикристалутворювальної здатності сечі опосередковано характеризує й зниження стабільності цитомембран ниркового епітелію, тобто є маркером їх мембранодеструкції [4].

За даними літератури, надлишок виділення із сечею оксалатів та фосфатів, крім того, що є патогенетичним механізмом реалізації дисметаболічної нефропатії у дітей, свідчить про кисневу недостатність організму в цілому, оксалурія з'являється при виснажливому бігу, фізичних навантаженнях [5, 6], тобто у всіх випадках порушення аеробних окисних процесів. Підвищена екскреція цих

солей тісно пов'язана із процесом гіпоксії ниркової тканини [7, 8], яка, своєю чергою, призводить до процесів мембранодеструкції [9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – науково обґрунтувати показання до антигіпоксантної терапії дітей із дисметаболічною нефропатією шляхом встановлення ролі тканинної гіпоксії у патогенезі цієї патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Сформовано дві групи обстежених: з ускладненим перебігом дисметаболічної нефропатії, наявністю епізоду запального процесу органів сечовидільної системи в минулому (I гр. – УДН, 52 дитини) і дисметаболічною нефропатією зі стійкою кристалурією (II гр. – ДН, 56 дітей). У дітей обох груп визначали показники антикристалутворювальної здатності сечі та добову екскрецію оксалатів і фосфатів у дітей двох груп із дисметаболічною нефропатією. Отримані дані порівнювали з результатами тих же показників у здорових дітей (65 осіб).

Результати дослідження антикристалутворювальної здатності сечі обстежених дітей наведено у таблиці 1.

Аналіз табличних даних показав, що антикристалутворювальна здатність сечі (АКЗС) до оксалатів кальцію була достовірно знижена в усіх обстежених дітей обох груп із тенденцією до більш значного зниження у дітей з обтяженим перебігом ДН ((0,66±0,06) та (0,53±0,06) ум. од. при референтному значенні (0,08±0,03) ум. од.). Аналогічні дані отримано й за результатами дослідження АКЗС до фосфатів кальцію – вона була достовірно знижена майже в усіх дітей обох груп, достовірно не відрізняючись між собою ((0,45±0,09) та (0,45±0,05) ум. од. при даних здорових дітей (0,05±0,01) ум. од.). Більшість обстежених дітей (87,55 та 80,77 %) мала достовірно знижену АКЗС до трипельфосфатів ((0,43±0,09) і (0,45±0,05) ум. од. при даних дітей у контролі (0,02±0,01) ум. од.) (табл. 1).

Дослідження добової екскреції оксалатів, фосфатів та уратів, поряд із результатами антикристалутворювальної здатності сечі, дозволяє верифікувати діагноз дисметаболічної нефропатії, встановлений клінічно. Аналіз показників добової екскреції солей із сечею у дітей двох груп порівняно з даними здорових дітей подано в таблиці 2.

У всіх 100,0 % обстежених дітей обох груп добова екскреція оксалатів кальцію із сечею була достовірно і значно підвищена із тенденцією до більшої екскреції у дітей з ускладненим перебігом ДН ((47,3±9,05) та (35,19±8,7) ммоль/добу відповідно, при референтному значенні (19,5±0,03) ммоль/добу). У 98 % дітей з ускладненим перебігом ДН та у 93 % дітей із ДН була достовірно підвищена екскреція з добовою сечею фосфатів кальцію ((21,97±1,56) та (15,09±2,05) ммоль/добу, при референтному значенні (11,5±0,04) ммоль/добу), а в 4/5 обстежених обох груп була дещо підвищена екскреція уратів, у дітей другої групи за інтенсивністю не відрізняючись від екскреції уратів у здорових дітей ((6,37±0,64) та (5,29±0,94) ммоль/добу відповідно, при референтному значенні (4,5±0,01) ммоль/добу) (табл. 2). Дослідження схвалено Комісією з біоетики Івано-Франківським національним медичним університетом, витяг із протоколу № 140/23 від 7.12.23р

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз показав, що антикристалутворювальна здатність сечі до оксалатів кальцію та фосфатів кальцію була достовірно знижена у всіх обстежених дітей обох груп із тенденцією до більш значного зниження у дітей

Таблиця 1**. Антикристалутворювальна здатність сечі обстежених дітей до оксалатів кальцію, фосфатів кальцію та трипельфосфатів (*M±m*)**

Показники антикристалутворювальної здатності сечі до:	Групи дітей					
	I – УДН, *n*=52		II – ДН, *n*=56		III – здорові (контроль), *n*=65	
	M±m	%	*M±m*	%	*M±m*	%
Оксалатів Са, ум. од.	0,66±0,06*	1,0	0,53±0,06*	1,0	0,08±0,03	7,69
Фосфатів Са, ум. од.	0,45±0,09*	1,0	0,45±0,05*	98,08	0,05±0,01	4,62
Трипельфосфатів, ум. од.	0,43±0,09*	87,55	0,45±0,05*	80,77	0,02±0,01	1,52

Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей із дисметаболічною нефропатією та здорових дітей групи контролю, $p<0,05$; # – вірогідна різниця показника між двома групами дітей із дисметаболічною нефропатією, $p_1<0,01$.

Таблиця 2. **Показники добової екскреції солей із сечею в обстежених дітей (*M±m*)**

Показники добової екскреції солей	Групи дітей					
	I – УДН, *n*=52		II – ДН, *n*=56		III – здорові (контроль), *n*=65	
	M±m	%	*M±m*	%	*M±m*	%
Оксалатів Са, ммоль/добу	47,3±9,05*	1,0	35,19±8,7*	1,0	19,5±0,03	9,23
Фосфатів Са, ммоль/добу	21,97±1,56*, #	98,07	15,09±2,05*, #	92,85	11,5±0,04	4,62
Уратів, ммоль/добу	6,37±0,64*	87,55	5,29±0,94	80,77	4,5±0,01	3,08

Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей із дисметаболічною нефропатією та здорових дітей групи контролю, $p<0,05$; # – вірогідна різниця показника між двома групами дітей із дисметаболічною нефропатією, $p_1<0,01$.

з обтяженим перебігом ДН. У всіх 100,0 % обстежених дітей обох груп добова екскреція оксалатів кальцію і фосфатів кальцію із сечею була достовірно (в 2–3 рази) вища з тенденцією до більшої екскреції у дітей з ускладненим перебігом ДН.

ВИСНОВКИ. 1. Отримані дані дозволяють стверджувати, що у дітей із дисметаболічною нефропатією діагностується тканинна гіпоксія ниркової паренхіми із тенденцією до більшого вираження у дітей з ускладненим перебігом ДН. А оскільки обстеження дітей І групи проводили в період клініко-лабораторної ремісії запального процесу сечовивідних шляхів, а інколи навіть через декілька років після встановлення стійкої клініко-лабораторної ремісії, можна говорити, що сам запальний процес не відігравав суттєвої ролі у змінах показників, які вивчали, а тканинна гіпоксія паренхіми нирок відіграє провідну роль у патогенезі дисметаболічної нефропатії у дітей і є результатом впливу негативних епігенетичних факторів, що діяли на ембріон і плід внутрішньоутробно та в подальшому позаутробному житті.

2. Отримані дані дозволяють стверджувати, що діти з дисметаболічною нефропатією потребують антигіпоксантної терапії в комплексному лікуванні дисметаболічної нефропатії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Acute kidney injury in pediatrics: an overview focusing on pathophysiology [Electronic resource] / A. F. L. Ruas [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2021. – DOI: 10.1007/s00467-021-05346-8.

2. Differential expressions of TGF-β1, HIF-1, VEGF, α-SMA and E-cadherin in renal tissues of a neonatal rat model of hydronephrosis [Electronic resource] / L. Wang [et al.] // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2021. – V. 20, No. 9. – P. 1855–1860. – DOI: 10.4314/tjpr.v20i9.11.

3. Huang L.-T. Kidney Injuries and Evolution of Chronic Kidney Diseases Due to Neonatal Hyperoxia Exposure Based on Animal Studies [Electronic resource] / L.-T. Huang, C.-M. Chen // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 15. – P. 8492. – DOI: 10.3390/ijms23158492.

4. Hypoxia and chronic kidney disease [Electronic resource] / B. Wang [et al.] // eBioMedicine. – 2022. – Vol. 77. – P. 103942. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103942.

5. Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases [Electronic resource] / Y. Della Rocca [et al.] // Journal of Physiology and Biochemistry. – 2022. – DOI: 10.1007/s13105-022-00912-6.

6. Myroshnychenko M. The effect of different types of hypoxia on the morpho-functional state of the kidneys of fetuses and newborns: the results of own long-term experimental studies: the effect of different types of hypoxia on the morpho-functional state of the kidneys of fetuses and newborns [Electronic resource] / M. Myroshnychenko // Inter Collegas. – 2022. – Vol. 9, no. 1. – P. 86–92. – DOI: 10.35339/ic.9.1.86-92.

7. Noninvasive assessment of kidney dysfunction in children by using blood oxygenation level-dependent MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging [Electronic resource] / P. Liang [et al.] // Insights into Imaging. – 2021. – Vol. 12, no. 1. – DOI: 10.1186/s13244-021-01091-6.

8. Noninvasive evaluation of renal oxygenation in children with chronic kidney disease using blood-oxygen-level-dependent magnetic resonance imaging [Electronic resource] / F. Luo [et al.] // Pediatric Radiology. – 2020. – Vol. 50, no. 6. – P. 848–854. – DOI: 10.1007/s00247-020-04630-3.

9. Sugahara M. Hypoxia-Inducible Factor and Oxygen Biology in the Kidney [Electronic resource] / M. Sugahara, T. Tanaka, M. Nangaku // Kidney360. – 2020. – Vol. 1, no. 9. – P. 1021–1031. – DOI: 10.34067/kid.0001302020.

REFERENCES

1. Ruas AFL, Lébeis GM, de Castro NB, Palmeira VA, Costa LB, Lanza K, Simões e Silva AC. Acute kidney injury in pediatrics: an overview focusing on pathophysiology. *Pediatric Nephrology.* 2022;37(9):2037–2052. https://doi.org/10.1007/s00467-021-05346-8

2. Wang L, He J, Xu K, Zhu W. Differential expressions of TGF-β1, HIF-1, VEGF, α-SMA and E-cadherin in renal tissues of a neonatal rat model of hydronephrosis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2021;20(9):1855–1860. https://doi.org/10.4314/tjpr.v20i9.11

3. Huang LT, Chen CM. Kidney injuries and evolution of chronic kidney diseases due to neonatal hyperoxia exposure based on animal studies. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(15):8492. https://doi.org/10.3390/ijms23158492

4. Wang B, Li ZL, Zhang YL, Wen YM, Gao YM, Liu BC. Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine.* 2022;77. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103942

5. Della Rocca Y, Fonticoli L, Rajan TS, Trubiani O, Caputi S, Diomede F, et al. Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2022;78(4):739–752 https://doi.org/10.1007/s13105-022-00912-6

6. Myroshnychenko M. The effect of different types of hypoxia on the morpho-functional state of the kidneys of fetuses and newborns: the results of own long-term experimental studies. *Inter Collegas.* 2022;9(1):86–92. https://doi.org/10.35339/ic.9.1.86-92

7. Liang P, Chen Y, Li S, Xu C, Yuan G, Hu D, et al. Noninvasive assessment of kidney dysfunction in children by using blood oxygenation level-dependent MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging. *Insights into Imaging.* 2021;12:1–13. https://doi.org/10.1186/s13244-021-01091-6

8. Luo F, Liao Y, Cui K, Tao Y. Noninvasive evaluation of renal oxygenation in children with chronic kidney disease using blood-oxygen-level-dependent magnetic resonance imaging. *Pediatric Radiology.* 2020;50:848–854 https://doi.org/10.1007/s00247-020-04630-3

9. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor and oxygen biology in the kidney. *Kidney360.* 2020;1(9):1021–1031. https://doi.org/10.34067/KID.0001302020

Отримано 04.07.2024
Прийнято до друку 12.09.2024
Електронна адреса для листування: aib@ifnmu.edu.ua