МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Кваліфкаційна наукова
праця на правах рукопису

ОДАРЧУК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:616.61-002:616.62-008.22-053.4

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІЄЛОНЕФРИТУ НА ТЛІ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

14.01.10 – педіатрія
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____І.В. Одарчук

Науковий керівник: Токарчук Надія Іванівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця 2018 р.

Анотація

Одарчук І. В. Клініко-патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (22 Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

Метою дослідження було: удосконалити діагностику пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку шляхом визначення патогенетичних маркерів активності запального процесу, нефросклерозу, ролі поліморфізму гена TGF-ß1.

Для досягнення мети проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 150 дітей віком від 1 місяця до 3 років: 50 дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (основна група), 50 дітей із пієлонефритом без ознак міхурово-сечовідного рефлюксу (група порівняння) та 50 практично здорових дітей (контрольна група), які проживали в м. Вінниця, Вінницькій області та м. Хмельницький, Хмельницькій області. Проведений ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит.

Проведене дослідження визначило основні фактори ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку. Отримані дані свідчать, що у переважної більшості дітей серед причин, які обумовили розвиток пієлонефриту мав місце комплекс несприятливого впливу ендогенних факторів. Так, проведений ретроспективний аналіз показав, що у більшості (64,68±5,83%) госпіталізованих дітей пієлонефрит виникав на тлі вроджених вад розвитку сечовидільної системи, серед яких достовірно частіше спостерігали МСР (76,32±5,27% випадків).

Аналіз клінічної картини пієлонефриту показав, що основними симптомами захворювання у дітей раннього віку були сечовий (79,45±12,04%); (OR=1,35, S=0,78, 95% CI: 1,12 – 4,9) та інтоксикаційний синдроми (31,17±6,07%); (OR=1,08, S=0,58, 95% CI: 1,06 – 5,1). Разом із тим, ізольований сечовий синдром спостерігався у 10 (20,31±3,15%) дітей основної групи та у 15 (30,02± 4,31%) дітей групи порівняння, ($p<0,05$).

У ході дослідження встановлено, що загальноприйняті показники активності запального процесу мають невисоку специфічність як при вторинному, так і при первинному пієлонефриті. Так, специфічність лейкоцитозу при вторинному пієлонефриті становила Sp=0,4 (LR+1,05,+PV=51%,-PV=49%) та при первинному генезі захворювання Sp=0,56 (LR+1,12,+PV=40%, -PV=44%, індекс Каппа = -0,02). Специфічність визначення швидкості осідання еритроцитів була також невисокою у дітей як основної групи (Sp=0,58; LR+1,32,+PV=44%, -PV=46%, індекс Каппа =-0,08), так і групи порівняння (Sp=0,6; LR+1,52,+PV=55%, -PV=53%, індекс Каппа =0,08). Специфічність С-реактивного протеїну у обстежених дітей набувала дещо вищих значень (основна група – Sp=0,66; LR+1,72, +PV=51%, -PV=50%, індекс Каппа = 0,02 та група порівняння – Sp=0,64; LR+1,52, +PV=25%, -PV=42%, індекс Каппа = -0,024), $p>0,05$.Вищенаведене сприяло пошуку сучасних діагностичних методів дослідження активності запального процесу при пієлонефриті. У зв'язку з цим, нами було проведено вивчення рівня специфічного маркера бактеріального запалення прокальцитоніну (ПКТ) та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 (MCP-1) у обстежених дітей.

Проведені дослідження показали, що пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку супроводжується достовірним підвищенням показників активності запального процесу (прокальцитонін – 4,21 [95% ДІ 0,93; 4,91] та моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1 -474,6 пг/мл) [95% ДІ, 426,45-503,15 пг/мл], ($p<0,05$), що свідчить про важчий перебіг захворювання при даній аномалії. Так, виявлено, що у дітей із вторинним генезом захворювання достовірно частіше розвивається III ступінь активності (40,32±4,15%) у порівнянні із I (28,2±2,97%), та II (32,13±4,21%) ступенями активності запального процесу,

(OR=4,8, S=0,4, 95% CI: 1.89–12.37), p<0,05. Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між маркерами запалення (ПКТ, МХП1) та ступенем активності запального процесу (r_{xy}=0,84, p<0,01).

При проведенні бактеріологічного дослідження сечі не вдавалося визначити етіологічний чинник захворювання у більшості дітей із пієлонефритом як на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу 32 (64,21±7,13%) обстежених, так і при первинному ґенезі захворювання 38 (76,12±8,56%) обстежених, що утруднювало подальший вибір антибактерійного препарату.

Результати роботи засвідчили збільшення ренально-кортикального індексу (РКІ) у достовірної більшості хворих основної групи - 38 (76±7,08%) дітей, аніж у обстежених групи порівняння 7 (14±2,53%) дітей, p≤0,01. Підвищення показника РКІ у обстежених дітей вказує на зменшення товщини паренхіми нирок та може свідчити про зниження їх функціональної здатності (Se=0,95; LR+1,58); Sp=0,6; LR+1,58).

Враховуючи профібротичну направленість запального процесу при пієлонефриті на тлі міхурові-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку Отримані результати засвідчили, що рівень галектину – 3 сироватки крові у дітей із пієлонефритом на тлі МСР був достовірно вищим (8,59±1,03 нг/мл) [95% ДІ, 6,49-10,69] порівняно із показником дітей із первинним пієлонефритом (2,97±0,94нг/мл) [95% ДІ, 1,77-4,17] та практично здорових обстежених (1,5±0,19нг/мл) [95% ДІ, 0,82-2,21], p<0,01. Разом з тим встановлено достовірно вищий показник TGF-ß1 у дітей із пієлонефритом на тлі МСР (8,72±0,94 нг/мл) [95% ДІ, 7,16-10,28] у порівнянні із дітьми, які хворіли на первинний пієлонефрит (5,67± 0,65 нг/мл) [95% ДІ, 3,42-7,92], p<0,05. Водночас серед дітей контрольної групи показникTGFB1 був достовірно нижчими (1,51± 0,82 нг/мл) [95% ДІ, 0,65-2,37] від рівнів при вторинному та первинному пієлонефриті, p<0,01.

Важливим є і те, що рівень як галектину – 3, так і трансформуючого фактора росту В1достовірно збільшувався серед дітей основної групи, у яких РКІ був вище нормативних значень. Так, при РКІ вище 0,17 рівень галектину 3 у дітей із ВПН (9,67±1,92нг/мл) [95% ДІ, 8,17-11,23] достовірно перевищував даний показник

дітей, у яких показник РКІ був у межах норми (4,36±1,17нг/мл) [95% ДІ, 3,42-5,3], (p<0,01).

Нами також встановлено, що у дітей основної групи, у яких РКІ був вище за 0,17 рівень TGF-ß1 був достовірно вищим (8,47±1,62 нг/мл), [95% ДІ, 6,65 – 10,29] у порівнянні із дітьми даної підгрупи, у яких показник РКІ був у межах нормативних значень (3,26±1,35нг/мл) [95% ДІ, 1,66-4,86], (p<0,01). Слід зазначити, що у дітей групи порівняння із підвищенням РКІ також зростав рівень TGFB1 (3,76±1,12 нг/мл), однак він був достовірно нижчим, ніж у дітей із вторинним генезом захворювання, (p<0,01).

Виявлене поєднання зростання активності запального процесу в комплексі із підвищенним вмістом показників фіброзоутворення (трансформуючий фактор росту В1 (8,72±0,94) [95% ДІ, 7,16-10,28] нг/мл) та галектину 3 (8,59±1,03) [95% ДІ, 6,49-10,69] нг/мл) у дітей із пієлонефритом на тлі МСР, які мають ІІ та ІІІ ступені активності запального процесу, свідчить про можливість формування склеротичних змін в паренхімі нирок.

Також встановлене зростання профібротичних показників із тривалістю захворювання. Зокрема, у дітей, які мали запальний процес у нирках 6 міс. та більше, рівень як галектину - 3 (12,46±4,21 нг/мл) [95% ДІ, 8,37-16,92], так і TGFB1 (9,02±2,04 нг/мл) [95% ДІ, 6,98-11,06] був достовірно вищим, ніж у обстежених, тривалість захворювання яких була три місяці та менше(галектин 3 – 7,03±3,28 нг/мл [95% ДІ, 3,91-10,31], TGFB1 – 5,64±1,63 нг/мл [95% ДІ, 4,01-7,27]), (p<0,05). Натомість, найнижчими були рівні досліджуваних маркерів на початку захворювання (відповідно рівень галектину – 3 становив (5,67±1,64 нг/мл) [95% ДІ, 3,08-7,22] та рівень TGFB1 - (4,01±1,03 нг/мл) [95% ДІ, 2,98-5,04], (p<0,01).

Проведений аналіз інтеркореляцій між лабораторними показниками активності запального процесу (СРБ, ПКТ, МХП-1) та показниками фіброзоутворення (TGF-B1 та галектину 3) у дітей раннього віку із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу доводить наявність високого ступеня інтеграції усіх показників, які включені в кореляційну структуру. Це в свою чергу

пояснює необхідність визначення ПКТ та МХП1, як маркерів активності запального процесу, а TGF-B1 та галектину 3 у якості маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

У дисертації проведено визначення поліморфізму гена TGFB1 у позиціях -509 CT та +869CT. Встановлено, що діти раннього віку, які є носіями генотипу C-509C (34-68±4,86%) та T+869T (29-58±4,46) достовірно частіше хворіли на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж гетерозиготи C-509T (7-14±1,13%) та T+869T (13-26±1,92%), а також гомозиготи T-509T (9-18±1,89%) і C+869C (8-16±1,86%), $p<0,01$, що свідчить про генетичну детермінованість рефлюкс-нефропатії.

У ході дослідженння виявлено, що пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу із III ступенем активності запального процесу переважав у достовірної більшості гомозигот C-509C (80,1±11,12%) та T+869T (65,02±6,74%), що може свідчити про генетичну схильність до розвитку важкого перебігу захворювання у дітей раннього віку.

Окрім того, проведений аналіз взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена TGF – B1 та сироватковим рівнем профібротичного фактора вказав на високий рівень трансформуючого фактора росту (11,15±2,24 %, 95% CI: 5,32-14,98) у гомозигот C-509C та T+869T, що свідчить про можливість формування склеротичних змін в паренхімі нирок дітей, які є носіями вказаних генотипів.

Проведене дослідження обґрунтувало доповнення до схеми патогенезу та алгоритму діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. В результаті проведеного дослідження отримано нові дані про патогенетичне значення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну-1 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, як ранніх маркерів активності запального процесу. Вперше в Україні проведено дослідження рівня трансформуючого фактора росту B1, галектину – 3, як маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті у дітей раннього віку. Встановлено системні взаємовідношення

між інтегральними показниками фіброзоутворення та активності запального процесу, що відображають основні клінічні прояви пієлонефриту та розвиток нефросклерозу у дітей раннього віку.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження доведено, що при наявності генотипу C-509C та T+869T гена TGF-ß1спостерігається висока активність запального процесу у нирках та підвищення маркерів фіброзоутворення у 3,2 рази в порівнянні із генотипом T-509T та C+869C гена TGF-ß1.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили здобути нові дані та розширити уявлення щодо патогенетичних особливостей пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Отримані результати дослідження дозволили виділити критерії ризику розвитку фібротичних порушень при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку залежно від поліморфізму генаTGF-ß1.

Розроблено алгоритм діагностики фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Ключові слова: пієлонефрит, міхурово-сечовідний рефлюкс, трансформуючий фактор росту В1, галектин 3, моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1, прокальцитонін, поліморфізм гену трансформуючого фактора росту В1.

Список публікацій здобувача:

1. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних показників пієлонефриту у дітей раннього віку. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. Т. 19. № 1. С. 122-125. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних).*

2. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Аналіз показників фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 6. С. 93-96. *(Дисертантом*

особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).

3. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Поліморфні варіанти гена TGF3-β1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 7. С. 115-118. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

4. Tokarchuk N. I., Odarchuk I. V. The comparative characteristic of indicators of activity of inflammatory process with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. Journal of Education, Health and Sport. 2016. Т. 6. №. 8. P. 734-746. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

5. Характеристика показників галектину 3 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю. В. Вижга та ін.. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. VII. №3 (25). С. 68-74. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

6. Пат. № 100826 Україна МПК (2015.01) G01N 33/48. Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку/ Токарчук Н. І., Одарчук І. В.; заявник та патентовласник Токарчук Н. І., Одарчук І. В..- № u 2015 01883; заявл. 03.03.2015; опубліковано 10.08.2015, Бюл. № 15. *(Дисертантом здійснено аналіз прототипів та аналогів патенту, особисто проведена розробка формули патенту, підготовка та оформлення заявки).*

7. Пат. № 106925 Україна МПК (2006.01) G01N 33/50. Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Токарчук Н. І., Одарчук І. В.; заявник та патентовласник Токарчук Н. І., Одарчук І. В. - № u 2015 11517; заявл. 23.11.2015; опубліковано 10.05.2016, Бюл. № 9. *(Дисертантом здійснено аналіз прототипів та аналогів патенту, проведена розробка формули патенту та оформлення заявки).*

8. Одарчук І. В. Клініко-діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали ІІІ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. (Вінниця, 17-18.04. 2012 р.). Вінниця, 2012. С. 82-83. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

9. Одарчук І. В. Особливості клініки та діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медицина в умовах трансформаційних процесів» (Львів, 20-21.04. 2012р.). Львів, 2012. С. 44-45. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

10. Одарчук І. В. - Фактори ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвячена 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20.04. 2012 р.). Одеса, 2012. С. 248-249. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

11. Одарчук І. В. Клінічні та діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05.2013 р.). Вінниця, 2013. С. 77. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних).*

12. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу гострого пієлонефриту в дітей раннього віку. Вісник наукових досліджень. 2012. Т. 68. №. 3. С. 120-121. Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Тернопіль, 20-21.09.2012 р.) *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

13. Одарчук І. В. Особливості діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих учених ‘’Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини’’ (Вінниця, 15-16. 05. 2014р.), Вінниця, 2014.С. 73-74. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

14. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Показники рівня прокальцитоніну при гострому пієлонефриті у дітей раннього віку. Матеріали X конгресу педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 6-8. 10. 2014р.). Київ, 2014. С. 76-77. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

15. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Показатели активности воспалительного процесса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. Материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Минск, 9-10. 10. 2014г.). Минск, 2014. С. 146-147. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

16. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Прокальцитонин – маркер активностивности воспалительного процеса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, Беларусь, 27.01. 2015г.). Гродно, 2015. С. 245-246. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

17. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Сучасні погляди на діагностику пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (Суми, 27-28. 05. 2015р.). Суми, 2015. С. 117-120. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

18. Одарчук И. В. Характеристика показателей галектина-3 при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы LXX Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016" (Минск, 21-22 04. 2016 г.). Минск, 2016. С. 1003-1004. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

19. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Поліморфізм гена TGFB1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей віком до 3-х років. Збірник тез наукових робіт «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як приоритетна функція держави» (Одеса, 22-23.01. 2016р.). Одеса, 2016. С.43-46. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

20. Токарчук Н., Одарчук І. Показники TGFB1при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Матеріали XX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 25-27. 04, 2016р.). Тернопіль, 2016. С. 158. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

21. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Характеристика показателей активности воспалительного процесса при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы VIII съезда детских врачей Республики Казахстан. (Алмата, 6-7. 10 2016г.). Алмата, 2016. С. 203-205. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

22. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Аналіз показників TGFB1, як маркера фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (Київ, 11-13.10. 2016 р.). Київ, 2016. С.101-102. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

ANNOTATION

Odarchuk I.V. Clinico-pathogenetic peculiarities of pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in young children. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a Candidate's Degree of Medical Science (PhD) (doctor of philosophy) in specialty 14.01.10 «Pediatrics» (22 Health) – National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The purpose of the research was: to increase the efficiency of pyelonephritis diagnosis on the background of vesicoureteral reflux in young children through determination the pathogenetic markers of activity of the inflammatory process, markers of nephrosclerosis, the role of the gene TGF-ß1polymorphism.

To achieve the goal, a comprehensive clinical and laboratory-instrumental examination was performed on 150 children in age from 1 month to 3 years: 50 children with pyelonephritis on the background of bladder-ureteral reflux (VUR) (main group), 50 children with pyelonephritis without signs of vesicoureteral reflux (comparison group) and 50 practically healthy children (control group) who lived in Vinnitsa, Vinnitsa region and Khmelnitsky, Khmelnytsky region. A retrospective clinical and anamnestic analysis of 467 medical cards of inpatient young children with pyelonephritis was conducted.

The research identified the main risk factors for the development of pyelonephritis in young children. The obtained data testifies that in the vast majority of children among the reasons that caused the development of pyelonephritis there was a complex of adverse effects of endogenous factors. Thus, a retrospective analysis showed that in most (64,68 ± 5,83%) of hospitalized children, pyelonephritis arose on the background of congenital malformations of the urinary system, among which the vesicoureteral reflux was significantly more commonly observed (76,32 ± 5,27% of cases).

Analysis of the clinical picture of pyelonephritis showed that the main symptoms of the disease in young children were urinary (79,45 ± 12,04%); (OR = 1,35, S = 0,78, 95% CI: 1,12 - 4,9) and intoxication syndromes (31.17 ± 6.07%); (OR = 1.08, S = 0.58, 95% CI: 1.06 - 5.1). However, isolated urinary tract syndrome was observed in 10 (20,31 ±

3,15%) children of the main group and in 15 (30,02 ± 4,31%) children of the comparison group (p <0,05).

In the course of the study, it was found that the generally accepted indicators of the activity of the inflammatory process have a low specificity, both in the secondary and in the primary pyelonephritis. Thus, the specificity of leukocytosis in secondary pyelonephritis was Sp = 0.4 (LR + 1.05, + PV = 51%, - PV = 49%) and in the primary genesis of the disease Sp = 0.56 (LR + 1.12, + PV = 40%, -PV = 44%, Kappa index = -0.02). The specificity of determining the rate of erythrocyte sedimentation was also low in children as the main group (Sp = 0.58; LR + 1.32; + PV = 44%; -PV = 46%; Kappa index = -0.08) and groups comparison (Sp = 0.6; LR + 1.52; + PV = 55%; -PV = 53%; Kappa index = 0.08). The specificity of C-reactive protein in the examined children was slightly higher (the main group is Sp = 0.66, LR + 1.72, + PV = 51%, -PV = 50%, Kappa index = 0.02 and the comparison group - Sp = 0.64, LR + 1.52, + PV = 25%, -PV = 42%, Kappa index = -0,024), p> 0,05. The above-mentioned contributed to the search for modern diagnostic methods for studying the activity of the inflammatory process in pyelonephritis. In this regard, we studied the level of a specific marker of bacterial inflammation of procalcitonin (PCT) and monocytic chemoattractant protein 1 (MCP-1) in the examined children.

The conducted studies have shown that pyelonephritis in the background of vesicoureteral reflux in young children is accompanied by a significant increase in the activity of the inflammatory process (PCT - 4.21 [95% ДІ 0.93, 4.91] and MCP-1 -474.6 pg / ml) [95% ДІ, 426.45-503.15 pg / ml], (p <0.05), which indicates a more severe course of the disease in its secondary genesis. Thus, it was found that the III degree of activity (40,32 ± 4,15%) is significantly more developed in children with secondary genesis of the disease in comparison with I (28,2 ± 2,97%) and II (32,13 ± 4 , 21%) degrees of inflammatory process activity, (OR = 4.8, S = 0.4, 95% CI: 1.89-12.37), p <0.05. In addition, a direct correlation between the markers of inflammation (PCT, MCP-1) and the degree of the inflammatory process activity (r_{xy} = 0.84, p <0.01) was established.

During the bacteriological examination of the urine, it was not possible to determine the etiological factor of the disease in most children with pyelonephritis both on the background of vesicoureteral reflux - 32 (64,21 ± 7,13%) examined patients and at the primary genesis of the disease - 38 (76,12 ± 8, 56%) patients examined, which hindered the further selection of antibacterial drugs.

The results of the work showed an increase in the renal cortical index in the vast majority of patients in the main group - 38 (76 ± 7.08%) children, compared to the examined comparison group - 7 (14 ± 2.53%) children, p≤0,01. An increase in the RCI indicator in the examined children indicates a decrease in the thickness of the kidney parenchyma and may show a decrease in their functional capacity (Se = 0.95; LR + 1.58); Sp = 0.6; LR + 1.58).

Taking into account the prophylactic tendency of the inflammatory process in pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in young children. The results obtained showed that the level of galectin - 3 serum in children with pyelonephritis on the background of VUR was significantly higher (8.59 ± 1.03 ng / ml) [95% CI, 6.49-10.69] compared with the index of children with primary pyelonephritis (2.97 ± 0.94 g / ml) [95% CI, 1.77-4.17] and practically healthy subjects (1 , 5 ± 0.16 ng / ml) [95% CI, 0.82-2.21], p <0.01. At the same time, a significantly higher TGF-ß1 index in children with pyelonephritis was observed on the background of VUR (8.72 ± 0.94 ng / ml) [95% CI, 7.16-10.28] compared with children who were ill with Primary pyelonephritis (5.67 ± 0.65 ng / ml) [95% CI, 3.42-7.92], p <0.05. At the same time, in the control group children, the TGFB1 score was significantly lower (1.51 ± 0.82 ng / ml) [95% CI, 0.65-2.37] of the levels in the secondary and primary pyelonephritis, p <0.01.

It is also important that the level of both galectin - 3 and the transforming factor of growth B1 - was significantly increased among children of the main group in which RKI was above normative values. Thus, at RCI above 0.17, the level of galectin 3 in children with an internal infection (9.67 ± 1.92 ng / ml) [95% CI, 8.17-11.23] was significantly higher than that of children with a PKI score within the normal range (4.36 ± 1.17 ng / ml) [95% CI, 3.42-5.3], (p <0.01).

We also found that in children of the main group in whom RCI was higher than 0.17 the level of TGF-ß1 was significantly higher (8.47 ± 1.62 ng / ml), [95% CI, 6.65-10, 29] in comparison with children of this subgroup, in which the index of RCI was within the normative values (3.26 ± 1.35 ng / ml) [95% CI, 1.66-4.86], (p <0.01) . It should be noted that the TGFB1 level (3.76 ± 1.12 ng / ml) also increased in children of the comparison group with increased RCI, but it was significantly lower than in children with secondary genesis of the disease (p <0.01).

The combination of growth in the inflammatory process activity was found in complex with increased content of the fibrosis formation indicators (TGF-B1 (8.72 ± 0.94) [95% ДІ, 7.16-10.28] ng/ml) and the galectin 3 (8.59 ± 1.03) [95% ДІ, 6.49-10.69] ng/ml) in children with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux, which have II and III degrees of the inflammatory process activity, shows the possibility of formation of irreversible changes in the kidney parenchyma.

Also, the prophylactic indexes with the duration of the disease increase. In particular, children who had inflammation in the kidneys for 6 months. and more, the level of both galectin-3 (12.46 ± 4.21 ng / ml) [95% CI, 8.37-16.92], and TGFB1 (9.02 ± 2.04 ng / ml) [95% CI, 6.98-11.06] was significantly higher than that of the subjects with a disease duration of three months or less (galectin 3 - 7.03 ± 3.28 ng / ml [95% CI, 3.91 -10.31], TGFB1 5.64 ± 1.63 ng / ml [95% CI, 4.01-7.27]) (p <0.05). Instead, the lowest levels were the marker markers at the onset of the disease (respectively, the level of galectin was 3 (5.67 ± 1.64 ng / ml) [95% CI, 3.08-7.22] and TGFB1 level (4.01 ± 1.03 ng / ml) [95% CI, 2.98-5.04], (p <0.01).

An analysis of intercorrelation between the laboratory indicators of the inflammatory process activity (CRP, PCT, MCP-1) and the indicators of fibrosis formation (TGF-B1 and galectin 3) in young children with pyelonephritis in the background of vesicoureteral reflux proves the high degree of integration of all indicators that are included in the correlation structure. This, in turn, explains the need for the determination of PKT and MCP-1 as markers of the inflammatory process activity, and TGF-B1 and galectin 3 as markers of fibrosis formation in case of pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in young children.

Determination of the polymorphism of the TGFB1 gene at positions -509 CT and + 869 CT was undertaken in the dissertation. It has been established that young children who are carriers of the genotype C-509C (34-68 ± 4.86%) and T + 869T (29-58 ± 4.46) are more likely to suffer from pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux than heterozygotes C-509T (7-14 ± 1.13%) and T + 869T (13-26 ± 1.92%), as well as homozygotes T-509T (9-18 ± 1.89%) and C + 869C (8-16 ± 1.86%), $p < 0.01$, which indicates the genetic determinism of the secondary genesis of the disease.

In the course of the study, it was found that pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux with the third degree of inflammatory process activity was dominated by the vast majority of homozygotes C-509C (80,1 ± 11,12%) and T + 869T (65,02 ± 6,74%), which may indicate a genetic predisposition to the development of a severe course of disease in young children.

In addition, the analysis of the interconnection between polymorphic variants of the gene TGF-B1 and the serum level of the prophylactic factor indicated a high transforming growth factor (11,15 ± 2,24%, 95% CI: 5,32-14,98) in homozygotes C-509C and T + 869T, indicating the possibility of formation of irreversible changes in kidney parenchyma of children that are carriers of these genotypes.

The conducted research substantiated the addition to the scheme of pathogenesis and algorithm of diagnostic measures aimed at revealing the development of fibrotic changes in pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children.

Scientific novelty of the obtained research results. As a result of the study, new data on the pathogenic value of the content of procalcitonin and monocytic-chemoattractant protein-1 in serum in pyelonephritis against the background of bladder-ureteral reflux as early markers of activity of the inflammatory process were obtained. For the first time, the study of the level of transforming growth factor B1, galectin-3, as markers of fibrosis formation in pyelonephritis in young children was conducted. The systemic relationship between the integral indexes of fibrosis formation and the activity of the inflammatory process, which reflects the main clinical manifestations of pyelonephritis and the development of nephrosclerosis in young children, is established.

As a result of a molecular genetic study, it is proved that in the presence of the genotype C-509C and T + 869T of the TGF-β1 gene, high activity of the inflammatory process in the kidneys is observed and the increase of markers of fibrosis formation is 3.2 times compared with the genotype T-509T and C + 869C TGF-ß1 gene.

The practical significance of the results obtained is that the clinical and laboratory studies conducted allowed to obtain new data and to broaden the understanding of the pathogenetic features of pyelonephritis against the background of bladder-ureteral reflux in young children.

The obtained results of the study allowed to highlight the criteria for the risk of developing fibrotic disorders in case of pyelonephritis in the background of MSD in young children, depending on the polymorphism of the gene TGF-ß1.

The algorithm of diagnostics of fibrotic changes in pyelonephritis on the background of bladder-ureteral reflux in children of early age is developed.

Key words: pyelonephritis, vesicoureteral reflux, transforming growth factor B1, galectin 3, monocytic chemoattractant protein 1, procalcitonin, the transforming growth factor-B1 gene polymorphism.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень…….....20
Вступ……..…….…….....21
РОЗДІЛ 1. Пієлонефрит у дітей раннього віку: сучасні уявлення про причини виникнення, механізми розвитку, принципи діагностики (аналітичний огляд літератури)…….……..……..…….....29
1.1 Епідеміологічна характеристика та етіологічні чинники пієлонефриту у дітей раннього віку…….……...30
1.2 Патогенетичні особливості та сучасні можливості діагностки пієлонефриту у дітей раннього віку. ……..……..…….…….....38
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження…….…….....54
2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих …….……...55
2.2 Методи дослідження……...……..…….....70
РОЗДІЛ 3. Клініко – лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей раннього віку……...……..…..….75
3.1 Міхурово-сечовідний рефлюкс як фактор ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку (ретроспективне дослідження)……..……75
3.2 Клініко – параклінічна характеристика пієлонефриту у дітей раннього віку…….……...……77
РОЗДІЛ 4. Патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку…….…….……...95
4.1 Діагностичне значення прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 при пієлонефриті у дітей раннього віку…..……...96
4.2 Діагностичне значення галектину 3 та трансформуючого фактора росту В1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку..…....110
РОЗДІЛ 5. Вплив поліморфних варіантів -509 сс та +869 тт гена TGF – В1 на перебіг та ефективність лікування пієлонефриту у дітей раннього віку……...….136
5.1 Розподіл генотипів поліморфізму С > Т в позиції -509та +869 гену TGF – В1 у обстежених дітей…….……..136

5.2 Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту залежно від розподілу генотипів поліморфного маркера TGF – B1……..……..144
Аналіз та узагальнення результатів дослідження…….……..…….……...152
Висновки…….……..…….…….167
Практичні рекомендації…….…….….169
Список використаної літератури…….……....….170
Додатки ……..…194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

TGF – B1 – трансформуючий фактор росту B1

ВВР – вроджені вади розвитку

ВВРСВС – вроджені вади розвитку сечовидільної системи

ВПН – вторинний пієлонефрит

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ІСС – інфекції сечової системи

МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс

МХП 1- моноцитарний хемоадтрактантний протеїн 1

МЦ – мікційна цистографія

ОСС – органи сечовидільної системи

ПКТ – прокальцитонін

ПН – пієлонефрит

ППН – первинний пієлонефрит

СРБ – С-реактивний білок

СС − сечовидільна система

УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання органів сечової системи серед дітей завжди перебувають у центрі уваги лікарів через свою поширеність, особливість перебігу та високий ризик розвитку фібротичних порушень. Вагоме соціальне і медичне значення серед них продовжує набувати пієлонефрит, розповсюдженість якого у дітей незначно поступається інфекціям верхніх дихальних шляхів та кишечника (рівень доказовості 2а) [117,118,188].

Все більше досліджень підтверджують, що механізми розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку змінилися, а прогноз та наслідки лікування даної патології стали менш сприятливими [87, 103]. Слід зазначити, що у дітей віком до 3 років пієлонефрит є найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвивається на тлі аномалій розвитку органів сечової системи. Так, вагоме місце у розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку займає міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), який, крім того, сприяє розвитку фібротичних ушкоджень ниркової паренхіми [18,64,61]. На сьогоднішній день підтверджено, що розвиток фіброзних, диспластичних та запальних ушкоджень паренхіми нирок у дітей з МСР являється не ускладненням, а частим проявом даного стану. Так, склеротичні зміни в паренхімі нирок зустрічаються у 60 – 70% хворих із МСР. Зокрема, найбільший ризик формування нефросклерозу спостерігається на першому році життя та становить 40%. У зв’язку з цим, увагу дослідників привертає пієлонефрит на тлі МСР, зростання якого відмічається за останні роки [60,88].

За даними літератури, саме трансформуючий фактор росту В1 (TGF-ß1), як маркер фіброзоутворення, відіграє ключову роль у формуванні та прогресуванні нефросклерозу [12]. Доведена також роль галектину-3, що бере участь у численних фізіологічних та патологічних процесах, серед яких запалення і фіброз є ключовими і сприяють розвитку та прогресуванню патофізіологічних механізмів. Водночас, не вивчений вміст TGF-ß1, галектину-3 сироватки крові та його зв'язок із фібротичними змінами при пієлонефриті у дітей. Поява аналітичних даних про ген TGF-B1 сприяє новому направленню у більш поглибленому патогенетичному

вивченні пієлонефриту у дітей. Проте, лише в поодиноких наукових працях вивчався взаємозв'язок між міхурово-сечовідним рефлюксом, рівнемTGF-ß1та поліморфізмом гену TGF-ß1 (генотипи -509 ССта +869 ТТ) у дітей із пієлонефритом. Слід зазначити, що саме визначення значення окремих генів, їх поліморфізм і варіацій у прояві індивідуальних фенотипів людини дозволяє наблизитися до розуміння біологічної сутності захворювання, а одержані при такому підході дані дають можливість виділяти групи ризику розвитку досліджуваної патології [12].

Оптимізація підходів до діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку залишається однією із актуальних питань нефрології на сучасному етапі, що обумовлено патогенетичними механізмами розвитку захворювання. Однак, нерідко стандартні маркери запалення (лейкоцитоз, підвищення рівня СРБ) відсутні або мають сумнівні рівні при пієлонефриті у дітей раннього віку [64]. У зв’язку з цим, перспективним стає питання щодо пошуку маркерів, які здатні при перших проявах захворювання, за короткий проміжок часу визначити активність запального процесу. Зокрема, до таких специфічних маркерів бактеріального запалення відносять прокальцитонін (ПКТ) та моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1 (МХП-1), який, крім того, потенціює фібротичні зміни в паренхімі нирки. Однак роботи, присвячені ролі МХП-1, переважно мають експериментальний характер, і лише поодинокі дослідження присвячені оцінці його клінічного значення. Водночас, не вивчений вміст МХП – 1, як маркера-ініціатора запального процесу в нирках, та його взаємозв'язок із рівнем ПКТ при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку. Не викликає сумніву і той факт, що недостатність даних, які характеризують особливості перебігу пієлонефриту на тлі МСР, утруднює розробку сучасних рекомендацій по його діагностиці.

Незважаючи на значні успіхи у вивченні механізмів розвитку пієлонефриту у дітей, проблема перебігу захворювання у ранньому віці на тлі міхуровосечовідного рефлюксу привертає до себе увагу з точки зору її комплексного вивчення, а саме показників активності запального процесу, маркерів нефросклерозу, ролі генетичних факторів, а саме поліморфізму гена TGF-ß1 у формуванні фібротичних

змін при вищевказаній патології. Дослідження специфіки проблеми пієлонефриту саме цієї категорії дітей в Україні не проводилось.

Таким чином, поширеність пієлонефриту, МСР, врахування багатофакторності патології, вагомість наслідків, недостатність даних щодо кореляції клінічних проявів захворювання із сучасними лабораторними маркерами активності запального процесу, значимість показників фіброзоутворення залишаються актуальними питаннями та свідчать про необхідність подальшого вивчення даного захворювання у дітей раннього віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему: «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (реєстраційний номер: 0109U005503) та «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (реєстраційний номер: 0115U007075).

Мета роботи: удосконалити діагностику пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку шляхом визначення маркерів активності запального процесу, нефросклерозу, ролі поліморфізму гена TGF-ß1.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку.
2. Провести клініко - параклінічну характеристику пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.
3. Визначити роль прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку як маркерів активності запального процесу.
4. Дослідити патогенетичне значення трансформуючого фактора росту В1, галектину - 3 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

5. Співставити клініко-лабораторні показники пієлонефриту із алельним поліморфізмом гена трансформуючого фактора росту В1 у дітей раннього віку.

6. Обґрунтувати алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Об'єкт дослідження – пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Предмет дослідження – чинники ризику та клінічні прояви пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку; вміст показників активності запального процесу, маркерів нефросклерозу та поліморфізму генаTGF-ß1.

Методи дослідження: анкетування, загальноклінічні, лабораторні протокольні (аналіз крові клінічний, аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну, сечовини, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, аналіз сечі за Зимницьким, бактеріологічне дослідження сечі, для дівчат - мазок з піхви), лабораторні специфічні (визначення рівнів прокальцитоніну, моноциарного хемоаттрактантного протеїну 1, трансформуючого фактора росту В1, галектину 3, визначення поліморфізму гена TGFB1), інструментальні (УЗД ОЧП, мікційна цистографія, екскреторна урографія), методи варіаційної статистики з визначенням вірогідності безпомилкового прогнозу.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. В результаті проведеного дослідження встановлені значущі фактори ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку, а саме шляхом ретроспективного дослідження показано роль міхурово-сечовідного рефлюксу у розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку. Доповнено наукові дані щодо комплексу клініко-параклінічної характеристики пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку, що характеризується малосимптомним перебігом при наявності сечового синдрому та високої активності запального процесу.

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну-1 в сироватці крові при

пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, як ранніх маркерів активності запального процесу, котрі проявлялися зростанням вмісту прокальцитоніну у 2,5 раза та моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну-1 у 1,3 раза у порівнянні з такими показниками у дітей із первинним пієлонефритом. Встановлено асоціативні зв'язки даних показників із параклінічними показниками пієлонефриту у дітей раннього віку.

Отримано нові наукові дані щодо ролі трансформуючого фактора росту В1, галектину – 3, як маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті у дітей раннього віку. Доведено підвищення їх рівнів в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Встановлено системні взаємовідношення між інтегральними показниками фіброзоутворення та активності запального процесу, що відображають основні клінічні прояви пієлонефриту та розвиток нефросклерозу у дітей раннього віку.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження вперше в Україні отримані дані щодо частоти комбінації алельних варіантів гену трансформуючого фактора росту В1 у дітей раннього віку.

Комплексно вивчена та доповнена параклінічна характеристика пієлонефриту у дітей залежно від поліморфізму гену TGF-ß1. Встановлено, що при наявності генотипу С-509С та Т+869Т гена TGF-ß1спостерігається висока активність запального процесу у нирках та підвищення маркерів фіброзоутворення у 3,2 рази в порівнянні із генотипом Т-509Т та С+869С гена TGF-ß1.

Обгрунтовано алгоритм діагностичних заходів та доповнена схема патогенезу при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили здобути нові дані та розширити уявлення щодо патогенетичних особливостей пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Патогенетично обґрунтовано спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку за визначенням рівня ПКТ та

МХП-1, які являються ранніми його маркерами (патент України на корисну модель № 100826).

Запропоновано спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку за визначенням TGF-ß1, галектину – 3 в сироватці крові (патент України на корисну модель № 106925).

Отримані результати дослідження дозволили виділити критерії ризику розвитку фібротичних порушень при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку залежно від поліморфізму генаTGF-ß1.

Розроблено алгоритм діагностики фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати досліджень впроваджені у практику роботи, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої лікарні, Харківської міської дитячої клінічної лікарні, Івано-франківської обласної дитячої клінічної лікарні, Чернівецької міської дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Ужгородської міської дитячої клінічної лікарні. Також використовуються в навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі педіатрії ФПО, та ДВНЗ «Ужгородський національний університет» на кафедрі дитячих хвороб медичного факультету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначено напрямок наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, їх обстеження, підготовлено формалізовану карту спостереження. Здобувачем сформовано комп’ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації та результати дослідження були представлені на III міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця, 2012р.), міжнародній науково-практичній конференції «Медицина в умовах трансформаційних процесів», (м. Львів, 2012р), міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», (м.. Одеса, 2012 р.), IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця, 2013 р.), V міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (м. Вінниця, 2014), X конгресі педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (м. Київ, 2014р.), VI Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». (г. Минск, 2014р.), ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» - (г. Гродно, Беларусь, 2015г.), всеукраїнській науково-практичній конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 2015р.), LXX Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016"(Беларусь, 2016 г.), XX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, (м. Тернопіль, 2016р.),VIII съезде детских врачей Республики Казахстан, 06-10 октября.(г.Алмата,2016г.), XIII Конгресу педіатрів України, (м Київ, 2016 р.).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 22 наукових працях, в тому числі 4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні, 15 наукових праць - надруковано у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конгресів, з’їздів, науково-практичних конференцій, 2 деклараційних патента України на корисну модель.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційну роботу написано відповідно загальноприйнятій формі загальним обє’мом 209 сторінок (основний текст – 163 сторінки) машинописного тексту. Дана робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних

досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел (79 публікацій кирилицею та 152 латиницею). Дисертація ілюстрована 44 таблицями та 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ПІЄЛОНЕФРИТ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Не викликає сумніву, що здоров'я дитячого населення є одним із найважливіших елементів економічного, соціального та культурногорозвитку будь-якої країни [1]. За даними вітчизняної літератури, впродовж останніх років зберігається негативна тенденція у динаміці показників здоров'я серед дитячого населення [3]. Саме тому проблема зниження захворюваності, інвалідності та смертності дітей є надзвичайно актуальною.

Останнім часом в усьому світі збільшується кількість дітей із інфекцією сечової системи, особливо серед дітей раннього віку [7,8].

На сьогоднішній день, зусилля дослідників направлені на вивчення проблем пов'язаних з варіабельністю клінічної картини, структури збудників, факторів ризику пієлонефриту [37]. Однак, як показали клінічні дослідження, серед дітей раннього віку особливої уваги продовжує займати складність діагностики та відсутність здебільшого повного виліковування пієлонефриту [15,17].

Актуальність та соціальна значимість даної проблеми обумовлена також поширеністю міхурово-сечовідного рефлюксу серед дітей раннього віку з інфекцією сечовивідної системи та є основою для виникнення і прогресування незворотніх пошкоджень паренхіми нирок. Крім того, дана проблема продовжує викликати інтерес дослідників до виявлення закономірностей розвитку даного процесу [88].

1.1 Епідеміологічна характеристика та етіологічні чинники пієлонефриту у дітей раннього віку

Створення оптимальних умов для розвитку дітей у різних вікових періодах є актуальним завданням системи охорони здоров'я. Діти є привілейованою частиною суспільства, а стан їх здоров'я визначає перспективи розвитку будь-якої країни. Ранній вік дитини є головним у становленні здоров'я людини в майбутньому. Однак здоров'я дітей, незважаючи на значні успіхи медичної науки і впровадження сучасних профілактичних та лікувально-діагностичних технологій в охорону здоров'я, знаходиться під загрозою [4,5].

Сечовидільна система – найчастіше джерело інфекцій у дітей. Мікробно-запальні захворювання сечовидільної системи є найбільш поширеними бактеріальними інфекціями у дітей віком до 2 років (рівень доказовості 2а), причому частота їх розвитку лише незначно нижче частоти інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів та кишкового тракту [101]. У клінічній практиці інфекція сечовидільної системи (ІСС) не втрачає своєї актуальності і гостроти, оскільки лікування та вторинна профілактика даної патології у дітей досить часто викликають труднощі серед практикуючих лікарів [10,11]. Згідно зі статистичними звітами МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей за останні 5 років в Україні зростає, а саме: з 40 до 56/1000 дитячого населення [36].

Ця група захворювань займає перше місце в структурі нефропатій у дітей. Запальні захворювання органів сечової системи впродовж останніх років складають 77-89% всіх випадків госпіталізації дітей в нефрологічні стаціонари [23]. Серед них у клінічному плані найбільш значимим є пієлонефрит, оскільки його поширення в Україні становить 0,36%, що відповідає аналогічним показникам в інших країнах (США, Канада та ін.) [134,157]. Згідно епідеміологічних досліджень, проведених Європейськими авторами, поширеність пієлонефриту серед дитячого населення коливається від 0,4 до 5,4% [22, 40] .

Частота ПН залежить від статі дитини, її віку. На першому році життя дана патологія зустрічається набагато частіше, ніж у старшій віковій групі. Так, згідно даних літератури в перші місяці життя частота випадків гострого пієлонефриту (ГПН) серед хлопчиків і дівчаток приблизно однакова, проте вже до 12-місячного віку частота даної патології серед представниць жіночої статі зростає в 4 рази, а до 3-х років - у 10 разів [19,79]. Деякі літературні дані вказують на те, що на першому році життя ІСС частіше страждають хлопчики (3,7 % проти 2 % у дівчаток), з віком спостерігається протилежне співвідношення [24,63]. У перші 3 місяці життя ІСШ наявні в 7,5 % дівчаток, 2,4 % обрізаних хлопчиків і 20,1 % необрізаних хлопчиків [25]. Пізніше частота становить близько 3 % і залежить від періоду статевого дозрівання. Проте, у хлопчиків віком до 3 років ІСШ є найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на тлі аномалій розвитку органів сечової системи [32].

Згідно даних літератури, 30% дітей першого року життя хворіють на пієлонефрит у періоді новонародженості, а 85% - в перші шість місяців життя. Вважається, що в грудному віці хворіють пієлонефритом стільки ж дітей, скільки в наступні 14 років життя разом узяті [81]. Разом з тим, слід відмітити, що у 2–2,5 рази зросла кількість латентних та безсимптомних форм пієлонефриту у дітей раннього віку [76].

Матеріали ВООЗ свідчать про те, що питома вага даної патології в структурі захворюваності у дітей з кожним роком зростає [166].

Таким чином, зважаючи на суперечливі дані літератури щодо вікової структури пієлонефриту, актуальним є вивчення частоти захворюваності ПН серед дітей раннього віку. Окрім того, зростання поширеності та збільшення питомої ваги даної патології серед дітей робить проблему пієлонефриту надзвичайно актуальною та вказує на необхідність погибленого вивчення епідеміології запального процесу в нирках саме серед даного контингенту дітей.

Пієлонефрит - неспецифічне мікробно-запальне захворювання нирок з переважним вогнищевим інфекційно-запальним ушкодженням

тубулоінтерстиційної тканини, пов'язане з інфекцією сечових шляхів, що потрапляє в нирки гематогенним, лімфогенним чи висхідним шляхом [11, 21].

ПН - процес інфекційний, тому його розвиток і перебіг принципово залежать як від властивостей мікроорганізму, так і особливостей макроорганізму [20,59]. Сечовидільна система (СС) сполучається із зовнішнім середовищем, тому не є стерильною, тобто завжди існує можливість попадання мікроорганізмів у сечовивідні шляхи. Однак, при нормальному функціонуванні органів СС і достатньому рівні місцевої резистентності інфекційний процес не розвивається, тобто не відбувається колонізації слизової сечових шляхів бактеріальними клітинами [28,75]. Вірулентність бактерій та їх здатність адгезуватися на поверхні уроепітелія, з одного боку, і нездатність макроорганізму протистояти цим процесам, з іншого, визначає виникнення ПН [38,107].

Пієлонефрит є неспецифічним поліетіологічним захворюванням. Основними факторами, що сприяють розвитку первинного пієлонефриту, є вірулентна і досить масивна інфекція, зниження неспецифічної резистентності організму, порушення мікроциркуляції у нирках, деякі екстраренальні патологічні стани. Факторами, що сприяють виникненню вторинного пієлонефриту у дітей, поряд із зазначеними вище чинниками, найчастіше є уродинамічні порушення внаслідок аномалій розвитку нирок і сечовивідних шляхів, дисплазії ниркової тканини і метаболічні порушення [125].

Виникнення первинного пієлонефриту може бути обумовлено розладом кровообігу в нирках, що виникає під впливом інфекції [19,33]. Гостра респіраторна вірусна або інша інфекція чинить капілляротоксичний вплив насамперед на органи, збагачені судинами, в тому числі і на нирки. У них виникають порушення мікроциркуляції (стази в капілярах, сладж-синдром, утворення тромбів у венозних судинах), підвищується проникненість судинної стінки, що сприяє осіданню і розмноженню мікробів в проміжній тканині органа [21,103]. Виникнення пієлонефриту і його прогноз пов'язують із тривалістю порушень кровообігу в нирках. Гострі респіраторні та інші інфекції викликають короткочасні, а часті повторні гострі інфекції та хронічні інфекційні захворювання - тривалі порушення

мікроциркуляції в нирках [105]. Тому гострий пієлонефрит, який виникає у дітей з гострою інфекцією, як правило, закінчується одужанням. Тоді як у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями та у пацієнтів із хронічними вогнищами інфекції нирковий процес набуває хронічного перебігу [31,32].

Вчені різних нефрологічних шкіл вирішують проблему патогенетичних механізмів розвитку, хронізації та прогресування пієлонефриту з різних позицій. Багато дослідників розглядають пієлонефрит, як імунопатологічний процес [31,175]. Разом з тим, вивчається роль певних чинників з боку макроорганізму (функціональної та органічної обструкції сечових шляхів, дизметаболічних порушень, визначена концепція факторів ризику) [29,184].

Основними шляхами інфікування нирки є висхідний (уриногенний) і гематогенний. Рідше відзначається лімфогенний шлях інфікування органу [4, 31, 32]. Лімфогенний шлях попадання збудників пов'язаний із загальною системою лімфообігу між органами сечовидільної системи (ОСС) і кишечником. У нормі лімфа відтікає від нирок і сечовивідних шляхів до кишечнику, тому поширення бактерій із порожнини кишечника до ОСС по лімфатичних судинах виключається. Більш того, сама слизова кишечника є потужним бар'єром для проникнення мікроорганізмів у кров і лімфу. Однак, в умовах порушення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишки і лімфостазу ймовірність інфікування ОСС флорою кишечника зростає. Така ситуація виникає при тривало існуючій диспепсії (діареях і, особливо, хронічних закрепах), колітах, інфекційних захворюваннях кишечнику, порушеннях його моторики і дисбіозі [35].

На сьогоднішній день з’ясована роль мікроорганізмів у розвитку ПН. Гематогенний шлях поширення збудника має особливе значення для виникнення ПН у періоді новонародженості та грудному віці. При цьому характер збудників може бути різним, але найбільш часто зустрічаються представники грампозитивної флори і гриби [41, 42].

Найбільш часто при ПН у дітей зустрічається висхідний шлях поширення інфекції, особливо у дівчаток, що і обумовлює у них більш високу частоту ПН. Основними збудниками при цьому також є представники мікрофлори кишечника

[42]. Анатомічна близькість уретри і ануса призводить до того, що в періуретральній та періанальній зоні завжди є велика кількість бактерій. Особливості будови зовнішніх статевих органів у дівчаток і більш коротка уретра створюють сприятливі умови для проникнення бактерій в ОСС висхідним шляхом [82].

Найбільш часто при ПН висіваються представники сімейства Enterobacteriacae, а серед них - кишкова паличка (E.coli), частка якої, за даними різних авторів, коливається від 40% до 90%. Разом з тим, на думку багатьох дослідників, відсоток E. Coli, яка висівається при ПН, знижується [105]. Якщо 15-20 років тому кишкова паличка виявлялася в 80-90% випадків, то на сьогоднішній день частка її становить 40-60% [36]. Однак, без сумніву E.coli залишається основним збудником при ПН у дітей. Слід також враховувати зміну складу збудників з віком пацієнта. Так, у новонароджених і дітей першого року життя в 75-85% збудником при ПН є кишкова паличка. В подальшому у хлопчиків частка її знижується до 33% і зростає роль Proteus (до 33%) і St.aureus (до 12%). У дівчаток до 10 років при ПН найбільш частіше висівається також кишкова паличка (до 85%), а після 10 років –до E.coli (60%) приєднується St.aureus (до 30%). За даними ряду дослідників у 0,9-24% дітей (частіше у хлопчиків) збудником пієлонефриту є бактерії роду Proteus (P.vulgaris - 0,9%, P.morgani - 1,9%, P.mirabilis - 5,4%, P.rettgeri - 24% випадків) [11,21]. У ряді випадків збудником пієлонефриту у дітей є Staphylococcus aureus [40], який обумовлює важкий перебіг захворювання, особливо в грудному та ранньому віці.

Слід зазначити, що у 7,2% хворих пієлонефритом виявляються мікроорганізми, які зазвичай рідко зустрічаються в клінічній практиці: Morganella morgani - 2,0%, Klebsiella oxytoca - 1,7%, Citrobacter freundii - 1,1%, Serrata marcescens - 0 , 8%, Acinetobacter ivoffi - 0,5%, Acinobacter baumanni - 0,3%, Citrobacter diversus - 0,2%, Streptococcus pyogenes - 0,2%, Flavobacter spp. - 0,2%, Candida kruzei - 0,2% випадків [39].

Певну роль у генезі ПН відіграють віруси (аденовірус, віруси грипу, Коксакі А та ін.). Гостра вірусна інфекція або персистенція вірусів у нирковій тканині

викликає ушкодження уроепітелію, зниження місцевої резистентності, порушення мікроциркуляції, сприяючи таким чином проникненню бактерій в ОСС [43].

Особливе місце в генезі ПН займає обструкція сечових шляхів [93, 109]. Нормальна уродинамика є одним із чинників, що перешкоджає поширенню мікроорганізмів і їх адгезії на поверхні епітелію. Тому,анатомічне або функціональне порушення відтоку сечі можна розглядати як сприятливий фактор для розвитку інфекції [116,223].

Аномалії будови нирок і сечовивідних шляхів є однією із найважливіших передумов для розвитку інфекції [88,120]. Будь-яке порушення будови призводить до обструкції та порушення уродинаміки в тій чи іншій мірі вираженості, яка, як правило, призводить до розвитку пієлонефриту [60]. ПН, що розвивається на тлі аномалій будови СС, найчастіше виникає в ранньому віці, на першому році життя [135].

Функціональна обструкція виникає при тривалих порушеннях моторики сечових шляхів. Так гіпо-, гіперкінезія сприяють застою сечі, створюючи умови для адгезії і колонізації бактерій [44,113].

Наявність конкрементів у сечовій системі, а також кристалурія при дизметаболічних нефропатіях сприяють виникненню механічної обструкції.

Однією із причин пієлонефриту у дітей раннього віку є вроджені вади розвитку нирок (Добрик О.О., 2010). Так, щорічно на 1000 живонароджених припадає від 25 до 62 дітей з вродженими аномаліями, з них 50-70 випадків не сумісні з життям (Рогальський І. О., 2013). Вади розвитку органів сечовивідної системи складають 9,3 - 24% від загальної кількості виявлених вад у плода. Згідно даних літератури, серед дітей з інфекцією сечовивідних шляхів при обстеженні у 20 – 40 % випадків виявляється міхурово–сечовідний рефлюкс (Marco Pennesi, 2011). Щодо вікової структури виявлення міхурово–сечовідного рефлюксу, то дана патологія переважає серед дітей першого року життя (70% випадків), у 25% випадків - у віці 1-3 років, у 15% випадків - у віці 4-12 років та у більш у старшому віці – лише в 5% випадків (BasemA., 2011).

На сьогоднішній день достеменно відомо, що прогресування ПН призводить до розвитку склерозу, а в антенатальному періоді навіть за відсутності запального процесу на тлі дисплазії і рефлюксу, призводить до розвитку артеріальної гіпертензії та необхідності в нирковозамісній терапії (рівень доказовості 2) [18,101].

Разом з тим доведено, що пієлонефрит у дітей, переважно вторинного походження (95-96%), і є ускладненням різних за генезом клінічних форм порушень уродинаміки, що зумовлює його хронічний перебіг із частими рецидивами запального процесу та необхідністю тривалого лікування. Найчастішими причинами вторинного пієлонефриту у дітей раннього віку є міхурово-сечовідний рефлюкс [119].

Міхурово-сечовідний рефлюкс – це патологічний стан міхурово-сечовідного співустя, зумовлений порушенням замикального механізму цього відділу сечових шляхів, внаслідок чого певна кількість сечі, що транспортується по сечоводу в сечовий міхур, під впливом внутришньоміхурового тиску постійно або періодично повертається (регургітація) у верхні сечові шляхи в напрямку нирки.

Класифікація МСР базується на даних мікційної цистографії і доповнюється результатами радіоізотопної реносцинтіграфії та дослідженнями функції сечового міхура і стану його слизової оболонки. Основою класифікації МСР за даними мікційної цистографії є висота заповнення рентгеноконтрастною речовиною сечовода і збиральної системи нирки та вираженість їх дилятації (класифікація P. Heikel - K. Parkkulainen):

Саме комбінація запального процесу та міхурово-сечовідного рефлюксу може сприяти рубцюванню ниркової паренхіми при пієлонефриті уже в ранньому віці дітей [143, 131].

Є відомості, що рубцювання ниркової паренхіми можливе навіть при одноразовому ретроградному закиді інфікованої сечі [116]. Згідно даних літератури, нефросклероз на тлі міхурово - сечовідного рефлюксу формується у 30-60% хворих і призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25-60 % пацієнтів [45, 113].

Тяжкість міхурово-сечовідного рефлюксу і ступінь вираженості морфологічних змін перебувають у прямій залежності. Доведена залежність ступеня формування інтерстиційного фіброзу від міхурово-сечовідного рефлюксу та інфекції сечової системи (ІСС): чим більшим є ступінь міхурово-сечовідного рефлюксу, тим більше значення має ІСС у формуванні нефросклерозу. Тривало існуючий міхурово-сечовідний рефлюкс призводить до деструкції і зморщування нирок. А.Л. Ческіс, провівши прижиттєві морфологічні дослідження тканини нирок хворих з рефлюкс-нефропатією, виявив, що у 15% обстежених дітей з хронічним пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу розвивається інтерстиційний фіброз, а у 10% хворих формування хронічного пієлонефриту відбулося на тлі дисплазії ниркової паренхіми[18, 116, 138].

R.R. Bailey і K. Verrier-Jones встановили, що нефросклероз розвивається частіше у дітей до 5-річного віку, тоді як у дітей більш старшого віку відбувається формування антирефлюксного механізму, пов'язаного зі збільшенням довжини інтрамурального відділу сечоводу, що приводить до зменшення чутливості паренхіми нирок до різних інфекційних агентів [151].

G. Steinhardt обгрунтував 3 основних механізми формування інтерстиціального фіброзу при МСР: дисплазія ниркової тканини в поєднанні з міхурово-сечовідном рефлюксом; «стерильний» персистуючий міхурово-сечовідний рефлюкс, що запускає імунологічний механізм розвитку нефросклерозу; деструкція нирки в результаті «інфікованого» міхурово-сечовідного рефлюксу з локалізацією запалення в чашково-мисковій системі і сосочках нирки. Ці механізми можуть існувати як окремо, так і в поєднанні один з одним [135].

Пошкодження ниркової паренхіми найбільш часто відзначаються при інфікуванні інтраренального рефлюксу [113]. Проте можливий інтраренальний рефлюкс стерильною сечею з розвитком абактеріального запалення з формуванням інтерстиційного фіброзу [125, 88]. Інфекція сечової системи є одним із основних чинників, що призводять до інфільтрації ниркового інтерстицію запальними клітинами з наступною продукцією ними медіаторів запалення і фіброгенезу

[160,192]. С.С. Пауновою встановлено, що у дітей з часто рецидивуючим перебігом пієлонефриту збільшується продукція медіаторів запалення з розвитком нефросклерозу [48]. Цей факт сприяє розвитку більш виражених як морфологічних, так і функціональних тубуло-інтерстиційних змін в нирках. Кожне наступне загострення захворювання розширює зону нефросклерозу, сприяючи процесам фіброгенезу [48, 147, 213].

Разом з тим, слід зазначити, що міхурово-сечовідний рефлюкс не має специфічної клінічної картини, а перебіг захворювання у дітей, особливо раннього віку, як правило безсимптомний, оскільки, клініко-анамнестичні та загальноприйняті лабораторно-інстументальні методи дослідження не завжди допомагають вчасно виявити зворотній закид сечі в нирки та призначити відповідну терапію [88]. Доступні методи діагностики міхурово-сечовідного рефлюксу є інвазивними та, зазвичай, дозволяють визначити лише пізні етапи утворення рубців в нирках.

Таким чином, розбіжність даних різних досліджень щодо вивчення етіологічних аспектів пієлонефриту у дітей раннього віку вказують на необхідність уточнення етіологічної структури первинного та вторинного пієлонефриту у даній групі дітей. Також у літературі недостатньо описані дані, щодо ролі профібротичних маркерів у виникненні та підтримці незворотніх змін у нирках, що вказує на необхідності їх вивчення при пієлонефриті у дітей раннього віку. Крім того, суб’єктивність клінічних проявів, що супроводжують перебіг пієлонефриту у дітей раннього віку, відсутність достовірних клінічних ознак активності запального процесу, обумовлюють необхідність проведення комплексного клініко-лабораторного та функціонального дослідження.

1.2 Патогенетичні особливості та сучасні можливості діагностки пієлонефриту у дітей раннього віку

У патогенезі ПН умовно можна виділити декілька етапів. Спочатку для розвитку висхідної інфекції необхідно, щоб відбулося інфікування мікрофлорою

кишечника дистальних відділів уретри. Завдяки адгезивним властивостям мікроорганізмів у подальшому відбувається поширення інфекції в сечовий міхур, звідки вона проникає в миски та тканину нирок. Необхідно зазначити, що міхурово-сечовідний і внутрішньонирковий (пієло-тубулярний) рефлюкси сприяють потраплянню мікроорганізмів у паренхіму нирки. Р-фібрії E. Coli зумовлюють тропність адгезії до тубулярного епітелію. Бактерії адгезують і колонізують епітелій мисок і канальців, що супроводжується первинною альтерацією епітелію і розвитком неспецифічної запальної реакції [33]. Експериментальні дані виявили перші зміни в тканині нирки через 6 годин після інфікування. При цьому спостерігаються пошкодження форніксів, зміни дистальних канальців і їх обтурація гнійно-фібринозними пробками, набряк мозкової речовини і інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами. Надалі ці процеси наростають та призводять до деструкції канальців [15].

При гематогенному шляху поширення інфекції патологічні зміни в нирках виникають периваскулярно і перитубулярно, супроводжуючись набряком і інфільтрацією ниркової тканини. При цьому інфільтрати виявляються не лише в мозковій речовині, але і в кірковій. У подальшому можуть розвиватися тубулярні некрози, а інфекція поширюється в ділянку форніксів та мисок [38]. У стадію неспецифічного запалення відбувається первинна деструкція ниркової тканини бактеріями з набряком строми, що призводить до активації системи комплементу по альтернативному шляху і антитілонезалежному бактеріолізису (серозний пієлонефрит). Бактеріальні ліпополісахариди і фактори комплементу С3а і С5а викликають хемотаксис і міграцію нейтрофілів і макрофагів у вогнище запалення, що призводить до утворення клітинних інфільтратів [175]. У ході фагоцитозу бактерій відбувається руйнування нейтрофілів із виділенням лізосомальних ферментів і цитотоксичних факторів, що призводить до антитілонезалежного лізису ниркових клітин, який при вираженій інфільтрації носить характер гнійного розплавлення (гнійний пієлонефрит) [156]. Крім цього, в ході фагоцитозу бактеріальних клітин і пошкодження ниркової тканини утворюється велика кількість вільних радикалів, що веде до активації процесів перекисного окислення

ліпідів і пошкодження мембран ниркових клітин. Альтерація ниркової тканини мікроорганізмами і вивільнення внутрішньоклітинних субстанцій викликає контактну активацію фактора Хагемана, який, у свою чергу, активізує кінінову, згортаючу і фібринолітичну системи, що посилює важкість запалення і вираженість процесів перекисного окислення ліпідів цитомембран [144].

Все це призводить до деструкції клітин дистальних канальців і збірних трубочок, розвитку вогнищевого гнійного запалення. На подальших стадіях процесу лейкоцитарна інфільтрація зменшується і в інтерстиції з'являються лімфоїдні клітини і фібробласти, що синтезують сполучнотканинні волокна, які заміщають простір між канальцями і капілярами. Канальці і перитубулярні капіляри, таким чином, стають роз'єднаними, виникає судинно-стромальний блок на рівні канальців, що веде до прогресуючої гіпоксії і вираженої активації фібробластів. На місці ділянок зруйнованої ниркової тканини і гнійних вогнищ розростається сполучна тканина, можуть формуватися рубці [40,150].

Разом з тим, сучасні дослідження довели, що в патогенезі більшості запальних захворювань нирок провідну роль відіграє оксидативний стрес, який виникає через дисбаланс між оксидантною і антиоксидантною системами [2,85]. При всіх патофізіологічних процесах, що супроводжуються запаленням, головну роль в ушкодженні клітин і тканин грають активні форми кисню. В здоровому стані вільне окислення радикалів сприяє елімінації віджилих клітин, ксенобіотиків, запобігає злоякісній трансформації клітин, моделює енергетичні процеси за рахунок дихального ланцюга в мітохондріях, проліферацію та диференціацію клітин [8, 27, 78]. Запальне ураження органів пов'язане з «дихальним вибухом» у фагоцитах та утворенням активних форм кисню, які, ініціюючи оксидативні процеси, пошкоджують не тільки бактерії, але й тканини нирки. Оксидативний стрес стимулює рецептори клітин, які, в свою чергу, індукують продукцію прозапальних цитокінів. Дані деяких досліджень показують, що ушкодження паренхіми нирок призводить до продукції медіаторів запалення, стимулюючих продукцію моноцитарного хемоатрактантного протеїну1 (МХП1), як локального медіатора, утвореного в нирковій тканині [6, 39, 40]. Разом з тим, як відмічають

інші автори, зростання рівня МХП1 корелює зі ступенем активності тубулоінтерстиційного ушкодження і фіброзу при захворюваннях нирок [52, 87]. Проведені дослідження серед дорослих показують, що збереження високого рівня МХП1 в сечі, незважаючи на антибактеріальну терапію, вказує на значний ризик швидкого прогресування захворювання з розвитком термінальної ниркової недостатності [52, 136]. Однак, у літературі відсутні дані, щодо показників МХП1 при пієлонефриті у дітей раннього віку. Разом з тим доступні дослідження нечітко вказують на роль МХП1 у розвитку та підтримці запального процесу в нирках.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присв'ячених визначенню особливостей перебігу пієлонефриту вивчення особливостей клініки хронічного пієлонефриту у дітей раннього віку поодинокі [4, 47, 99].

Актуальність проблеми ПН обумовлена не тільки його високою поширеністю серед дітей раннього віку, але й значною варіабельністю клінічної картини захворювання, що обґрунтовує необхідність ранньої діагностики патології [37]. У дітей раннього віку існує несвоєчасна діагностика ПН [8]. Так, згідно літературних даних, останні поступають в клініку на 2-4-й тиждень від моменту прояву перших симптомів захворювання [10, 205].

Клінічна картина пієлонефриту представляє собою сукупність симптомів інтоксикації, больового синдрому, канальцевих порушень та дизуричних розладів, пов'язаних з ураженням сечового міхура при висхідній інфекції [33].

Згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008р. клінічними проявами, які вказують на наявність пієлонефриту у дітей є підвищення температури тіла ($\geq 37{,}2^0$C), інтоксикація (блідість шкіри, періорбітальний ціаноз, нудота, блювота), біль в животі або попереку. Однак у дітей раннього віку клінічна картина запальних захворювань СВШ досить часто є малосимптомною або, навпаки, можливий розвиток нейротоксикозу, поява менінгеальної симптоматики, частих зригувань та блювання на висоті інтоксикаційного синдрому [43].

На сьогодні відомо, що за умов малосимптомного перебігу гострого пієлонефриту клінічний стан дитини може залишатися задовільним, а симптоми інтоксикації можуть мати неспецифічний характер [47, 206].

Науковці стверджують, що труднощі ранньої діагностики пієлонефриту в грудному віці пов'язані з переважанням симптомів загальної інтоксикації та невираженістю специфічних ренальних симптомів [41, 177].

При ІСС у дітей нерідко стандартні маркери запалення (лейкоцитоз, підвищення рівня СРБ) відсутні або мають сумнівні рівні [41]. У зв'язку з цим актуальним стає питання щодо використання тестів, які здатні при перших проявах захворювання визначити активність запального процесу. До таких сучасних, специфічних маркерів бактеріального запалення сьогодні відносять прокальцитонін (ПКТ) – прогормон кальцитоніну (КТ) [9,34]. Також одним із показників, який відображає запальний процес в сечовивідних шляхах є моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1 (МСР-1) - представник СС-сімейства хемокінів (Лакомова Д.Ю., 2010).

ПКТ - був відкритий в 1984 р. як попередник (прогормон) кальцитоніну [96]. Кальцитонін - це пептидний гормон, синтезується переважно парафолікуллярними С-клітинами щитовидної залози, а також у невеликій кількості і в інших органах, найбільш помітно - у легенях [97,102]. Кальцитонін володіє гіпокальціємічним ефектом за рахунок: 1) інгібування активності остеокластів, 2) зниження швидкості кісткової резорбції, 3) зниження реабсорбції кальцію в нирках і 4) зменшення абсорбції кальцію в кишечнику. Кальцитонін знижує ниркову реабсорбцію фосфатів, викликаючи помірне зниження фосфору крові [90]. Вихідна білкова молекула, з якої шляхом протеолізу утворюється спочатку ПКТ, а потім уже з нього кальцитонін - це препрокальцітонін (ПреПКТ). ПреПКТ складається з амінокислотних залишків 1 - 141. У преПКТ входять: 1) сигнальна група (амінокислоти 1 - 25), 2) ПКТ (амінокислоти 26-141).

ПКТ - це глікопротеїн, що складається з 116 амінокислот та молекулярною масою12793 Да. У нормі ПКТ піддається розщепленню на три фрагменти: 1) кальцитонін (32 амінокислотних залишки), 2) катакальцин (21 амінокислотний залишок) і 3) N –кінцевий пептид (57 амінокислотних залишків). Початково підвищений рівень кальцитоніну розглядався як маркер медулярного раку щитовидної залози. Одночасно, з вивченням функцій та особливостей синтезу

кальцитоніну,досліджувалися і функції його попередників [83]. Виявилося, що рівні ПКТ підвищені у хворих з дрібноклітинною карциномою легені [127]. Це вказувало на те, що щитовидна залоза - не єдине місце, де синтезується ПКТ і на те, що його функції не вичерпуються тільки тим, що ПКТ всього лише попередник кальцитоніну [13, 84, 170].

Підсумки численних досліджень вказали на те, де і в яких випадках синтезується ПКТ.

1. При запальному процесі, викликаному бактеріальними та грибковими інфекціями, а також найпростішими, рівень ПКТ в крові зростає протягом 6 – 12годин [110]. При цьомусинтез ПКТ індукується ендотоксинами, однак,такій індукції передує підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-6 і ФНП-альфа. Підвищення рівня ПКТ настає через короткий час після пікового підвищення рівня цитокінів.

2. При інфекціях ПКТ виробляється поза щитовидною залозою: в різних органах (у печінці, нирках, в адипоцитах і в м'язах) і різними типами клітин, зокрема, паренхіматозними [14,90,121].

При моделюванні сепсису на лабораторних хом'яках мРНК прокальцитоніну виявлена в багатьох органах. Деякі дослідники навіть вважають, що мікробна інфекція стимулює індукцію синтезу ПКТ у всіх тканинах і типах клітин організму і при септичних станах весь організм може розглядатися як ендокринна залоза [106].

3. При розвитку інфекції молекула ПКТ виділяється в кровотік і рівень прогормону в крові зростає, при цьому рівень кальцитоніну не підвищується. Таким чином, збільшення концентрації прокальцітоніну при інфекційних процесах не призводить до збільшення рівня або активності кальцитоніну в плазмі крові. У цій ситуації ПКТ не може розглядатися, як попередник кальцитоніну. Позаклітинний, циркулюючий в крові ПКТ, на відміну відвнутрішньо-клітинного, вкорочений на 2 амінокислотних залишки, що відповідає ділянці молекули від 2-го до 116-го амінокислотних залишків [123]. Показано, що в мононуклеарних клітинах периферичної крові людини бактеріальні ліпополісахариди і прозапальні

цитокіни ІЛ-1b, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-альфа, але не ІЛ-10, стимулюють синтез мРНК, яка кодує ПКТ [26, 110].

Активно досліджувати ПКТ почали на початку 90-х років. З'явились роботи, які підтверджували те, що прогормон є специфічним маркером бактеріальної інфекції [86,91]. Було доведено, що у хворих з запальним процесом концентрація ПКТ значно вища, ніж при новоутвореннях. У хворих з дуже високими рівнями ПКТ в крові розвивались такі ускладнення, як сепсис та септичний шок [26,155,200].

У педіатричній практиці перші роботи були присвячені визначенню рівня ПКТ в крові дітей з менінгітом. Assicot M. та співавтори, обстеживши дітей з менінгітом, виявили, що підвищення рівня ПКТ в крові більше 2 нг/мл є 100% підтвердженням бактеріальної етіології менінгіту. На теперішній час велика кількість дослідників в різних країнах вивчають роль ПКТ в якості маркера важкої інфекції, а також як медіатора системного запалення [128,179]. Доведено, що при загостренні хвороб сполучної тканини або при запальних захворюваннях органів травного тракту значення ПКТ залишаються постійно низькими на відміну від інших маркерів запального процесу (ШОЕ, СРБ) [132, 181, 93]. При важкій бактеріальній, грибковій інфекції, а також паразитарній інвазії відбувається різке збільшення вироблення ПКТ без підвищення рівня кальцитоніну [89, 133]. Тоді як при вірусних та неважких бактеріальних інфекціях, більшості онкологічних, аутоімунних та алергічних захворюваннях рівень ПКТ зазвичай не змінюється чи підвищується незначно [146]. Встановлена висока кореляція між рівнем ПКТ та вираженістю запальної реакції. Рівень ПКТ вище 2 нг/мл з високою ймовірністю свідчить про важку бактеріальну чи грибкову інфекцію, а концентрація вище 10 нг/мл спостерігається у пацієнтів з важким сепсисом чи септичним шоком [167]. Локальні бактеріальні інфекції без системних проявів також викликають незначне підвищення рівня ПКТ (0,3 – 1,5 нг/мл) [182]. У зв'язку з цим ПКТ був запропонований як показник важкої інфекції чи сепсису [84, 187]. При вірусній інфекції, як і у випадку дифузних захворювань сполучної тканини, ПКТ підвищується, якщо приєдналась суперінфекція [200]. Ця перевага принципово

відрізняє ПКТ від інших діагностичних маркерів запального процесу. Показано, що при вірусних менінгітах у дорослих та дітей вміст ПКТ в плазмі менше 1 нг/мл. Високі рівні ПКТ відмічені при пневмококовій пневмонії у дітей, особливо у випадках бактеріємії [121, 189]. Пневмонії вірусної етіології супроводжуються низькими показниками ПКТ, навіть у випадках важкої гіпоксії [194]. Дослідження щодо визначення рівня ПКТ в нефрологічній практиці з метою проведення диференційної діагностики між ІСС та ПН з'явились дещо пізніше [171, 200]. В роботі Pecile Paolo та співавт. (2004р.) оцінювався рівень ПКТ у сироватці крові у дітей з першим епізодом фебрильної лихоманки та симптомами ІСС [199]. На основі отриманих результатів обстеження, автори зробили висновок, що рівень ПКТ в сироватці крові є чутливим маркером для діагностики гострого ПН у дітей [180].

Схоже обстеження проведено також іншими дослідниками. На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що ПКТ та цитокіни (IL1β, IL6, TNFα) можуть бути використані як чутливі маркери втягнення в запальний процес паренхіми нирок [123, 194].

В останні роки підвищення рівня ПКТ у дітей раннього віку з ІМС розглядається як маркер міхурово-сечовідного рефлюксу, що, на думку авторів, дозволяє диференційовано призначати проведення цистоуретрографії даній групі пацієнтів [200]. Так, згідно досліджень було зроблено висновок про те, що прокальцитоніновий тест може бути використаний, як додатковий тест для вирішення питання про необхідність проведення цистографії дітям перших років життя, які перенесли перший епізод ІСС [199].

Надалі автори опублікували результати дослідження 398 пацієнтів із 8 європейських центрів. У даному дослідженні був проведений зв'язок рівня ПКТ в сироватці крові дітей зі ступенем міхурово-сечовідного рефлюксу. У результаті чутливість тесту для загальної групи склала 75%, для дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом I-IIIступеня – 95%, для хворих з міхурово-сечовідним рефлюксом IV ступеня – 100%. Автори вказують на те, що визначення рівня ПКТ у дітей з першим епізодом лихоманки дозволяє скласти групу найбільшого ризику по

розвитку міхурово-сечовідного рефлюксу, та, відповідно, уникнути близько третини «непотрібних» цистографій [142, 121].

Показники вище вказаних досліджень є досить неоднозначними та суперечливими щодо клінічної значимості прокальцитонінового тесту. Крім того у літературі недостатньо відображені дані щодо визначення рівня ПКТ, як показника активності запального процесу, при гострому пієлонефриті у дітей раннього віку, що обумовлює необхідність вивчення діагностичного значення прокальцитонінового тесту у даної групи дітей.

Крім того нещодавно з'явились дані, щодо ролі хемокінів у розвитку та підтримці запального процесу у нирках. Хемокіни - пептидні молекули з молекулярною вагою (8-12 kDa), які мають властивості хемоаттрактантів. MCP-1, як представник CC - сімейства хемокінів, є основним хемоаттрактантом для мононуклеарних клітин і відіграє ключову роль у формуванні інфільтрата в нирковій тканині. Під впливом MCP-1 відбувається проліферація гладком'язових клітин судин нирок з секрецію прозапальних цитокінів, які сприяють прогресуванню захворювання нирок за рахунок пошкодження судин. S. L. Deshmane відмічає, що суттєве значення в прогресуванні ураження нирок має моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1-го типу (МХП-1), потужний хемокін, який проявляє найбільш виражений хемотаксичний ефект відносно моноцитів і Т-лімфоцитів. З надмірною продукцією даного агента пов'язують такі патофізіологічні зміни, як підвищення синтезу інтерлейкінів, адгезивних молекул та простагландинів мезангіальними клітинами, стовщення базальної мембрани гломерул та порушення внутрішньогломерулярної гемодинаміки [115, 78].

Відповідно до сучасних уявлень, патогенез розвитку тубулоінтерстіційних змін в нирках складається з цілого ряду механізмів, таких як протеїнурія, тубулярна ішемія, гіпоксія, вплив білкових і ферментних факторів, цитокінів, ростових факторів та ін. [196,215]. Встановлено, що будь-яке пошкодження клітин паренхіми нирок призводить до секреції ними медіаторів запалення.

Під впливом прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1β і ФНП-α, стимулюється продукція моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 (МХП-1), який

забезпечує надходження лейкоцитів і моноцитів уділянку пошкодження і формує запальний інфільтрат. Основними джерелами МХП-1 в сечі вважаються клітини тубулярного епітелію [40, 220]. МХП - 1 є не лише хемоаттрактантом, що забезпечує міграцію мононуклеарних клітин у вогнище запалення, а й медіатором запалення [27]. Разом з тим виявлено, що підвищення рівня МХП - 1 корелює зі ступенем активності тубулоінтерстиційного пошкодження і фіброзу [87]

Порушення гломерулярної експресії МХП-1 спостерігаються при різних нефропатіях. Зокрема, останні дослідження виявляють зростання продукції МХП-1 при люпус-нефриті, нирковій недостатності та різних формах гломерулонефриту [6, 98]. F. Chiarelli вказує, що біосинтез МХП-1 при нирковій патології значно зростає під впливом прозапальних інтерлейкінів, що приводить до моноцитарної інфільтрації гломерул [196]. Останні дослідження довели, що МХП-1 бере активну участь у механізмах розвитку інсулінової резистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу та серцево-судинної недостатності [224].

Дослідження І. І. Топчій (2015р.) переконливо свідчать про доцільність використання такого показника цитокінового спектра крові, як рівень МХП-1 в якості об'єктивного критерію активності запального процесу при нефритах. Разом з тим, дослідження Лакомової Д. Ю., 2012р. показали, що рівень маркера запалення МХП-1 підвищувався зі збільшенням ступеня і тривалості існування міхурово-сечовідного рефлюксу, відображаючи інтенсивність лімфо-моноцитарної інфільтрації ниркової паренхіми [27, 40].

Однак роботи, присвячені ролі МХП-1, переважно мають експериментальний характер, і лише поодинокі дослідження присвячені оцінці його клінічного значення. Отже,визначення ролі даного хемокіну в механізмах порушення функції нирок, безумовно, є актуальним [225].

Враховуючи дані літератури, які вказують на роль МХП1 як маркера-ініціатора запального процесу в нирках та подальшій підтримці захворювання, актуальним є вивчення даного показника та проведення його взаємозв’язку із рівнями ПКТ у дітей раннього віку при пієлонефриті. Окрім того актуальним є

визначення рівнів даних маркерів запалення та вивчення їх впливу на тривалість та клнічний перебіг пієлонефриту у дітей раннього віку.

Відмічено, що патогенез ураження ниркової паренхіми при міхурово-сечовідному рефлюксі складний і багатогранний. Так, підвищення тиску в ниркові мисці призводить до активації клітин канальців і ендотелію судин, сприяє продукції ними різних медіаторів запалення, які забезпечують міграцію моноцитів, лейкоцитів у ділянку пошкодження з формуванням запального інфільтрату. Слідом за ранніми цитокінами (інтерлейкіни 1, 6, 8) синтезуються проліферативні цитокіни, представником яких є трансформуючий фактор росту ß1 (TGF-ß1). TGF-ß1 - поліфункціональний цитокін з молекулярною масою 25 кДа, який бере участь у регуляції процесів проліферації клітин, диференціювання, міграції, апоптозу, а також деяких метаболічних реакцій у клітинах-мішенях. Клітини одночасно мають специфічні рецептори цього цитокіну, який, як правило, перебуває у латентній формі [30, 230]. За даними літератури, саме TGF-ß1 відіграє ключову роль у формуванні та прогресуванні нефросклерозу [118]. TGF-ß1 виробляється різними клітинами тканин: мезангіальними клітинами, моноцитами, макрофагами, тромбоцитами, тубулоепітеліальними клітинами (ТЕК) [18, 191, 208]. TGF- β - один із найбільш універсальних маркерів, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення (у першу чергу макрофагів) [122,130,169].

Крім того, встановлено, що TGF-ß1 бере участь в ремоделюванні ниркової паренхіми за рахунок активації проліферації гладком'язових елементів ниркових артерій [231]. Даний фактор підсилює також синтез реактогенних форм кисню, порушуючи процес ауторегуляції ниркового кровотоку, внаслідок чого посилюється процес внутрішньониркової гемодинаміки. Під дією TGF-ß1 відбувається епітеліально-мезенхімальна трансформація ТЕК. Впливаючи на останні, фактор росту сприяє зміні цитоскелета клітин з накопиченням гладком'язового а-актину, появі stress-волокон [142, 229].

Дані літератури свідчать також про роль підвищеного рівня TGF-ß1 в крові, як маркера фіброзоутворення у нирковій тканині. TGF- β, будучи фіброгенним

цитокіном, стимулює зміну структури ниркової паренхіми, її ремоделювання [12, 145, 209].

Сьогодні відомо, що захворювання може розвиватися у разі несприятливого поєднання поліморфних генів, внесок яких у розвиток патологічного процесу буде різним. Визначення значення окремих генів, їх поліморфізм і варіацій у прояві індивідуальних фенотипів людини дозволяє наблизитися до розуміння біологічної сутності захворювань, а одержані при такому підході дані дають можливість виділяти групи ризику розвитку досліджуваної патології [117].Ген, що кодує TGF-B1 розміщений на довгому плечі 19 хромосоми.

Найбільше відомий поліморфізм у промоторній ділянці гену TGF-B1 в позиціях 509 та 869. Дослідження показали, що атипові варіанти алелі TGF-B1 (-509 CC та +869 TT) спричиняють підвищену транскрипцію гена порівняно із типовими варіантами алелі TGF-B1 (+509 TT та -869 CC), що призводить до підвищення секреції та збільшення концентрації даного фактора в крові [152,174].

Сьогодні особливої уваги заслуговують поодинокі дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між міхурово-сечовідним рефлюксом та поліморфізмом гену TGF-ß1 (генотипи -509 CCта +869 TT), що за думкою авторів, дозволяє визначити схильність та покращити діагностику міхурово-сечовідного рефлюксу, особливо у дітей раннього віку [203]. Дослідження Войцех Р., (2010) вказують, що варіабельність гену TGF-ß1 не лише є маркером міхурово-сечовідного рефлюксу, а й сприяє розвитку захворювань нирок та впливає на їх перебіг.

Цікавими є дані отримані при вивченні поліморфних варіантів гена TGFB1-509CT і 869TC у сімей, у яких брати та сестри мали міхурово-сечовідний рефлюкс. Так, ірландські вчені відмітили, що особи з генотипами -509CC і 869TT гена TGFB1 можуть мати схильність до наявності міхурово-сечовідного рефлюксу [117].

Група індійських вчених, яку очолював Ajay Kumar, у своїх дослідженнях показали, що більшість осіб із ХХН є носіями генотипу -509 CC гена TGFB1. Саме це, на їх думку, є причиною гіперпродукції профібротичних маркерів, що

призводить до незворотнього ушкодження нефронів та фіброзу ниркової тканини [207]. Поліморфні варіанти гена TGFB1 у різних позиціях стали предметом вивчення багатьох дослідників при різних патологіях (гепатит В, обструктивні захворювання легень, хвороби опорно-рухового тракту та ін.). Однак, у літературі рідко зустрічаються дані, щодо визначення рівня TGF-ß1 та проведення його взаємозв'яку із різними варіантами поліморфізму гена TGF-ß1 у дітей раннього віку при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, що робить дане питання досить актуальним.

В останній час увага дослідників прикута до вивчення ролі галектину 3 у процесах ініціації та формування фібротичних змін. Потенціал клінічного визначення галектину-3 зростає з часом, так як багато досліджень асоціюють високий рівень даного показника з важким перебігом та прогресуванням захворювань, з процесами запалення та фіброзоутворення. Галектини відносяться до білків-лектинів, здатних зв'язуватися з в-галактозидами, маннозою та іншими вуглеводами. У ссавців сімейство галектинів в даний час налічує 15 представників. Всі галектини діляться на 3 класи по здатності зв'язуватися між собою і з вуглеводами [211].

Перший клас займають галектини, що мають у своєму складі один вуглевод-розпізнаваючий домен (ВРД) — це галектини 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15. Галектини 4, 6, 8, 9, 12 відносяться до другого класу, мають по 2 ВРД і можуть утворювати димери. Окремо відрізняють галектин-3, який може зв'язуватися в пентамери, що мають у своєму складі 5 ВРД. Крім того, всі галектини, з'єднуючись з цукрами, утворюють кристалічні решітки різної жорсткості [48,80]. Галектини є цитоплазматичними білками, але можуть секретуватися клітинами, хоча не мають сигнальної послідовності і не є гормонами [222, 228]. Зв'язуючись з поверхнею клітини, вони впливають на роботу її рецепторів, чинять на них регуляторну дію, змінюють клітинну активність і мембранний транспорт [94, 104, 141, 162].

Галектини можуть впливати не лише на адгезію та ріст клітин (у цьому полягає їх позаклітинна функція), а потрапляючи з цитоплазми в ядро, можуть впливати на транскрипцію і сплайсинг іРНК (у цьому полягає їх

внутрішньоклітинна функція) [111, 164, 168, 172]. У нормальних умовах галектини є клітинними регуляторами. Наприклад, миші, «нокаутовані» по генах галектинів 1 і 3, не відрізнялися за виживання і фертильності від мишей дикого типу. Однак у мишей, «нокаутованних» тільки по гену галектина 3, спостерігалися дефекти розвитку кісток, затримка фагоцитозу клітин і зниження життєздатності нейтрофілів і макрофагів у місцях запалення [112, 126]. У даний час виявлено участь галектинів у процесах канцерогенезу та метастазування, запалення, атерогенезу, імунної відповіді, дегенерації нервів, цукрового діабету, загоєнні ран, внутрішньоклітинної сигналізації та взаємодії клітин з матриксом і між собою [153, 186].

Цікавим для нас є участь галектину-3 у ремоделюванні та процесі фіброзу нирок. Галектин-3 має середню молекулярну масу 29-35 кДа, складається з N-кінцевого домена з повторюваними короткими послідовностями амінокислот (загальною довжиною 110-130 амінокислот), пов'язаного з одним ВРД на с-кінці, який складається з 130 амінокислотних залишків [95, 149]. Галектин-3 володіє високою спорідненістю до лактози і N-ацетиллактозаміну, причому спорідненість до лактозаміну в 5 разів вище, ніж до лактози. Цей галектинможе взаємодіяти з широким спектром позаклітинних матриксних білків, але в основному зв'язується з глікозильованими білками матриксу, включаючи ламінін, фібронектин та тенасцин [92,137]. Галектин-3 знаходять у цитоплазмі та ядрі клітин. Його транслокація з цитозолю в ядро здійснюється активним і пасивним шляхами [100, 183]. Секреція галектина-3 регулюється плазматичною мембраною клітини [109, 218], а експресія можлива в легенях, селезінці, шлунку, кишечнику, наднирниках, яєчниках, матці, серці, мозочку, підшлунковій залозі та печінці [114, 198]. Експресію галектину-3 у тканинах зазвичай пов'язують з його проліферативним ефектом на макрофаги та фібробласти. Він може експресуватись не тільки в макрофагах, але також в еозинофілах, нейтрофілах і тучних клітинах [148, 197]. Відзначена істотна зміна рівнів експресії галектину-3 в патологічних умовах. Галектин-3 бере участь у процесі формування фіброзу. Відомо, що фіброз і формування рубця — це ключові процеси ремоделювання ниркової паренхіми. У цих процесах беруть участь

фібробласти, міофібробласти і макрофаги [219]. Показано, що концентрації галектину-3 підвищувалися при процесах фіброзоутворення різних органів: цирозі печінки, ідіопатичному фіброзі легень, хронічному панкреатиті [58, 154, 163, 210, 221]. У моделях на тваринах відмічено підвищення рівня даного лектину при фіброзі серця, нирок, печінки [161, 178].

Галектин-3 також розглядають як важливий посередник для видалення кінцевих продуктів глікозилювання білків. Прийнято вважати, що ці молекули утворюються в неферментативних реакціях між білками і залишками цукрів. Накопичуючись із збільшенням віку і при окисному стресі, ці продукти поглинаються клітинами і відіграють роль в формуванні ниркової недостатності [173, 180]. Відомо, що крім фіброзу, галектин-3 відіграє роль у запальних процесах, що доведено в експериментальних роботах на тваринах [176, 159].

На теперішній час проводяться активні дослідженя щодо вивчення галектину 3 при серцево-судинних захворюваннях, патології гепато-біліарного тракту [137]. Однак, дані щодо визначення даного маркеру при запальних захворюваннях нирок у дітей в Україні відсутні.

Відомі методики з визначенням фіброзу нирок (біопсія з подальшим морфологічним вивченням біоптату), є інвазивними, досить травматичними та малодоступними на різних рівнях надання допомоги дітям. Відомо, що визначення функціонального стану нирок за допомогою біохімічних маркерів (рівень креатинину, сечовини) досить часто є малоінформативними, адже їх показники у значної частки дітей мають сумнівні рівні, а значиме наростання їх відмічається лише у термінальних стадіях захворювання. Окрім того, специфічність даних методів дослідження є невисокою. Загальноприйняті лабораторні методи не завжди дозволяють об’єктивно оцінити стан пацієнта, ступінь незворотніх змін в нирковій паренхімі, що в свою чергу, може призвести до неадекватного лікування, а в подальшому й до ускладнень.

Таким чином, аналіз джерел літератури засвідчив про поширеність пієлонефриту серед дитячого населення, гетерогенність клінічного перебігу. Зростання частоти захворювань органів сечової системи у дітей обумовлює

необхідність пошуку нових способів удосконалення їх діагностики. Необхідно також зазначити, що у дітей із міхурові-сечовідним рефлюксом є підвищений ризик виникнення фібротичних змін з боку нирок, що в свою чергу потребує також оптимізації діагностичних заходів у даного контингенту дітей. Проте, у дітей раннього віку взаємозв'язки між показниками активності запального процесу та маркерами формування незворотніх змін в нирковій паренхімі практично не вивчені.

Відкритим також залишається питання залежності фібротичних змін в нирках від генетичних факторів. В доступній нам літературі ми не знайшли робіт, присвячених вивченню механізмів розвитку фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлексу у дітей раннього віку.

Ці факти вимагають більш глибокого вивчення патогенетичних механізмів розвитку пієлонефриту, пошуку нових діагностичних маркерів активності запального процесу та фіброзоутворення в нирковій паренхімі у дітей раннього віку з метою покращення діагностики захворювання, зменшення частоти формування незворотніх змін в нирках.

Саме вирішенню цих питань було присвячене наше дослідження.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова впродовж 2013–2017 рр. на базі нефрологічного відділення обласної дитячої лікарні м. Хмельницький (головний лікар – Руда В.І.), відділення для дітей раннього віку обласної дитячої клінічної лікарні м.Вінниця (головний лікар – Паненко В.В.) та на базі клінічної лабораторії обласної дитячої лікарні м. Хмельницький (завідувач – Печеногога О. В.), клінічної лабораторії обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниця (завідувач – Глушич О. В.), медичної лабораторії «Сінево» м. Вінниця (Ліцензія МОЗ України №59965 від 26.12.2011р., свідоцтво проатестацію № ПТ-120/12 від 06.04.2012р.), науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015р.) (завідувач - д.м.н.,професор Заічко Н. В.), науково-дослідної лабораторії епігенетики інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України (завідувач - д.м.н. Вайсерман А. М.).

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Наявні позитивний висновок комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (№ 6 від 15.06.2017 р.) та локальних комісій з біомедичної етики при обласних дитячих клінічних лікарнях м. Вінниця та м. Хмельницький. Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди з урахуванням етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 150 дітей віком від 1 місяця до 3 років: 50 дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (основна група), 50 дітей із пієлонефритом без ознак міхурово-сечовідного рефлюксу (група порівняння) та 50 практично здорових дітей (контрольна група), які проживали в м. Вінниця, Вінницькій області та м. Хмельницький, Хмельницькій області.

Критеріями включення дітей в основну групу дослідження були: наявність пієлонефриту, міхурово-сечовідного рефлюксу, діти віком від 1 місяця до 3-х років.

Критеріями виключення дітей із дослідження були: наявність генетичної та хромосомної патології, вроджені вади розвитку органів та систем окрім патології сечовивідних шляхів, наявність хронічної хвороби нирок, наявність порушення функції нирок, хірургічна корекція міхурово-сечовідного рефлюксу.

Для формування вибірки обрано метод рандомізації та описовий тип дослідження. Рандомізацію проводили блоком по 4 хворих для того, щоб досягнути рівномірного розподілу хворих у підгрупах.

Проведений ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит.

2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Програма дослідження була розроблена виходячи із поставленої мети та завдань із використанням системного підходу та комплексу клінічних, загальноприйнятих лабораторних, спеціальних біохімічних та інструментальних досліджень.

Перший етап передбачав дослідження наукової медичної літератури, метааналізів, системних оглядів та електронних баз даних щодо вивчення проблеми пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, сучасного погляду на етіологію та механізми розвитку пієлонефриту, патогенетичного зв’язку між виникненням пієлонефриту та розвитку незворотніх змін у паренхімі нирок на тлі

міхурово-сечовідного рефлюксу, особливостей клінічного перебігу пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, аналізу та удосконалення сучасних методів діагностики пієлонефриту у дітей раннього віку.

Було проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей раннього віку, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні за період з 2011 по 2013 рр. та у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні за період з 2013 по 2015 рр.

Аналіз проводили на основі вивчення факторів ризику та причин розвитку пієлонефриту, оцінки фізичного розвитку та структури захворюваності дітей раннього віку.

Другий етап включав клінічну характеристику дітей, що розпочиналася з оцінки особливостей перебігу перинатального періоду, захворювань у грудному періоді, оцінку фізичногорозвитку, проведення загальноприйнятих клінічних (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко, аналіз сечі за Зимницьким, бактеріологічне дослідження сечі, для дівчат - мазок з піхви, аналіз калу на я/г), біохімічних (аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну, сечовини), спеціальних (визначення трансформуючого фактора росту В1, галектину 3, прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 методом ІФА, визначення поліморфізму гена трансформуючого факора росту В1 у позиціях -509 та +869 методом ПЛР) та інструментальних досліджень (УЗД дослідження органів черевної порожнини, зокрема нирок, мікційна цистографія та екскреторна урографія).

Клініко-лабораторне обстеження дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит проводили відповідно Наказу МОЗ України №627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом».

У подальшому був проведений розподіл дітей основної групи за статтю, віком (табл. 2.1). Як свідчить таблиця 2.1 віковий аналіз дітей основної групи виявив, що найбільшою була кількість дітей віком 2-3р. (46±3,18%) та 1міс.-1р. (32±1,12%).

Рідше пієлонефритом хворіли діти віком 1р.-2р. (11-22±3,23%). Разом з тим аналіз дітей основної групи за статтю показав, що серед обстежених хворих було 21 хлопчик (42±1,33%) та 29 дівчаток (58±2,14%). Співвідношення між хлопчиками і дівчатками в основній групі обстежених співпадає із літературними даними, за якими гострий пієлонефрит зустрічається частіше у дівчаток.

Таблиця 2.1 – Кількісний розподіл дітей основної групи залежно від віку та статі

Вік	Хлопчики		Дівчатка		Всього	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
1міс.-1р.	7	33,32±32,76	9	31,03±3,44	16	32±1,12
1-2р.	5	23,8±0,98	6	20,68±2,94	11	22±3,23
2-3р.	9	42,85±3,43	14	48,27±4,23	23	46±3,18
Всього	21	41,86±1,33	29	57,67±2,14	50	100

Окрім того, нами проведений аналіз обстежених дітей залежно від місця їх проживання. Так, більшість обстежених дітей основної групи були жителями сільської місцевості – 32 (63,23±3,45%) дітей, тоді як інші 18 (35,63±2,34%) дітей являлися мешканцями міста.

У ході дослідження нами проведений аналіз факторів, які могли впливати на розвиток пієлонефриту у дітей основної групи, (табл.2.2). Так, було встановлено, що у дітей раннього віку достовірно частіше мають місце ендогенні фактори ризику (76,71±5,71%), аніж екзогенні (37,87±2,45%), ($p<0,01$). Обтяжений спадковий анамнез по захворюванню органів СВС був у 18 дітей (35,78±1,54%), недоношеність – у 14 дітей (27,86±2,13%) та внутрішньоутробне інфікування у 7 дітей (13,67±0,98%) у вигляді герпетичної інфекції у п’яти дітей (10,03±1,14%) та хламідійної інфекції у 2 дітей (3,98±0,52%).

Разом з тим, у 19 (37,87±2,45%) обстежених дітей основної групи були часті ГРВІ, як екзогенні фактори ризику розвитку ГВП.

Причини високої захворюваності дітей раннього віку мають складну багатофакторну природу і є результатом взаємодії різних патогенетичних чинників як під час вагітності, так і після народження: впливу гіпоксії, значної кількості патологічних станів, що супроводжують як неонатальний, так і грудний періоди. Усі ці чинники призводять до недосконалості адаптаційних механізмів, результатом яких може бути розвиток соматичної патології [8].

Таблиця 2.2 – Фактори ризику розвитку пієлонефриту у дітей основної групи

Фактори ризику	Абс.	P±m, %
Ендогенні:		
обтяжена спадковість	18	35,78±1,54
Недоношеність	14	27,86±2,13
ВУІ -герпетична інфекція -хламідійна інфекція	7 5 2	13,67±0,98 10,03±1,14 3,98±0,52
Екзогенні:		
Часті ГРВІ	19	37,87±2,45

З метою визначення можливого впливу пре- та перинатальних чинників ризику на формування наближених та віддалених наслідків, нами проведений аналіз анамнестичних даних щодо стану здоров’я, особливостей перебігу вагітності та пологів матерів 150 дітей, включених у дослідження. Крім того, відомо, що ембріогенез нирок відбувається на 4-5 му тижні вагітності. Тому, на наш погляд, особливої уваги заслуговує аналіз структури екстрагенітальної патології матерів дітей, включених у дослідження.

Аналіз стану здоров’я жінок показав, що обтяжений соматичний анамнез мали 32 (64,04±7,14%) матері дітей основної групи та 18 (36,2±4,51%) матерів дітей групи порівняння, ($p<0,05$), (табл. 2.3).

Варто зауважити, що найбільш обтяжений екстрагенітальний статус мали матері дітей основної групи, тоді як у жінок групи порівняння рівень захворюваності був достовірно нижчим за всіма нозологічними формами, ($p<0,05$).

З'ясовано, що серед екстрагенітальних захворювань найчастіше спостерігались хронічні захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба). Дана патологія мала місце у 19 (38,06±4,05%) матерів дітей основної групи, що втричі частіше, ніж у матерів дітей групи порівняння 6 (12,34±2,03%), ($p<0,05$).

Таблиця 2.3 – Захворювання матерів дітей, включених у дослідження

Захворювання Матерів	Основна група		Група порівняння	
	абс.	$P_{\%}±m_{\%}$	абс.	$P_{\%}±m_{\%}$
Захворювання сечовидільної системи	19	38,06±4,05*	6	12,34±2,03
Захворювання серцево-судинної системи	12	24,23±3,67*	9	18,17±2,61
Захворювання шлунково-кишкового тракту	7	14,12±1,89*	3	6,23±0,92
Примітка. * - вірогідні відмінності відносно показників групи порівняння ($p<0,05$).				

Також встановлено вірогідні відмінності щодо частоти захворювань серцево-судинної системи у матерів дітей основної групи та в матерів дітей групи порівняння (12 (24,23±0,98%) проти 9 (18,17±1,04%) відповідно, $p<0,05$).

У ході дослідження також виявлено, що хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту частіше виявляли у матерів дітей основної групи 7 (14,12±1,89%), що в 2,3 рази частіше, ніж у матерів дітей групи порівняння (3 - 6,23±0,92%), ($p<0,05$). Слід відмітити, що у 6 (12,34±2,03%), матерів основної групи мало місце поєднання захворювань сечовидільної та серцево-судинної системи. Тобто хронічні захворювання матерів могли бути причиною внутрішньоутробної гіпоксії під час вагітності.

Отже, аналіз структури захворювань матерів дітей, включених у дослідження показав, що більшість матерів основної групи дітей 32 (64,04±7,14%) мали обтяжений екстрагенітальний статус. Виявлений підвищений рівень соматичної захворюваності у вагітних жінок може бути негативним фоном, який, в подальшому, сприятиме розвитку ускладнень вагітності та пологів.

Отримані дані щодо умов внутрішньоутробного розвитку плода свідчать, що всі діти основної групи до народження перебували в несприятливих умовах, головним ушкоджуючим чинником була хронічна та гостра внутрішньоутробна гіпоксія, які можуть бути чинниками ризику виникнення міхурово-сечовідного рефлюксу та пієлоектазії у плода з подальшим розвитком пієлонефриту у ранньому віці.

У подальшому нами проаналізовані особливості перебігу вагітності у матерів дітей основної групи (табл. 2.4). Результати дослідження свідчать, що вагітність була першою у 18 матерів обстежених дітей (35,87±2,34 %), другою- у 13 (25,56±1,05%) та третьою – у 11 (22,02±1,13%) матерів. Та найменше було матерів, які мали 4-у вагітність - 8 (16,03±0,98%) жінок. Крім того, нами виявлено, що 28 (56,43±6,49%) жінок мали екстрагенітальну патологію під час вагітності.

Так найбільшою була частка матерів, які під час вагітності хворіли пієлонефритом 19 (38,98±3,45%) жінок, менше мали анемію вагітних 13 (25,78±2,67%) жінок, та ГРВІ 9 (17,86±1,69%) жінок. Слід відмітити, що у 13 (25,78±2,67%) матерів мало місце поєднання декількох захворювань під час вагітності.

Важливим, на нашу думку, є той факт, що у 10 (20,89±2,11%) жінок в анамнезі мали місце викидні. Також нами з’ясовано, що в основній групі дітей акушерський анамнез матерів був обтяжений гестозом вагітності третього семестру у 15 жінок (30,54±2,13 %). Крім того, виявлено, що у 3-му триместрі вагітності 11 (15,87±1,34%) жінок мали загрозу переривання. Слід зазначити, що у значної частки обстежених 14 (27,89±2,34%) жінок спостерігалась хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду.

Таблиця 2.4 – Особливості перебігу вагітності у матерів дітей основної групи

Патологія вагітності	Абс.	P±m, %
Порядковий номер вагітності:		
-1	18	35,87±2,34
-2	13	25,56±1,05
-3	11	22,02±1,13
-4	8	16,03±0,98
Порядковий номер пологів:		
-1	22	44,87±2,45
-2	15	30,67±1,56
-3	10	20,03±1,04
-4	3	6,12±0,78
Гестоз:		
-1-го триместру	8	15,98±1,09
-2-го триместру	-	-
-3-го триместру	15	30,54±2,13
Загроза переривання вагітності у:		
-1-му триместрі	5	9,93±0,98
-2-му триместрі	7	13,78±1,06
-3-му триместрі	11	15,87±1,34
Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду	14	27,89±2,34
Супутня патологія під час вагітності:		
-анемія вагітних	13	25,78±2,67
-гестаційний ПН	19	38,98±3,45
-ГРВІ під час вагітності	9	17,86±1,69
Родорозрішення:		
- Кесарський розтин	18	35,77±3,12
- фізіологічні пологи	32	64,23±4,56
Викидні в анамнезі	10	20,89±2,11

У більшої кількості жінок (32 - 64,23±4,56%) пологи були фізіологічними, однак родорозрішення шляхом Кесарського розтину було у 18 (35,77±3,12 %) матерів обстежених дітей основної групи.

Отже, аналіз структури захворювань матерів дітей, включених у дослідження показав, що 28 (56,43±6,49%) матерів дітей основної групи мали обтяжений екстрагенітальний статус. Виявлений підвищений рівень соматичної захворюваності у вагітних жінок, обтяжений перебіг вагітності можуть бути негативним фоном, який, у подальшому, сприятиме розвитку соматичної патології у дітей.

Необхідно зазначити, що причини патологічного перебігу вагітності були не лише медичні, а й соціальні. Так, вік матерів дітей основної групи становив 17 – 20 років 27 (55,34±4,13%) осіб. Більшість матерів були жительками сіл (63,23±4,45%), що ймовірно впливало на швидкість надання медичної допомоги. Разом з тим, матері з низьким освітнім рівнем переважали в основній групі дітей 29 (58,01±3,43%) малюків. В свою чергу це призвело до того, що значній частці матерів (18 - 36,4±1,74%) не була проведена антенатальна діагностика плода, під час якої могли бути виявлені ВВРСВС.

У ході дослідження окрім основного захворювання у обстежених нами дітей було виявлено ряд супутньої патології. Дані патологічні стани зустрічалися із різною частотою (табл. 2.5).

Найчастіше із супутніх захворювань у 11 обстежених дітей зустрічалась дисплазія кульшових суглобів (22±1,98%).

Дещо рідше реєструвалась пупкова кила - у 9 (18±1,13%) дітей. У достовірно меншої частки обстежених було виявлено водянку яєчок 3 (6±1,05%) дітей та косоокість 1 (2±0,67%) дітей,($p<0,05$).

За літературними даними одним із важливих чинників, який сприяє виникненню та впливає на важкість перебігу соматичної патології є фонові захворювання.

Таблиця 2.5 – Структура супутньої патології дітей основної групи

Супутня патологія	Абс.	P±m, %
Дисплазія кульшових суглобів	11	22±1,98
Пупкова кила	9	18±1,13
Водянка яєчок	3	6±1,05
Косоокість	1	2±0,67

Тому, нами проаналізовані основні фонові захворювання, які спостерігались у обстежених дітей (табл. 2.6).

Так, у більшості обстежених 23 (45,76±2,55%) дітей спостерігали залізодефіцитну анемію. З меншою частотою діагностуваливітамінD-дефіцитний рахіт 11-(22,37±2,43% дітей, функціональну діарею 10 - (20±1,13%) дітей та надлишкову масу тіла 9 (18,03±1,09%) дітей. У незначної кількості обстежених 3 (6±0,67%) дітей було діагностоване гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) та судомний синдром.

Таблиця 2.6 – Фонові захворювання дітей основної групи

Фонові захворювання	Абс.	P±m, %
Залізодефіцитна анемія	23	45,76±5,67
ВітамінD-дефіцитний рахіт	11	22,37±2,43
Функціональна діарея	10	20±1,13
Надлишкова маса тіла	9	18,03±1,09
ГІУ ЦНС, судомний синдром	3	6±0,67

Характер вигодовування на першому році життя значною мірою впливає на стан здоров’я дітей. Штучне, раннє змішане та нераціональне харчування відносять також до ознак обтяженого преморбідного фону, особливо для дітей раннього віку [12].

Тому, нами проаналізований характер вигодовування обстежених дітей основної групи. Так встановлено, що більшість 29 (57,89±3,23%) дітей вигодовувалися грудним молоком протягом першого півріччя життя, із них 11 (37,93±2,73%) малюків знаходились на грудному вигодовуванні 12 місяців та більше. Меншою, однак значною була частка дітей основної групи, які знаходились на штучному вигодовуванні 21 (41,93±2,71%) малюк. Більшість із них 13 (25,92±3,43%) дітей отримували адаптовані суміші від народження. Разом з тим, значна частка дітей основної групи знаходились на вигодовуванні коров'ячим молоком 8 (16,09±1,14%) малюків.

Окрім цього, нами був проведений аналіз сімейного анамнезу у дітей основної групи. Обтяжений сімейний анамнез по патології нирок був виявлений у 18 (35,78±1,54%) дітей. Так, серед захворювань сечової системи найчастіше мав місце хронічний пієлонефрит у 15 (30,54±2,45%) батьків обстежених дітей та подвоєння нирок у 10 (19,81±2,14%) батьків, гідронефроз нирок спостерігався у 7 (13,92±1,83%) батьків обстежених дітей та гломерулонефрит у 5 (10,34±1,54%). У поодиноких випадках зустрічались підковоподібна нирка у 3 (6,13±0,65%) батьків та полікістоз нирок у 2 (4,32±0,54%) батьків обстежених дітей.

Таким чином, у дітей раннього віку, велике значення мають фактори, які безпосередньо не пов'язані із патологією сечовидільної системи, проте здатні значно вплинути на виникнення даного захворювання. До них відносять несприятливий преморбідний фон, вікові фактори, обтяжений сімейний анамнез.

Оскільки діти основної групи представляють собою досить різноманітну групу по наявності супутньої патології, особливостях перебігу вагітності та пологів у їх матерів, то основним критерієм виділення даної групи було наявність пієлонефриту та міхурово-сечовідного рефлюксу, а їх кількісний склад дозволяє провести дослідження відповідно до поставлених мети та завдань дослідження.

Оцінка дітей групи порівняння, які хворіли пієлонефритом без ознак міхурово-сечовідного рефлюксу, дозволила встановити характерологічні особливості досліджуваних дітей. Віковий та статевий аналіз дітей групи порівняння представлено в таблиці 2.7. Так частіше діагноз пієлонефриту встановлювався у

віці 1-2р. 31 (61,73±3,87%) дітей у порівнянні із іншими віковими групами (1міс.-1р.) – 14 (27,95±2,64%) дітей, 2р.-3р. – 5 (10,32±1,23%) дітей.

Таблиця 2.7 – Кількісний аналіз дітей групи порівняння залежно від віку та статі

Вік	Хлопчики		Дівчатка		Всього	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
1міс.-1р.	4	26,6±1,75	10	20,04±2,14	14	27,95±2,64
1-2р.	9	60,34±2,98	22	62,85±5,45	31	61,73±3,87
2-3р.	2	42,85±3,43	3	8,57±1,23	5	10,32±1,23
Всього	15	13,3±1,31	35	69,38±5,24	50	100

Щодо гендерних особливостей, то серед обстежених хворих переважали дівчатка - 35 (69,38±5,24%) дітей над хлопчиками відповідно було 15 (30,62±3,31%) дітей. Співвідношення між хлопчиками і дівчатками в групі порівняння співпадає із літературними даними, за якими пієлонефрит зустрічається частіше у дівчаток.

У ході дослідження нами було визначено фактори, які впливали на розвиток пієлонефриту у дітей групи порівняння. Так, було встановлено, що у дітей групи порівняння, частіше мають місце екзогенні фактори ризику. Як свідчить таблиця 2.8, основною причиною ГПП у обстежених були перенесені ГРВІ у 21 (41,65±3,82%) дитини. Меншою була частка дітей із ендогенними причинами пієлонефриту. Найчастіше зустрічались обтяжена спадковість по захворюванню органів СВС у 8 (15,45±2,16%) дітей та недоношеність у 6 (12,03±1,66%) дітей. Слід зазначити, що у 6 (11,98±2,12%) дітей групи порівняння не вдалося визначити причину захворювання.

У подальшому нами проаналізований антенатальний анамнез дітей групи порівняння. Аналіз стану здоров'я жінок показав, що обтяжений соматичний анамнез мали 29 (58,12±6,43%) матерів дітей групи порівняння. Анамнестично з'ясовано, що анемія вагітних мала місце у кожної третьої матері дітей групи порівняння у 18 (36,87±3,43%) жінок.

Таблиця 2.8 – Фактори ризику розвитку пієлонефриту у дітей групи порівняння

Фактори ризику	Абс.	P±m, %
Ендогенні:		
обтяжена спадковість	8	15,45±2,16
Недоношеність	6	12,03±1,66
ВУІ	2	3,97±0,76
Екзогенні:		
ГРВІ	21	41,65±3,82
Гострий тонзиліт	4	8,02±0,82
Невідома причина	6	11,98±2,12

Гострі респіраторні вірусні інфекції під час вагітності відмічались у 8 (17,86±1,69%) матерів дітей групи порівняння. Крім того, були виявлені поодинокі випадки гестаційного пієлонефриту 2 (3,98±0,45%) та гестаційного діабету 1 (2,05±0,57%) матерів дітей групи порівняння. Аналіз даних анамнезу про перебіг попередніх вагітностей засвідчив, що у 6 (12,69±1,16%) жінок мали місце викидні.

Проаналізувавши особливості перебігу вагітності у матерів дітей групи порівняння, встановлено, що частіше вагітність була першою 22 (44,04±4,79 %) жінки та у 20 (39,44±4,35 %) матерів другою. Достовірно меншою була кількість матерів, у яких вагітність була третьою 8 (39,44±4,35 %) жінок, ($p<0,05$).

Аналіз акушерського анамнезу про перебіг вагітності показав, що основними патологічними станами, які ускладнювали їх перебігбули гестоз 1 – го та/або 3 – го триместру вагітності, загроза переривання вагітності.

Встановлено, що у більшої кількості 35 (70,10±6,65 %) жінок пологи були фізіологічними та 15 (29,90±3,62 %) жінок мали родорозрішення шляхом Кесарського розтину.

У ході дослідження окрім основного захворювання у обстежених нами дітей було виявлено ряд супутніх захворювань. Дані патологічні стани зустрічалися із різною частотою.

Найчастіше із супутніх захворювань у обстежених зустрічались привідні контрактури кульшових суглобів (18,02±2,45%). Вдвічі рідше реєструвалась пупкова кила - у 10,16±1,13 % дітей, водянка яєчок (8,04±0,98%), ($p<0,05$) та в 3 рази рідше дакріоцистит обох очей (6,18±0,79 %) обстежених, ($p<0,01$)

У подальшому нами також проаналізовані основні фонові захворювання, які спостерігались у дітей групи порівняння, (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Фонові захворювання дітей групи порівняння

Фонові захворювання	Абс.	P±m, %
Залізодефіцитна анемія	18	36,41±3,65
Віт. D-дефіцитний рахіт	9	18,07±1,89
Функціональна діарея	5	10,14±0,94
Судомний синдром	2	4,29±0,77

Так, у 18 (36,41±3,65%) обстежених дітей спостерігали залізодефіцитну анемію, 9 (18,07±1,89%) малюків мали вітамін D-дефіцитний рахіт та у 5 (10,14±0,94%) обстежених була функціональна діарея, ($p<0,05$). У 2 (4,29±0,77%) дітей мав місце судомний синдром на фоні гіпертермії.

Окрім цього нами був проведений аналіз сімейного анамнезу у дітей групи порівняння. Так, обтяжений сімейний анамнез по патології нирок був виявлений у 8 (16,08±1,48%) дітей. Серед захворювань сечової системи у 5 батьків (10±1,49%) обстежених дітей мав місце гострий пієлонефрит у дитячому віці та у двох (4,03±0,64%) гломерулонефрит. Також у батька однієї дитини (2±0,47%) був гідронефроз нирок.

Нами був проаналізований характер вигодовування обстежених дітей групи порівняння. Так, встановлено, що 21 (41,89±3,43%) дитина знаходилась на змішаному вигодовуванні грудним молоком та адаптованою молочною сумішшю (АМС) та 12 (24,07±2,74%) дітей знаходилися виключно на природньому вигодовуванні. Незначною була частка обстежених, які харчувалися коров'ячим молоком 3 (5,97±0,99%) дітей.

Нами також проведений аналіз обстежених дітей групи порівнянння залежно від місця їх проживання. Так, майже однакова кількість дітей групи порівняння були жителями як сільської місцевості – 26 (52,12±4,84%) обстежених, так і тих, що проживали у містах 24 (47,87±3,48%) дітей.

Оскільки діти даної підгрупи представляють собою досить різноманітну групу по наявності супутньої патології, особливостях перебігу вагітності та пологів у їх матерів, то основним критерієм виділення даної групи було наявність пієлонефриту, а їх кількісний склад дозволяє провести дослідження відповідно до поставлених мети та завдань дослідження.

Групу контролю склали 50 дітей, віком від 1 міс. до 3-х років, без гострої соматичної патології органів та систем на час обстеження.

Кількість дівчаток серед обстежених дітей групи контролю перевищувала кількість хлопчиків 28 (56±5,72%) проти 22 (44,05±3,17 %) дітей. Віковий склад дітей групи контролю представлено в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10 – Аналіз дітей контрольної групи за віком та статтю

Вік	Хлопчики		Дівчатка		Всього	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
1-12 міс.	10	20,06±2,14	12	24,05±3,18	22	44,11±4,56
1-2 роки	6	12,30±1,65	9	18,12±2,13	15	30,42±3,19
2-3 роки	6	12,30±1,65	7	14,04±1,34	13	26,34±3,12
Всього	22	44,66±4,67	28	56,21±5,72	50	100,87±9,44

Проведена нами оцінка вікового складу дітей контрольної групи свідчить, що 22 дитини були віком до 1 року (44,11±4,56 %), 15 дітей (30,42±3,19%) у віці 1– 2 роки, 13 (26,34±3,12%) дітей 2-3-річного віку.

У подальшому нами проаналізовані особливості перебігу вагітності у матерів дітей контрольної групи. При вивченні екстрагенітальної патології було встановлено, що гостру респіраторну вірусну інфекцію під час вагітності перенесли 20±1,96 % матерів обстежених дітей. Слід відмітити, що у 9 (18±1,56%)

матерів також мала місце хронічна соматична патологія (цукровий діабет у 6±0,95% та хронічний тонзиліт у 12±1,99% матерів).

Результати дослідження свідчать, що найчастіше жінки мали пізній гестоз (12 (24±2,17%) жінок) та анемію вагітних (15 (30±2,94%) жінок). Рідше у матерів під час вагітності була загроза переривання вагітності 8 (16±1,97%) жінок. Фізіологічні пологи були у більшості матерів обстежених респондентів (45 випадків – 90,04±10,64%)

Також проведений аналіз фонових захворювань, які спостерігались у обстежених дітей контрольної групи (табл. 2.11). Як свідчить таблиця 2.11 у 18 (36±2,97 %) дітей контрольної групи спостерігали залізодефіцитну анемію, функціональні закрепи у 6 (12±1,13%) дітей та у 5 (10±0,98 %) обстежених діагностували вітамін D-дефіцитний рахіт, ($p<0,05$).

Таблиця 2.11 – Фонові захворювання дітей контрольної групи

Фонові захворювання	Абс.	P±m, %
Залізодефіцитна анемія	18	36±2,97
Функціональний закреп	6	12±1,13
Віт.D-дефіцитний рахіт	5	10±0,98

Окрім цього, нами був проведений аналіз сімейного анамнезу у дітей контрольної групи. Обтяжений сімейний анамнез по патології нирок був виявлений лише у 5 (10±0,89%) дітей. Так, серед захворювань сечової системи мав місце хронічний пієлонефрит у 3 (6±0,87%) батьків, та гломерулонефрит у 2 (4±0,87%) батьків обстежених дітей.

Вік матерів дітей контрольної групи коливався у межах 19 – 31 років (середній вік становив 24,51±6,72 років). Половина матерів були жительками сільської місцевості (50,08±4,02%).

Також нами був проаналізований характер вигодовування обстежених дітей контрольної групи. Серед дітей контрольної групи значна частина знаходилась на грудному вигодовуванні на першому році життя 32 (64±5,64%) обстежених.

Більшість із них 25 (78,12±6,54%) дітей отримували грудне молоко 12 міс та довше, проте 7 (21,87±3,44%) дітей знаходились на грудному вигодовуванні протягом лише першого півріччя життя. Адаптовані суміші від народження отримували 10 (20±1,97%) малюків та 8 (16±1,61%) дітей знаходились на вигодовуванні коров'ячим молоком.

На час обстеження батьками не висувалися скарги на погіршення самопочуття дітей, у них були відсутні гострі захворювання. Все вище перераховане дозволило віднести даних дітей до групи контролю. Діти даної групи дослідження були репрезентативні за віком та статтю.

2.2 Методи дослідження

Обстеження дітей включало детальне вивчення анамнезу захворювання, анамнезу життя, зокрема з'ясування особливостей перебігу інтра-, пери- та постнатального періоду, характеру вигодовування, наявності супутніх, фонових хвороб.

Для визначення поставлених завдань нами застосовано такі методи дослідження: ретроспективний, загальноклінічні, лабораторні протокольні (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (визначення креатиніну, сечовини, С-реактивного білка), загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, аналіз сечі за Зимницьким, бактеріологічне дослідження сечі, для дівчаток - мазок з піхви); лабораторні специфічні (визначення прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1, трансформуючого фактора росту В1 та галектину 3); інструментальні (УЗД ОЧП (зокрема нирок), мікційна цистографія, екскреторна урографія); молекулярно-генетичне з визначенням поліморфізму гена TGFB1; морфологічне дослідження зрізів нирок у померлих дітей; методи варіаційної статистики.

Рівень СРБ визначався методом латексної аглютинації за допомогою СРБ – латекс – тесту. Дане дослідження проводилося в атестованій клінічній лабораторії

Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та ХОДЛ. Дітям дослідження проводили при госпіталізації до стаціонару.

При кількісному визначенні оцінку проводять згідно з останнім титром сироватки, який дав позитивний результат. Для визначення кількості СРБ в мг/л в пробі, необхідно найбільше розведення сироватки, що дало видиму аглютинацію, помножити на 6 мг/л. Нормальними вважаються показники до 6 мг/л.

Рівень ПКТ визначався імунохімічним методом з електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA). Для цього використовувався аналізатор: Cobas 6000 (e 601 модуль) та тест-системи Roche Diagnostics (Швейцария). Референтні значення в лабораторії «СІНЕВО Україна»: до 0,5 нг/мл. (Ліцензія МОЗ України №59965 від 26.12.2011р., свідоцтво про атестацію № ПТ-120/12 від 06.04.2012р.).

Вміст МХП 1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «HumanMCP-1» (Platinum ELISA; BMS 281, Benger MedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Вміст галектину 3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «HumanGalectin-3» (PlatinumELISA; eBioscience, BengerMedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми виробника.

Вміст TGFB1 визначали імуноферментним методом (ELISA) за наборами «TGFB1» (Biosourse, EuropeS. A.) відповідно до інструкції фірми-виробника.

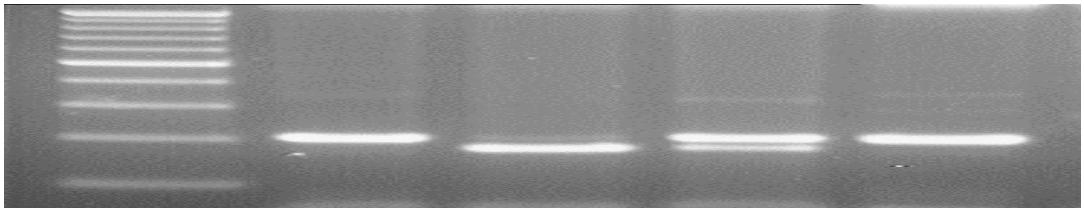
Визначення поліморфізмів гену TGFB1 (C-508T та T+869C) проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх за допомогою електрофорезу в 2,5%-му агарозному гелі.

Встановлювали генотипи за поліморфізмом C >T в позиції -509 та позиції +869 T>C гена трансформуючого фактора росту B1 у досліджуваної групи дітей.

У хворих при госпіталізації проводили забір 5 мл венозної крові у пробірку з EDTA та заморожували при -20° до проведення дослідження. Для встановлення генотипів за поліморфізмом C>T в позиції -509 гена TGFB1 проводили виділення та очищення ДНК з лейкоцитів венозної крові методом висолювання для подальших молекулярно-генетичних досліджень. Ампліфікацію послідовностей

ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод ПЛР «SNP-ЭКСПРЕСС» з подальшою електрофоретичною детекцією продуктів. Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів, температурою відпалу та складом реакційного буферу.

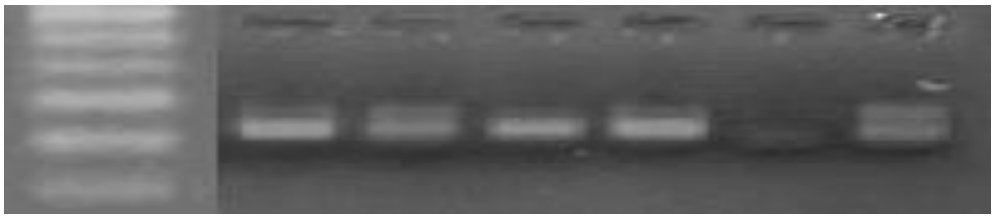
Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу -509 C>T гена TGFB1 наведено на рис. 2.1.



1 2 3 4 5

Рис. 2.1 – Електрофореграма детекції поліморфного локусу –509C>T гена TGFB1 (3% агарозний гель): 1– маркери молекулярної ваги (Ladder 100 bp); 2, 5– генотип TGFB1 -509 CC; 3– генотип TGFB1 -509 TT; 4– генотип TGFB1 -509 CT.

Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу +869 C>T гена TGFB1 наведено на рис. 2.2.



1 2 3 4 5 6 7

Рис. 2.2 – Електрофореграма детекції поліморфного локусу +869 C>T гена TGFB1 (2% агарозний гель): 1– маркери молекулярної ваги (Ladder 100 bp); 2, 3, 4, 5 – генотип TGFB1 +869 CC; 6– генотип TGFB1 +869 TT; 7– генотип TGFB1 +869 CT.

Забір крові для досліджень проводився кваліфікованими спеціалістами в клінічних умовах із дотриманням усіх правил медичної асептики та антисептики. Матеріал для дослідження заморожували і зберігали при температурі -20 °С.

Для узагальнення результатів дослідження отримані дані заносились до розроблених протоколів обстежених хворих.

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм «STATISTICA» forWindows 8.0.0. (SPSSI.N.C.; 1989-1997), «STATISTICA V.10.0» (Stat Soft Inc; 1984-1996), «Microsoft Excel». Використані статистичні модулі «Основи статистики», «Кореляційний аналіз», методи біостатистики та клінічної епідеміології.

Перевірку нормальності розподілу кількісних величин проводили за допомогою описової статистики, статистичних критеріїв Shapiro-Wilk (для малих вибірок $n<50$) і Kolmogorov-Smirnov (для $n>50$), графічних методів (гістограм, квантильних діаграм). За «нульову гіпотезу» при використанні вищезазначених критеріїв приймали положення про те, що досліджуваний розподіл не відрізняється від нормального. Якщо при перевірці гіпотези досягнутий рівень значимості був меншим, ніж критичний рівень значущості ($p<0,05$), то нульова гіпотеза про подібність розподілів відкидалася, тобто розподіл відрізнявся від нормального. Відповідно, якщо $p>0,05$, то розподіл не відрізнявся від нормального.

Оцінку типу розподілу проводили з визначенням міри центральної тенденції між середньою арифметичною, модою і медіаною, а також скошеності (симетричності) та крутизни (ексцесу). При обчисленні статистичних величин вираховували: середню арифметичну вибірки (M), середньоквадратичне відхилення (S), стандартну помилку (m), 95% довірчі інтервали для середньої арифметичної (CI).

Оцінка вірогідності відмінностей між двома середніми величинами проводилася з використанням коефіцієнту «t». Надійність (ймовірність «нульової гіпотези») при даній величині «t» числі ступенів свободи обраховувалися згідно методу Стьюдента при двобічному тесті; сила (згідно альтернативної гіпотези) визначалася за однобічним тестом. Для ствердження вірогідності різниці

враховувалася загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина ймовірності (p) – $p<0,05$. Вірогідність відмінності між відносними величинами проводилася методом кутового перетворення Фішера. Для опису кількісних ознак були представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка [25; 75%].

Порівняння середніх значень кількісних величин в незалежних групах проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. При наявності значущих відмінностей і рівність дисперсії порівняння в групах проводили з використанням t критерію Стьюдента (Independent Samples T-test) для незалежних непарних вибірок з поправкою Бонферроні (Bonferroni). При відсутності рівності дисперсії використовували критерії Wels і Bronsa, а апостеріорні порівняння в спостережуваних групах проводили з використанням критерію Hames Hovela. При порівнянні трьох незалежних груп, в яких дані не підпорядковувалися закону нормального розподілу, застосовували критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уітні, а між залежними кількісними величинами – за допомогою критерію Вілкоксона.

В якості критерію статистичної залежності між досліджуваними параметрами використовувався лінійний коефіцієнт кореляції (r), метод Пірсона.

Оцінку частот якісних ознак проводили за методом Вілсона (он-лайн калькулятор порталу Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation http: // faculty. vassar.edu/lowry/prop1.html) з визначенням відносної частоти (P), її стандартної помилки (S) і 95% довірчого інтервалу (CI) та розрахунком показників хі-квадрат (χ^2) з визначенням їх достовірності при $p<0,05$.

Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів Odds Ratio (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se) та специфічність (Sp).

Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО – ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

3.1 Міхурово-сечовідний рефлюкс як фактор ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку (ретроспективне дослідження)

З метою встановлення впливу міхурово-сечовідного рефлюксу на розвиток пієлонефриту проведено ретроспективний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей раннього віку, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні за період з 2011 по 2013 рр. та у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні за період з 2013 по 2015 рр. Оцінка медичних карт стаціонарних хворих проводилася шляхом вивчення анамнестичних даних. При оцінці анамнезу життя ми враховували такі чинники, як патологічний перебіг вагітності та пологів у матерів, вивчення факторів ризику та причин формування пієлонефриту у дітей раннього віку.

Аналіз частоти зустрічаємості пієлонефриту серед дітей раннього віку показав, що за період 2011-2015 рр. дана патологія збільшувалася з кожним роком (рис. 3.1). Так, якщо у 2011, 2012 роках кількість дітей із пієлонефритом була майже однаковою (240 (47,1%) та 249 (50,6 %) випадків відповідно), то у 2013 році – 300 (58,6 %) випадків, у 2014 році – вже 316 (63,2%) випадків, а у 2015 році – 389 (72,3%) епізодів захворювання.

Враховуючи зростання рівня захворюваності на пієлонефрит у дітей раннього віку, важливим було визначення основних факторів ризику розвитку даного захворювання.

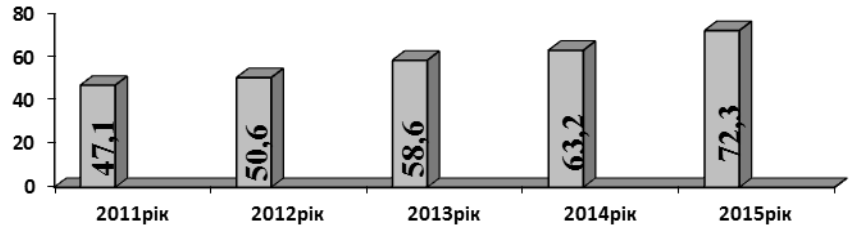


Рис.3.1 – Динаміка поширеності пієлонефриту серед госпіталізованих дітей раннього віку за період 2011-2015 рр.

Так, при вивченні причин, які обумовили розвиток пієлонефриту у дітей раннього віку встановлено, що у переважної більшості малюків мав місце комплекс несприятливого впливу ендогенних факторів.

Проведений ретроспективний аналіз показав, що у більшості (64,68±5,83%) госпіталізованих дітей пієлонефрит виникав на тлі вроджених вад розвитку сечовидільної системи. Серед них достовірно частіше спостерігали МСР у 76,32±5,27% випадків, тоді як гідронефроз (10,63±2,14%), полікістоз (8,34±1,45%) та підковоподібна нирка (5,34±1,09%) зустрічалися значно рідше, ($p \leq 0,001$).

Разом з тим, у 35,24±4,23% дітей визначався комплекс екзогенних причин, серед яких вагоме місце займали переохолодження, перенесені вірусні інфекції.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що МСР у більшості випадків є чинником ризику виникнення пієлонефриту у дітей раннього віку.

У зв'язку з цим нами було проведено вивчення поширеності міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку (рис. 3.2). Так, якщо у 2011, 2012 роках кількість дітей, які мали МСР була майже однаковою (70 (29,1±0,12%) та 74 (29,71±0,04 %) випадків відповідно), то з 2013 року відмічалось достовірне збільшення кількості випадків (92 (30,6±0,34 %), ($p \leq 0,05$), у 2014 році – вже 101 (31,9±0,17%) випадків, а у 2015 році – 126 (32,3±0,64%) епізодів виявлення цього патологічного стану, ($p \leq 0,01$).

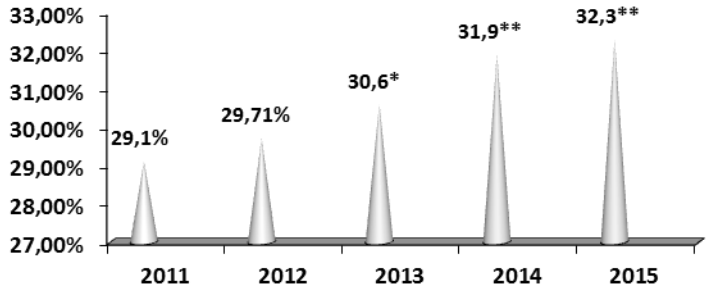


Рис. 3.2 – Динаміка поширеності міхурово-сечовідного рефлюксу серед госпіталізованих дітей раннього віку за період 2011-2015 рр.

Примітки:

1.* - вірогідні відмінності відносно показників 2011р.,2012р., ($p<0,05$).

2.**- вірогідні відмінності відносно показників 2011р.,2012р., ($p<0,01$).

Аналіз частоти зустрічаємості міхурово-сечовідного рефлюксу серед дітей раннього віку показав, що за період 2011-2015 рр. дана патологія збільшувалася з кожним роком.

3.2 Клініко – параклінічна характеристика пієлонефриту у дітей раннього віку

Клінічна діагностика пієлонефриту у дітей раннього віку є складною, так як існуючі критерії не є загальновизнаними. Тільки комплексна оцінка пієлонефриту з використанням клінічних та параклінічних методів дослідження дозволяє діагностувати захворювання. Відомо, що за умов малосимптомного перебігу пієлонефриту клінічний стан дитини може залишатися задовільним, а симптоми інтоксикації можуть мати неспецифічний характер [9].

Слід відмітити, що у 16 (16,21±3,14%) обстежених дітей зміни в сечі були випадково виявлені при проведенні профілактичного огляду.

При вивченні особливостей клінічних проявів пієлонефриту у обстежених дітей виявлено, що основними синдромами захворювання у обстежених були сечовий 100 (100%) дітей, інтоксикаційний 84 (84,03±7,17%) дітей та диспепсичний 35 (35,04±5,12%) дітей.

Однак, слід вказати на те, що інтоксикаційний синдром достовірно частіше зустрічався у групі порівняння 44 (88,56±6,72%) дітей (95% CI: 84,45 – 92,69), аніж у хворих основної групи 40 (80,2±6,23%) дітей, (95% CI: 75,98 – 84,66), (p≤0,05).

Згідно проведеного дослідження основу інтоксикаційного синдрому складали лихоманка (70,21±6,42%), блідість шкірних покривів (47,79±3,98%), зниження апетиту (60,05±5,47%) та порушення сну (64,95±6,16%).

Основним симптомом інтоксикаційного синдрому у обстежених дітей була лихоманка, яка зустрічалась у 31 (62,43±5,12%) дітей основної групи та у 39 дітей (77,94±6,27%) групи порівняння, (p≤0,05).Слід звернути увагу на те, що фебрильна лихоманка мала місце у більшості випадків серед обстежених групи порівняння 26 (51,78±5,19%) дітей, а субфебрилітет достовірно частіше реєструвався у обстежених основної групи 19 (38,06±4,34%) дітей, (p≤0,05). Інші прояви інтоксикаційного синдрому достовірно частіше визначались у дітей основної групи. Так, блідість шкірних покривів відмічалася у 34 (67,89±6,21%) малюків основної групи, (95% CI 63,45 – 70,66), p≤0,01. З'ясовано, що у дітей групи порівняння даний симптом спостерігався у кожної третьої дитини 14 (28,11±3,06%) дітей, (95% CI: 25,16 – 31,41), (p≤0,01).

Зниження апетиту та порушення сну були встановлені у достовірної більшості обстежених основної групи (33 (66,23±5,35%) дітей, (95% CI: 62,14 – 69,48)та 36 (72,74±6,82%) дітей, (95% CI: 69,78 – 75,83) відповідно), аніж у групі порівняння 27 (54,13±5,31%) дітей, (95% CI: 51,36 – 58,17) та 29 (58,02±6,06%) дітей, (95% CI: 55,62 – 61,79) відповідно, (p≤0,05), (табл. 3.1). Проте, слід відмітити, що у немалої частки обстежених основної групи 9 (18,39±2,03%) дітей, та групи порівняння 7 (14,19±1,73%) дітей нами не виявлено проявів інтоксикаційного синдрому. Саме цим дітям діагноз був виставлений лише за даними лабораторних методів дослідження.

На нашу думку, такі прояви інтоксикаційного синдрому у групі дітей із пієлонефритом на тлі міхурово - сечовідного рефлюксу свідчать про неспецифічність клінічної картини у значної частки обстежених, та можуть

вказувати на рецидивуючий перебіг пієлонефриту, однак попередні епізоди захворювання, можливо, не були діагностовані.

Таблиця 3.1 – Клінічні прояви інтоксикаційного синдрому при пієлонефриті у дітей раннього віку

Клінічні прояви	Основна група, n=50		Група порівняння, n=50	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
Лихоманка -фебрильна -субфебрильна	31 12 19	62,43±5,12* 23,94±6,56* 38,06±4,34*	39 26 13	77,94±6,27 51,78±5,19 26,22±2,85
Блідість шкірних покривів	34	67,89±6,21**	14	28,11±3,06
Зниження апетиту	33	66,23±5,35*	27	54,13±5,31
Порушення сну	36	72,74±6,82*	29	58,02±6,06
Відсутність проявів інтоксикації	9	18,39±2,03	7	14,19±1,73
Примітки: 1.*- вірогідні відмінності відносно показників групи порівняння (p<0,05). 2.** - вірогідні відмінності відносно показників групи порівняння (p<0,01).				

Окрім інтоксикаційного синдрому, нами проведений аналіз і інших клінічних симптомів у обстежених дітей. Так, прояви диспепсії у вигляді діарейного синдрому визначались у 20 (40,21±5,92%) дітей основної групи, що майже у 1,5 рази перевищувало кількість обстежених групи порівняння 14 (27,92±3,12%) дітей, (p<0,05). Іншим проявом диспептичних розладів був закреп, який мали як обстежені основної групи 4 (7,96±0,98%) дітей, так і групи порівняння 3 (6,04±0,94%) дітей, (p≥0,05).

Заслуговує уваги й те, що у більшості обстежених основної групи 31 (62,32±5,56%) дітей та у 28 (56,41±6,32%) дітей групи порівняння маніфестація захворювання була обумовлена водночас декількома синдромами, ($p<0,05$). Так, інтоксикаційний, сечовий, диспептичний та больовий синдроми визначались одночасно у 20 дітей основної групи та у 17 дітей групи порівняння. Разом із тим у 10 (20,31±3,15%) дітей основної групи та у 11 (22,21±3,46%) дітей групи порівняння відмічалось поєднання лише сечового та інтоксикаційного синдромів, ($p>0,05$). Тоді як ізольований сечовий синдром спостерігався лише у 10 (20,31±3,15%) дітей основної групи та у 15 (30,02± 4,31%) дітей групи порівняння, ($p<0,05$).

Сечовий синдром у обстежених дітей включав зміну прозорості сечі, полакіурію, протеїнурію, лейкоцитурію. Прояви сечового синдрому залежали від групи обстеження дітей та від віку малюків. Так, лейкоцитурія визначалась у 100% спостережень та не залежала від групи обстеження. У дітей віком до 1 року вагоме місце також займали зміна прозорості сечі (11 (61,1±5,76%) дітей основної групи та 8 (50,12±4,81%) дітей групи порівняння) та протеїнурія (9 (50,12±4,81%) дітей та 6 (37,5±3,17%) дітей, відповідно), ($p>0,05$).

Для дітей даної вікової категорії полакіурія не була характерною. Слід відмітити, що у дітей основної групи дані симптоми зустрічались достовірно частіше, ($p\leq0,05$).

Аналізуючи показники сечового синдрому у дітей другої вікової категорії (1-2 роки) визначено, що зміна прозорості сечі та протеїнурія були більш вираженими та достовірно частіше зустрічалась у дітей основної групи (15 (75,45±7,01%) та 13 (64,92±5,94%) дітей відповідно), ніж у обстежених групи порівняння (6 (40,23±3,79 %) дітей та 3 (20,09±2,13%) дітей, відповідно), $p<0,05$. Відсоткова частка обстежених основної групи даної вікової категорії, які мали полакіурію 5 (25±4,18%) дітей була достовірно меншою, аніж серед обстежених групи порівняння 6 (40,23±3,79%) дітей, $p< 0,05$, (табл. 3.2).

Крім того у дітей основної групи, віком 2-3 роки, протеїнурію 9 (74,67±6,45%) дітей та зміну прозорості сечі 3 (25,33±2,17%) дітей мали достовірно більша

кількість обстежених, ніж у групі порівняння (8 (42,10±4,17%) дітей та 0% дітей, відповідно) p<0,05. Натомість полакіурія зустрічалась майже з однаковою частотою серед 6 (50,09±4,87%) дітей основної групи та 10 (52,60±5,23%) дітей групи порівняння, p>0,05.

Слід відмітити, що у переважної більшості обстежених дітей ми реєстрували поєднання декількох симптомів інтоксикаційного та сечового синдромів. Так, наявність блідості шкірних покривів, порушення сну, гіпертермії та зміни прозорості сечі відмічалось у 20 (40±4,36%) дітей основної групи та у 14 (28±3,72%) респондентів групи порівняння(p>0,05). Натомість комбінація іншого симптомокомплексу (зниження апетиту, полакіурія та гіпертермія) визначались у 9 (18±2,56%) обстежених основної групи та у 7 (14±2,04%) дітей групи порівняння. Також у 8 (16±2,15%) дітей основної групи ми спостерігали поєднання порушення сну та відсутності апетиту. А у 5 (10±1,62%) дітей групи порівняння мали місце гіпертермія та порушення сну, (p>0,05).

У подальшому нами було проаналізовано характер лейкоцитурії у обстежених дітей раннього віку, (табл. 3.3). У ході дослідження ми встановили, що у кожному випадку захворювання серед дітей обох груп реєстрували нейтрофільний характер лейкоцитурії.

Однак, частка дітей основної групи, у яких відмічалась масивна лейкоцитурія 34 (67,88±6,74%) дітей у 2,13 рази переважала над кількістю обстежених із незначною лейкоцитурією 16 (32,12±3,47%) дітей, та була достовірно більшою ніж відсоткова частка обстежених групи порівняння 29 (58,08±6,14%) дітей, (p<0,05). Слід відмітити, що кількість дітей із незначною лейкоцитурією (до 100 в п.з.) була достовірно меншою у основної групи 16 (32,12±3,47%) дітей у порівнянні із кількістю обстежених групи порівняння 21 (41,92±4,05) дітей, (p≤0,05).

Таблиця 3.2 – Аналіз сечового синдрому у обстежених дітей

Клінічні ознаки	Основна група, n=50						Група порівняння, n=50					
	1міс.-1р. n=18		1-2р. n=20		2-3р. n=12		1міс.-1р. n=16		1-2р. n=15		2-3р. n=19	
	Абс	P±m, %	Абс	P±m, %	Абс	P±m, %	Абс	P±m, %	Абс	P±m, %	Абс	P±m, %
Зміна прозо-рості сечі	11	61,1±5,76*	15	75,45±7,01**	3	25,33± 2,17***	8	50,12±4,81	6	40,23±3,79	-	-
Полакіурія	-	-	5	25±4,18**	6	50,09± 4,87•	-	-	6	40,23±3,79 ∧	10	52,6±5,23
Протеїнурія	9	50,12±4,81*	13	64,92±5,94**	9	74,67± 6,45***	6	37,5± 3,17	3	20,09±2,13*	8	42,1±4.17*
Лейкоцитурія	18	100	20	100	12	100	16	100	15	100	19	100

Примітки:

1. * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей групи порівняння, віком 1міс. – 1 рік, $p<0,05$;

2. **- вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей групи порівняння, віком 1-2 роки, $p<0,05$;

3. *** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей групи порівняння, віком 2-3 роки, $p<0,05$;

4. • - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей групи порівняння, віком 2-3 роки, $p>0,05$.

Таблиця 3.3 – Характеристика лейкоцитурії у обстежених дітей

Ознаки	Основна група, n=50		Група порівняння, n=50	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
Лейкоцитурія до 100 в п.з	16	32,12±3,47*	21	41,92±4,05
Неможливо підрахувати	34	67,88±6,74*•	29	58,08±6,14
Примітки: 1. *- вірогідні відмінності показників по відношенню до групи порівняння, (p<0,05), 2. • - вірогідні відмінності показників в межах основної групи, (p<0,05).				

За даними літератури ступінь активності запального процесу в нирках впливає на загальний стан дитини та на вираженість клінічних проявів захворювання. Саме тому доцільним є визначення ступеня активності пієлонефриту у дітей раннього віку [9].

Згідно наказу МОЗ України № 627, показниками, за якими проводять оцінку ступеня тяжкості пієлонефриту є гіпертермія, лейкоцитоз, показник ШОЕ, рівень СРБ та наявність симптомів інтоксикації.

При параклінічному обстеженні дітей, включених у дослідження, виявлено, що серед дітей основної групи достовірно частіше зустрічався ІІІ ступінь активності (20 дітей - 40,32±4,15%) у порівнянні із І та ІІ ступенями активності запального процесу (14 (28,2±2,97%) дітей, та ІІ 16 (32,13±4,21%) дітей відповідно), p<0,05 (табл. 3.4).

Разом із тим у групі порівняння достовірно частіше реєструвався І та ІІ аніж ІІІ ступінь активності (20 (40,32±4,15%) дітей; 21 (42,21±4,23%) дітей та 9 (18,02±2,13%) дітей) відповідно), p<0,01.

У подальшому нами проведений аналіз частоти виявлення того чи іншого показника ступеня активності пієлонефриту у обстежених дітей. Так, порівняльний аналіз виявив, що при І ступені активності температура тіла була нормальною, чи субфебрильною у 19 (38±3,12%) дітей основної групи, що було

достовірно вищим від кількості випадків групи порівняння - 11 (22,03±2,32%) дітей p<0,05.

Таблиця 3.4 – Аналіз ступеня активності пієлонефриту у обстежених дітей

Ступінь активності запального процесу		Основна група n=50		Група порівняння n=50	
		Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
I ст.	1	14	28,2±2,97	20	40,32±4,15
II ст.	2	16	32,13±4,21	21	42,21±4,23
III ст.	3	20	40,32±4,15	9	18,02±2,13
P_{1-2}		>0,05		>0,05	
P_{1-3}		<0,05		<0,05	
P_{2-3}		>0,05		<0,05	

Натомість інші критерії ступеня активності запального процесу (симптоми інтоксикації 28 (45,78±4,92%) дітей, лейкоцитоз 10^9 /л – 19 (38,17±3,56%) дітей, ШОЕ, мм/год – 20 (40,1±3,94%) дітей, С-реактивний білок – 27 (53,96±5,79%) дітей) визначались у достовірно більшої кількості хворих групи порівняння, p≤0,05, (табл. 3.5).

Слід зазначити, що при II ступені активності температура тіла до 38,5^o С достовірно рідше визначалась у обстежених основної групи – 19 (38,15±3,56%) дітей у порівнянні із 28 (56,13±6,23%) дітьми групи порівняння, p≤0,05. Разом з тим серед обстежених основної групи лейкоцитоз у 15 (29,89±3,03%) дітей та підвищення ШОЕ у 17 (34,11±4,18%) дітей визначались достовірно рідше, ніж серед малюків групи порівняння (лейкоцитоз 22 (44,02±5,13%) дітей, підвищення ШОЕ (21 (42,11±4,93%) дітей), p≤0,05.

Таблиця 3.5 – Аналіз показників активності запального процесу при пієлонефриті у обстежених дітей

Ознака / Ступінь активності	I ступінь				II ступінь				III ступінь			
	Основна Група		Група порівняння		Основна Група		Група порівняння		Основна Группа		Група порівняння	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс	P±m, %	Абс	P±m, %
Температура тіла	19	38±3,12*	11	22,03±2,32	19	38,15±3,56**	28	56,13±6,23	12	24,47±2,12	11	22,01±2,24
Симптоми інтоксикації	9	18±1,06*	28	45,78±4,92	17	34,21±3,24	19	37,98±4,76	24	48,21±4,67•	8	16,13±0,92
Лейкоцитоз, 10^9 /л	15	29,93±3,12*	19	38,17±3,56	15	29,89±3,03**	22	44,02±5,13	20	40,10±4,12•	9	18,26±1,67
ШОЕ, мм/год	15	29,93±3,12*	20	40,10±3,94	17	34,11±4,18	21	42,11±4,93	18	36,14±4,02•	9	18,26±1,67
СРБ, мг/л	14	28,02±2,94*	27	53,96±5,79	18	36,05±4,08	17	34,52±4,23	18	36,14±4,02•	6	12,07±1,03

Примітки:

1. *- достовірна різниця між показниками обстежених із I ступенем активності по відношенню до дітей групи порівняння, p≤0,05;
2. **- достовірна різниця між показниками обстежених дітей із II ступенем активності по відношенню до дітей групи порівняння, p≤0,05;
3. • - достовірна різниця між показниками обстежених дітей із III ступенем активності по відношенню до дітей групи порівняння, p≤0,05.

Симптоми інтоксикації (основна група - 17 (34,21±3,24%) дітей, група порівняння – 19 (37,98±4,76%) дітей) та рівень СРБ (основна група – 18 (36,05±4,08%) дітей, група порівняння 17 (34,52±4,23%) дітей) визначались у практично однакової кількості респондентів обох груп, p>0,05.

Проведений аналіз показав, що наявність вказаних показників активності при пієлонефриті збільшують вірогідність виникнення II ступеню активності запального процесу у 2,07 рази у хворих групи порівняння, ніж у дітей основної групи (OR= 2,07, S=0,4, 95% CI: 1,53– 4,61).

Разом з тим, при III ст. активності симптоми інтоксикації (24 (48,21±4,67%) дітей), лейкоцитоз (20 (40,1±4,12%) дітей), підвищення ШОЕ (18 (36,14±4,02%) дітей) та підвищення СРБ (18 (36,14±4,02%) дітей) визначались достовірно частіше серед респондентів основної групи, ніж у обстежених групи порівняння (симптоми інтоксикації у 8 (16,13±0,92%) дітей, лейкоцитоз у 9 (18,26±1,67%) дітей, підвищення ШОЕ – 9 (18,26±1,67 %) дітей та підвищення СРБ у 6 (12,07±1,03%) дітей, p≤0,05.

У подальшому нами проведена оцінка лабораторних показників активності запального процесу залежно від статі обстежених дітей (рис. 3.3).

Порівняльний аналіз лабораторних показників активності запального процесу у дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит, залежно від статі виявив достовірне підвищення кількості лейкоцитів в крові у дівчаток обох груп (16,84±4,74x10^9/л) та (14,81±2,68x10^9/л) відповідно у дівчаток основної групи та групи порівняння) аніж у хлопчиків даних груп (12,4±1,81x10^9/лта 9,42±1,27x10^9/л відповідно), p<0,05.

Як видно із рис. 3.3, у дівчаток основної групи лейкоцитоз був вищим у порівнянні із представницями жіночої статі групи порівняння, p>0,05. Разом з тим, найвищі показники ШОЕ були також у дівчаток основної групи (21,88±1,64мм/год) та групи порівняння (19,53±1,68 мм/год) по відношенню до показників у хлопчиків (16,54±2,03 мм/год та 14,11±0,65 мм/год відповідно), p<0,05.

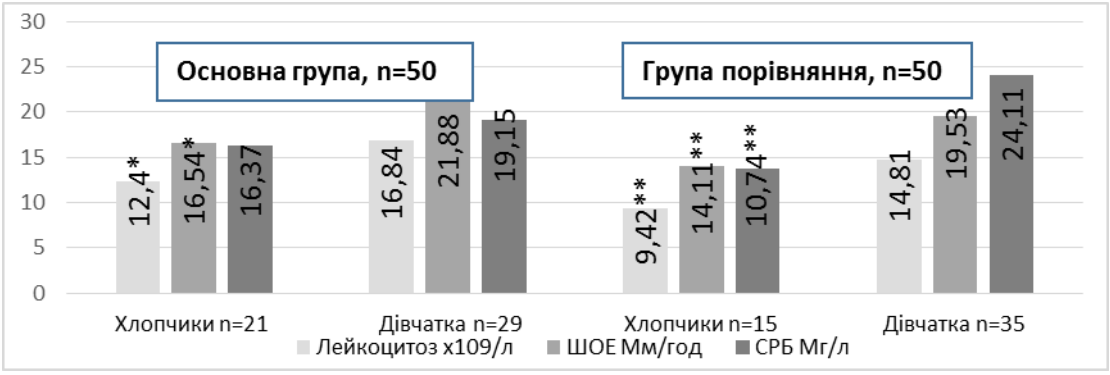


Рис. 3.3 – Аналіз лабораторних показників активності запального процесу у дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит, залежно від статі

Примітки:

1. *- вірогідні відмінності показників по відношенню до дівчаток основної групи (p≤0,05);

2. ** - вірогідні відмінності показників по відношенню до дівчаток групи порівняння (p≤0,05).

Також виявлено, що у представниць жіночої статі основної групи рівень СРБ був 19,15±1,92 мг/л, що було достовірно нижчим від середніх показників дівчаток групи порівняння (24,11±1,64 мг/л), (p≤0,05). Разом з тим, хлопчики основної групи мали достовірно вищі показники СРБ (14,37±1,63 мг/л), аніж представники групи порівняння (10,74±0,89 мг/л), p≤0,05. Слід відмітити, що рівні СРБ дівчаток були достовірно вищими ніж показники у хлопчиків, p≤0,05.

На нашу думку, вище наведені дані вказують на те, що пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу має більш важчий перебіг за рахунок частого розвитку III ступеня активності запального процесу. Натомість первинний пієлонефрит у більшості випадків перебігає із I та II ступенями активності та, відповідно, має менш виражені клінічні прояви.

Разом з тим нами було проведено визначення специфічності загальноприйнятих лабораторних показників активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку. Так нами було відмічено, що лейкоцитоз мав невисоку специфічність як при вторинному (Sp=0,4; LR+1,05+PV=51%, -PV=49%) так і при первинному (Sp=0,56; LR+1,12, +PV=40%, -PV=44%, індекс Каппа = -

0,02) генезі захворювання. Специфічність визначення ШОЕ була також невисокою у дітей основної групи (Sp=0,58; LR+1,32, +PV=44%, -PV=46%, індекс Каппа =-0,08) та групи порівняння (Sp=0,6; LR+1,52, +PV=55%, -PV=53%, індекс Каппа =0,08). СРБ мав специфічність у дітей основної групи (Sp=0,66; LR+1,72, +PV=51%, -PV=50%, індекс Каппа =0,02) та у дітей групи порівняння (Sp=0,64; LR+1,52, +PV=25%, -PV=42%, індекс Каппа = -0,024), p>0,05.

Згідно даних літератури, одним із найбільш точних та чутливих методів виявлення етіологічного збудника запального процесу в нирках є бактеріологічне дослідження сечі. Саме тому у ході дослідження нами було проведено посів сечі хворих на пієлонефрит дітей для подальшого його дослідження. Так встановлено, що у більшості обстежених основні групи 32 (64,21±7,13%) дітей та групи порівняння 38 (76,12±8,56%) дітей при вивченні бактеріологічного дослідження сечі не визначався збудник запального процесу в нирках. Однак у 8 (16,09±3,26%) дітей основні групи та у 5 (10,13±2,71%) респондентів групи порівняння при дослідження сечі було висіяно E. Coli. Enterococcuss pp. був присутній у сечі 2 (4,06±0,92%) дітей основної групи та у 3 (6,31±1,62%) дітей групи порівняння. Незначною, однак рівнозначною в обох групах, була кількість малюків у яких висівався P.mirabilis (по 2 (4,06±0,92%) дітей). Також у 2 (4,06±0,92%) дітей групи порівняння нами було встановлено виділення Streptococcus spp.

Зважаючи на вище описані дані слід вказати, що у більшості випадків не вдається визначити збудника пієлонефритичного процесу, що може впливати на тривалість лікування пієлонефриту у дітейраннього віку.

Слід зазначити, що усім дітям із пієлонефритом протягом терміну перебування у стаціонарі було проведено УЗД ОЧП, зокрема нирок. Мікційна цистографія проводилась усім хлопчикам при першому епізоді захворювання та дівчаткам, які хворіли пієлонефритом повторно, після нормалізації аналізів сечі, екскреторна урографія – за показами.

У подальшому дослідженні нами проведений порівняльний аналіз ультразвукового дослідження нирок, який виявив високу частоту патологічних ознак у обстежених дітей (табл. 3.6). Виявлено, що у обстежених основної групи

зменшення розмірів нирок відносно до вікової норми реєструвалось у 3 рази частіше (12 (24±3,87%) дітей), ніж серед хворих групи порівняння (4 (8±2,06%) дітей). Пієлоектазія також встановлювалась в 4,3 рази частіше у дітей із вторинним генезом захворювання, p≤0,01.

Таблиця 3.6 – Характеристика результатів ультразвукового дослідження нирок у обстежених дітей

Результати УЗ дослідження	Основна група n=50		Група порівняння n=50	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
Гідронефротична трансформація нирок	6	12±1,46*	-	-
Зменшення нирок	12	24±3,87**	4	8±2,06
Пієлоектазія	13	26±3,98**	3	6±1,05
Подвоєння нирок	3	6±1,05*	-	-
Підковоподібна нирка	1	2±0,65	-	-
Відсутні зміни на УЗД	5	10±1,56*	15	30±4,17

Примітки:

1. *- достовірна різниця по відношенню до показників групи порівняння, p≤0,05;
2. **- достовірна різниця по відношенню до показників групи порівняння, p≤0,01.

Із меншою частотою серед дітей основної групи визначалась гідронефротична трансформація нирок (6 (12±1,46%) дітей), подвоєння нирок та підковоподібна нирка (3 (6±1,05%) дітей та 1 (2±0,65%) дитина, відповідно).

При клінічному обстеженні у 5 (10±1,56%) дітей основної групи та у 15 (30±4,17%) дітей групи порівняння не було виявлено змін при проведенні УЗД нирок.

При проведенні мікційної цистографії у всіх дітей основної групи було виявлено міхурово – сечовідний рефлюкс. Із них міхурово-сечовідний рефлюкс І

ступеня визначався у 25 (50±5,83%) дітей, у 17 (34±4,12%) була II ступінь рефлюксу та у 8 (16±2,14%) дітей визначався III ступінь МСР.

Екскреторну урографію (ЕУ) було проведено всім дітям із ВПН. Із них асиметрія та спазм чашечко-мискової системи відмічались у 17 (34±4,32%) дітей, подвоєння обох нирок встановлено у 3 (6±1,05%) із цих дітей. Також проведення ЕУ підтвердило неповне подвоєння нирки у 3 (6±1,05%) дітей.

Цікавим є той факт, що у 16 (32±3,98%) дітей основної групи відмічалось зменшення розмірів ниркової тіні.

Також, згідно отриманих результатів інструментальних методів обстеження усім малюкам з метою визначення анатомо-функціонального стану паренхіми нирок було проведено визначення ренально – кортикального індексу (РКІ) (табл. 3.7). За даними R.Z. Akhmetshin (2010р.) ренально-кортикальний індекс в нормі дорівнює 0,07-0,17. Усі патологічні процеси, які перебігають зі зміною розмірів чашок, мисок та атрофією паренхіми, склерозуванням ниркової тканини призводять до зміни показника РКІ в сторону його збільшення. При цьому відмічається дуже висока чутливість методу (92%), адже значення індексу змінюється раніше, ніж кожна із складових його параметрів виходить за межі норми [17].

Нами встановлено, що у достовірної більшості хворих основної групи - 38 (76±7,08%) дітей відмічалось збільшення ренально-кортикального індексу (РКІ) у порівнянні із кількістю обстежених групи порівняння 7 (14±2,53%) дітей, $p \leq 0,01$.

Таблиця 3.7 – Показники ренально-кортикального індексу у обстежених дітей

Показник РКІ	Основна група, n=50	Група порівняння, n=50
	P±m, %	P±m, %
0,07-0,17, n=55	24±3,37*	86±7,85
0,17 та вище, n=45	76±7,08*	14±2,53
Примітка. * - достовірна різниця по відношенню до показників групи порівняння, $p \leq 0,01$.		

Так, із обстежених основної групи у 23 (46,12±6,72%) дітей РКІ становив 0,21, у 9 (18,31±3,47%) дітей – 0,24 та у 6 (12,05±2,93%) даний показник був 0,28, $p \leq 0,01$.

Слід зазначити, що 12 (24±3,37%) дітей основної групи мали нормальні показники РКІ.

У достовірної більшості обстежених групи порівняння у 43 (86±7,85%) дітей показник РКІ був у межах нормативних значень та, відповідно, у 28 (56,15±6,13%) дітей дорівнював 0,1, а у 15 (30,09±4,36%) дітей – 0,15. Заслуговує уваги той факт, що у 7 (14,24±2,52%) респондентів групи порівняння відмічалось підвищення РКІ до 0,18, $p \leq 0,01$.

Отриманий нами показник РКІ у дітей основної групи мав високу чутливість (Se=0,95; LR+1,58) та меншу специфічність (Sp=0,6; LR+1,58). Натоміть у групі порівняння чутливість (Se=0,85; LR+2,5) та специфічність (Sp=0,55; LR+2,5) були меншими, однак не мали достовірної різниці по відношенню до показників дітей, які хворіли пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

Отже, підвищення показника РКІ у більшості дітей основної групи вказують на зменшення товщини паренхіми нирок та можуть свідчити про зниження функціональної здатності нирок вже у ранньому віці.

Окрім того, у ході дослідження було встановлено, що у 16 (32,12±4,69%) дітей основної групи рецидив захворювання був повторним за останні 3 місяці. Серед обстежених групи порівняння таких дітей було достовірно менше (7 - 14,02±3,32%) $p<0,05$. Під час вивчення анамнезу захворювання нами також було встановлено, що 13 дітей основної групи (26,17±3,52%) не отримували профілактичну терапію після виписки зі стаціонару, де лікувались з приводу попереднього епізоду пієлонефриту, та ще 8 (16,23±3,26%) дітей отримали профілактичну терапію не в повному обсязі та самостійно її відмінили через 1 тиждень після отриманого стаціонарного лікування. Серед дітей групи порівняння було 7 (14,02±3,32%) дітей, у яких реєструвався повторний епізод пієлонефриту за останні 3 міс. Із них 4 (8,11±1,42%) не отримували профілактичну терапію після попередньо перенесеного захворювання.

У ході дослідження нами встановлено, що середня тривалість перебування у стаціонарі дітей основної групи була 14,41±1,74 доби, що було достовірно довше ніж терміни госпіталізації дітей групи порівняння (9,81±0,83 доби), $p<0,05$. За час лікування усі діти отримували ступінчасту антибіотикотерапію (цефалоспорини II (цефуроксим, цефаклор) та III (цефотаксим, цефтриаксон, цефобоцид) покоління внутрішньовенно з подальшим переходом на пероральний прийом антибактерійних засобів (цедекс, цефодокс, цефікс) у вікових дозах). Слід відмітити, що 18 (35,93±5,72%) дітей основної групи отримували комбіновану антибіотикотерапію із використанням цефалоспоринів та аміноглікозидів (амікацин). Встановлено, що 35 (70,4±8,34%) дітей основної групи та 27 (54,62±4,29%) дітей групи порівняння потребували дезінтоксикаційної терапії. Також у 43 (86,52±10,41%) дітей основної групи та у 45 (90,08±11,83%) обстежених групи порівняння під час лікування використовувались антипіретичні препарати (парацетамол, нурофен). Після закінчення антибіотикотерапії усім дітям призначалась профілактична терапія (фурамаг) тривало (3-6 міс. під контролем ЗАС в динаміці). Після санації сечі діти основної групи отримували курс антирефлюксної терапії із використанням фізіотерапевтичних методів лікування. 25 дітям основної групи (50,42±13,69%) після лікування пієлонефриту була проведена хірургічна корекція МСР.

Таким чином, отримані нами дані показали, що МСР є одним із факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку (76,32±10,27% [95% ДІ, 66,05-8,59]).

Аналіз клінічної картини ПН показав, що основними симптомами у дітей раннього віку були сечовий та інтоксикаційний синдроми. Зокрема інтоксикаційний, сечовий, диспептичний та больовий синдроми визначались одночасно у 20 дітей основної групи та у 17 дітей групи порівняння. Разом із тим у 10 (20,31±3,15%) дітей основної групи та у 11 (22,21±3,46%) дітей групи порівняння відмічалось поєднання лише сечового та інтоксикаційного синдромів, ($p>0,05$). Тоді як ізольований сечовий синдром спостерігався лише у 10

(20,31±3,15%) дітей основної групи та у 15 (30,02± 4,31%) дітей групи порівняння, ($p<0,05$).

Виявлено, що у дітей із МСР достовірно частіше розвивається III ступінь активності (40,32±4,15%) у порівнянні із I (28,2±2,97%), та II (32,13±4,21%) ступенями активності запального процесу, (OR=4,8, S=0,4, 95% CI: 1.89–12.37), $p<0,05$, що свідчить про більш важчий перебіг, тоді як при первинному пієлонефриті частіше визначається I (OR= 5,7, S=0,46, 95% CI: 2,32 – 14,43) та II (OR= 2,07, S=0,4, 95% CI: 1,63– 4,61) ступінь активності.

Встановлено, що у більшості обстежених основної групи 32 (64,21±7,13%) дітей та групи порівняння 38 (76,12±8,56%) дітей при проведенні бактеріологічного дослідження сечі не вдається визначити збудник захворювання, що утруднює діагностику та подальший вибір антибактерійного препарату.

Підвищення ренально-кортикального індексу до показника 0,21 у значної частини 23 (46,12±6,72%) дітей основної групи може вказувати на зменшення товщини паренхіми нирок, в звязку із зворотнім закидом сечі в миски нирок, підвищеним тиском в них, а також активністю запального процесу.

Проведений аналіз клініко-лабораторної характеристики у обстежених дітей показав, що загальноприйняті показники активності запального процесу мають невисоку специфічність як при вторинному, так і при первинному пієлонефриті, що потребує пошуку сучасних діагностичних методів дослідження активності запального процесу.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Одарчук І. В. «Особливості клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних показників пієлонефриту у дітей раннього віку» / І. В. Одарчук// Вісник Вінницького національного медичного університету – №1 (Т. 19). – 2015. С. 122-125.

2. Одарчук І. В. - Фактори ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей раннього віку // І. В. Одарчук/ Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвячена 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні

теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», м. Одеса, 2012 р. с. 248-249.

3. Одарчук І. В. - Клінічні та діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку- //Одарчук І. В./ Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, м. Вінниця, 2013 р. с. 77.

4. І. В. Одарчук - Клініко-діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку // І. В. Одарчук/ Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, м. Вінниця, 2012 р. с. 82-83.

5. Одарчук І. В. – Особливості клініки та діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку // І.В. Одарчук/ Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медицина в умовах трансформаційних процесів» м. Львів, 20-21 квітня, 2012р., с. 44-45.

6. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу гострого пієлонефриту в дітей раннього віку. Вісник наукових досліджень. 2012. Т. 68. №. 3. С. 120-121. Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Тернопіль, 20-21.09.2012 р.).

РОЗДІЛ 4

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІЄЛОНЕФРИТУ НА ТЛІ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Враховуючи відсутність специфічної клінічної симптоматики пієлонефриту у дітей раннього віку, значення у діагностиці захворювання мають набір та поєднання лабораторних, інструментальних методів дослідження. Однак, рівні стандартних маркерів запалення при захворюванні досить часто відсутні або сумнівні [53]. Тому, вимогою сучасності є пошук маркерів, які спроможні підтвердити бактеріальне запалення. До таких сучасних лабораторних методів дослідження, відноситься прокальцитонін. Проте, його показники при пієлонефриті у дітей раннього віку залишаються недостатньо вивченими. Разом з тим в останні роки з'явились дані про роль моноцитарного хемоаттрактантного протеїну, як маркера активності запального процесу в організмі людини. Однак, рівні даного хемокіну та його значення при запальних захворюваннях нирок, зокрема пієлонефриті, у дітей раннього віку є маловивченими [202].

Не дивлячись на те, що значна кількість робіт присвячена вивченню патогенезу тубулоінтерстиційного фіброзу, однак потребують уточнення питання пов'язані з механізмами ініціації нефросклерозу у дітей з МСР, а також вплив факторів росту у розвитку враження нирок. Відсутні дані щодо особливостей впливу показників активності запального процесу на розвиток нефросклерозу.

З огляду на вище викладене, наступна частина роботи була присвячена оцінці та пошуку взаємозв'язку між показниками активності запального процесу та маркерами фіброзоутворення у дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит.

4.1 Діагностичне значення прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 при пієлонефриті у дітей раннього віку

Нами було визначено рівні прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 сироватки крові у обстежених дітей.

Отримані результати свідчать, що рівень прокальцитоніну у дітей основної групи (4,21 [95% ДІ 0,93; 4,91] нг/мл) був достовірно вищим порівняно із показниками обстежених групи порівняння (1,63 [95% ДІ 1,32; 1,91] нг/мл) та групи контролю (0,12 [95% ДІ, 0,05; 0,19] нг/мл), ($p<0,001$). Слід відмітити, що рівень ПКТ у хворих із ВПН у 2,5 рази перевищував показник дітей із ППН та у 35 разів вищим, ніж у здорових обстежених, ($p<0,001$), (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Показники прокальцитоніну у обстежених дітей

Показ-ник	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=50)	Контрольна группа (n=50)
ПКТ нг/мл	4,21* # [95% ДІ 0,93; 4,91]	1,63 # [95% ДІ 1,32; 1,91]	0,12 [95% ДІ 0,05; 0,19]

Примітки:

1. ДІ - 95% довірчі інтервали;
2. * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей групи порівняння, $p<0,001$;
3. # - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей контрольної групи, $p< 0,001$.

Крім того, звертала на себе увагу достовірна різниця між показниками рівня ПКТ у дітей основної групи залежно від ступеня активності запального процесу. З'ясовано, що в міру зростання ступеня активності пієлонефриту вміст ПКТ сироватки крові достовірно підвищувався незалежно від групи обстеження дітей (табл. 4.2).

Так, у дітей основної групи із пієлонефритом I ступеня активності рівень ПКТ становив 0,96 [95% ДІ 0,62;1,3] нг/мл, при 2 ст. активності він був 3,16 [95% ДІ 2,18;4,14] нг/мл. Тоді як у дітей із 3 ст. активності даний показник був достовірно вищим, та склав 4,26 [95% ДІ 3,14; 5,38] нг/мл, ($p<0,01$).

Серед обстежених групи порівняння також найвищий показник рівню ПКТ був при III ступені активності (3,89 [95% ДІ 2,83; 4,94] нг/мл), ($p<0,05$).

Разом з тим, необхідно зазначити, що незалежно від ступеня активності рівень ПКТ у дітей основної групи був достовірно вищим у порівнянні з таким у дітей групи порівняння, ($p<0,05$).

Таблиця 4.2 – Показники рівня прокальцитоніну у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Група обстежених	Основна група (n=50)			Група порівняння (n=50)		
Ступінь активності	I (n=14)	II (n=16)	III (n=20)	I (n=20)	II (n=21)	III (n=9)
Рівень ПКТ (нг/мл)	0,96 [95% ДІ 0,62;1,3] *	3,16 [95% ДІ 2,18;4,14] *	4,26 [95% ДІ 3,14;5,38] *	0,34 [95% ДІ 0,17;0,51]	2,45 [95% ДІ 1,58; 3,32]	3,89 [95% ДІ 2,83; 4,94]

Примітки:

1. ДІ - 95% довірчі інтервали;
2. *- вірогідні відмінності у порівнянні із показниками дітей групи порівняння ($p<0,05$).

У ході дослідження встановлено, що ПКТ, як показник активності запального процесу, у дітей раннього віку із пієлонефритом на тлі МСР мав високу чутливість (Se) 74% та вдвічі нижчу специфічність (Sp) 48%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,87 та негативного (-PV) 0,55

результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 1,42 та негативного (LR-) 0,54 результатів.

При ППН рівень ПКТ також мав високу чутливість (84%) та невисоку специфічність (40%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,88 та негативного (-PV) 0,58 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 1,4 та негативного (LR-) 0,4 результатів.

У подальшому дослідженні був проведений аналіз діагностичної значимості ПКТ у дітей основної групи в залежності від ступеня активності запального процесу (табл. 4.3).

Як свідчать дані табл.4.3, у дітей із пієлонефритом, показники чутливості та специфічності залежали від ступеня активності запального процесу, незалежно від групи обстеження. Так, у дітей основної групи із III ступенем активності запального процесу ПКТ мав найвищу чутливість (79%) та невисоку специфічність (53%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,86 та негативного (-PV) 0,26 результатів, діагностичну точність 0,84 та показник каппа Коена (К) 0,61. При II ст. активності у даній групі обстежених ми реєстрували чутливість 74% та специфічність 56%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,93 та негативного (-PV) 0,75 результатів, діагностична точність 0,9 та показник каппа Коена (К) 0,68 вказують на хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного прогормону при III та II ст. активності запального процесу. Натомість при I ст. активності у даній групі обстежених нами встановлена найнижча чутливість (69%) та невисока специфічність (45%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,85 та негативного (-PV) 0,66 результатів, діагностичну точність 0,68 та показник каппа Коена (К) 0,44, що вказує на помірну узгодженість між показниками ПКТ.

У групі порівняння при III ст. активності запального процесу визначались високі показники чутливості (86%) та вдвічі меншою була специфічність (45%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,85 та негативного (-PV) 0,50 результатів, діагностична точність 0,77 та показник каппа Коена (К) 0,35, що свідчить про задовільну узгодженість між показниками ПКТ. Разом з тим при II

(чутливість (82%), специфічність (41%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,86 та негативного (-PV) 0,60 результатів, діагностична точність 0,8 та показник каппа Коена (К) 0,46) та при I ступенях активності (чутливість (73%), специфічність (34%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,94 та негативного (-PV) 0,66 результатів, діагностична точність 0,9 та показник каппа Коена (К) 0,61) свідчать про хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного прогормону.

У подальшому дослідженні проведено порівняльний аналіз рівня ПКТ в сироватці крові дітей основної групи залежно від статі. Так встановлено, що рівень ПКТ не має гендерної залежності.

Також нами проведений аналіз показників рівня ПКТ у обстежених дітей залежно від того, на яку добу від початку захворювання було здійснено забір матеріалу для дослідження (табл. 4.4). Встановлено, що у більшості дітей основної групи у яких забір матеріалу було здійснено у 1-у добу захворювання, середній рівень ПКТ був вдвічі вищим (4,24±2,08) [95% CI, 2,82;4,63 нг/мл], аніж показник дітей, обстеження яких здійснювалось на 2-у добу та пізніше (2,11±0,96) [95% CI, 1,85; 3,13 нг/мл], ($p<0,05$).

При обстеженні хворих групи порівняння спостерігалась аналогічна тенденція. Зокрема, при здійсненні дослідження у 1-шу добу визначались достовірно вищі показники ПКТ (2,43±1,24) [95% CI, 1,65;4,13 нг/мл] у порівнянні із його рівнем, який реєструвався пізніше другої доби перебування у стаціонарі (1,58±0,83) [95% CI, 0,72 до 1,76 нг/мл], ($p<0,05$). Така тенденція до зниження рівня ПКТ на другу добу характеризує ефективність проведення антибіотикотерапії, та дозволяє розцінювати даний показник, як маркер активності запального процесу.

Таблиця 4.3 – Діагностична значимість показника ПКТ у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Ступінь активності запального процесу	Основна група(n=50)							Група порівняння(n=50)						
	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	p
I	69	45	0,87	0,66	0,68	0,44	0,3	73	34	0,94	0,66	0,9	0,61	0,05
II	74	48	0,93	0,75	0,9	0,68	0,018	82	41	0,86	0,60	0,8	0,46	0,005
III	79	53	0,86	0,26	0,84	0,61	0,031	86	45	0,85	0,50	0,77	0,35	0,041

Примітки:

1. Se- чутливість;
2. Sp-специфічність;
3. +PV- прогностичне значення позитивного результату;
4. -PV - прогностичне значення негативного результату;
5. ДТ – діагностична точність;
6. К - критерій Каппа Коена.

Таблиця 4.4 – Показники рівня прокальцитоніну у обстежених дітей залежно від терміну забору матеріалу для дослідження

	Основна група		Група порівняння	
	1-ша доба n=29	2 та більше доби n=21	1-ша доба n=36	2 та більше доби n=14
Рівень ПКТ, нг/мл	4,24±2,08*^	2,11±0,96 ^	2,43±1,24*	1,58±0,83

Примітки:

1. *- вірогідні відмінності показників у межах груп обстеження (p<0,05);
2. ^ - вірогідна різниця відносно показників групи порівняння, (p<0,05).

Вивчивши динаміку змін рівня ПКТ, нами проаналізована система кореляційних зв'язків між основними клінічними симптомами пієлонефриту, показниками загальноприйнятих показників запального процесу та рівня ПКТ (рис. 4.1).

Як видно з рисунку 4.1, у хворих мав місце прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ПКТ і СРБ (rxy=0,67, p<0,01), лейкоцитозом (rxy=0,66, p<0,01) та ШОЕ (rxy=0,62, p<0,01), зв'язок середньої сили з гіпертермією (rxy=0,46, p<0,05) та зворотній слабий зв'язок з наявністю симптомів інтоксикації (rxy=-0,32, p<0,05). Слід відмітити, що кореляційні звязки СРБ із іншими показниками активності запального процесу були достовірно слабшими від таких у ПКТ (p<0,05). Так, СРБ мав зв'язок середньої сили з лейкоцитозом (rxy=0,38, p<0,05) , ШОЕ (rxy=0,31, p<0,05), гіпертермією (rxy=0,33, p<0,05) та зворотній зв’язок низької сили з симптомами інтоксикації (rxy= - 0,34, p<0,05).

Отже, нами виявлений позитивний кореляційний зв’язок між ПКТ та СРБ (r_{xy}=0,67; p<0,05) у дітей раннього віку із пієлонефритом, що підтверджує сучасні уявлення про значення ПКТ як показника активності запального процесу.

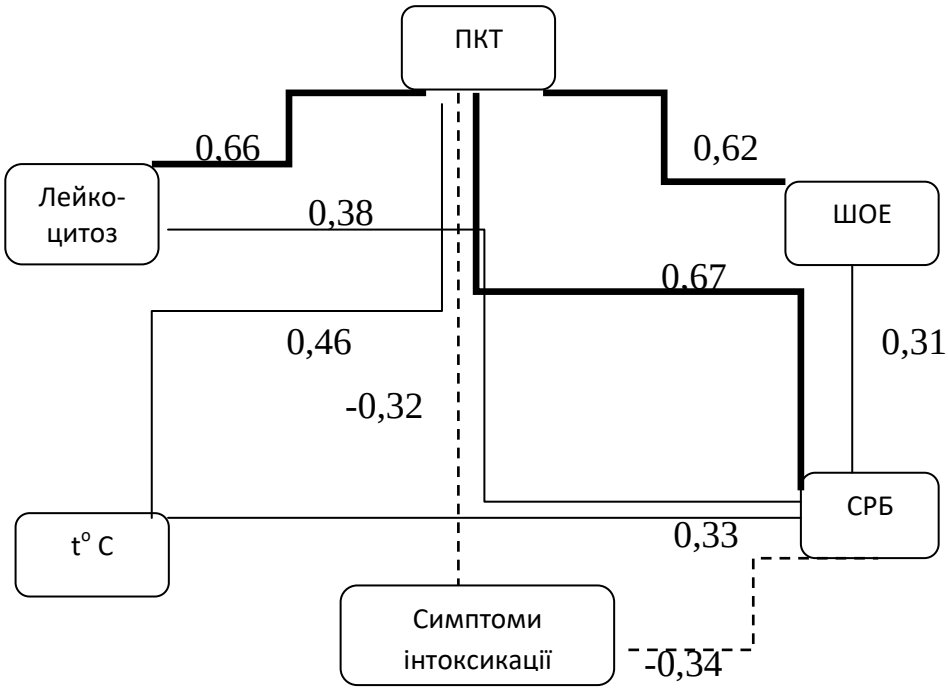


Рисунок 4.1 – Схема кореляційних зв'язків показників ПКТ, маркерів запалення та симптомів пієлонефриту

Примітки: представлено лише статистично значущі кореляційні зв’язки:

1. ━━ сильний прямий кореляційний зв'язок, ($p<0,01$)
2. ── прямий зв'язок середньої сили, ($p<0,01$)
3. - - - - зворотній зв'язок низької сили, ($p<0,05$)

За даними літератури важливу роль у розвитку та підтримці запального процесу відіграє також моноцитарний хемоаттрактантний протеїн -1 [39, 194]. Враховуючи дану особливість, нами було проведене дослідження рівня МХП-1 у сироватці крові у обстежених дітей.

Так, нами виявлено, що рівень МХП-1 у дітей основної групи був достовірно більшим (474,6±114,37 пг/мл) (95% ДІ, 426,45-503,15 пг/мл) ніж серед обстежених групи порівняння (384,51±106,78) [95% ДІ, 223,45 ; 468,52 пг/мл] та у здорових дітей (121,1±35,09) [95% ДІ, 89,87 ; 151,52 пг/мл], ($p<0,001$) (рис. 4.2).

Нами виявлено, що рівень МХП-1 у дітей основної групи в 3,9 рази був вищим, ніж у здорових дітей ($p\leq0,01$). А при первинному пієлонефриті показники

досліджуваного хемокіну були у 3,1 рази вищими від рівнів досліджуваного хемокіну у дітей контрольної групи, (p≤0,05).

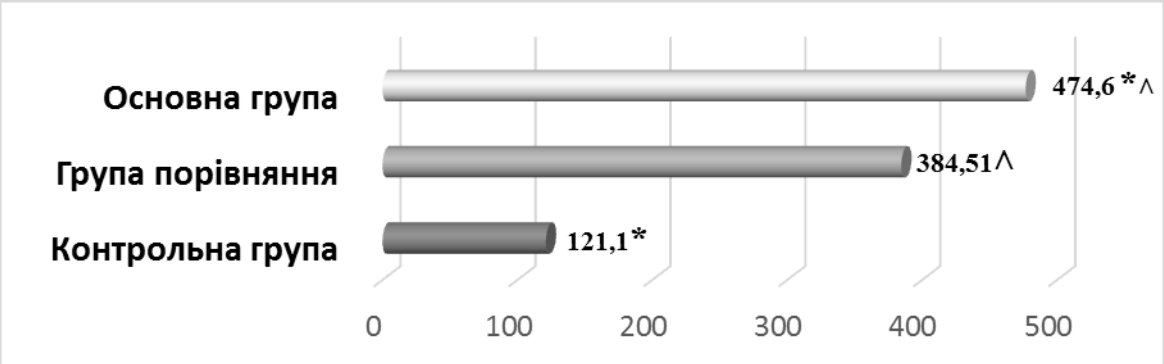


Рис. 4.2 – Рівень моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 в сироватці крові у обстежених дітей

Примітки:

1. * - достовірні відмінності від показників групи порівняння, p≤0,05;
2. ^ - достовірні відмінності від показників контрольної групи, p≤0,05.

Гендерні особливості рівнів МХП-1 при пієлонефриті у дітей раннього віку вивчені недостатньо, тому нами були проаналізовані показники даного маркера залежно від статі (табл. 4.5). Так, виявлено достовірно вищі його рівні у дівчаток незалежно від групи обстеження. Адже при ВПН рівень МХП-1був достовірно вищим у дівчаток (517,3±92,02) [95% ДІ, 456,6; 589,7 пг/мл], ніж у хлопчиків (431,9±86,14) [95% ДІ, 375,4 ; 486,7 пг/мл] (p<0,01). Серед дівчат групи порівняння (411,6±72,06) [95% ДІ, 381,12; 445,79 пг/мл] показники досліджуваного хемокіну також були достовірно вищими аніж у представників чоловічої статі (372,5±68,33) [95% ДІ, 348,5; 396,8 пг/мл] (p<0,05) даної групи. У контрольній групі нами не було встановлено різниці між показниками хлопців та дівчат.

Заслуговує уваги й те, що у дівчат основної групи (517,3±92,02), [95% CI, 435,7; 608,31 пг/мл] показники МХП-1 були достовірно вищими від рівнів такого у дівчат групи порівняння (411,6±72,06), [95% ДІ, 355,5; 467,7 пг/мл] (p<0,01) та контрольної групи (118,8±21,17), [95% ДІ, 87,9 ; 146,2 пг/мл], (p<0,001).

Таблиця 4.5 – Аналіз показників МХП-1 (пг/мл) у обстежених дітей залежно від статі

	хлопчики	Дівчатка
Основна група, n= 50	431,9±86,14*, ^	517,3± 92,02 •, #
Група порівняння, n= 50	372,5± 68,33**	411,6± 72,06#
Контрольна група, n= 50	112,3±19,82	118,8±21,17

Примітки:

1. *- вірогідні відмінності щодо показників дівчат основної групи (p<0,01);
2. **- вірогідні відмінності щодо показників дівчат групи порівняння (p<0,05);
3. ^-вірогідні відмінності показників серед хлопців відносно контрольної групи (p<0,01);
4. • - вірогідна різниця показників серед дівчат відносно групи порівняння, (p<0,001);
5. # - вірогідна різниця показників серед дівчат відносно контрольної групи, (p<0,001).

Отримані дані вказують на підвищену продукцію маркерів запалення переважно у дівчаток ніж у хлопчиків, хворих на пієлонефрит, що можна пояснити більшою імовірністю інфікування сечі та підтримки запального процесу у представників жіночої статі.

Варто зазначити, що по мірі зростання ступеня активності запального процесу при пієлонефриті у дітей основної групи, рівень МХП-1 достовірно підвищувався (таб. 4.6). Так у дітей із ВПН I ступеня активності рівень МХП-1 становив 453,61±154,7 пг/мл [95% CI, 417,67; 497,34] пг/мл, при II - 486,15±146,5, [95% CI, 446,21; 526,59] пг/мл, та при III - 512,06±165,6 [95% ДІ, 467,67 – 557,34] пг/мл, p<0,05. При первинному пієлонефриті спостерігалась така ж тенденція, однак показники досліджуваного маркеру були достовірно нижчими від показників дітей основної групи. Так при I ст. рівень МХП-1 був 358,23±112,3пг/мл [95% CI, 323,14 ; 393,63] пг/мл, при II - 396,35±98,6 пг/мл [95%

CI, 323,14; 393,63] пг/мл та при III - 471,3±121,22, [95% CI, 415,36 ; 527,32] пг/мл, p<0,05.

Таблиця 4.6 – Показники рівня МХП-1 у обстежених дітей, залежно від ступеня активності запального процесу

Група обстежених	Основна група, (n=50)			Група порівняння (n=50)		
Ступінь активності	I ст, (n=14)	II ст, (n=16)	III ст, (n=20)	I ст, (n=20)	II ст., n=21)	III ст., (n=9)
Рівень МХП (пг/мл)	453,61± 154,7*, ^, #	486,15± 146,5 ^	512,06± 165,6 ^	358,23± 112,3**, •	396,35± 98,6	471,3± 121,22

Примітки:

1. *- вірогідні відмінності відносно показників II ступеня активності в межах основної групи, p<0,05;
2. # - вірогідні відмінності відносно показників III ступеня активності в межах основної групи, p<0,01;
3. ** - вірогідні відмінності відносно показників II ступеня активності в межах групи порівняння, p<0,05;
4. • - вірогідні відмінності відносно показників III ступеня активності в межах групи порівняння, p<0,01;
5. ^ - вірогідні відмінності відносно показників групи порівняння, p<0,01.

У подальшому нами також було проведено визначення чутливості та специфічності рівня МХП-1 при пієлонефриті з різним ступенем активності запального процесу.

У ході дослідження встановлено, що МХП-1, як показник активності запального процесу, у дітей раннього віку із пієлонефритом на тлі МСР мав високу чутливість (Se) 85% та специфічність (Sp) 70%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,71 та негативного (-PV) 0,4 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 1,12 та негативного (LR-) 0,61 результатів.

При ППН рівень МХП -1 також мав високу чутливість (70%) однак невисоку специфічність (34%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,65 та

негативного (-PV) 0,34 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,97 та негативного (LR-) 0,32 результатів.

У подальшому нами був проведений аналіз діагностичної значимості МХП -1 у дітей основної групи в залежності від ступеня активності запального процесу (табл. 4.7). Як свідчать дані табл. 4.7, у дітей основної групи із III ступенем активності запального процесу МХП 1 мав найвищу чутливість (85%) та специфічність (78%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,72 та негативного (-PV) 0,36 результатів, діагностичну точність 0,91 та показник каппа Коена (К) 0,72. При II ст. активності у даній групі обстежених ми реєстрували чутливість 82% та специфічність 69%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,67 та негативного (-PV) 0,34 результатів, діагностична точність 0,89 та показник каппа Коена (К) 0,93.

При I ст. активності у даній групі обстежених нами встановлена чутливість (63%) та специфічність (63%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,74 та негативного (-PV) 0,51 результатів, діагностичну точність 0,73 та показник каппа Коена (К) 0,79, що вказує на хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного хемокіну.

У групі порівняння при III ст. активності запального процесу визначались високі показники чутливості (77%) та вдвічі меншою була специфічність (35%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,71 та негативного (-PV) 0,41 результатів, діагностична точність 0,84 та показник каппа Коена (К) 0,38, що свідчить про задовільну узгодженість між показниками МХП 1. Разом з тим при II (чутливість (69%), специфічність (33%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,67 та негативного (-PV) 0,34 результатів, діагностична точність 0,73 та показник каппа Коена (К) 0,52) та при I ступенях активності (чутливість (65%) специфічність (36%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,34 результатів, діагностична точність 0,69 та показник каппа Коена (К) 0,63) свідчать про хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного хемокіну.

Таблиця 4.7 – Діагностична значимість показника МХП 1 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Ступінь активності запального процесу	Основна група(n=50)							Група порівняння(n=50)						
	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р
I	77	63	0,74	0,51	0,73	0,79	0,021	65	36	0,57	0,34	0,69	0,63	0,042
II	82	69	0,67	0,34	0,89	0,93	0,013	69	33	0,67	0,34	0,73	0,52	0,012
III	85	78	0,72	0,36	0,91	0,72	0,018	77	35	0,71	0,41	0,84	0,38	0,011

Примітки:

1. Se- чутливість;
2. Sp-специфічність;
3. +PV- прогностичне значення позитивного результату;
4. -PV - прогностичне значення негативного результату;
5. ДТ – діагностична точність;
6. К - критерій каппа Коена

У ході дослідження нами проаналізований рівень МХП-1 залежно від терміну забору матеріалу для дослідження, (табл. 4.8). Так, нами встановлено, що у дітей основної групи при заборі крові для дослідженння у 1-шу добу захворювання рівень МХП-1 був 492,5±34,17 [95% ДІ, 447,3-537,6] пг/мл. Разом з тим, нами не було виявлено достовірного зниження рівня МХП-1 серед дітей, яким забір крові для визначення даного хемокіну проводився на 2-гу добу захворювання та пізніше (485,4±38,83) [95% ДІ, 443,2-527,1] пг/мл, p>0,05.

Однак у групі порівняння нами реєструвались достовірно вищі показники МХП-1 серед дітей, які були обстежені у 1-шу добу захворювання (392,5±48,17) [95% ДІ, 341,3-443,5] пг/мл, аніж на другу добу та пізніше (315,7±38,4) [95% ДІ, 277,8-353,9] пг/мл, (p<0,05).

Таблиця 4.8 – Аналіз показників МХП-1 у обстежених дітей залежно від терміну забору матеріалу для дослідження

Рівень ПКТ, нг/мл	Основна група, n=50		Група порівняння, n=50	
	1-ша доба n=29	2 та більше доби n=21	1-ша доба n=36	2 та більше доби n=14
	492, 5±34,17 ^	485,4±38,83 ^	392,5±48,17*	315,7±38,4
Примітки: 1. ^ - вірогідна різниця відносно показників групи порівняння, (p<0,05); 2. *- вірогідні відмінності відносно показників МХП1 при заборі крові на 2-гу добу та більше серед дітей групи порівняння (p<0,05).				

Отже, ми вважаємо, що відсутність зниження рівня МХП-1 в динаміці на тлі лікування захворювання може вказувати на підтримку запального процесу при вторинному генезі захворювання.

У дослідженні нами проведений аналіз системи кореляційних зв'язків між основними клінічними симптомами пієлонефриту, показниками

загальноприйнятих показників запального процесу, рівнями досліджуваного хемокіну (рис 4.3).

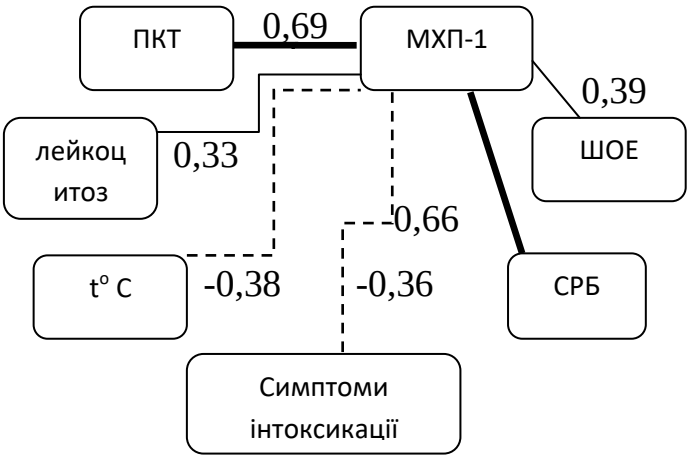


Рис. 4.3 – Схема кореляційних зв'язків показників МХП-1, маркерів запалення та симптомів пієлонефриту.

Примітки: представлено лише статистично значущі кореляційні зв’язки:

1. ━━ сильний прямий зв'язок ($p<0,01$);
2. —— зворотній зв'язок ($p<0,01$);
3. - - - - зворотній зв’язок ($p<0,05$).

Як видно з рисунку 4.3, у хворих мав місце прямий кореляційний зв'язок сеоедньої сили між рівнем МХП-1 та ПКТ ($rxy=0,69$, $p<0,01$) і СРБ ($rxy=0,66$, $p<0,01$). Зв'язок низької сили реєструвався з ШОЕ ($rxy=0,51$, $p<0,05$) та лейкоцитозом ($rxy=0,53$, $p<0,05$). Окрім того, слабкий зворотній кореляційний зв'язок мав рівень МХП-1 із наявністю симптомів інтоксикації ($rxy=-0,36$, $p<0,05$) та гіпертермією ($rxy=-0,38$, $p<0,05$).

Отже, виявлений нами позитивний кореляційний зв’язок між МХП -1 та ПКТ ($r_{xy}=0,69$; $p<0,01$) та СРБ ($r_{xy}=0,66$; $p<0,01$) у дітей раннього віку із пієлонефритом, підтверджує сучасні уявлення про значення МХП-1 як показника активності та підтримки запального процесу.

Проведені дослідження переконливо свідчать про підвищення рівнів ПКТ та МХП 1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Встановлені кореляційні зв'язки між загальноприйнятими показниками активності запального процесу та досліджуваними маркерами дозволяють використовувати останні для діагностики запального процесу при пієлонефриті та визначення ступеня його активності.

4.2 Діагностичне значення галектину 3 та трансформуючого фактора росту В1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку

Незважаючи на існування великої кількості маркерів, які пов'язані із процесами фіброзоутворення в нирках, їх інтерпретація та клінічне значення залишаються дискутабельними [67,165]. Тому виникає нагальна потреба в пошуку маркерів, які виявляються не тільки при запальному процесі, але і безпосередньо беруть участь у патогенезі фіброзоутворення в нирках, що відповідно буде підвищувати прогностичну цінність та робить їх потенційними мішенями для подальшого терапевтичного впливу. Відомо що одними із профібротичних факторів є галектин 3 та трансформуючий фактор росту 1 [166, 91].

Однак сьогодні в джерелах літератури наявні поодинокі та суперечливі дані про показники даних маркерів при запальних захворюваннях нирок у дітей раннього віку. Саме тому, згідно поставлених завдань, нами проведено визначення профібротичних маркерів у обстежених дітей.

Так, виявлено високі показники галектину-3 при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу у малюків (8,59±1,03) [95% ДІ, 6,49-10,69] нг/мл. Достовірно меншою була концентрація даного маркера у дітей із ППН (2,97±0,94) [95% ДІ, 1,77-4,17] нг/мл та у практично здорових обстежених (1,5±0,19) [95% ДІ, 0,82-2,21] нг/мл, $p<0,01$, (рис. 4.4).

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу досліджуваного маркера фіброзоутворення залежно від ступеню активності запального процесу (табл.4.9).

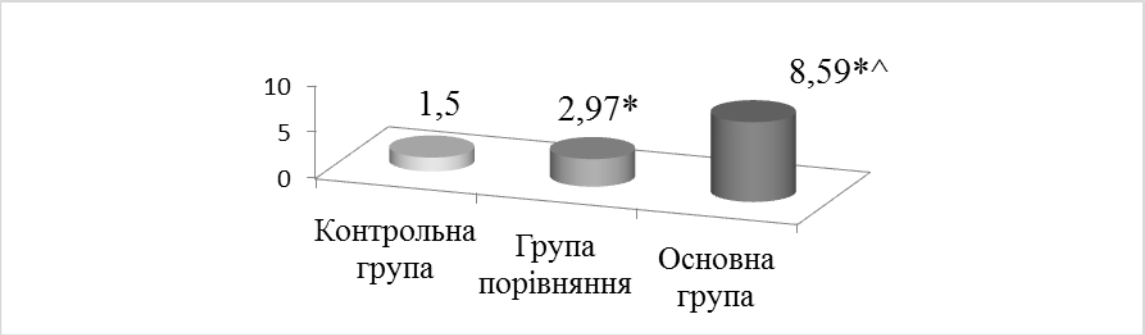


Рис. 4.4 – Показники галектину 3 у обстежених дітей раннього віку.

Примітки:

1. * - вірогідна різниця у порівнянні із показниками дітей контрольної групи, $p<0,01$;

2. ^ - вірогідна різниця у порівнянні із показниками дітей групи порівняння, $p<0,01$.

Так, нами встановлено, що у дітей основної групи із наростанням ступеня активності достовірно підвищувався рівень галектину 3. Так при III ст. даний маркер становив 11,92±1,67 нг/мл [95% ДІ, 8,75-12,09 нг/мл] та був достовірно вищим у порівнянні із показниками при I та II ступенях активності (5,63±0,78нг/мл [95% ДІ, 3,49-5,79 нг/мл] та 8,23±1.32 нг/мл [95% ДІ, 4,83-9,62 нг/мл] відповідно), ($p<0,05$).

Натомість при первинному генезі захворювання даний показник не мав достовірних відмінностей залежно від ступеня активності запального процесу.

У ході клінічного обстеження дітей, включених у дослідження, нами також було проведено визначення чутливості та специфічності рівня галектину 3 при пієлонефриті.

Так, нами встановлено, що галектин 3, як маркер фіброзоутворення, у дітей основної групи мав високу чутливість (Se) 81% та специфічність (Sp) 69%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,74 та негативного (-PV) 0,42 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,98 та негативного (LR-) 0,34 результатів.

Таблиця 4.9 – Показники рівня галектину 3 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Група обстежених	Основна група (n=50)			Група порівняння (n=50)		
Ступінь активності	I ст. (n=14)	II ст. (n=16)	III ст. (n=20)	I ст. (n=20)	II ст. (n=21)	III ст. (n=9)
Рівень галектину 3 (нг/мл)	5,63± 0,78 ^	8,23± 1.32 ^	11,92± 1,67* ^	2,84± 0,64	3,01± 0,56	3,78± 0,74

Примітки:

1. * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей основної групи із I ст. активності запального процесу, $p<0,01$;
2. ^ - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей групи порівняння, $p<0,01$.

Натомість серед дітей групи порівняння рівень галектину 3 мав невисоку чутливість (42%) та вдвічі меншу специфічність (21%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,26 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,94 та негативного (LR-) 0,34 результатів.

У подальшому дослідженні був проведений аналіз діагностичної значимості галектину 3 у дітей обстежених дітей в залежності від ступеня активності запального процесу (табл.4.10).

Як свідчать дані таблиці 4.10, у дітей із пієлонефритом, показники чутливості та специфічності залежали від ступеня активності запального процессу в обох групах дослідження. Так, у дітей основної групи із III ступенем активності запального процесу галектин 3 мав найвищу чутливість (89%) та специфічність (75%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,79 та негативного (-PV) 0,43 результатів, діагностичну точність 0,87 та показник каппа Коена (К) 0,84. При II ст. активності у даній групі обстежених ми реєстрували чутливість 81% та специфічність 69%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,75 та негативного

(-PV) 0,48 результатів, діагностична точність 0,91 та показник каппа Коена (К) 0,81. При I ст. активності у даній групі обстежених нами встановлена чутливість (73%) та специфічність (63%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,69 та негативного (-PV) 0,42 результатів, діагностичну точність 0,89 та показник каппа Коена (К) 0,73. Отримані вище показники вказують на хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного лектину при усіх ступенях активності запального процесу.

Натомість, у групі порівняння при III ст. активності запального процесу визначались невисокі показники чутливості (34%) та вдвічі меншою була специфічність (19%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,31 результатів, діагностична точність 0,67 та показник каппа Коена (К) 0,35, що свідчить про задовільну узгодженість між показниками галектину 3.

Разом з тим, при II ступені показники чутливості (48%), специфічності (21%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,60 та негативного (-PV) 0,34 результатів, діагностична точність 076 та показник каппа Коена (К) 0,45) та при I ступені активності (чутливість (44%), специфічність (23%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,53 та негативного (-PV) 0,38 результатів, діагностична точність 0,84 та показник каппа Коена (К) 0,48) свідчать про хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного лектину.

У подальшому нами проаналізовано показники галектину 3 залежно від віку дітей. Так, встановлено, що рівень галектину-3 був підвищений у дітей усіх вікових періодів як у основній групі, так і обстежених групи порівняння. Однак у дітей із ВПН відмічалось прямопропорційне збільшення показника досліджуваного маркера з віком (табл. 4.11).

Таблиця 4.10 – Діагностична значимість показника галектину 3 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Ступінь активності запального процесу	Основна група, (n=50)							Група порівняння, (n=50)						
	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	p
I	73	63	0,69	0,42	0,89	0,73	0,0012	44	23	0,53	0,38	0,84	0,48	0,052
II	81	69	0,75	0,48	0,91	0,81	0,023	48	21	0,60	0,34	0,76	0,45	0,05
III	89	75	0,79	0,43	0,87	0,84	0,0032	34	19	0,57	0,31	0,67	0,35	0,051

Примітки:

1. Se- чутливість;
2. Sp-специфічність;
3. +PV- прогностичне значення позитивного результату;
4. -PV - прогностичне значення негативного результату;
5. ДТ – діагностична точність;
6. К - критерій каппа Коена.

Таблиця 4.11 – Показники рівня галектину 3 у обстежених дітей залежно від віку

Вік дітей	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
	Рівень галектину 3		
1міс.-1р. n=16	5,0±0,96*, ^	2,62±0,12	1,1±0,15
1-2р. n=11	7,72±1,65 ^	3,47±0,87	0,92±0,21
2-3р. n=23	10,3±2,17 ^	3,01±0,93	1,42±0,51

Примітки:

1. * - вірогідні відмінності відносно показників дітей основної групи інших вікових груп, $p<0,05$;
2. ^ - вірогідні відмінності щодо показників групи порівняння та контрольної групи, $p<0,05$.

Так, найвищий показник реєструвався у дітей віком 2р.-3р. (10,3±1,34 нг/мл.)[95% ДІ, 8,54-11,64 нг/мл], що достовірно відрізнялось від показника у дітей віком 1р.-2р. (7,72±0,55 нг/мл), ($p<0,05$) [95% ДІ, 6,22-11,34 нг/мл] та 1міс.-1р. (5,0±0,76нг/мл), ($p<0,05$) [95% ДІ, 3,29-6,85 нг/мл], відповідно.

Разом з тим, у групі порівняння та контрольній групі рівень галектину 3 не залежав від віку дітей.

На нашу думку зростання профібротичного маркеру із віком у дітей із ВПН вказує на активацію та підтримку процесів фіброзоутворення в паренхімі нирок. Таке зростання галектину 3 може вказувати саме на вторинний генез захворювання, адже може бути пов’язане із наявністю тривалого запального процесу та міхурово-сечовідного рефлюксу.

Проаналізувавши рівні галектину 3 залежно від статі, нами встановлено достовірне підвищення його у хлопчиків (табл. 4.12). Так, серед дітей основної групи у представників чоловічої статі галектин 3 склав 9,84±1,21, [95% ДІ, 7,86-11,82] нг/мл, тоді як у дівчаток даний маркер був у 1,5 рази меншим (6,3±0,95,

[95% ДІ, 4,78-7,28] нг/мл, (p<0,05). При ППН спостерігалась така ж тенденція (у хлопчиків - 4,01±0,94 [95% ДІ, 2,98-5,05] нг/мл, у дівчаток - (2,78±0,83) [95% ДІ, 1,28-4,28] нг/мл) (p<0,05). Отримані дані вказують на підвищену продукцію маркерів фіброзоутворення у хлопчиків, хворих на пієлонефрит, що співпадає із даними літератури [7, 9].

Для подальшого аналізу профібротичного маркера ми провели визначення залежності продукції галектину 3 від показника ренально-кортикального індексу, (табл. 4.13).

Таблиця 4.12 – Показники рівня галектину 3 у обстежених дітей залежно від статі

Стать дітей	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
	Рівні галектину 3, нг/мл		
Хлопчики	9,84±1,21*, ^	4,01±0,94**	1,12±0,57
Дівчатка	6,3±0,95 ^	2,78±0,83	1,23±0,71

Примітки:

1. * - вірогідні відмінності між показниками дітей основної групи (p<0,05);
2. ** - вірогідні відмінності між показниками дітей групи порівняння (p<0,05);
3. ^ - вірогідні відмінності щодо показників дітей групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).

Так найвищим та достовірно значущим був показник галектину 3 у дітей із ВПН, у яких РКІ був вище за 0,17 (9,67±1,92) [95% ДІ, 8,17-11,23 нг/мл], у порівнянні із дітьми у яких показник РКІ був в межах норми (4,36±1,17), [95% ДІ, 3,42-5,3] нг/мл (p<0,01).

Разом з тим, у 7 обстежених із ППН ми встановили, що із підвищенням РКІ також зростав рівень галектину 3 (4,56±1,02 нг/мл), однак він був достовірно нижчим ніж у дітей із вторинним генезом захворювання, (p<0,01).

Таблиця 4.13 – Показники галектину 3 в сироватці крові залежно від ренально-кортикального індексу у обстежених дітей

Показник РКІ	Основна група, n=50	Група порівняння, n=50
	Показники галектину 3, нг/мл	
0,07-0,17	4,36±1,17*	2,87±0,97
0,17 та вище	9,67±1,92*	4,56±1,02
Примітка. * - вірогідні відмінності щодо показників дітей групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).		

Слід відмітити, що у більшості дітей групи порівняння при нормальних показниках РКІ реєструвались достовірно нижчі показники досліджуваного маркера фіброзоутворення (2,87±0,97 нг/мл), (p<0,05). На нашу думку, така залежність продукції галектину 3 від показника РКІ свідчить про те, що у дітей із можливою зниженою функціональною здатністю нирок відбувається гіперпродукція профібротичного фактора, що у свою чергу, ймовірно, призводить до ініціації та підтримки незворотніх змін у паренхімі нирок.

У подальшому нами проведений аналіз рівня досліджуваного маркера залежно від тривалості перебігу пієлонефриту (рис. 4.5). Як видно із рисунку 4.5, у дітей раннього віку зі збільшенням тривалості запального процесу в нирках, зростав рівень показника фіброзоутворення. Так, достовірно вищим рівень галектину 3 (12,46±4,21 нг/мл) [95% ДІ, 8,37-16,92 нг/мл] був у дітей, які мали запальний процес в нирках 6 міс. та більше. Тоді як у обстежених через три місяці захворювання визначався вдвічі менший показник TGFB1 (7,03±3,28 нг/мл) [95% ДІ, 3,91-10,31 нг/мл], (p<0,05).

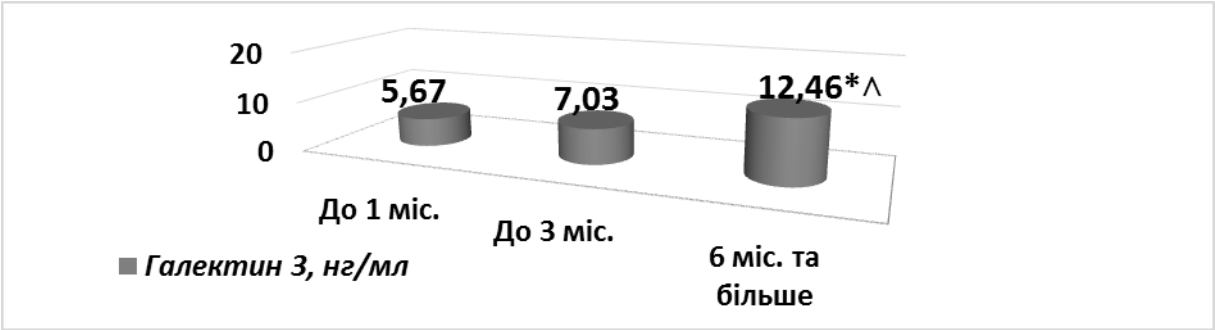


Рис. 4.5 - Показники галектину 3 (нг/мл) залежно від тривалості захворювання у дітей основної групи.

Примітки:

1. * - вірогідні відмінності щодо показників галектину 3 у дітей із тривалістю захворюваня до 3 міс., $p<0,05$;

2. ^ - вірогідні відмінності щодо показників галектину 3 у дітей із тривалістю захворюваня до 1 міс., $p<0,01$.

Натомість найнижчим був рівень досліджуваного маркеру на початку захворювання (5,67±1,64 нг/мл) [95% ДІ, 3,08-7,22 нг/мл], ($p<0,01$).

Визначивши особливості змін рівня галектину 3, нами розроблена схема кореляційних зв'язків між основними клінічними проявами пієлонефриту, показниками запального процесу, рівнями досліджуваного маркера фіброзоутворення у дітей основної групи (рис. 4.6). Як видно з рисунку 4.6, у хворих мав місце прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем галектину 3 та МХП-1 ($rxy=0,79$, $p<0,01$) і наявністю сечового синдрому ($rxy =0,71$, $p<0,01$).

Зв'язок середньої сили реєструвався з ПКТ ($rxy =0,59$, $p<0,05$) та наявністю симптомів інтоксикації ($rxy=0,51$, $p<0,05$). Окрім того, нами встановлений кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем галектину 3 та показником СРБ ($rxy =0,54$, $p<0,05$).

Сильний прямий позитивний зв’язок між показником галектину 3 та сечовим синдромом ($rxy =0,71$, $p<0,01$) вказує на необхідність визначення галектину 3 при вторинному пієлонефриті у дітей раннього віку та підтверджує сучасні уявлення про значення галектину 3, як маркера фіброзоутворення в нирковій паренхімі.

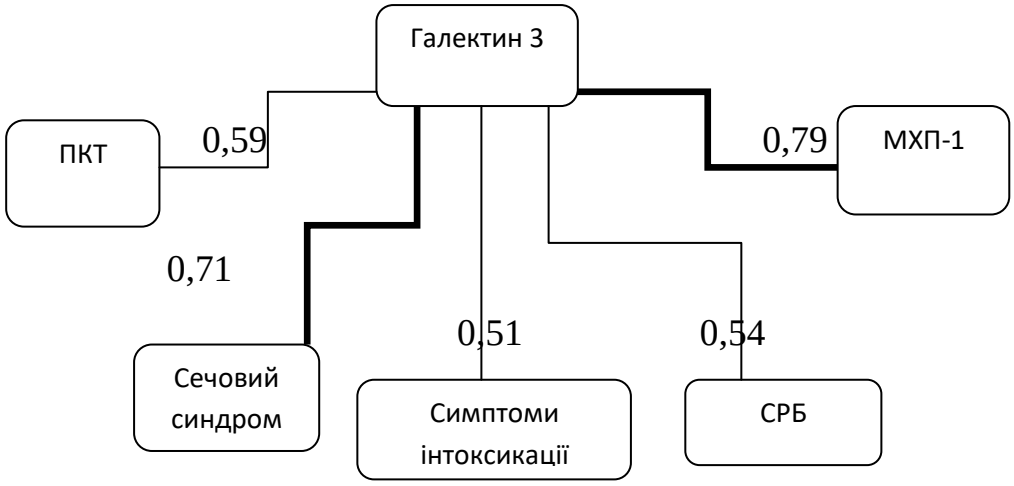


Рис. 4.6 – Схема кореляційних зв'язків показників галектину 3, маркерів запалення та симптомів пієлонефриту

Примітки: представлено лише статистично значущі кореляційні зв’язки:

1. ━━ сильний прямий зв'язок (p<0,01);
2. —— зворотній зв'язок (p<0,01);
3. - - - - зворотній зв’язок (p<0,05).

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз трансформуючого фактора росту у обстежених дітей, (рис. 4.7).

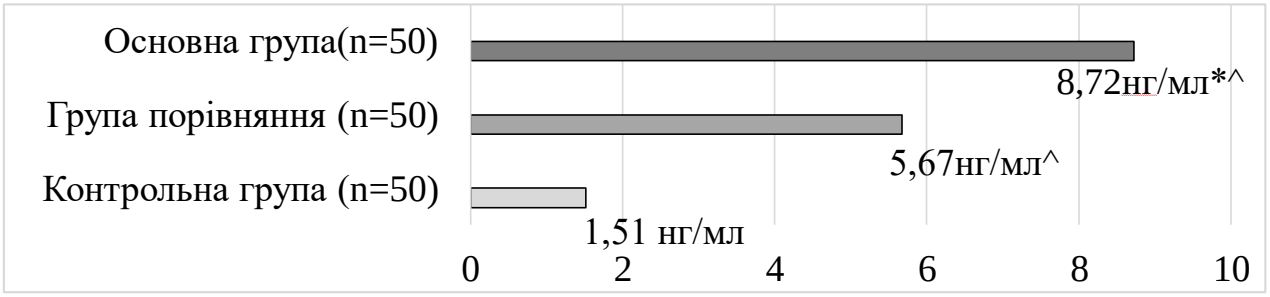


Рис. 4.7- Показники TGFB1 у обстежених дітей.

Примітки:

1. * - вірогідна різниця щодо показників групи порівняння, p<0,05;
2. ^ - вірогідна різниця щодо показників контрольної групи, p<0,01.

Так, ми встановили достовірно вищий його показник у дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (8,72±0,94 нг/мл) [95% ДІ,

7,16-10,28 нг/мл] у порівнянні із дітьми, які хворіли на первинний пієлонефрит (5,67± 0,65 нг/мл) [95% ДІ, 3,42-7,92 нг/мл], p<0,05. Слід вказати, що у дітей контрольної групи показники досліджуваного маркеру були достовірно нижчими (1,51± 0,82 нг/мл) [95% ДІ, 0,65-2,37 нг/мл] від рівнів TGFB1 при ППН та ВПН, p<0,01.

Під час подальшого аналізу досліджуваного маркера фіброзоутворення залежно від ступеня активності запального процесу (табл.4.14), ми встановили достовірно вищі його показники у дітей основної групи ніж серед дітей групи порівняння.

Таблиця 4.14 – Показники рівня трансформуючого фактора росту В1 у дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Група обстежених	Основна група (n=50)			Група порівняння (n=50)		
Ступінь активності	I ст. (n=14)	II ст. (n=16)	IIIст. (n=20)	I ст. (n=20)	IIст. (n=21)	IIIст. (n=9)
Рівень TGFB1(нг/мл)	4,63±0,49 *	8,22±1,26*	9,23±1,48* ^	2,33±0,74	3,18±0,78	4,38±1,84
Примітки: 1. * - вірогідні відмінності щодо показників групи порівняння, (p<0,05); 2. ^ - вірогідні відмінності щодо показників при I та II ст. активності основної групи, (p<0,05).						

Так, нами встановлено, що при I ст. активності запального процесу показники досліджуваного маркера були достовірно вищими серед дітей основної групи (4,63±0,49) [95% ДІ, 2,83-6,45 нг/мл] ніж у обстежених групи порівняння 2,33±0,74[95% ДІ, 1,29-3,37 нг/мл],(p<0,05). Аналогічна ситуація спостерігалась і при II ступені активності (в основній групі (8,22±1,26) [95% ДІ, 7,03-9,78 нг/мл], у групі порівняння (3,18±0,78 нг/мл), [95% ДІ, 7,03-9,78 нг/мл])та III ступені

активності запального процесу (в основній групі (9,23±1,48) [95% ДІ, 6,83-11,38 нг/мл], у групі порівняння 4,38±0,84 нг/мл [95% ДІ, 2,7-6,06 нг/мл]), (p<0,05).

Окрім того, серед дітей основної групи при III ступені активності реєструвались достовірно вищі показники (9,23±1,48) [95% ДІ, 6,83-11,38 нг/мл], аніж при II (8,22±1,26) [95% ДІ, 7,03-9,78 нг/мл], та I (4,63±0,49) [95% ДІ, 2,83-6,45 нг/мл] ступенях активності запального процесу (p<0,05).

У дітей із групи порівняння при III ступені активності показник TGFB1 був 4,38±0,84 нг/мл [95% ДІ, 2,7-6,06 нг/мл] та достовірно не відрізнявся від його рівнів при II (3,18±0,78 нг/мл), [95% ДІ, 7,03-9,78 нг/мл], та I (2,33±0,74) [95% ДІ, 1,29-3,37 нг/мл] ступені активності запального процесу (p>0,05).

Слід вказати, що середній рівень трансформуючого фактора росту В1 у дітей контрольної групи складав (1,51± 0,82 нг/мл) [95% ДІ, 0,65-2,37 нг/мл], що було достовірно нижчим від показників дітей із пієлонефритом, (p<0,05).

На нашу думку, такі зміни показника фіброзоутворення можуть свідчити про можливість формування незворотніх змін у паренхімі нирок при збільшенні активності запального процесу, особливо при вторинному пієлонефриті.

У ході дослідження нами проаналізовано рівні TGFB1 залежно від статі обстежених дітей (табл.4.15). Так, нами встановлено достовірне підвищення TGFB1 у хлопчиків із вторинним пієлонефритом (7,84±1,01нг/мл) [95% ДІ, 5,74-9,94 нг/мл] у порівнянні із показниками дівчаток даної групи обстежених (5,3±0,93 нг/мл) (95% ДІ, 4,42-6,75 нг/мл) OR = 2,32 [95% ДІ, 0,42-1,75], p<0,05.

Натомість при ППН у представників чоловічої статі рівень TGFB1 склав 3,08±0,92 [95% ДІ, 2,01-4,25]нг/мл, та у дівчаток – 2,81±0,83 [95% ДІ, 1,78-3,76] нг/мл, які достовірно не відрізнялись між собою (p>0,05). Отримані дані вказують на підвищену продукцію маркерів фіброзоутворення у хлопчиків, хворих на вторинний пієлонефрит, що вказує можливість ініціаціїї процесів фіброзоутворення саме у хлопчиків.

Таблиця 4.15 – Показники рівня трансформуючого фактора росту В1 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Стать дітей	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=50)
Хлопці	7,84 [5,74; 9,94]* ^	3,08 [2,01;4,25]**	1,68±0,97 [0,71-2,65]
Дівчата	5,3±0,93 [4,42-6,75] ^	2,81±0,83 [1,78-3,76]	1,43±0,84 [0,59-2,27]

Примітки:

1. М - середнє значення;
2. ДІ - 95% довірчі інтервали;
3. *- вірогідні відмінності між показниками дітей основної групи (p<0,05);
4. ** - вірогідні відмінності між показниками дітей групи порівняння (p<0,05);
5. ^ - вірогідні відмінності щодо показників дітей групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).

Також нами реєструвались різні показники трансформуючого фактора росту В1 залежно від вираженності клінічного синдрому захворювання (рис. 4.8).

Так, нами встановлено достовірно вищі показники трансформуючого фактора росту В1 дітей із проявами сечового (8,31±1,14 нг/мл) та інтоксикаційного синдрому (5,54±1,23нг/мл) (p<0,05) [95% ДІ, 4,13-6,94 нг/мл] у дітей із ВПН. Достовірно меншими були рівні трансформуючого фактора росту В1 у обстежених цієї ж групи із інтестинальним синдромом (4,45±1,32нг/мл) [95% ДІ, 4,13-10,94 нг/мл], (p<0,05). При первинному пієлонефриті найвищий показник (4,14±0,87нг/мл) також реєструвався при проявах сечового синдрому, однак даний показник був достовірно нижчим в порівнянні із ВПН, (p<0,01).

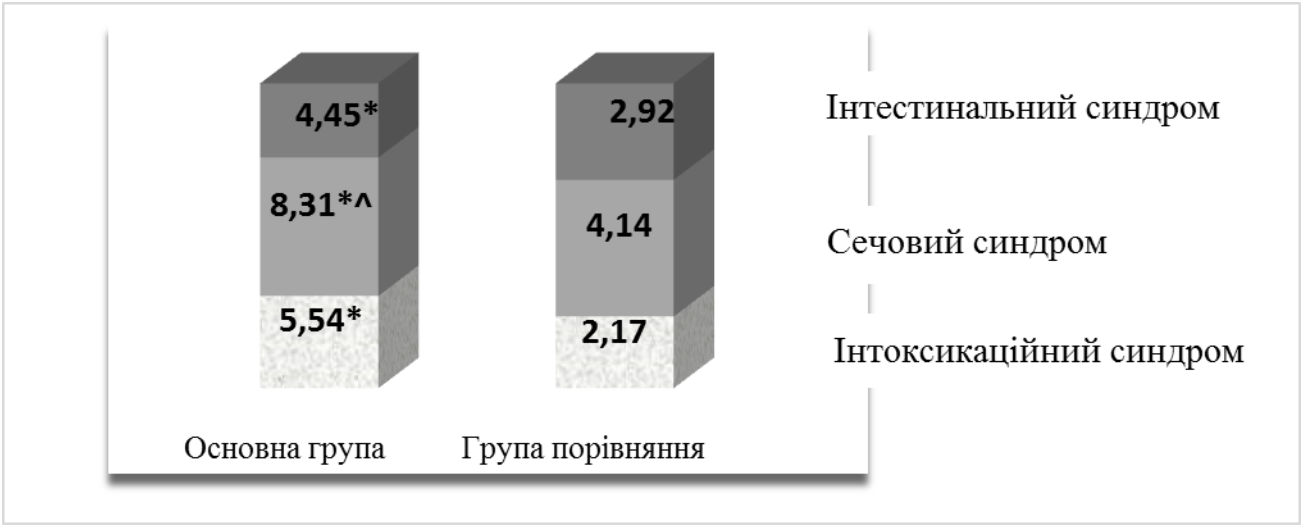


Рис. 4.8 - Показники TGFB1 (нг/мл) залежно від клінічних проявів у обстежених дітей.

Примітки:

1. *- вірогідні відмінності щодо показників групи порівняння (p<0,05).
2. ^- вірогідні відмінності показників в межах основної групи (p<0,05) .

Ми вважаємо, що підвищений рівень профібротичного фактора при наявності сечового синдрому при ВПН свідчить про можливість розвитку склеротичних змін, як наслідок тривалого запального процесу в нирках. Детальний аналіз TGFB1 залежно від клінічних синдромів відображено на рисунку 4.8.

У подальшому нами був проведений аналіз взаємозв'язку профібротичного маркера із показниками ренально-кортикального індексу у дітей основної групи (табл. 4.16).

Так, встановлено, що рівень трансформуючого фактора росту В1 був достовірно вищим серед дітей основної групи у яких РКІ був вище за 0,17 (8,47±1,62 нг/мл), (95% ДІ, 6,65 – 10,29 нг/мл) у порівнянні із дітьми даної підгрупи у яких показник РКІ був в межах нормативних значень (3,26±1,35нг/мл) (95% ДІ, 1,66-4,86 нг/мл), (p<0,01).

Разом з тим, встановлено, що у обстежених дітей групи порівняння із підвищенням РКІ також зростав рівень TGFB1 (3,76±1,12 нг/мл), однак він був

достовірно нижчим, ніж у дітей із вторинним генезом захворювання, (p<0,01). На нашу думку, така залежність продукції маркеру фіброзоутворення від показника РКІ свідчить про те, що у дітей зі зниженою функціональною здатністю нирок відбувається гіперпродукція профібротичного фактора, що у свою чергу призводить до підтримки склеротичних змін в паренхімі нирок.

Таблиця 4.16 – Показники трансформуючого фактора росту В1 в сироватці крові у обстежених дітей залежно від ренально-кортикального індексу

Показник РКІ	Основна група, n=50		Група порівняння, n=50	
	Абс.	Показники TGFB1, нг/мл	Абс.	Показники TGFB1, нг/мл
0,07-0,17	12	3,26±1,35	43	2,17±1,07
0,17 та вище	38	8,47±1,62*^	7	3,76±1,12

Примітки:

1. * - вірогідні відмінності щодо показників основної групи (p<0,01);
2. ^ - вірогідні відмінності щодо показників групи порвняння (p<0,01) .

У подальшому нами проведений аналіз рівня досліджуваного маркера залежно від тривалості перебігу пієлонефриту (рис. 4.9).

Як видно із рисунку 4.9, у дітей раннього віку зі збільшенням тривалості запального процесу в нирках, зростав рівень показника фіброзоутворення. Так, достовірно вищим рівень TGFB1 (9,02±2,04 нг/мл) [95% ДІ, 6,98-11,06 нг/мл] був у дітей, які мали запальний процес в нирках 6 міс. та більше. Тоді як у обстежених через три місяці захворювання визначався вдвічі менший показник TGFB1 (5,64±1,63 нг/мл) [95% ДІ, 4,01-7,27 нг/мл], (p<0,05). Натомість найнижчим був рівень досліджуваного маркеру на початку захворювання (4,01±1,03 нг/мл) [95% ДІ, 2,98-5,04 нг/мл], (p<0,01).

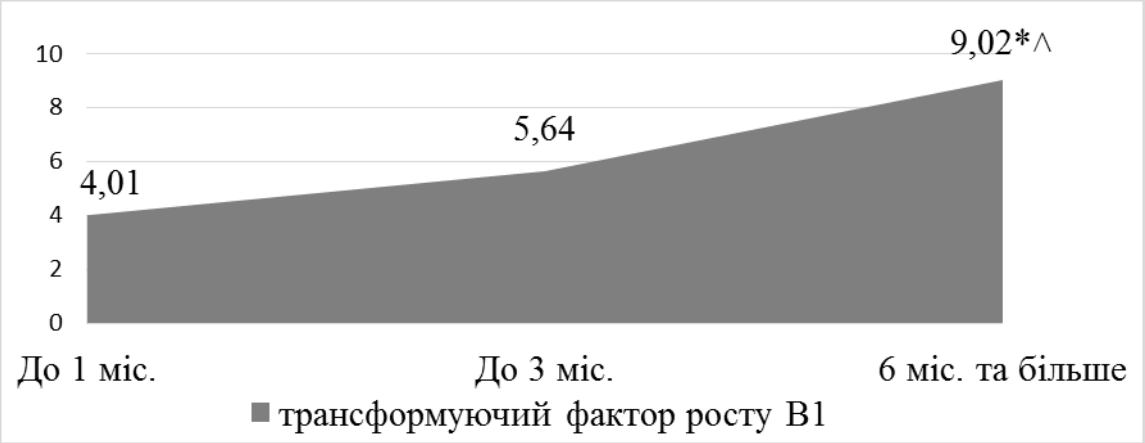


Рис. 4.9 – Показники трансформуючого фактора росту В1 залежно від тривалості захворювання у дітей основної групи.

Примітки:

1.*-вірогідні відмінності щодо показників TGFB1 у дітей із тривалістю захворюваня до 3 міс., $p<0,05$;

2.^- вірогідні відмінності щодо показників TGFB1 у дітей із тривалістю захворюваня до 1 міс., $p<0,01$.

У подальшому нами проведений кореляційний аналіз між TGFB1, галектином 3, МХП-1, ПКТ. Так, були встановлені сильні кореляційні зв’язки між рівнем TGF-B1 та тривалістю запального процесу при ВПН (r_{xy} = 0,78) [95% ДІ, 0,63-0,88] та між показниками галектину-3 і TGFB1 (r_{xy} = 0,87), [95% ДІ, 0,79-0,94], p <0,001. Окрім того, нами встановлений прямий сильний зв'язок між TGFB1 та МХП-1 (r_{xy} = 0,86), [95% ДІ, 0,78-0,94], p <0,001. Відмічений також зв'язок середньої сили між TGFB1 і ПКТ (r_{xy} = 0,52), [95% ДІ, 0,41-0,63], p <0,01 (табл.4.17).

Отже, виявлений нами сильний позитивний кореляційний зв’язок між TGFB1 та галектином 3 (r_{xy}=0,87, $p<0,001$), а також між TGFB1 та МХП1 (r_{xy}=0,86, $p<0,001$) у дітей раннього віку із пієлонефритом, підтверджує сучасні уявлення про значення TGFB1, як маркера фіброзоутворення в нирковій паренхімі.

Таблиця 4.17 – Кореляційні зв’язки між показниками запалення та фіброзоутворення у дітей основної групи

Кореляційний зв’язок	Основна група		
	r	95% ДІ для r	p
Галектин 3 TGF B1	0,87	0,79-0,94	<0,001
ПКТ TGF B1	0,52	0,41-0,63	<0,01
МХП1 TGF B1	0,86	0,78-0,94	<0,001
Примітки: 1. p – достовірність сили кореляційного зв’язку; 2. r – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.			

У ході клінічного обстеження дітей, включених у дослідження, нами також було проведено визначення чутливості та специфічності рівня TGFB1 при пієлонефриті. Так, нами встановлено, що TGFB1, як маркер фіброзоутворення, у дітей основної групи мав високу чутливість (Se) 84% та специфічність (Sp) 78%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,65 та негативного (-PV) 0,26 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,84 та негативного (LR-) 0,44 результатів. Натомість, серед дітей групи порівняння чутливість була у 2,2 рази меншою (38%) від показників основної групи. Специфічність досліджуваного показника у дітей групи порівняння становила 24%, прогностична цінність позитивного (+PV) 0,59 та негативного (-PV) 0,35 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 0,73 та негативного (LR-) 0,42 результатів.

Таблиця 4.18 – Діагностична значимість показника TGFB1 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Ступінь активності запального процесу	Основна група, (n=50)							Група порівняння, (n=50)						
	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р
I	78	72	0,84	0,46	0,78	0,7	0,031	34	22	0,65	0,34	0,76	0,54	0,041
II	84	75	0,76	0,37	0,89	0,84	0,025	42	26	0,57	0,26	0,79	0,48	0,034
III	89	81	0,84	0,35	0,90	0,92	0,0013	38	24	0,57	0,31	0,88	0,42	0,04

Примітки:

1. Se- чутливість;
2. Sp-специфічність;
3. +PV- прогностичне значення позитивного результату;
4. -PV - прогностичне значення негативного результату;
5. ДТ – діагностична точність;
6. К - критерій каппа Коена.

У подальшому дослідженні був проведений аналіз діагностичної значимості TGFB1 у дітей обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу (табл. 4.18).

Як свідчать дані табл. 4.18, у дітей основної групи із III ступенем активності запального процесу TGFB1 мав найвищу чутливість (89%) та специфічність (81%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,84 та негативного (-PV) 0,35 результатів, діагностичну точність 0,92 та показник каппа Коена (К) 0,90. При II ст. активності у даній групі обстежених ми реєстрували чутливість 84% та специфічність 75%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,76 та негативного (-PV) 0,37 результатів, діагностична точність 0,89 та показник каппа Коена (К) 0,84. При I ст. активності у даній групі обстежених нами встановлена чутливість (78%) та специфічність (72%), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,76 та негативного (-PV) 0,37 результатів, діагностичну точність 0,89 та показник каппа Коена (К) 0,84. Отримані вище показники вказують на хороший ступінь узгодженості між показниками досліджуваного маркера при усіх ступенях активності запального процесу.

Натомість у групі порівняння при III ст. активності запального процесу визначались невисокі показники чутливості (38%) та специфічності (24%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,31 результатів, діагностична точність 0,88 та показник каппа Коена (К) 0,42, що свідчить про задовільну узгодженість між показниками. Разом з тим, при II показники чутливості (42%), специфічності (26%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,57 та негативного (-PV) 0,26 результатів, діагностична точність 079 та показник каппа Коена (К) 0,48) та при I ступенях активності (чутливість (44%), специфічність (22%), прогностична цінність позитивного (+PV) 0,65 та негативного (-PV) 0,34 результатів, діагностична точність 0,76 та показник каппа Коена (К) 0,54) свідчать про хороший ступінь узгодженості між показниками TGFB1.

Саме такі дані вказують на підвищену продукцію TGF-B1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку та необхідність визначення даного маркеру з метою діагностики процесів фіброзоутворення.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що у дітей раннього віку основної групи перебіг пієлонефриту на тлі МСР супроводжується більш вираженими змінами показників активності запального процесу та маркерів фіброзоутворення відносно дітей групи порівняння та контрольної групи ($p<0,05$), що свідчить про важчий перебіг захворювання при вторинному його генезі. Також, нами встановлено виражену активність маркерів запалення залежно від ступеня активності запального процесу, адже при зростанні останнього підвищувались і рівні ПКТ, МХП1 ($p<0,05$). Виявлене поєднання зростання активності запального процесу в комплексі із підвищенним вмістом показників фіброзоутворення свідчить про можливість формування склеротичних змін в нирках дітей, які мають II та III ступені активності запального процесу.

Проведений аналіз інтеркореляцій між лабораторними показниками активності запального процесу (СРБ, ПКТ, МХП-1) та показниками фіброзоутворення (TGF-B1 та галектину 3) у дітей раннього віку із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу доводить наявність високого ступеня інтеграції усіх показників, які включені в кореляційну структуру. Це в свою чергу пояснює необхідність визначення ПКТ та МХП1, як маркерів активності запального процесу, а TGF-B1 та галектину 3 у якості маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Клінічний випадок:

Виписка із карти стаціонарного хворого № 5709 дитини Горячева А. Ю. 29.11.2012 р.н. На час госпіталізації у стаціонар вік дитини становив 2 роки 1 міс. Дитина госпіталізована 02.01. 2015 р. у нефрологічне відділення Хмельницької обласної дитячої лікарні зі скаргами на субфебрильну температуру тіла, в'ялість, неспокій.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина хворіє з 1 року 11 міс. (15.10.14р.), коли у дівчинки вперше була зареєстрована атака пієлонефриту. Тоді

у дитини були скарги на гіпертермію, зміни у загальному аналізі сечі (лейкоцитурія), зниження апетиту. Отримувала курс антибактерійної терапії протягом 8 днів. Стан дитини покращився, в зв'язку з чим від подальшого лікування дівчинки мати відмовилась. 28.12.2014 року у дівчинки з'явився субфебрилітет, неспокій, в'ялість. 02.01.15р. при проведенні ЗАС виявлено лейкоцитурію (лейкоцити на все поле зору) та протеїнурію (білок 0,068 мг/мл) в зв'язку з чим дитина була направлена сімейним лікарем на госпіталізацію у Хмельницьку обласну дитячу лікарню.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилась від третьої вагітності у жінки 34 років. Перша вагітність у жінки закінчиласявикиднем у І триместрі (зі слів матері мав місце гестоз І триместру вагітності, гострийпієлонефрит). Друга вагітність завершилась народженням хлопчика, якому 7 років, здоровий. Перебіг останньої вагітності був ускладнений гестозом І половини вагітності, гестаційнм пієлонефритом, анемією вагітної. Пологи фізіологічні. Дитина народилася у термін гестації 37 тижнів з масою тіла 3280 г, довжиною 54 см. До восьмого місяця життя дитина перебувала на природному вигодовуванні. Профілактика рахіту проводилась. Щеплення проведені частково з порушенням календаря щеплень у зв'язку з відсутністю вакцини. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковий анамез обтяжений – у мами хронічний пієлонефрит.

Загальний стан дитини середнього ступеня важкості. Шкірні покриви та слизові оболонки чисті, бліді. Шкіра помірно волога, еластичність збережена. Тургор м'яких тканин задовільний. Велике тім'ячко закрите. Частота дихання – 24 за 1 хв. Аускультативно – везикулярне дихання, додаткові дихальні шуми не вислуховуються. Пульс – 98 за 1 хв. Тони серця ритмічні . Живіт м'який, дитина неспокійна при пальпації. Печінка біля краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького не визначається через ранній вік. Фізіологічні випорожнення не порушені.

Дані лабораторного обстеження до проведення лікування:

Загальний аналіз крові:(15.09.14)Hb – 102 г/л; ер. – 3,34*10^{12}/л; КП – 0,75; L – 11,2*10^{9}/л, п – 1 %, с – 12 %, е – 3%, м – 7 %, л – 75 %, ШОЕ – 18 мм/год.

-біохімічне дослідження крові (15.09.14): заг білок 77 г/л альб 42 глоб 35 г/л АГК 1,1 сечовина 7,4 ммоль/л креатинін 0,075 ммоль/л, СРБ +.

Рівень ПКТ - 4,9 нг/мл.

Рівень МХП-1 – 561,6 пг/мл.

Рівень TGFB1 –8,04 нг/мл.

Рівень галектину-3 –7,92 нг/мл.

-загальний аналіз сечі (15.09.14): колір – соломяно-жовтий, прозорість - мутна, пит.вага 1015, pH 5,5, білок-0,038, лейкоцити на все поле зору, еритроцити – 0-1 в п/з, епітелій 0-1 в п/з, ацетон +.

Аналіз сечі по Нечипоренко: лейкоцити 3,5х10 ^{6}, еритроцити не виявлено, гіалінові циліндри не виявлено.

Бактеріологічний посів сечі (від 15.09.2014р.)виявлено ріст Enterobacterх 10 ^{6}/ мл. чутливий до ципрофлоксацину, цефотаксиму, норфлоксацину.

Інструметальні методи дослідження:

-УЗД ОЧП: печінка не збільшена, край гострий, поверхня однорідна. Жовчний міхур скорочений. Підшлункова залоза 9.4х7,12х8 см. Селезінка 54х23 мм. Нирки: права -102х242 мм., паренхіма 15 мм.розширення ЧМС, ліва - 126 х 95мм, паренхіма 9мм., ЧМС без змін. Топографія. рухливість, структура – в межах норми.

- Мікційна цистографія: Сечовий міхур не збільшений, визначається двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс (правобічний рефлюкс у чашково-мискову систему III ст., лівобічний рефлюкс I ст)

Показник ренально-кортикального індексу – 0,18 (норма до 0,17)

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС 102′′ PQ 0,13′′, QT 0,24′′, QRS 0,06′′. Порушення ритму та провідності не зафіксовано. Процеси реполяризації задовільні.

Дитина консультована спеціалістами:

Невролог: Патології не виявлено.

Гематолог: Залізодефіцитна анемія I ст.

Уролог: Двобічний везикуло-уретральний рефлюкс.

Клінічний діагноз: Гострий обструктивний пієлонефрит на тлі двобічного міхурово-сечовідного рефлюксу активна стадія, Іст. активності, без порушення функції нирок. Залізодефіцитна анемія I ступеня.

Хворому призначено лікування згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008р. (цефотаксим 100 мг/кг/добу, фізіологічний розчин, реосорбілакт в/в крапельно 5 днів, канефрон, біо гая, нурофен). На тлі лікування на 3-й день перебування у стаціонарі у дитини нормалізувалась температура тіла, покращився апетит.

ЗАК (18.09.14): Нв 112 г/л, Ер 4,09х10^{12}/л, кол. показник - 0,78, лейкоцити10,28 х10^{9}/л. Лейкоцитарна формула: п/я 2%, с/я 13%, е 4%, л 75%, м 8%; ШОЕ 13 мм/год.

ЗАС (18.09.14): колір – соломяно-жовтий, прозорість -повна, пит.вага 1017, pH 6.0, білок-0,014, лейкокити 5-10-15 в п/з, еритроцити – н.в., епітелій – н.в.;

З 6-го дня лікування здійснено перехід на пероральний прийом антибактерійного препарату (цефікс) тривалістю 4 дні. Загальний курс антибактерійної терапії склав 10 днів.

Протягом лікування спостерігалося покращення загального стану хворої. По закінченню лікування були виконані повторні лабораторні обстеження:

Загальний ан. Крові (25.09.14): Hb – 115 г/л; ер. – 4,21х10^{12}/л; КП – 0,81; L – 6,5*10^{9}/л, ,п-1%, с – 30 %, е – 2%, м – 8 %, л – 59 %, ШОЕ – 10 мм/год.

Загальний аналіз сечі (25.09.14): колір – соломяно-жовтий, прозорість -повна, пит.вага 1015, pH 5,5, білок–н.в., лейкокити 0-1 в п/з, еритроцити – н.в.

Після стаціонарного лікування дівчинка у задовільному стані із рекомендаціями проведення курсів антирефлюксної терапії була виписана додому.

В подальшому щомісяця дівчинка отримувала 6 курсів антирефлюкної терапії з використанням препаратів медіаторної дії, електростимуляції рефлексогенних зон сечового міхура, регіонарної гіпертермії, стимуляторів біоенергетичних процесів тканин.

Через 6 міс. проведено контроль мікційної цистографії - сечовий міхур не збільшений, визначається правобічний везикуло-уретральний рефлюкс ІІІ ст.

Проведено повторно лабораторні дослідження:

Загальний аналіз крові:Hb – 121 г/л; ер. – 4,21*10^{12}/л; КП – 0,87; L – 7,9*10^{9}/л, п – 5 %, с – 22 %, е – 3%, м – 7 %, л – 64%, ШОЕ – 9 мм/год.

-біохімічне дослідження крові: заг білок 83 г/л альб 44 глоб 39 г/л, сечовина 5,6 ммол/л креатинін 0,069 ммоль/л, СРБ – негативно.

Рівень МХП-1 – 432,16 пг/мл.

Рівень TGFB1 –8,92 нг/мл.

Рівень галектину-3 –9,51 нг/мл.

-загальний аналіз сечі: колір – соломяно-жовтий, прозорість - повна, пит.вага 1018, pH 6,0, білок–н.в, лейкокити 8-10 в п/з, еритроцити – 0-1 в п/з, епітелій 0-1 в п/з.

На час повторного обстеження у дівчинки не визначались показники активності запального процесу. Однак в динаміці наросли рівні профібротичних маркерів та визначався правобічний міхурово-сечовідний рефлюкс, в зв’язку з чим дитина скерована до уролога для проведення хірургічної корекції везикуло-уретрального рефлюксу.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Tokarchuk N. I. The comparative characteristic of indicators of activity of inflammatory process with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age / N. I.Tokarchuk, I. V.Odarchuk //Journal of Education, Health and Sport (Journal of Health Sciences). – 2016. - № 8, Т. 6. - С. 734-746.

2. Токарчук Н. І. Аналіз показників фірозоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. / Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Н. В. Заїчко. // Ж. Современная педиатрия. №6 (70) 2015, С. 93-96.

3. Характеристика показників галектину 3 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю. В. Вижга та ін.. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. VII. №3 (25)/ С. 68-74.

4. Одарчук І. В. Особливості діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку.// І. В. Одарчук // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих учених ‘’Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини’’ – м. Вінниця, 2014. с. 73-74.

5. Токарчук Н. І. Показники рівня прокальцитоніну при гострому пієлонефриті у дітей раннього віку. // Токарчук Н. І., Одарчук І. В./ Матеріали X конгресу педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» - м. Київ, 2014р.

6. Токарчук Н. И. Показатели активности воспалительного процесса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. // Токарчук Н. И. Одарчук И. В./ Материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». г. Минск. – 2014. – С. 146-147.

7. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. - Прокальцитонин – маркер активностивности воспалительного процеса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста- // Токарчук Н. И., Одарчук И. В./ Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» - г. Гродно, Беларусь, 2015. С. 245-246.

8. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. - Сучасні погляди на діагностику пієлонефриту у дітей раннього віку- // Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук/ Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини. Суми, 27-28 травня 2015р. с. 117-120.

9. Одарчук И. В. «Характеристика показателей галектина-3 при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста» материалы LXX Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016", 21-22 апреля 2016 г. с. 1003-1004.

10. Токарчук Н., Одарчук І. : «Показники TGFB1при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» - матеріали XX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 25-27 квітня, 2016р.

11. Токарчук Н. И., Одарчук И. В.,«Характеристика показателей активности воспалительного процесса при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста», материалы VIII съезда детских врачей Республики Казахстан, 06-10 октября 2016г. г.Алмата, с.203-205.

12. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. «Аналіз показників TGFB1, як маркера фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.» Матеріали XIII Конгресу педіатрів України, 11-13 жовтня 2016 р., м Київ, с.101-102.

13. Патент на корисну модель «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку.» № 100826, Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10. 08. 2015.

14. Патент на корисну модель «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.» № 106925, Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10. 05.2016.

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ -509 СС та +869 ТТ ГЕНА TGFB1 НА ПЕРЕБІГ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Фактори, які впливають на формування незворотніх змін у паренхімі нирок при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідногорефлюксу у дітей раннього віку, ефективність терапевтичної відповіді, залишаються на сьогоднішній день дискутабельними та не в повній мірі з'ясованими. Відповідь на дані запитання, ймовірно,лежать в основі генетичних механізмів.Визначення генетичних факторів, що впливають на виникнення незворотніх змін у нирках дітей, має важливе значення в розумінні механізмів розвитку фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

5.1 Розподіл генотипів поліморфізмів С > Т в позиції -509та +869 гену TGF – В1 у обстежених дітей

Нами було вивчено поліморфізм гена TGF – В1 у позиції(-509) та (+869).

Генотипування за поліморфізмомС>Т в позиції -509гена TGF – В1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічалися окремі варіанти цього гена.

Нами виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного варіанту-509 у обстежених дітей із пієлонефритом: перша група – носії генотипу СС – 41 дитина(41±2,41%, 95% ДІ: 32,35 – 44,52*),* друга група носії із генотипом СТ – 30 осіб (30±1,53%, 95% ДІ:25,16 – 33,09), третя включала 29 дітей (29±0,93%, 95% ДІ: 25,13 – 31,43) із генотипом ТТ (рис.5.1).

Характеристика генотипів поліморфного варіанта-509 гена TGF – В1, у хворих на пієлонефрит дітей засвідчила, що в структурі даного захворювання гомозиготи мутантного алеля С склали найбільшу питому частку, яка була достовірно вищою, ніж частота гетерозигот та гомозигот по алелю Т ($p<0,05$).

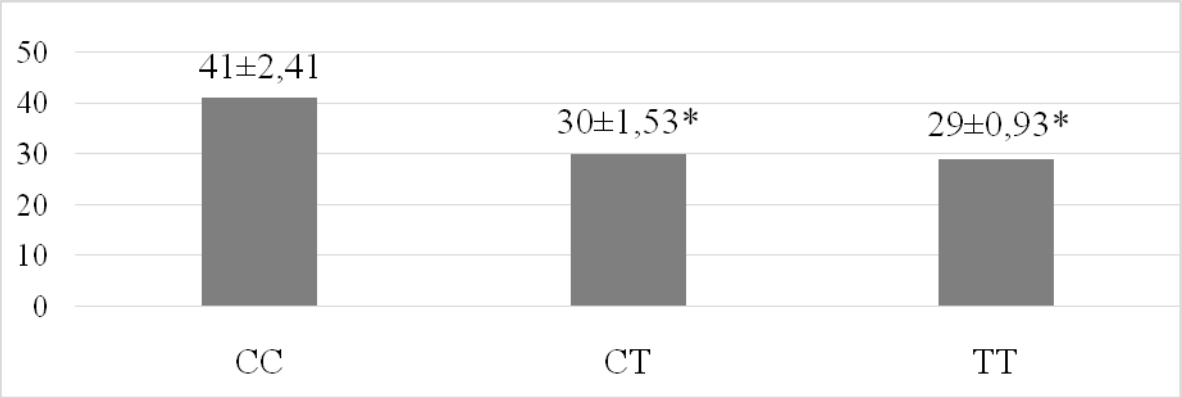


Рисунок 5.1 – Частоти генотипів поліморфізмуC >T в позиції -509 генаTGF – B1 у обстежених дітей (%).

Примітка. * – позначені вірогідні відмінності щодо дітей із генотипом CC ($p<0,05$).

Відповідно, частота алеля С у обстежених осіб із пієлонефритом склала – 55,86±4,26% (95% ДІ: 49,3 – 61,19), що було у 1,2 рази вище від відсотка поширеності алеля Т – 44,01±3,48% (95% ДІ: 38,13 – 50,53, $p<0,01$).

Як свідчать отримані дані, відмінності між очікуваним і фактичним числом по генотипам виявилися статистично не достовірними ($\chi2=1,02$, $p=0,29$) (табл.5.1).

Таблиця 5.1 – Перевірка відповідно стіспіввідношення частот алелей та генотипів поліморфного варіанта генаTGF – B1 C >T в позиції -509за законом Харді-Вайнберга

Генотипи	Очікуване число	Фактичне число
CC	38,4	41
CT	34,9	30
TT	26,7	29

Таким чином, співвідношення алелей і генотипів у вивченій нами вибірці підпорядковувалося закону Харді-Вайнберга. Це дозволяє зробити припущення, що встановлене співвідношення для нашої вибірки відображає очікуване в реальній вибірці

У подальшому нами проведений розподіл генотипів поліморфного варіанту С-509Т у дітей основної групи, групи порівняння та контрольної групи (табл. 5.2). При порівняльному аналізі нами встановлено, що у дітей контрольної групи відсоток носіїв генотипу СС (9 дітей - 18±1,78%, 95% ДІ: 14,43 – 21,02) був достовірно нижчим, ніж питома вага осіб з генотипом СТ (20 обстежених - 40±4,13%, 95% ДІ:37,23 – 44,25), та генотипом ТТ (21 дітей - 42±3,92%, 95% ДІ: 38,47 – 45,32), (p<0,01).

Таблиця 5.2 – Частотний розподіл генотипів гена TGF – B1 C>T в позиції-509 у обстежених дітей

Генотипи	Основна група n = 50		Група порівняння n = 50		Контрольна група n = 50		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1		2		3				
	абс	%	абс	%	абс	%			
Генотип С/С	34	68± 4,86	7	14± 1,41	9	18± 1,78	<0,01	>0,05	<0,01
Генотип С/Т	7	14± 1,13	23	46± 2,86	20	40± 4,13	<0,01	>0,05	<0,01
Генотип Т/Т	9	18± 1,89	20	40± 3,43	21	42± 3,92	<0,01	>0,05	<0,01
Алель С	74,03± 7,5		35,74± 4,2		38,04± 6,1		<0,05	>0,05	<0,05
Алель Т	25,97±3,4		64,26±6,3		61,96±6,2		<0,05	>0,05	<0,05

Відповідно, частота мінорного алеля Т в групі контролю (61,96±6,2%)зустрічалась вірогідно частіше, ніж питома вага мажорного алеля С (38,04±6,1%, p<0,05).

При подальшому співставленні розподілу генотипів та алелей поліморфізму -509 гена TGF – B1 між дітьми основної групи та групи порівняння, було відмічено достовірне підвищення частоти носіїв генотипу СС у дітей основної групи (34 випадки - 68±4,86%) порівняно з частотою гомоносіїв алеля С у групі порівняння (7 випадків - 14±1,41%), p<0,01. Подальший аналіз показав, що гетерозиготи достовірно частіше зустрічалися при ППН (23 дитини - 46±2,86%), аніж при ВПН

(7 дітей -14±1,13%), p<0,01. Окрім того, встановлено, що діти групи порівняння (20 респондентів - 40±3,43%), достовірно частіше є гомоносіями алелю Т, аніж обстежені із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (9 дітей - 18±1,89%), p<0,01. При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи порівняння виявлено, що у дітей, хворих на ППН, питома вага мінорного алеля Т була вищою, ніж у когорті дітей із ВПН (64,26±6,3% проти 25,97±3,4%, p<0,05). І, навпаки, частота мажорного алеля С із значною перевагою спостерігалась в основній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в групі порівняння (74,03±7,5% проти 35,74±4,2%, p<0,05).

Отже, можна припустити, що діти-гомозиготи СС частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж носії генотипу С-509Т та гетерозиготи СТ.

У подальшому нами проаналізований розподіл генотипів поліморфізму С >Т у позиції -509 у дітей з пієлонефритом залежно від статі (табл.5.3).

Таблиця 5.3 – Розподіл генотипів поліморфізму С >Т в позиції -509 гена TGF – В1 уобстежених дітей залежно від статі

Генотипи	Основна група				Група порівняння				Контрольна группа			
	Хл. n=21		Дівч. n=29		Хл. n=15		Дівч. n=35		Хл. n=22		Дівч.n=28	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СС	16	76,19*	18	62,06	2	13,33•	5	14,28 •	4	18,18 **	6	21,42 •
СТ	1	4,76*	6	20,68	6	40,05 **	17	48,57 *	9	40,9 **	9	32,14 *
ТТ	4	19,04	5	17,24	7	46,66 **	13	37,14 *	9	40,9 **	13	46,42 *

Примітки:
1. * - достовірна різниця щодо показників дівчаток основної групи, (p<0,05);
2. • - достовірна різниця щодо показників дівчаток основної групи, (p<0,01);
3. **-достовірна різниця щодо показників хлопчиків основної групи, (p<0,01).

Так, при вторинному генезі захворювання у хлопчиків (76,19±6,17%) достовірно частіше зустрічався генотип СС ніж у дівчаток (62,06 ±5,83%)даної підгрупи (p<0,05). Натомість серед дітей із ППН нами не встановлено гендерних особливостей та не було відмічено статистичних закономірностей по зустрічаємості генотипів.

Подальше генотипування хворих на пієлонефрит за поліморфізмом С>Т в позиції +869 гена TGF – В1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічалися окремі варіанти даного гена.

У ході дослідження нами встановлено наступний розподіл генотипів поліморфного варіанту +869 у дітей обстежених дітей із пієлонефритом: перша група – носії генотипу СС – 31 дитина (31±2,21%, 95% ДІ: 27,56 – 34,64*)*, друга група носіїв із генотипом СТ – 30 осіб (30±3,52%, 95% ДІ: 24,86 – 34,19), третя - включала 39 дітей (39±2,93%, 95% ДІ: 35,83 – 42,15) із генотипом ТТ (рис.5.2).

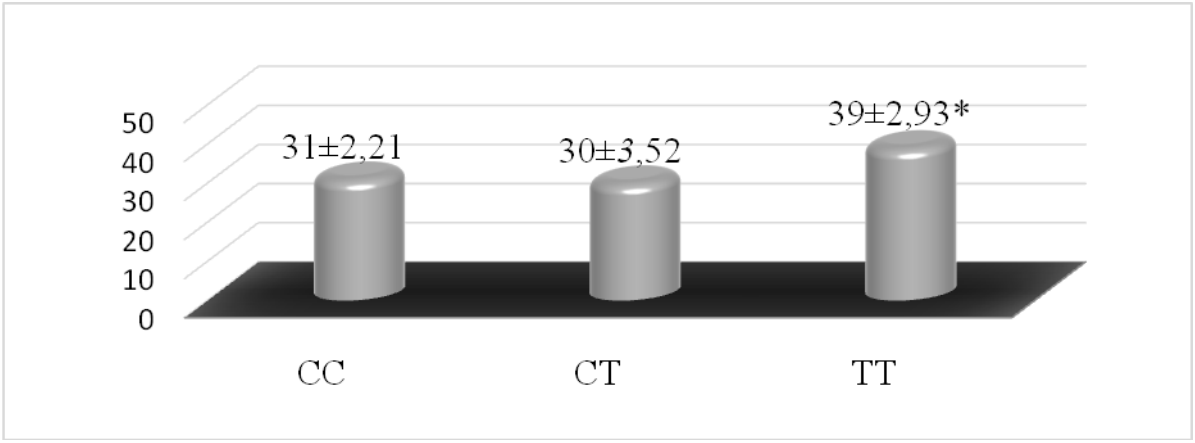


Рис. 5.2 - Частоти генотипів поліморфізмуС >Т в позиції +869 генаTGF – В1 у обстежених дітей (%).

Примітка. * - вірогідні відмінності щодо гомозигот по алелю С та гетерозигот, p<0,05.

Характеристика генотипів поліморфного варіанта+869 гена TGF – В1, у хворих на пієлонефрит дітей засвідчила, що гомозиготи мутантного алеля Т склали найбільшу питому частку, яка була достовірно вищою, ніж частота гетерозигот та гомозигот по алелю С (p<0,05**).** Відповідно, частота алеля Т в основній групі обстежених осіб склала –53,64±5,16% (95% ДІ: 47,14 – 59,33), що

було достовірно вищим від відсотка поширеності алеля С –46,24±4,18**%** (95% ДІ: 40,23 – 51,83, p<0,05)**.**

Як свідчать отримані дані, відмінності між очікуваним і фактичним числом по генотипам виявилися статистично не достовірними ($\chi 2$=0,92, p=0,37).Таким чином, співвідношення алелей і генотипів у вивченій нами вибірці підпорядковувалося закону Харді-Вайнберга. Це дозволяє зробити припущення, що встановлене співвідношення для нашої вибірки відображає очікуване в реальній вибірці (табл.5.4).

Таблиця 5.4 – Перевірка відповідності співвідношення частот алелей та генотипів поліморфного варіанта генаTGF – B1 C >T в позиції +869 за законом Харді-Вайнберга

Генотипи	Очікуване число	Фактичне число
CC	32,1	31
CT	31,7	30
TT	36,2	39

У подальшому нами проведений частотний розподіл генотипів поліморфного варіанту +869 у обстежених дітей (табл. 5.5).

При порівняльному аналізі нами встановлено, що у дітей контрольної групи відсоток носіїв генотипу ТТ (10 дітей - 20±2,92%, 95% ДІ: 17,43 – 23,42) був достовірно нижчим, ніж питома вага осіб з генотипом СТ (16 обстежених - 32±2,53%, 95% ДІ: 28,45 – 36,15), та генотипом СС (24 дитини - 48±1,18%, 95% ДІ: 43,27 – 51,14) (таб. 5.6), (p<0,01). Відповідно, частота мінорного алеля С в групі контролю (63,87±6,43%) зустрічалась вірогідно частіше, ніж питома вага мажорного алеля С(36,13±3,4%), p<0,05.

Таблиця 5.5 – Частотний розподіл генотипів гена TGF – B1 C>T в позиції +869 у обстежених дітей

Генотипи	Основна група n = 50		Група порівняння n = 50		Контрольна група n = 50		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1		2		3				
	абс	%	абс	%	абс	%			
Генотип С/С	8	16±1,86	23	46±3,86	24	48±1,18	<0,01	>0,05	<0,01
Генотип С/Т	13	26±1,92	17	34±2,16	16	32±2,53	<0,05	>0,05	<0,01
Генотип Т/Т	29	58±4,46	10	20±2,43	10	20±2,92	<0,01	>0,05	<0,01
Алель С	32,21		61,93		63,87		<0,05	>0,05	<0,05
Алель Т	67,79		38,07		36,13		<0,05	>0,05	<0,05

У подальшому проведено співставлення розподілу генотипів та алелей поліморфізму +869 гена TGF – B1 між дітьми основної групи та групи порівняння. Так, нами відмічено достовірне підвищення частоти носіїв генотипу ТТ у дітей основної групи (29 дітей - 58±4,46%) порівняно з частотою гомоносіїв алеля Т у групі порівняння (10 випадків - 20±2,43%), p<0,01. Подальший аналіз вказав на відсутність достовірної різниці між кількістю гетерозигот у обстежених групах. Натомість, встановлено що діти основної групи достовірно рідше є групигомоносіями алелю С (8 дітей - 16±1,86%) аніж обстежені із первинним пієлонефритом (23 обстежених - 46±3,86%), p<0,01. При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи порівняння відмічено, що у дітей, хворих на ВПН, питома вага мінорного алеля С була нижчою, ніж у когорті дітей із ППН (32,21±3,05% проти 61,93±6,12%, p<0,05). І, навпаки, частота мажорного алеля Т із значною перевагою спостерігалась в основній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в групі порівняння (67,79±6,24% проти 38,07±4,01 %, p<0,05).

Разом з тим, проведений порівняльний аналіз частот генотипів СС, СТ, ТТ та алелей С, Т міжпредставниками групи порівняння та контрольної групи достовірних відмінностей не виявив.

Отже, можна припустити, що діти-носії генотипу ТТ частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж носії генотипу С+869Т та гетерозиготи СТ.

У ході дослідження нами проведений аналіз розподілу генотипів поліморфізму С >Т в позиції +869 у обстежених дітей залежно від їх статі, (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Розподіл генотипів поліморфізму С >Т в позиції +869 гена TGF – В1 у дітей, хворих на пієлонефрит залежно від статі

Групи обстеженя	Стать	Генотипи					
		СС		СТ		ТТ	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Основна група	Хл. n=21	4	19,04±2,21	6	28,57±4,04*	11	52,38±5,16*
	Дівч. n=29	5	17,24±2,54	4	13,79±1,76	20	68,96±7,32
Група порівняння	Хл. n=15	8	53,33±4,53**	5	33,33±3,24	2	13,33 ±2,32**
	Дівч. n=35	14	40,02±4,12•	15	42,85±4,53•	6	17,14±2,09•
Контрольна група	Хл. n=22	10	45,45±4,34 **	6	27,27±3,28	3	13,63±2,19 **
	Дівч. n=28	15	53,57±5,74•	7	25,04±3,07*	6	21,42±2,25•

Примітки:

1. * - достовірна різниця щодо показників дівчаток основної групи, ($p<0,05$);

2. • - достовірна різниця щодо показників дівчаток основної групи, ($p<0,01$);

3. **- достовірна різниця щодо показників хлопчиків основної групи, ($p<0,01$).

Так, нами відмічено, що дівчатка (20 респондентів - 68,96±7,32%) основної групи достовірно частіше є носіями генотипу ТТ порівняно із хлопчиками гомоносіями алелю Т 11 (52,38±5,16%) дітей, $p<0,05$. Натомість, гетерозиготами частіше були хлопчики (6 - 28,57±4,04%, 95% ДІ: 23,49 – 32,21) аніж дівчатка (4 -

13,79±1,76%, 95% ДІ: 11,03 – 15,55) даної групи обстежених, p<0,05. Між носіями генотипу СС нами не відмічено гендерних відмінностей. Щодо дітей групи порівняння, то достовірно частіше гомоносіями алелю С були хлопчики (8 - 53,33±4,53%, 95% ДІ: 46,01 – 59,66), аніж дівчатка (14 - 40,02±4,12%, 95% ДІ: 35,9 – 44,14), p<0,05. Подальший аналіз вказав на відсутність достовірної різниці між кількістю хлопчиків та дівчаток серед гетерозигот та гомоносіїв алелю Т в групі порівняння.

5.2 Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту залежно від розподілу генотипів поліморфного маркера TGF – B1

У подальшому нами проведений аналіз впливу алельних варіантів генаTGF – B1 на ступінь тяжкості пієлонефриту у дітей раннього віку.

Так, аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції -509 гена TGF – B1 у дітей основної групи виявив, що частота вторинного пієлонефриту III ступеня важкості у гомозигот мутантного алеля (80,1±11,12%,95% ДІ: 65,79 - 87,68) була достовірно вищою, ніж у гомозигот основного алеля (10,01±4,46%, 95% ДІ: 5,25 – 13,23) та гетерозигот (9,9±2,51%, 95% ДІ: 5,13 – 14,67), p<0,01. Також реєструвалась достовірно частіше II ступінь активності запального процесу серед дітей основної групи у носіїв генотипу СС (81,25±15,24%,95% ДІ: 66,01 - 96,49), аніж серед гетерозигот (6,25±1,67%, 95% ДІ: 4,58 – 8,92) та гомозигот алеля ТТ (12,5±3,24%, 95% ДІ: 9,01 – 16,74), p<0,01. Разом з тим, I ступінь активності реєструвався у практично однакової кількості дітей та не мав достовірної різниці між носіями генотипу ТТ, гетерозиготами та гомоносіями СС, p>0,05(рис. 5.3).

Щодо групи порівняння, то III ступінь активності реєструвався у однакової кількості носіїв генотипу СТ (44,44±9,71%, 95% ДІ: 34,73 – 54,15) та гомозигот (44,44±9,71%, 95% ДІ: 34,73 – 54,15), p>0,05. Достовірно меншою була частка носіїв мутантного алеля СС (11,11±3,21%, 95% ДІ: 7,9 – 14,32), p<0,05.

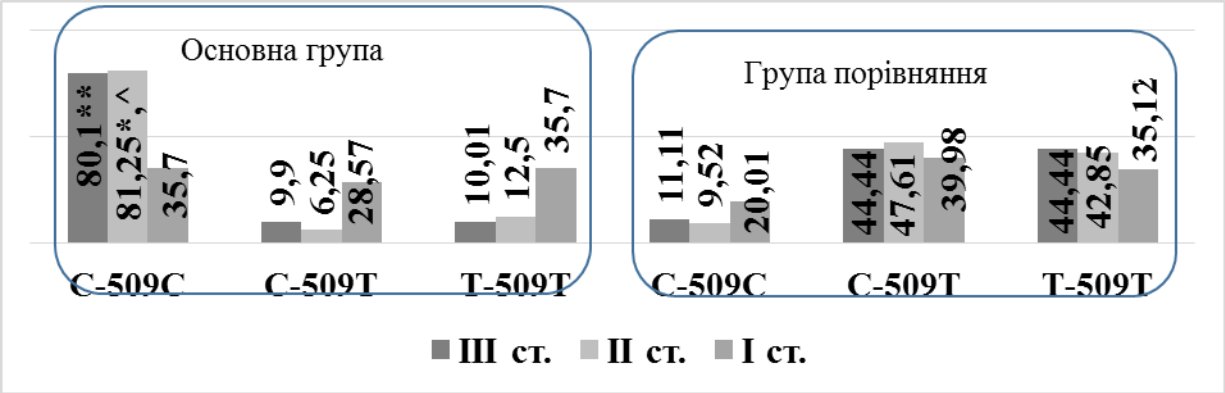


Рис. 5.3 - Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції -509 генаTGF – В1(%)

Примітки: * - вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот ТТ основної групи та гомозигот СС групи порівняння p<0,01;

^- позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот та гомозигот Т-509Т групи порівняння, p<0,05;

** - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот ТТ основної групи та гомозигот СС групи порівняння p<0,01.

Достовірно частіше реєструвався II ступінь активності запального процесу первинного пієлонефриту у гетерозигот (47,61±11,41%, 95% ДІ: 36,2 – 59,02) та носіїв генотипу ТТ (42,85±8,67%, 95% ДІ: 34,2 – 51,56), аніж серед носіїв мутантного алеля СС (9,52±1,96%, 95% ДІ: 7,56 – 11,48), p<0,05. Первинний пієлонефрит I ступеню активності також визначався у практично однакової частки гомоносіїв алелю ТТ (32,12±7,47%, 95% ДІ: 24,65 – 39,59) та гетерозигот (39,98±8,07%, 95% ДІ: 31,91 – 48,05). Натомість, достовірно меншою була частка носіїв мутантного алеля СС (20,01±4,93%, 95% ДІ: 15,08 – 24,94),p<0,05.

Щодо поліморфізму С >Т в позиції +869 гена TGF – В1 у дітей основної групи, то III ступінь активності запального процесу достовірно частіше мали носії генотипу ТТ (65,02±6,74%, 95% CI: 52,72 – 74,81%) у порівнянні із гетерозиготами (19,97±4,28%, 95% CI: 13,62 – 24,95%), та гомоносіями алелю С (15,03±2,71%, 95% CI: 8,59 – 19,42%), p<0,01.Також II ступінь активності запального процесу реєструвалась достовірно частішесеред дітей основної групи

у носіїв генотипу ТТ (50,02±11,51%,95% ДІ: 38,51 – 61,53), аніж серед гетерозигот (31,52±8,17%, 95% ДІ: 23,35 – 39,69) та гомозигот алеля С (18,75±4,31%, 95% ДІ: 14,04 – 23,06), p<0,05. Разом з тим, І ступінь активності достовірно частіше реєструвався у носіїв генотипу ТТ (57,14±11,82%, 95% ДІ: 45,32 – 68,96%) у порівнянні із гетерозиготами (28,57±8,63%, 95% ДІ: 19,94 – 37,2) (p<0,05) та госоносіямт алелю СС (14,28±4,13%, 95% ДІ: 10,15 –18,41) (p<0,01), (рис.5.4).

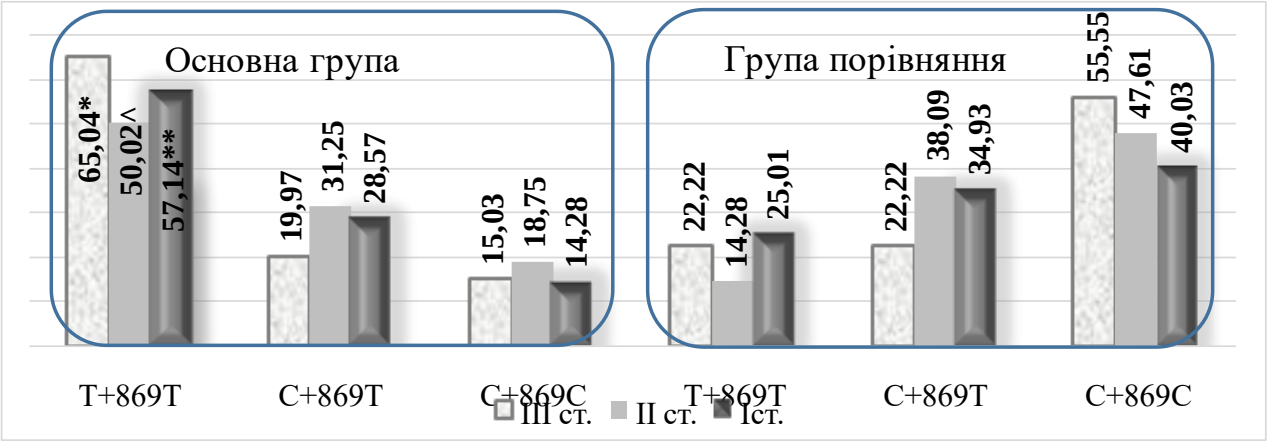


Рис. 5.4 – Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С >Т в позиції +869генаTGF – В1(%)

Примітки:

1. * - вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот СС основної групи та гомозигот ТТ та гетерозигот групи порівняння p<0,01;
2. ^ - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот та гомозигот ТТ групи порівняння та гомоносіїв алелю С основної групи, p<0,05;
3. ** - позначені вірогідні відмінності щодо гетерозигот, гомозигот ТТ основної групи та гомозигот СС групи порівняння, p<0,01.

При вивченні розподілу генотипів серед дітей групи порівняння залежно від ступеня тяжкості у дітей раннього віку нами встановлено що ІІІ ступінь активності достовірно частіше визначався у гомоносіїв алелю С (55,55±11,46%, 95% ДІ: 42,09 – 67,01), аніж серед гетерозигот (22,22±5,76%, 95% ДІ: 16,47 – 27,98) та носіїв мутантного алелю Т (22,22±3,85%, 95% ДІ: 18,37 – 26,07), p<0,05.

Також нами встановлено, що II ступінь активності запального процесу мали 47,61±8,56% (95% ДІ: 37,05 – 56,71) діти-носії генотипу СС та 38,09±7,16% (95% ДІ: 30,93 – 45,25) гетерозигот, що було достовірно більшим, ніж частка носіїв мутантного алелю Т (14,28±4,06%, 95% ДІ: 10,22 – 18,34), $p<0,05$. Разом з тим, I ступінь активності реєструвався також достовірно рідше у дітей із генотипом ТТ (25,01±7,15%, 95% ДІ: 17,86 – 32,16) у порівнянні із відсотком гетерозигот (34,93±9,02,15%, 95% ДІ: 25,91 – 43,95) та гомозигот СС (40,03±10,21%, 95% ДІ: 29,82 – 50,24), $p<0,05$.

Вищим був відсоток дітей-гетерозигот (31,25±3,61%, 95% CI: 22,57-39,84%, $p>0,05$) та достовірно більшою була частка гомоносіїв алелю Т (50,02±6,18%, 95% CI: 42,63-54,25%), $p<0,05$. Натомість, у групі порівняння найбільшу питому вагу становили гетерозиготи (47,61±5,52%, 95% CI: 32,61 – 54,12) та гомозиготи алеля Т (42,85±6,91%, 95% CI: 34,31 – 56,14), $p>0,05$. Тоді як, частота гомоносіїв алеля С у групі порівняння була достовірно нижчою (9,52±3,12%, 95% CI: 5,67 – 16,82, $p<0,01$).

У подальшому проведений аналіз визначення вірогідності ризику розвитку пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксуу обстежених дітей залежно від розподілу генотипу. Аналіз показав, що наявність генотипу С-509С поліморфізму гена TGF – В1 у хворих на ВПН достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання у 5,56 рази порівняно з генотипом СТ (OR=5,56, S=0,69, 95% CI:1,92 – 13,23). Нами також встановлено, що наявність генотипу СС достовірно підвищує вірогідність виникнення пієлонефриту в 2,52 рази порівняно з генотипом ТТ (OR=2,52, S=0,66, 95% CI: 0,98 – 10,6). Наявність генотипу ТТ-509 при ВПН у дітей достовірно збільшує вірогідність розвитку пієлонефриту у 1,84 рази (OR=1,84, S=0,61, 95% CI: 0,53 – 5,8). У подальшому нами встановлено, що у носіїв генотипу Т+869Т поліморфізму гена TGF – В1ризик розвитку запального процесу в 3,82 (OR=3,82, S=0,6995% CI: 1,43 – 12,01) рази вищий, ніж у дітей гетерозигот С/Т+869. А наявність генотипу СС+869 достовірно збільшує вірогідність розвитку пієлонефриту у 1,03 рази (OR=1,03, S=0,58, 95% CI: 0,46 – 5,5).

Наступний етап дослідження полягав у проведенні аналізу середніх значень сироваткового рівню TGF – B1 від поліморфізму гена TGF – B1 у позиції -509 серед обстежених дітей (табл.5.7).

Таблиця 5.7 – Аналіз середніх значень сироваткового TGF – B1залежно від поліморфізму генаTGF – B1 у позиції -509 у обстежених дітей, нг/мл

Показник		Основна група			Група порівняння		
		Генотипи					
		CC (n=34)	CT (n=7)	TT (n=9)	CC (n=7)	CT (n=23)	TT (n=20)
TGF B1	M±m	11,15± 2,24•, *	8,16± 1,98	4,56± 1,03	5,58± 1,76 ***	4,56± 1,56 #	3,12± 0,98 ****, **
	95% CI:	5,32-14,98	4,25-13,53	1,07-8,54	2,01-8,45	1,38-9,06	0,56-7,13

Примітки:

1.* – достовірність різниці між показникамищодо дітей основної групи, які мали генотип TT (p<0,01);

2.• - достовірність різниці між показниками щодо дітей основної групи, які мали генотип CT (p<0,05);

3.*** - достовірність різниці між показниками щодо дітей основної групи, які мали генотип CC та CT (p<0,05);

4.#- достовірність різниці між показниками щодо дітей основної групи, які мали генотип CT та CC (p<0,05);

5.**** - достовірність різниці між показниками щодо дітей основної групи, які мали генотип CT, CC та TT (p<0,05);

6.** - достовірність різниці між показниками щодо дітей групи порівняння, які мали генотип CC (p<0,05).

Аналіз середніх значень трансформуючого фактора росту B1 залежно від алельних варіантів поліморфного маркера -509 гена TGF – B1 показав, що у основній групі 34 (68±7,63%) гомозиготи мутантного алеля C мали достовірно вищий рівень маркеру фіброзоутворення (11,15±2,24 нг/мл), ніж семеро гетерозигот (14±2,15%-8,16±1,98 нг/мл, p<0,05) та 9 (18±3,45%) гомоносіїв основного алеля T (4,56±1,03 нг/мл, p<0,01) даної групи обстежених.

Натомість достовірно нижчі показники TGF – B1 були зафіксовані серед дітей групи порівняння у 20 носіїв генотипу ТТ (40±6,35% - 3,12±0,98 нг/мл), аніж у 7 (14±2,15%) гомоносіїв алелю С (5,58±1,76 нг/мл) (p<0,05), та величин TGFB1 у 23 (46±6,95%) гетерозигот**.**

Подальший аналіз середніх значень трансформуючого фактора росту В1 залежно від алельних варіантів поліморфного маркера гена TGF – B1 у позиції +869показав, що 29 (58±7,43%) осіб, які були носіями мутантного алеля Т мали достовірно вищий рівень трансформуючого фактора росту (8,62±2,31 нг/мл), ніж 13 (26±4,58%) гетерозигот (7,03±1,92нг/мл, p<0,05) та 8 (16±3,01) гомоносіїв алеля С(5,74±1,71нг/мл), p<0,05, (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Аналіз середніх значень сироваткового TGF – B1залежно від поліморфізму генаTGF – B1 у позиції +869 у обстежених дітей, нг/мл

Показник		Основна група			Група порівняння		
		Генотипи					
		CC (n=8)	CT (n=13)	TT (n=29)	CC (n=23)	CT (n=17)	TT (n=10)
TGF – B1	M±m	5,74±1,71 *	7,03±1,92**	8,62±2,31^	4,54±1,13	4,93±1,03	5,28±1,98
	95% CI:	3,27-8,15	4,02-9,19	5,83-10,1	2,01-6,45	1,78-7,32	2,56-7,45

Примітки:

1. * – вірогідні відмінності щодо показників дітей основної групи, які мали генотипиТТ та СТ (p<0,05);
2. **- вірогідні відмінності щодо показників дітей-гетерозигот групи порівняння, (p<0,05)
3. ^ - вірогідні відмінності щодо показників дітей групи порівняння, які мали генотипи ТТ (p<0,05).

Слід відмітити, що у дітей гомозигот алелю Т основної групи показники TGF – B1 (8,62±2,31 нг/мл) були достовірно вищими від рівнів такого у дітей носіїів алелю Т групи порівняння (5,28±1,98 нг/мл), p<0,05.

Гетерозиготи основної групи також мали достовірно вищі рівні досліджуваного маркеру фіброзоутворення від показників гетерозигот групи порівняння (4,93±1,03нг/мл), p<0,05.

Разом з тим, нами не було встановлено достовірних відмінностей між показниками рівнів TGF – B1 у дітей із первинним пієлонефритом залежно від генотипу (носії генотипу ТТ (5,28±1,98 нг/мл), СТ (4,93±1,03нг/мл) та СС (4,54±1,13 нг/мл), p>0,05.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що діти раннього віку, які є носіями генотипу С-509С (34-68±4,86%) та Т+869Т (29-58±4,46) достовірно частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж гетерозиготи С-509Т (7-14±1,13%) та Т+869Т (13-26±1,92%), а також гомозиготи Т-509Т (9-18±1,89%) і С+869С (8-16±1,86%), p<0,01, що свідчить про генетичну детермінованість вторинного генезу захворювання.

Також, нами встановлено виражену залежність ступеня активності запального процесу від поліморфних варіантів гена TGF – B1. Адже, у достовірної більшості гомозигот С-509С (80,1±11,12%) та Т+869Т (65,02±6,74%) відмічався пієлонефрит із ІІІ ступенем активності запального процесу. Виявлене поєднання вказаних генотипів та важкого перебігу захворювання на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку свідчить про генетичну схильність до розвитку патологічного запального процесу у даної групи малюків.

Окрім того, проведений аналіз взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена TGF – B1 та сироватковим рівнем профібротичного фактора вказав на високий рівень трансформуючого фактора росту у гомозигот С-509С та Т+869Т, що свідчить про можливість формування склеротичних змін в нирках дітей, які є носіями вказаних генотипів.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Токарчук Н. І. Поліморфні варіанти гена TGF-ß1 при пієлонефриті на тліміхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку./ Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Н. В. Заїчко. // Ж. Современная педиатрия. № 7 (71) 2015. С. 115-118.

2. Токарчук Н. І., Одарчук І. В.: «Поліморфізм гена TGFB1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей віком до 3-х років» - збірник тез наукових робіт «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як приоритетна функція держави», м. Одеса, 22-23 січня 2016р. с.43-46.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом в усьому світі збільшується кількість дітей із інфекцією сечової системи, особливо серед дітей раннього віку [136].

На сьогоднішній день, зусилля дослідників направлені на вивчення проблем пов'язаних з варіабельністю клінічної картини, структури збудників, факторів ризику пієлонефриту [37]. Однак, як показали клінічні дослідження, серед дітей раннього віку особливої уваги продовжує займати складність діагностики та відсутність здебільшого повного виліковування пієлонефриту [184].

Дослідники різних нефрологічних шкіл вказують на зростання поширеності ПН серед дитячого населення [44, 35]. Ця група захворювань займає перше місце в структурі нефропатій у дітей. Запальні захворювання органів сечової системи впродовж останніх років складають 77-89% всіх випадків госпіталізації дітей в нефрологічні стаціонари [108, 136]. Згідно епідеміологічних досліджень, проведених Європейськими авторами, поширеність пієлонефриту серед дитячого населення коливається від 0,4 до 5,4% [125, 188] .

Проведений нами аналіз частоти зустрічаємості пієлонефриту серед дітей раннього віку показав, що за період 2011-2015 рр. дана патологія збільшувалася з кожним роком (рис. 3.1). Так, якщо у 2011, 2012 роках кількість дітей із пієлонефритом була майже однаковою (240 (47,1%) та 249 (50,6 %) випадків відповідно), то у 2013 році – 300 (58,6 %) випадків, у 2014 році – вже 316 (63,2%) випадків, а у 2015 році – 389 (72,3%) епізодів захворювання [47].

Літературні дані вказують на те, що частота ПН залежить від статі дитини, її віку. На першому році життя дана патологія зустрічається набагато частіше, ніж у старшій віковій групі. Так, згідно даних літератури в перші місяці життя частота випадків гострого пієлонефриту серед хлопчиків і дівчаток приблизно однакова, проте вже до 12-місячного віку частота даної патології серед представниць жіночої статі зростає в 4 рази, а до 3-х років - у 10 разів [37, 158]. Деякі літературні дані вказують на те, що на першому році життя ІСС частіше

страждають хлопчики (3,7 % проти 2 % у дівчаток), з віком спостерігається протилежне співвідношення [6, 7]. У перші 3 місяці життя ІСШ наявні в 7,5 % дівчаток, 2,4 % обрізаних хлопчиків і 20,1 % необрізаних хлопчиків [41]. Пізніше частота становить близько 3 % і залежить від періоду статевого дозрівання. Проте, у хлопчиків віком до 3 років ІСШ є найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на тлі аномалій розвитку органів сечової системи [99].

Проведений нами аналіз дітей основної групи за статтю показав, що серед обстежених хворих було 21 хлопчик (42±1,33%) та 29 дівчаток (58±2,14%). Співвідношення між хлопчиками і дівчатками в основній групі обстежених співпадає із літературними даними, за якими гострий пієлонефрит зустрічається частіше у дівчаток віком 2-3 роки (48,27±4,23%)[48,49]. Віковий аналіз дітей основної групи виявив, що найбільшою була кількість дітей віком 2-3р. (46±3,18%) та 1міс.-1р. (32±1,12%). Рідше пієлонефритом хворіли діти віком 1р.-2р. (11-22±3,23%)[50,51].

Початок гострого пієлонефриту приблизно в 80% випадків характеризується погіршенням загального стану, появою млявості, слабкості, втомлюваності, порушенням сну. Виникає лихоманка, часто ремітуючого характеру, причому фебрильна лихоманка зустрічається у 6 разів частіше в порівнянні з субфебрилітетом (відповідно 81% та 12,7%) [16, 170]. Крім того, досить часто (19%) дослідники показують, що клінічна картина пієлонефриту представляє собою сукупність симптомів інтоксикації, больового синдрому, канальцевих порушень та дизуричних розладів, пов'язаних з ураженням сечового міхура при висхідній інфекції [44, 194].

Згідно наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008 клінічними проявами, які вказують на наявність пієлонефриту у дітей є підвищення температури тіла ($\geq 37{,}2^0$C), інтоксикація (блідість шкіри, періорбітальний ціаноз, нудота, блювота), біль в животі або попереку. Однак у дітей раннього віку клінічна картина запальних захворювань СВШ досить часто є малосимптомною або, навпаки, можливий розвиток нейротоксикозу, поява менінгеальної симптоматики, частих зригувань та блювання на висоті інтоксикаційного синдрому [43].

Проведений нами аналіз клінічної картини ПН показав, що основними симптомами у дітей раннього віку були сечовий та інтоксикаційний синдроми. Зокрема інтоксикаційний, сечовий, диспептичний та больовий синдроми визначались одночасно у 20 дітей ОГ та у 17 дітей ГП. Разом із тим у 10 (20,31±3,15%) дітей основної груи та у 11 (22,21±3,46%) дітей групи порівняння відмічалось поєднання лише сечового та інтоксикаційного синдромів, ($p>0,05$). Тоді як ізольований сечовий синдром спостерігався лише у 10 (20,31±3,15%) дітей основної групи та у 15 (30,02± 4,31%) дітей групи порівняння, ($p<0,05$) [52,53].

Загальновідомо, що виникнення первинного пієлонефриту може бути обумовлено розладом кровообігу в нирках, що виникають під впливом інфекції [19,32].

Вчені різних нефрологічних шкіл вирішують проблему патогенетичних механізмів розвитку, хронізації та прогресування пієлонефриту з різних позицій. Багато дослідників розглядають пієлонефрит, як імунопатологічний процес [59, 177]. Разом з тим, вивчається роль певних чинників з боку макроорганізму (функціональної та органічної обструкції сечових шляхів, дизметаболічних порушень, визначена концепція факторів ризику) [105, 194].

За літературними даними одним із важливих чинників, який сприяє виникненню та впливає на важкість перебігу гострої патології є фонові захворювання. Тому нами проаналізовані основні фонові захворювання, які спостерігались у обстежених дітей. Так, у більшості обстежених 23 (45,76±2,55%) дітей спостерігали залізодефіцитну анемію. З меншою частотою діагностували функціональну діарею 10 - (20±1,13%) дітей та надлишкову масу тіла 9 (18,03±1,09%) дітей. У незначної кількості обстежених 3 (6±0,67%) дітей була діагностована неврологічна патологія у вигляді гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) та судомного синдрому[47].

На сьогоднішній день з’ясована роль мікроорганізмів у розвитку ПН. Гематогенний шлях поширення збудника має особливе значення для виникнення ПН у періоді новонародженості та грудному віці. При цьому характер збудників

може бути різним, але найбільш часто зустрічаються представники грампозитивної флори і гриби [35, 42].

Найбільш часто при ПН у дітей зустрічається висхідний шлях поширення інфекції, особливо у дівчаток, що і обумовлює у них більш високу частоту ПН. Основними збудниками при цьому також є представники мікрофлори кишечника. Анатомічна близькість уретри і ануса призводить до того, що в періуретральній та періанальній зоні завжди є велика кількість бактерій. Особливості будови зовнішніх статевих органів у дівчаток і більш коротка уретра створюють сприятливі умови для проникнення бактерій в ОСС висхідним шляхом [61, 139].

Досліджено, що найбільш часто при ПН висіваються представники сімейства Enterobacteriacae, а серед них - кишкова паличка (E.coli), частка якої, за даними різних авторів, коливається від 40% до 90%. Разом з тим, на думку багатьох дослідників, відсоток E. Coli, яка висівається при ПН, знижується [64]. Якщо 15-20 років тому кишкова паличка виявлялася в 80-90% випадків, то на сьогоднішній день частка її становить 40-60% [44]. Однак, без сумніву E.coli залишається основним збудником при ПН у дітей. Слід також враховувати зміну складу збудників з віком пацієнта. Так, у новонароджених і дітей першого року життя в 75-85% збудником при ПН є кишкова паличка. В подальшому у хлопчиків частка її знижується до 33% і зростає роль Proteus (до 33%) і St.aureus (до 12%).

Проведені нами дослідження показали, що у більшості обстежених ОГ 32 (64,21±7,13%) дітей та групи порівняння 38 (76,12±8,56%) дітей при вивченні бактеріологічного дослідження сечі не визначався збудник запального процесу в нирках. Однак у 8 (16,09±3,26%) дітей основної групи та у 5 (10,13±2,71%) респондентів групи порівняння при дослідження сечі було висіяно E. Coli. Enterococcus spp. був присутній у сечі 2 (4,06±0,92%) дітей основної групи та у 3 (6,31±1,62%) дітей групи порівняння. Незначною, однак рівнозначною в обох групах, була кількість малюків у яких висівався P.mirabilis (по 2 (4,06±0,92%) дітей). Також у 2 (4,06±0,92%) дітей групи порівняння нами було встановлено виділення Streptococcusspp.

Разом з тим доведено, що пієлонефрит у дітей, переважно вторинного походження (95-96%), і є ускладненням різних за генезом клінічних форм порушень уродинаміки, що зумовлює його хронічний перебіг із частими рецидивами запального процесу та необхідністю тривалого лікування. Найчастішими причинами вторинного пієлонефриту у дітей раннього віку є міхурово-сечовідний рефлюкс [60, 88].

Саме комбінація запального процесу та міхурово-сечовідного рефлюксу може сприяти рубцюванню ниркової паренхіми при пієлонефриті уже в ранньому віці дітей [60,151]. Однак дискусії щодо патогенезу склеротичних змін ниркової паренхіми у дітей з МСР продовжуються. З одного боку, немає сумнівів у ведучій ролі бактеріального пієлонефриту у формуванні рубцювання, але з іншого боку, гострий запальний процес прогресує до нефросклерозу не у всіх пацієнтів.

Наявність міхурово-сечовідного рефлюксу і ступінь вираженості морфологічних змін перебувають у прямій залежності. Доведена залежність ступеня формування інтерстиційного фіброзу від міхурово-сечовідного рефлюксу та інфекції сечової системи (ІСС): чим більшим є ступінь міхурово-сечовідного рефлюксу, тим більше значення має ІСС у формуванні нефросклерозу. Тривало існуючий міхурово-сечовідний рефлюкс призводить до деструкції і зморщування нирок [138]. Прижиттєві морфологічні дослідження тканини нирок хворих з рефлюкс-нефропатією показують, що у 15% обстежених дітей з хронічним пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу розвивається інтерстиційний фіброз, а у 10% хворих формування хронічного пієлонефриту відбулося на тлі дисплазії ниркової паренхіми [151].

R.R. Bailey і K. Verrier-Jones встановили, що нефросклероз розвивається частіше у дітей до 5-річного віку, тоді як у дітей більш старшого віку відбувається формування антирефлюксного механізму, пов'язаного зі збільшенням довжини інтрамурального відділу сечоводу, що приводить до зменшення чутливості паренхіми нирок до різних інфекційних агентів [138].

Проведений нами аналіз показав, що у більшості (64,68±5,83%) госпіталізованих дітей пієлонефрит виникав на тлі вроджених вад розвитку

сечовивідної системи. Серед них найчастіше спостерігали МСР у 76,32±5,27% випадків, тоді як гідронефроз (10,63±2,14%), полікістоз (8,34±1,45%) та підковоподібна нирка (5,34±1,09%) зустрічалися значно рідше [47].

Разом з тим, у меншої частки дітей (35,24±4,23%) нами визначався комплекс екзогенних причин, серед яких вагоме місце займали переохолодження, перенесені вірусні інфекції.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що МСР є чинником ризику виникнення пієлонефриту у дітей раннього віку.

Дослідники різних нефрологічних шкіл відмічають, що інфекція сечової системи є одним із основних чинників, які призводять до інфільтрації ниркового інтерстицію запальними клітинами з наступною продукцією ними медіаторів запалення і фіброгенезу [34, 148, 183]. С.С. Пауновою встановлено, що у дітей з часто рецидивуючим перебігом пієлонефриту збільшується продукція медіаторів запалення з розвитком нефросклерозу [58]. Цей факт сприяє розвитку більш виражених як морфологічних, так і функціональних тубуло-інтерстиційних змін в нирках. Кожне наступне загострення захворювання розширює зону нефросклерозу, сприяючи процесам фіброгенезу [159, 215, 230].

Багато дослідників вказують, що при ІСС у дітей нерідко стандартні маркери запалення (лейкоцитоз, підвищення рівня СРБ) відсутні або мають сумнівні рівні [26, 155]. У зв’язку з цим актуальним стає питання щодо використання тестів, які здатні при перших проявах захворювання визначити активність запального процесу. До таких сучасних, специфічних маркерів бактеріального запалення сьогодні відносять прокальцитонін (ПКТ) – прогормон кальцитоніну (КТ) [90]. Також одним із показників, який відображає запальний процес в сечовивідних шляхах є моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1 (МХП-1) - представник СС-сімейства хемокінів [39, 115].

Різними авторами встановлено, що при важкій бактеріальній, грибковій інфекції, а також паразитарній інвазії відбувається різке збільшення вироблення ПКТ без підвищення рівня кальцитоніну [90, 108]. Тоді як при вірусних та неважких бактеріальних інфекціях, більшості онкологічних, аутоімунних та

алергічних захворюваннях рівень ПКТ зазвичай не змінюється чи підвищується незначно [9, 34]. Також дані літератури вказують на встановлену високу кореляцію між рівнем ПКТ та вираженістю запальної реакції [182]. В роботі PecilePaolo та співавт. (2004р.) оцінювався рівень ПКТ у сироватці крові у дітей з першим епізодом фебрильної лихоманки та симптомами ІСС [200,202]. На основі отриманих результатів обстеження, автори зробили висновок, що рівень ПКТ в сироватці крові є чутливим маркером для діагностики гострого ПН у дітей [201].

Схоже обстеження проведено також іншими дослідниками. На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що ПКТ та цитокіни (IL1β, IL6, TNFα) можуть бути використані як чутливі маркери втягнення в запальний процес паренхіми нирок [171].

Разом з тим, за думкою інших авторів ПКТ мав більш низьку чутливість і специфічність у дітей з ІСС. Так, згідно цих досліджень чутливість показника при рівні ПКТ 0,96 нг / мл склала 86,4%, а специфічність лише 36,4% [80].

В останні роки підвищення рівня ПКТ у дітей раннього віку з ІСС розглядається як маркер міхурово-сечовідного рефлюксу, що, на думку авторів, дозволяє диференційовано призначати проведення цистоуретрографії даній групі пацієнтів [121].

Останні зарубіжні дані вказують на те, що високий рівень ПКТ в крові є маркером бактеріального запального процесу в нирковій тканині і при першому епізоді ІСШ з високою лихоманкою служить показанням для проведення в подальшому уретроцистографії з метою виключення міхурово-сечовідного рефлюксу [127].

Проведені нами дослідження показали, що рівень прокальцитоніну у дітей основної групи (4,21 [95% ДІ 0,93; 4,91] нг/мл) був достовірно вищим порівняно із показниками обстежених групи порівняння (1,63 [95% ДІ 1,32; 1,91] нг/мл) та здорових малюків (0,12 [95% ДІ, 0,05; 0,19] нг/мл), ($p<0,001$). Слід відмітити, що рівень ПКТ у хворих із ВПН у 2,5 рази перевищував показник дітей із ППН та у 35 разів вищим, ніж у здорових обстежених, ($p<0,001$)[65,66,71]. Також нами

встановлено, що рівень ПКТ не має гендерної залежності, що узгоджується із результатами дослідження інших науковців [72,16].

Виявлений у ході дослідження сильний позитивний кореляційний зв'язок між ПКТ та СРБ (r_{xy}=0,86; p<0,05) у дітей раннього віку із пієлонефритом, що підтверджує сучасні уявлення про значення ПКТ як показника активності запального процесу [56,67,69].

Разом з тим дані літератури вказують на вагому роль хемокінів у розвитку та підтримці запального процесу у нирках [6].

Доведено, що патогенез розвитку тубулоінтерстиційних змін в нирках складається з цілого ряду механізмів, таких як протеїнурія, тубулярна ішемія, гіпоксія, вплив білкових і ферментних факторів, цитокінів, ростових факторів та ін. [115, 206]. Встановлено, що будь-яке пошкодження клітин паренхіми нирок призводить до секреції ними медіаторів запалення.

Valentina Pastore вказує, що біосинтез МХП-1 при нирковій патології значно зростає під впливом прозапальних інтерлейкінів, що приводить до моноцитарної інфільтрації гломерул [221].

Разом з тим, дослідження Батюшкина М.М.,0 2017р. показали, що рівень маркера запалення МХП-1 підвищувався зі збільшенням ступеня і тривалості існування міхурово-сечовідного рефлюксу, відображаючи інтенсивність лімфо-моноцитарної інфільтрації ниркової паренхіми [6].

Нами встановлено, що рівень МХП-1 у дітей основної групи був достовірно більшим (474,60±114,37 пг/мл) (95% ДІ, 426,45-503,15 пг/мл) ніж серед обстежених групи порівняння (384,51±106,78) [95% ДІ, 223,45 ; 468,52 пг/мл] та у здорових дітей (121,1±35,09) [95% ДІ, 89,87 ; 151,52 пг/мл], (p<0,001)[65].

У середньому рівень МХП-1 у дітей ОГ в 3,9 рази був вищим, ніж у здорових дітей. А при первинному пієлонефриті показники досліджуваного хемокіну були у 3,1 рази вищими від рівнів досліджуваного хемокіну у дітей контрольної групи.

Окрім того виявлено, що даний маркер мав достовірно вищі рівні в сироватці крові у дівчаток незалежно від групи обстеження. Так, при ВПН рівень МХП-1був достовірно вищим у дівчаток (517,3±92,02) [95% ДІ, 456,6; 589,7 пг/мл] , ніж у

хлопчиків (431,9±86,14) [95% ДІ, 375,4 ; 486,7 пг/мл] (p<0,05). Серед дівчат групи порівняння (411,6±72,06) [95% ДІ, 381,12; 445,79 пг/мл] показники досліджуваного хемокіну також були достовірно вищими аніж у представників чоловічої статі (372,5±68,33) [95% ДІ, 348,5; 396,8 пг/мл] (p<0,05)даної групи [217].

Дослідження І. І. Топчій (2016р.) переконливо свідчать про доцільність використання такого показника цитокінового спектра крові, як рівень МХП-1 в якості об'єктивного критерію активності запального процесу при нефритах [75].

Варто зазначити, що по мірі зростання ступеня активності запального процесу при пієлонефриті у дітей основної групи, рівень МХП-1 достовірно підвищувався. Так у дітей із ВПН І ступеня активності рівень МХП-1 становив 453,61±154,7 пг/мл [95% ДІ, 417,67; 497,34] пг/мл, при ІІ - 486,15±146,5, [95% ДІ, 446,21; 526,59] пг/мл, та при ІІІ - 512,06±165,6 [95% ДІ, 467,67 – 557,34] пг/мл, p<0,05. При первинному пієлонефриті спостерігалась така ж тенденція, однак показники досліджуваного маркеру були достовірно нижчими від показників дітей основної групи. Так при І ст. рівень МХП-1 був 358,23±112,3пг/мл [95% ДІ, 323,14 ; 393,63] пг/мл, при ІІ - 396,35±98,6 пг/мл [95% ДІ, 323,14; 393,63] пг/мл та при ІІІ - 471,3±121,22, [95% ДІ, 415,36 ; 527,32] пг/мл, p<0,05.

Виявлений нами сильний позитивний кореляційний зв’язок між МХП -1 та ПКТ (r_{xy}=0,84; p<0,01) та СРБ (r_{xy}=0,76; p<0,01) у дітей раннього віку із пієлонефритом, підтверджує сучасні уявлення про значення МХП-1 як показник активності та підтримки запального процесу [217].

Дані різних дослідників переконливо вказують на синтез проліферативних цитокінів, зокрема трансформуючого фактора росту В1, внаслідок підвищення тиску в нирковій мисці при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу. TGF-ß1 - поліфункціональний цитокін, який бере участь у регуляції процесів проліферації клітин, диференціювання, міграції, апоптозу, а також деяких метаболічних реакцій у клітинах-мішенях. Клітини одночасно мають специфічні рецептори цього цитокіну, який, як правило, перебуває у латентній формі [30, 192]. За

даними літератури, саме TGF-ß1 відіграє ключову роль у формуванні та прогресуванні нефросклерозу [213].

Раніше встановлено, що TGF-ß1 бере участь в ремоделюванні ниркової паренхіми за рахунок активації проліферації гладком'язових елементів ниркових артерій [145]. Дані літератури свідчать також про роль підвищеного рівня TGF-ß1 в крові, як маркера фіброзоутворення у нирковій тканині [12]. TGF- β, будучи фіброгенним цитокіном, стимулює зміну структури ниркової паренхіми, її ремоделювання [30].

У ході нашого дослідження встановлено достовірно вищий показник TGF-ß1 у дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (8,72±0,94 нг/мл) [95% ДІ, 7,16-10,28 нг/мл] у порівнянні із дітьми, які хворіли на первинний пієлонефрит (5,67± 0,65 нг/мл) [95% ДІ, 3,42-7,92 нг/мл], $p<0,05$. Слід вказати, що у дітей контрольної групи показники досліджуваного маркеру були достовірно нижчими (1,51± 0,82 нг/мл) [95% ДІ, 0,65-2,37 нг/мл] від рівнів TGFB1 при ППН та ВПН, $p<0,01$ [74].

Поодинокі літературні дані вказують на гендерну залежність гіперпродукції профібротичного фактору. Так групою дослідників виявлено, що достовірно частіше фіксується підвищення рівня TGFB1 у представників чоловічої статі при гломерулопатіях [130].

Нами встановлено достовірне підвищення TGFB1 у хлопчиків із вторинним пієлонефритом (7,84±1,01нг/мл) [95% ДІ, 5,74-9,94 нг/мл] у порівнянні із показниками дівчаток даної групи обстежених (5,3±0,93 нг/мл) (95% ДІ, 4,42-6,75 нг/мл) OR = 2,32 [95% ДІ, 0,42-1,75], $p<0,05$. Натомість при ППН у представників чоловічої статі рівень TGFB1 склав 3,08±0,92 [95% ДІ, 2,01-4,25] нг/мл, та у дівчаток – 2,81±0,83 [95% ДІ, 1,78-3,76] нг/мл, які достовірно не відрізнялись між собою ($p>0,05$) [74,68]. Отримані дані вказують на підвищену продукцію маркерів фіброзоутворення у хлопчиків, хворих на вторинний пієлонефрит, що вказує можливість ініціаціїї процесів фіброзоутворення саме у хлопчиків.

Важливим є і те, що рівень трансформуючого фактора росту В1 був достовірно вищим серед дітей основної групи у яких РКІ був вище за 0,4

(8,47±1,62 нг/мл), (95% ДІ, 6,65 – 10,29 нг/мл) у порівнянні із дітьми даної підгрупи у яких показник РКІ був в межах нормативних значень (3,26±1,35нг/мл) (95% ДІ, 1,66-4,86 нг/мл), (p<0,01).

Разом із тим дані літератури вказують на важливу роль галектину-3, як маркера фіброзоутворення, в тому числі, нирковій паренхімі [17,78].

Цікавим для нас є участь галектину-3 у ремоделюванні та процесі фіброзу нирок. Дослідниками показано, що концентрації галектину-3 підвищувалися при процесах фіброзоутворення різних органів: цирозі печінки, ідіопатичному фіброзі легень, хронічному панкреатиті [115, 125, 133]. У моделях на тваринах відмічено підвищення рівня даного лектину при фіброзі серця, нирок, печінки [135].

Разом з тим інші публікації вказують, що крім фіброзу, галектин-3 відіграє роль у запальних процесах, що доведено в експериментальних роботах на тваринах [123].

Під час дослідження нами виявлено високі показники галектину-3 при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу у малюків (8,59±1,03) [95% ДІ, 6,49-10,69] нг/мл. Достовірно меншою була концентрація даного маркера у дітей із ППН (2,97±0,94) [95% ДІ, 1,77-4,17] нг/мл та у практично здорових обстежених (1,5±0,19) [95% ДІ, 0,82-2,21] нг/мл, p<0,01.

Також у дітей основної групи із наростанням ступеня активності достовірно підвищувався рівень галектину 3. Так при III ст. даний маркер становив 10,92±1,67 нг/мл [95% ДІ, 8,75-12,09 нг/мл] та був достовірно вищим у порівнянні із показниками при I та II ступенях активності (4,63±0,78нг/мл [95% ДІ, 3,49-5,79 нг/мл] та 7,23±1.32 нг/мл [95% ДІ, 4,83-9,62 нг/мл] відповідно), (p<0,05). Натомість при первинному генезі захворювання даний показник не мав достовірних відмінностей залежно від ступеня активності запального процесу[72].

Також дані закордонних дослідників вказують на зростання показників галектину 3 із тривалістю захворювання, зокрема при хронічному гепатиті та хронічній серцевій недостатності. Таку динаміку рівнів профібротичного фактора автори повязують із формуванням фібротичних змін у органах обстежених [148].

Натомість нами виявлено, що галектин-3 був підвищений у дітей усіх вікових періодів як у основній групі, так і обстежених групи порівняння. Однак у дітей із ВПН відмічалось прямопропорційне збільшення показника досліджуваного маркера з віком. Так, найвищий показник реєструвався у дітей віком 2р.-3р. (10,3±1,34 нг/мл.) [95% ДІ, 8,54-11,64 нг/мл], що достовірно відрізнялось від показника у дітей віком 1р.-2р. (7,72±0,55 нг/мл), ($p<0,05$) [95% ДІ, 6,22-11,34 нг/мл] та 1міс.-1р. (5,0±0,76нг/мл), ($p<0,05$) [95% ДІ, 3,29-6,85 нг/мл], відповідно. Проаналізувавши рівні галектину 3 залежно від статі ми встановили достовірне підвищення його у хлопчиків.

При пієлонефриті на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу нами реєструвались достовірно вищі показники галектину 3 у дітей із проявами сечового (9,31±1,18) [95% ДІ, 8,11-10,51] нг/мл та інтоксикаційного синдромів (7,82±1,87) [95% ДІ, 6,42-9,22] нг/мл, ($p<0,05$). Дещо менші були рівні галектину 3 у обстежених із абдомінальним синдромом (4,32±1,05) [95% ДІ, 3,42-5,22] нг/мл, ($p<0,05$).

Так найвищим та достовірно значущим був показник галектину 3 у дітей із ВПН, у яких РКІ був вище за 0,17 (9,67±1,92) [95% ДІ, 8,17-11,23 нг/мл], у порівнянні із дітьми групи порівняння у яких показник РКІ був в межах норми (4,36±1,17), [95% ДІ, 3,42-5,3] нг/мл ($p<0,01$). Разом з тим, у 7 обстежених із ППН ми встановили, що із підвищенням РКІ також зростав рівень галектину 3 (4,56±1,02 нг/мл), однак він був достовірно нижчим ніж у дітей із вторинним генезом захворювання, ($p<0,01$). Слід відмітити, що у більшості дітей групи порівняння при нормальних показниках РКІ реєструвались достовірно нижчі показники досліджуваного маркера фіброзоутворення (2,87±0,97 нг/мл), ($p<0,05$). На нашу думку, така залежність продукції галектину 3 від показника РКІ свідчить про те, що у дітей із можливою зниженою функціональною здатністю нирок відбувається гіперпродукція профібротичного фактора, що у свою чергу ймовірно призводить до ініціації та підтримки незворотніх змін у паренхімі нирок [46,72,57].

Сьогодні відомо, що захворювання може розвиватися у разі несприятливого поєднання поліморфних генів, внесок яких у розвиток патологічного процесу буде різним. Визначення значення окремих генів, їх поліморфізм і варіацій у прояві індивідуальних фенотипів людини дозволяє наблизитися до розуміння біологічної сутності захворювань, а одержані при такому підході дані дають можливість виділяти групи ризику розвитку досліджуваної патології [132].Ген, що кодує TGF-B1 розміщений на довгому плечі 19 хромосоми.

Найбільше відомий поліморфізм у промоторній ділянці гену TGF-B1 в позиціях 509 та 869. Дослідження показали, що атипові варіанти алелі TGF-B1 (-509 CC та +869 TT) спричиняють підвищену транскрипцію гена порівняно із типовими варіантами алелі TGF-B1 (+509 TT та -869 CC), що призводить до підвищення секреції та збільшення концентрації даного фактора в крові [154].

Сьогодні особливої уваги заслуговують поодинокі дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між міхурово-сечовідним рефлюксом та поліморфізмом гену TGF-ß1 (генотипи -509 CCта +869 TT), що за думкою авторів, дозволяє визначити схильність та покращити діагностику міхурово-сечовідного рефлюксу, особливо у дітей раннього віку [208] .

Дослідження Войцех Р., (2010) вказують, що варіабельність гену TGF-ß1 не лише є маркером міхурово-сечовідного рефлюксу, а й сприяє розвитку захворювань нирок та впливає на їх перебіг.

Цікавими є дані отримані при вивченні поліморфних варіантів гена TGFB1-509CT і 869TC у сімей, у яких брати та сестри мали міхурово-сечовідний рефлюкс. Так, ірландські вчені відмітили, що особи з генотипами -509CC і +869TT гена TGFB1 можуть мати схильність до наявності міхурово-сечовідного рефлюксу [119].

Група вчених, яку очолював Hundae A., у своїх дослідженнях показали, що більшість осіб із ХХН є носіями генотипу -509 CC гена TGFB1. Саме це, на їх думку, є причиною гіперпродукції профібротичних маркерів, що призводить до незворотнього ушкодження нефронів та фіброзу ниркової тканини [154].

Проведені нами дослідження показали, що діти раннього віку, які є носіями генотипу С-509С (34-68±4,86%) та Т+869Т (29-58±4,46) достовірно частіше хворіють на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, ніж гетерозиготи С-509Т (7-14±1,13%) та Т+869Т (13-26±1,92%), а також гомозиготи Т-509Т (9-18±1,89%) і С+869С (8-16±1,86%), $p<0,01$, що свідчить про генетичну детермінованість вторинного генезу захворювання.

Також, нами встановлено виражену залежність ступеня активності запального процесу від поліморфних варіантів гена TGF – B1. Адже у достовірної більшості гомозигот С-509С (80,1±11,12%) та Т+869Т (65,02±6,74%) відмічався пієлонефрит із III ступенем активності запального процесу. Виявлене поєднання вказаних генотипів та важкого перебігу захворювання на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку свідчить про генетичну схильність до розвитку патологічного запального процесу у даної групи малюків [73].

Окрім того проведений аналіз взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена TGF – B1 та сироватковим рівнем профібротичного фактора вказав на високий рівень трансформуючого фактора росту у гомозигот С-509С та Т+869Т що свідчить про можливість формування незворотніх змін в нирках дітей, які є носіями вказаних генотипів.

Проведений аналіз інтеркореляцій між профібротичними маркерами у дітей, які хворіли пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу доводить наявність високого ступеня інтеграції усіх показників, які включені в кореляційну структуру. Це в свою чергу пояснює необхідність визначення TGF-B1 та галектину 3 у якості маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Таким чином, отримані нами дані вказують на необхідність проведення комплексного обстеження дітей із пієлонефритом. Також необхідним є динамічне спостереження дітей із міхурово-сечовідним рефлюксом з визначенням рівнів профібротичних маркерів.

У заключенні необхідно відмітити, що у зв'язку з високою розповсюдженістю пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, а також

можливими тяжкими наслідками даної патології у житті дитини, вивчення першоджерел фібротичних змін являється актуальним не лише з медичних, але й соціально-економічних міркувань. Запропонований у ході дослідження комплексний підхід до ранньої діагностики незворотніх змін в нирках дозволить внести вагомий внесок у вирішення даного завдання.

ВИСНОВКИ

1. Пієлонефрит є одним із поширених захворювань дітей раннього віку (частота коливається в межах від 47,1% до 72,3%), що має тенденції до ранньої маніфестації та труднощів у досягненні ремісії. Провідною патогенетичною ланкою пієлонефриту є міхурово-сечовідний рефлюкс, та пов'язаний із ним нефросклероз. Проте, й досі залишаються не з'ясованими питання ролі ранніх маркерів фіброзу, показників активності запального процесу на розвиток, перебіг хвороби. Крім того, фактором, що визначає ризик розвитку фібротичних змін при пієлонефриті, є також поліморфізм гену TGF-ß1. Все це зумовлює необхідність пошуку нових діагностичних маркерів активності запального процесу та фіброзування пієлонефриту на тлі МСР у дітей раннього віку.

2. Міхурово-сечовідний рефлюкс є одним із факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку (76,32±10,27%). Пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку відрізняється достовірно малосимптомними клінічними проявами та вищою активністю запального процесу (III ступінь), (OR= 4,8, S=0,4, 95% CI: 1.89–12.37) порівняно з первинним пієлонефритом, ($p<0,05$). Маніфестація пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку частіше проявлялася переважанням і поєднанням сечового (79,45±12,04%), та інтоксикаційного (31,17±6,07%) синдромів, ніж при первинному пієлонефриті ($p<0,05$). Достовірних відмінностей загальноприйнятих показників активності запального процесу при первинному та вторинному пієлонефриті не виявивлено.

3. Пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу супроводжується вищою активністю запального процесу зі зростанням рівня прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 в сироватці крові хворих, що у 2,5 та 1,2 рази, відповідно, вище, порівняно із показниками дітей із первинним пієлонефритом. Має місце достовірний взаємозв'язок між рівнем моноцитарного хемоаттрактантного протеїну – 1 та рівнем прокальцитоніну ($r_{xy}=0,69$, $p<0,01$),

СРБ (r_{xy}=0,66, $p<0,01$) у дітей раннього віку при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

4. Пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку супроводжується зростанням рівня трансформуючого фактора росту В1, галектину – 3 в сироватці крові хворих, що в 1,53 та 2,8 рази, відповідно, вище, порівняно із показниками дітей, хворих на первинний пієлонефрит. Профібротичні маркери збільшувалися по мірі наростання ступеня активності захворювання. При збільшенні ренально-кортикального індексу відбувається підвищення рівня трансформуючого фактора росту В1 на 38% та галектину-3 на 45%.

5. У дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, за наявності генотипу С-509С та Т+869Т (65,02±6,74%) гена трансформуючого фактора росту В1, як і підвищеного рівня сироваткового TGF-B,1 збільшувалася вірогідність розвитку захворювання III ступеня активності запального процесу у 4,48 рази порівняно із генотипом Т-509Т та С+869С і у 3,03 рази порівняно із генотипом С-509Т та Т+869С.

6. На підставі встановлених клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання розроблено алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою встановлення ступеня активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку рекомендовано визначення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну–1 в сироватці крові.

Підвищення вмісту трансформуючого фактора росту В1 вище 1,51± 0,82 нг/мл, галектину – 3 - 1,5±0,19 нг/мл в сироватці крові та збільшення показника ренально-кортикального індексу (0,21 та вище) є інформативними ознаками фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Для ранньої діагностики фібротичних змін з боку ниркової паренхіми у дітей раннього віку при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу із III ступенем активності запального процесу та підвищеним вмістом трансформуючого фактора росту В1, галектину рекомендовано включати молекулярно – генетичні дослідження з визначенням поліморфізму гена трансформуючого фактора росту В1 і в разі виявлення генотипу С-509 С та Т+869Т діагностувати фіброз паренхіми нирок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянова Н. И., Балуева Л. Г. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 61(6). С. 104 - 108.

2. Архипов Е. В., Сигитова О. Н., Богданова А. Р. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины. 2015. №8(5). С. 116-119.

3. Багдасарова И. В., Лавренчук О. В., Мигаль Л. А. Диагностика и прогнозирование течения инфекций мочевыводящей системы у детей. Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 68–70.

4. Багдасарова І. В.Сучасні аспекти діагностики та прогнозування перебігу інфекції сечової системи у дітей. Современная педиатрия. 2010. № 5. С. 68-71.

5. Баранов А. А. Институт педиатрии. М. : Издательство Педиатръ, 2013. 461с.

6. Батюшкин М. М., Годаборшева Х. З. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях. Медицинский вестник северного кавказа. 2017. Т 12. №2. С.15 – 47.

7. Безруков В. В., Нечитайло Ю. М., Безрук Т. О. Медико санітарна допомога хворим дітям нефрологічного профілю. Современная педиатрия. 2011. Т. 40. №6. С. 171 – 173.

8. Беляков В. А., Чагаева Н. В., Попова И. В. Мониторинг физического развития детей. Вятский медицинский вестник. 2010. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-fizicheskogo-razvitiya-detey

9. Бирюкова Т. В., Солдатова И. Г., Володин Н. Н. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2007. Т. 86. № 4. С. 43-50.

10. Бухарин О. В., Вялкова А. А., Зыкова Л. С. Характеристика изолированой бактериурии у детей. 2012. Т.16.№3 (2). С. 85-89.

11. Возианов А. Ф. Основы нефрологии детского возраста. Київ: Книга плюс, 2002. С. 22 – 101.

12. Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Гайсина Л. Р. Мочевая экскреция интерлейкина-1β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 у беременных с сахарным диабетом 1 типа с разным уровнем экскреции альбумина с мочой. Медицинский вестник Юга России. 2015. № 16. С. 44-50.

13. Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З., Гельфанд Е. Б. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса в хирургии. 2007. Т. 5. №1. С.32-39.

14. Головня Е. Г., Сотников А. В., Байкова В. Н. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией клинические рекомендации. [Електронний ресурс]. Онкопедиатрия. 2016. Т. 3, № 2. Режим доступу: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-prognosticheskoy-znachimosti-markerov-vospaleniya-u-detey-s-onkopatologiey-klinicheskie-rekomendatsii

15. Дащенко О. О., Багдасарова І. В., Лавренчук О. В. Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей різних вікових груп. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009. Т.71. №3. С. 42 - 46.

16. Дащенко О. О., Лавренчук О. В. Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010. № 3. С. 44-49.

17. Детская нефрология: практическое руководство. / ред: Э.М. Лойман. М.: Литтерра, 2010. 400 с.

18. Зайцева Е. А., Е. В. Крукович, Е. А. Мельникова. Роль факторов патогенности Enterococcus faecalis в развитии пиелонефрита у детей. ТМЖ. 2017. № 2. С. 58-61.

19. Зыкова Л. С., Тухватуллина Э. М., Мотыженкова О. В. Особенности пиелонефрита у детей грудного возраста. Российский педиатрический журнал. 2013. № 2. С. 8.

20. Иванова А.О. Импульсное низкочастотное электромагнитное поле в комплексном лечении детей с сочетанными заболеваниями, объединенных

недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. канд.мед.наук 14.01.08. М., 2014. 56с.

21. Игнатьев С. В., Разин М. П., Топоркова А. А. овременные представления о механизмах развития и лечения вторичного пиелонефрита у детей. [Електронный ресурс]. Вятский медицинский вестник 2012. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-predstavleniya-o-mehanizmah-razvitiya-i-lecheniya-vtorichnogo-pielonefrita-u-detey

22. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей / ред. В. В. Длин.- М.: ООО «М-Арт», 2011. 384 с.

23. Каладзе М. М., Слободян О. І. Клініко-імунологічна характеристика дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, які мешкають у районах, забруднених радіонуклідами. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011. №6. С. 27 - 29.

24. Клиничекие рекомендации. Бактериологический анализ мочи. Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» М.:, 2014. Режим доступу: http://www. hemltd.ru/ export/sites/ hemltd/. galleries/ kp_buk_analis_mochi_2014.pdf/ 24

25. Клінічна діагностика в педіатрії, навчальний посібник. Майданник В. Г., Бутиліна О.В. К.: «Дорадо-Друк», 2012. 286с.

26. Колесник М.В., Степанова Н.О., Дріянська В. Л. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні. Укр. журн. нефрології та діалізу. 2011. N 3 (31). С. 34 - 46.

27. Коровина Н. А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Диагностическое значение прокальцитонинового теста в детской нефрологии. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2007. Т. 86, N6. С. 112 – 117.

28. Красникова Т. Л., Сидорова М. В., Арефьева Т. И. Разработка нового пептидного противо-воспалительного пептидного препарата – ингибитора моноцитарного хемотаксического белка-1 (МСР-1). Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009. № 95 (5). С. 494 – 506.

29. Кривоносова Е. П., Летифов Г. М. Характер адаптационных реакций организма и физико-химические свойства мочи при пиелонефрите у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2010. Т. 89, № 6. С. 159 - 160.

30. Крючко Т. Ю., Харшман В.П., Несіна І. М. Современные подходы к коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей с хроническим пиелонефритом. Современная педиатрия. 2017.Т .12 №3. С.329-333.

31. Леонова Л.В., Севергина Э.С., Попова О.П. Трансформирующий фактор роста бета 1, как маркер нарушения нефрогенеза при врожденных обструктивных уропатиях. Архив патологии. 2007. Т. 69, № 4. С. 35 - 38.

32. Леонтьева Ю. А. Формирующийся абсцесс почки у ребенка раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011. Т. 90, № 3. С. 150 - 151.

33. Логинова Е.Н., Нечаева Г.И. Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения. Лечащий врач 2015. Режим доступу: http://www.lvrach.ru/2015/09/15436287/

34. Лыскина Г. А., Дронов И. А., Тугаринова Г. В. Определение уровня прокальцитонина крови в педиатрической практике. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2009. № 4. С. 32-44.

35. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дисс. д-ра мед.наук: 14.01.08. Санкт-Петербург, 2012.

36. Марталог П. Н., Балануца М.П., Гурагата А.М. Особенности пиелонефрита у детей раннего возраста. Перинатология и педиатрия. 2011. Т. 46, No 2. С. 107 – 109.

37. Мигаль Л. Я. Діагностика ступеня активності запального процесу в нирках дітей, хворих на пієлонефрит (за ензимологічними критеріями). Перинатологія та педіатрія. 2010. № 3. С. 35 - 38.

38. Мигаль Л. Я. Ензимологічні можливості діагностики ступеня активності запального процесу у дітей, хворих на пієлонефрит. Лабораторна діагностика. 2009. № 1. С. 19-23.

39. Мигаль Л. Я., Багдасарова І.В., Дащенко О.О. Ензимодіагностика дисфункції тубулярного епітелію нирок у дітей, хворих на пієлонефрит. Український журнал нефрології та діалізу. 2007. №1. С. 28 - 30.

40. Михеева И. Г. Диагностика микроциркуляторных расстройств у детей грудного возраста с острым пиелонефритом. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011. Т. 90, № 3. С. 17-21.

41. Мясоедов В. В., Макеева Н. И., Головачева В.А. Этиологические особенности развития пиелонефрита у детей раннего возраста. Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 32-38.

42. Настаушева Н. С., Жданова О. А., Настаушева Т. Л. Особенности течения рецидивирующей инфекции мочевой системы и пиелонефрита у детей в текущем и предыдущем десятилетиях. Педиатр. 2016. Т. 7. № 2. С. 24-31.

43. Нефрология детского возраста : Руководство для практикуючих врачей / ред.. В. А. Таболин. М.: ИД Медпрактика-М, 2009. 250 – 282с.

44. Нефрология детского возраста: руководство для врачей. / ред. М. В. Эрман [2-е изд., перераб. И доп.]. Спб.: Спецлит, 2010. 683 с.

45. Никитина Н. А., Бабий И. Л. Эффективность использования пробиотиков в комплексной терапии пиелонефрита у детей. Современная педиатрия. 2007. №1. С. 70-74.

46. Одарчук И. В. Характеристика показателей галектина-3 при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы LXX Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016" (Минск, 21-22 04. 2016 г.). Минск, 2016. С. 1003-1004.

47. Одарчук І. В. - Фактори ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвячена 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20.04. 2012 р.). Одеса, 2012. С. 248-249.

48. Одарчук І. В. Клініко-діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали ІІІ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. (Вінниця, 17-18.04. 2012 р.). Вінниця, 2012. С. 82-83.

49. Одарчук І. В. Клінічні та діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05.2013 р.). Вінниця, 2013. С. 77.

50. Одарчук І. В. Особливості діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих учених ‘’Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини’’ (Вінниця, 15-16. 05. 2014р.), Вінниця, 2014.С. 73-74.

51. Одарчук І. В. Особливості клініки та діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медицина в умовах трансформаційних процесів» (Львів, 20-21.04. 2012р.). Львів, 2012. С. 44-45.

52. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу гострого пієлонефриту в дітей раннього віку. Вісник наукових досліджень. 2012. Т. 68. №. 3. С. 120-121. Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Тернопіль, 20-21.09.2012 р.)

53. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних показників пієлонефриту у дітей раннього віку. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. Т. 19. № 1. С. 122-125.

54. Одинец Ю. В., Шарковская Ю. И. Эхографическая оценка центральной и почечной гемодинамики при пиелонефрите у детей. Современная педиатрия. - 2006. № 2. С. 129-131.

55. Одинець Ю. В., Головачова В. О., Зовський В. М. Вміст хімічних елементів у крові та волоссі дітей, хворих на хронічний пієлонефрит та дизметаболічну нефропатію. Современная педиатрия. 2011. № 3. С. 154-156.

56. Пат. № 100826 Україна МПК (2015.01) G01N 33/48. Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку/ Токарчук Н. І., Одарчук І. В.; заявник та патентовласник Токарчук Н. І., Одарчук І. В..- № u 2015 01883; заявл. 03.03.2015; опубліковано 10.08.2015, Бюл. № 15.

57. Пат. № 106925 Україна МПК (2006.01) G01N 33/50. Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Токарчук Н. І., Одарчук І. В.; заявник та патентовласник Токарчук Н. І., Одарчук І. В. - № u 2015 11517; заявл. 23.11.2015; опубліковано 10.05.2016, Бюл. № 9.

58. Паунова С. С. Изменения продукции цитокинов при формировании рефлюкс-нефропатии у детей. Российский педиатрический журнал. 2009. № 1. С. 18-20.

59. Природжені аномалії сечової системи у дітей : посіб. для лікарів / ред. О. О. Добрик. Донецьк : Заславський, 2010. 416 с.

60. Про затвердження та впровадження: наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». URL: http: // www: moz.gov.ua.

61. Прокопенко Ю. Д. Диагностика певичного гнойного пиелонефрита у детей. Детская хирургия. 2014. №3. С. 19-22.

62. Разин М. П. Врожденные руктивные уропатии в детской практике. Киров: Старая Вятка, 2013. 199 с.

63. Сеймівський Д. А. Запалення нирок і сечового міхура в дітей раннього віку: монография, ред. Д. А. Сеймівський. К. : Медкнига, 2009. - 60 с.

64. Сираева Т.А. Клинико-лабораторные маркеры обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей [Електронний ресурс]. Нефрология. -2014. Режим доступу: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-markery-obmena-soedinitelnoy-tkani-pri-glomerulonefrite-u-detey

65. Степанова Н. М., Король Л. В., Мигаль Л. Я. Антиоксидантні ефекти нуклеїнату натрію у хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадій: неускладнений пієлонефрит. Укр. журн. нефрології та діалізу. 2014. № 3 (43). С. 8-13.

66. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Показатели активности воспалительного процесса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. Материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Минск, 9-10. 10. 2014г.). Минск, 2014. С. 146-147.

67. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Прокальцитонин – маркер активностивности воспалительного процеса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, Беларусь, 27.01. 2015г.). Гродно, 2015. С. 245-246.

68. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Характеристика показателей активности воспалительного процесса при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы VIII съезда детских врачей Республики Казахстан. (Алмата, 6-7. 10 2016г.). Алмата, 2016. С. 203-205.

69. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Аналіз показників TGFB1, як маркера фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (Київ, 11-13.10. 2016 р.). Київ, 2016. С.101-102.

70. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Показники рівня прокальцитоніну при гострому пієлонефриті у дітей раннього віку. Матеріали X конгресу педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 6-8. 10. 2014р.). Київ, 2014. С. 76-77.

71. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Поліморфізм гена TGFB1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей віком до 3-х років. Збірник тез наукових робіт «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як приоритетна функція держави» (Одеса, 22-23.01. 2016р.). Одеса, 2016. С.43-46.

72. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Сучасні погляди на діагностику пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (Суми, 27-28. 05. 2015р.). Суми, 2015. С. 117-120.

73. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Аналіз показників фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 6. С. 93-96.

74. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Поліморфні варіанти гена TGF3-β1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 7. С. 115-118.

75. Токарчук Н., Одарчук І. Показники TGFB1при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Матеріали XX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 25-27. 04, 2016р.). Тернопіль, 2016. С. 158.

76. Триндюк Ю. С. Особливості фосфоліпідного спектра сироватки крові в дітей, хворих на пієлонефрит. Здоровье ребенка. 2011. № 4. С. 45 - 47.

77. Триндюк Ю. С. Деякі аспекти діагностики пієлонефриту у дітей. Здоровье ребенка. 2011. № 5. С. 36 - 38.

78. Характеристика показників галектину 3 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю. В. Вижга та ін.. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. VII. №3 (25)/ С. 68-74.

79. Чеботарева Н. В., Бобкова И. Н., Козловская Л. В. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) у больных ХГН как метод оценки процессов фиброгенеза в почке. Клиническая нефрология. 2010. №4. С. 45 – 51.

80. Adiyanti S.S., Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. Acta Med. Indones.2012.Vol. 44. P. 246-255.

81. Akarsu S. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis./ Akarsu S., et al.// Pediatr. Nephrol - 2008.- 20 (10).- P.- 1445–8.

82. Al-Salam S., Yilmaz E. Novel protagonists in autoinflammatory arthritis of familial Mediterranean fever. Pediatrics. 2011. Vol. 128. P.- 464-470.

83. Andreola B., Bressan S., Callegaro S. Procalcitonin and C – reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. Pediatr. Infect. Dis. J. 2007 Vol. 26 (8). P.- 672 – 677.

84. Andrew Dauber, Scott Weiss, Vincenzo Maniaci. Procalcitonin Levels in Febrile Infants After Recent Immunization. Pediatr Infect Dis J. 2010. Vol. 9. P.- 12 – 15.

85. Anne Hitzel, Agnus Liard, Pierre Vira. Color and Power Doppler Sonography Versus DMSA Scintigraphy in Acute Pyelonephritis and in Prediction of Renal Scarring. The Jornal of Nuclean Medicine. 2011. Vol. 7.P. - 15 – 19.

86. Annick Galetto-Lacour, Samuel A. Zamora, Alain Gervaix. Bedside Procalcitonin and C-Reactive Protein Tests in Children With Fever Without Localizing Signs of Infection Seen in a Referral Center. Pediatr Infection Disease J.- 2009.Vol.10. P.- 33-37.

87. Arefieva T.I., Krasnikova T.L., Potekhina A.V. Synthetic peptide fragment (65–76) of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) inhibits MCP-1 binding to heparin and possesses anti-inflammatory activity in stable angina patients after coronary stenting. Inflamm. Res.2011. Vol. 60(10). P. - 955–964.

88. Arlen A.M., Merriman L.S. , Kirsch J.M. Early effect of American Academy of Pediatrics UTI guidelines on radiographic imaging and diagnosis of vesicoureteral reflux in the emergency room setting. J. Urol. 2015.Vol. 193. P. 749.

89. Becker K, Muller B, Nylen E. Calcitonin gene family of peptides. In:Becker K, ed.Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. J.B Lippincott. – 2016. Vol. 13.P.- 125-131.

90. Becker K. L., Snider R., Nylen E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Crit. Care Med. 2008. Vol. 36 (3). P. 941 – 952.

91. Benador N., Siegrist C-A., Gendrel D. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. Pediatrics.2009. Vol. 102. P.1422– 1425.

92. Besmedt V., Desmedt S., Delanghe R. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? J. Nephrol 2016. Vol. 43. P. 305–317.

93. Bigot S., Leblond P., Foucher C. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Arch Pediatr. 2009. 12 (7). P.1075–80.

94. Bing Z, Lal P, Lu S. Role of carbonic anhydrase IX, α-methylacyl coenzyme a racemase, cytokeratin 7, and galectin-3 in the evaluation of renal neoplasms: a tissue microarray immunohistochemical study. Ann Diagn Pathol. 2013. Vol.17. P.58-62.

95. Boer R.A., Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. J. Intern Med. 2012.Vol.272. P.55-64.

96. Borja Gomez, Silvia Bressan, Santiago Mintegi. Diagnostic Value of Procalcitonin in Well-Appearing Young Febrile Infants. J. Pediatr. 2012.Vol. 21. P. 42-45.

97. Bouadma L. Use of procalcitonin to reduce patients'exposure to antibiotics in intensive care units: a multicenter randomized controlled trial. Lancet.2010.375 (9713). P.-463-74.

98. Burt D., Salvidio G., Tarabra E. The monocyte chemoattractant protein-1/Cognate CC Chemokine receptor 2 system affect cell motility in cultured human podocytes. Am. J. Pathol.2007. Vol.171. P.1789–1799.

99. Byung K. K., Hyung E.Y., Kee H.Y. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of acute pyelonephritis in children. Pediatric Nephrology. 2017. Vol. 32. P. 477–484.

100. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. JACC Heart Fail.-2015.- Vol. 3. – P. 59-67.

101. Castro-Diaz D., Stöhrera M., Blokb B. EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. European Urology. 2009.Vol. 56 (1). P. 81-88.

102. Charles P.E. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. Critical Care. 2009. Vol. 13. P.38.

103. Chevalier R.L. Biomarkers of congenital obstructive nephropathy: past, present and future. J Urol. 2004. Vol. 172. P. 852-7.

104. Chiu G., Strugnell S., Griffith L. Diagnostic Utility of Galectin-3 in Thyroid Cancer. Am J Pathol. 2010. Vol.176. P. 2067-2081.

105. Chou Y.T., Lee P.H., Yang C.T. Obstructive sleep apnea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant.2011.Vol. 26. P. 2244-50.

106. Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly. 2010. DOI: 10.4414/smw.2010.13101

107. Christian S., Lopez J. C., Duran V. Transforming growth factor-β1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. Int. braz j urol. 2009.Vol.35. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382009000300008

108. Cornu C., Cochat P., Collet J-P. Survey of the attitude to management of acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol. 2010. Vol.8. P. 275– 277.

109. Dancer J.Y., Truong L.D., Zhai Q. Expression of galectin-3 in renal neoplasms: a diagnostic, possible prognostic marker. Arch Pathol Lab Med. 2010. Vol.134. P.90-94.

110. Dandona P., Nix D., Wilson M.F. Procalcitonin increase after endotoxin infection in normal subjects. J. Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol.79. P.1605– 1608.

111. Dang Z., MacKinnon, Marson L.P. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3. Transplantation. 2012. Vol.93. P. 477-484.

112. De Filippi C. R., Felker G. M. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression. US Cardiology. 2010. Vol. 7 (1). P. 67-70.

113. DeCotiis K.N., Penna F.J. Vesicoureteral reflux: A historical perspective. African Journal of Urology.2017.Vol. 23. Issue 1. P. 1-4.

114. Drechsler C., Delgado G., Wanner C. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies. J. Am Soc. Nephrol. 2015.Vol.26. P. 2213-2221.

115. Dubiński B., Boratyńska M., Kopeć W. Activated cells in urine and monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1)—sensitive rejection markers in renal graft recipients. Transplant Immunology.2008. Vol. 18(3). P. 203–207.

116. Eduardo H. Garin, Fernando Olavarria, Victor Garcia Nieto. Clinical Significance of Primary Vesicoureteral Reflux and Urinary Antibiotic Prophylaxis After Acute Pyelonephritis: A Multicenter, Randomized, Controlled Study. Pediatr Infect Dis J. 2010.Vol.11. P. 14 – 19.

117. Ellmers, NicolaJ. A. Scott, SatyanarayanaMedicherla, AnnaP. Pilbrow, etal. Transforming Growth Factor-β blockade down-regulates the renin-angiotensin system and modified cardiac remodeling after myocardial infarction. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008. V.149. Issue 11. P.5828-34.

118. El-Sherbiny M.T., Almodhen F., Loutochin O. The Role of Bladder Urine Transforming Growth Factor-β1 Concentrations in Diagnosis and Management of Unilateral Prenatal Hydronephrosis. J. Urol. 2009. Vol.182. P. 292-298.

119. Endo S., Aikawa N., Fujishima S. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination. – 2008 of severe seosis from sepsis: a multicenter prospective study. J. Infect Chemother. 2008. Vol. 14 (3). P. 244 – 249.

120. Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Paraskevi Grecka. Giamarellos-Bourboulis. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic Marker of Underlying Infection in Patients with Febrile Neutropenia. J. Infections Diseases. 2010.Vol. 24. P. 23-26.

121. Fernandez Lopez A., Luaces Cubells C., Garcea J.J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. Pediatr Infect Dis J. 2010. Vol. 22. P.895–903.

122. Forbes M., Chevalier L., Thornhill A. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. Pediatric Nephrology. 2010. Vol. 25. P. 687-697.

123. Forsberg J. A., Elster E.A., Andersen R. C. Corelation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds. J. Bone Joint Surg. Am. 2008. Vol. 90 (3). P. 580 – 588.

124. Fouts D. E., Pieper R., Szpakowski S. Integrated next-generation sequencing of 16S RDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. J. Transl. Med. 2012. Vol.10. P. 174.

125. Francois B., Caroline M. Prospective, Randomized Trial Comparing Short and Long Intravenous Antibiotic Treatment of Acute Pyelonephritis in Children:

Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphic Evaluation at 9 Months. Journal of Pediatric Nephrology. 2010. Vol.7. P.40 – 45.

126. Frenay A.R., Yu L., A.R. van der Velde. Pharmacological inhibition of galectin-3 protects against hypertensive nephropathy. Am J. Physiol Renal Physiol. 2015. Vol. 308. P. 500-509.

127. Galetto-Lacour A., Gervaix A., Zamora S.A. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as indicators of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. Eur J Pediatr.-2009.-Vol. 160.-P. 95– 100.

128. Galetto-Lacour A., Zamora S.A., Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. Pediatrics. 2011. Vol. 112. P. 1054–60.

129. Gamez B., Mintegi S. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. Pediatr. Infect. Dis. J. 2010. Vol. 29. P. 43 – 7.

130. García-Sánchez O., López-Hernández F. J., López-Novoa J. M. An integrative view on the role of TGF-β in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease. Kidney International. 2010. Vol. 77. P. 950–955.

131. Garin E. H., Olavarria F. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatrics. 2010. Vol. (3). P. 66– 72.

132. Gendrel D., Raymond J., Coste J. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. Pediatr Infect Dis J.2010.Vol.18.P. 875– 81.

133. Gervaix A., Galletto-Lacour A . Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2010.Vol. 20.P. 507– 511.

134. Giovanni Montini, Antonella Toffolo, Pietro Zucchetta. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. Journal of the American Academy of Pediatrics. 2010. Vol. 13. P. 23-28.

135. Glenn Preminger. Pathophysiology of urinary tract obstruction / Glenn Preminger, Gopal Badlani, Louis R. Kavoussi Smith's Textbook of Endourology. – 2012.- 1800p.

136. González R. Proteinuria in urinary infection and acute pyelonephritis in paediatric patients: can it replace scintigraphic studies in children. Nefrologia. 2009. Vol. 29 Issue 2. P.163-169.

137. Gopal D. M., Kommineni M., Ayalon N. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. J. Am Heart Assoc. 2012.Vol 1.P. 372-8.

138. Gordon I., Barkovics M. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 14 (3). P.73 – 78

139. Grattan-Smith J., Jones A., Little S. Pediatric magnetic resonance urography. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2011. Vol. 33. P. 510-526.

140. Guidelineson Urological Infections. M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Ģek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt: European Association of Urology. 2013.

141. Gunning A.P., Bongaerts R.J., Morris V.J. Recognition of galactan components of pectin by galectin-3. FASEB J. 2009. Vol. 23. P. 415-424.

142. Hani Susianti Vincentia. Analysis of urinary TGF-β1, MCP-1, NGAL, and IL-17 as biomarkers for lupus nephritis. Pathophysiology. 2015.Vol. 22. P. 65-71.

143. Harambat J, van Stralen KJ, Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012; **27**: 363–73.

144. Hart P. D., Bakris G.L. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. Expert Opin Pharmacother. 2010. Vol. 11. P. 2675-2686.

145. Hassane S., Leonhard W. N. Elevated TGFβ-Smad signalling in experimental Pkd1 models and human patients with polycystic kidney disease. Journal of Pathology. 2010. Vol. 222 (1). P. 21–31.

146. Hausfater P., Hurtado M., Pease S. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? Intestin Care Med. 2010. Vol. 17. P. 56-9.

147. Hellerstein S. Acute urinary tract infection—evaluation and treatment. Curr. Opin. Pediatr. 2010. Vol. 18 (2). P.134 – 138.

148. Henderson N.C., Mackinnon A.C. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. Am J Pathol. 2008. Vol. 172. P. 288-298.

149. Hepojoki J., Strandin T., Hetzel U. Acute hantavirus infection induces galectin-3-binding protein. J. Gen Virol. 2014. Vol. 95 (11). P.2356-2364.

150. Hewitt I.K, Pennesi M., Morello W. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection–related renal scarring: a systematic review. Pediatrics 2017. Vol. 11. P.139.

151. Hoberman A, Greenfield S.P., Mattoo T.K. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N. Engl J. Med. 2014. Vol. 370. P. 2367–76.

152. Hochreiter M., Köhler T., Schweiger A. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. Critical Care. 2009. https://doi.org/10.1186/cc7903

153. Huang C. S., Tang S.J., Chung L.Y. Galectin-1 upregulates CXCR4 to promote tumor progression and poor outcome in kidney cancer. J. Am. Soc. Nephrol. 2014. Vol. 25. P.1486-1495.

154. Hundae A., McCullough P. A. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. Nephron Clin Pract. 2014. Vol. 127. P. 106-112.

155. Hunziker S., Schuetz P., Affolter B. Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. European Journal of Clinical Investigation. 2010. Vol. 40(4). P. 376-381.

156. Ian K. H., Zucchetta P., Tomasi L. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to Reduce Renal Scarring: Data From the Italian Renal Infection Study Trials. Journal of the American Academy of Pediatrics.2008.Vol. 11.P. 17 – 20.

157. Jacobson S. H., Eklif O., Lins L. E. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood: a 27 year-follow-up. Pediatr Nephrol.- 2011.- Vol.6.- P.19– 24.

158. Jakobsson B., Nolstedt L., Svensson L. ^{99m}Technetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. Pediatr Nephrol. 2008. Vol. 6. P. 28–33.

159. Jeon S.B., Yoon H.J., Chang C.Y. Galectin-3 exerts cytokine-like regulatory actions through the JAK-STAT pathway. J. Immunol. 2010. Vol. 185.- P.7037-7046.

160. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity Engl. J. Med. 2014. Vol. 371.P. 2526.

161. Joannou M., Price K.L., Winyard P.J. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury. PLoS One. 2011. Vol. 6. P.83-86.

162. Kaneko N., Gotoh A. Potential tumor markers of renal cell carcinoma: α-enolase for postoperative follow up, and galectin-1 and galectin-3 for primary detection. Int J Urol. 2013.Vol.20. P. 530-535.

163. Kang E. H., Moon K.C., Lee E.Y. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis. Lupus.2009.Vol. 18. P.-22-28.

164. Kliegman R.M. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2016.

165. Klot C.A., Kramer M.W., Peters I. Galectin-1 and galectin-3 mRNA expression in renal cell carcinoma. BMC Clin Pathol 2014.Vol.14.P. 15.

166. Kotoula A, Gardikis S. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. Urology. 2009. Vol. 73. P. 782–6. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.042. 143

167. Lamber M. Surhone. Procalcitonin. 2010. P. 104.

168. Laurent Calvier, Ernesto Martinez-Martinez. The Impact of Galectin-3 Inhibition on Aldosterone-Induced Cardiac and Renal Injuries. JACC: Heart Failure. 2015. Vol. 3. P. 59-67.

169. Lee H. S., Song C. Y. Effects of TGF-β on podocyte growth and disease progression in proliferative podocyto pathies. Kidney and Blood Pressure Research. 2010. Vol. 33. P. 24–29.

170. Leroy S., Adamsbaum C. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. Pediatrics. 2009. Vol. 116 (5). P.1261–1263.

171. Leroy S., Romanello C. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. J. Pediatr. 2007.Vol. 150 (1). P. 89–95.

172. Li L. C., Li J., Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. J. Pharmacol Exp Ther. 2014. Vol. 351. P. 336-343.

173. Lin Y. H., Lin L.Y., Wu Y.W. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. Clin Chim Acta. 2009. Vol.409. P. 96-99.

174. Liu X., Shan Y., Xue B. Int7G24A polymorphism (rs334354) and cancer risk // Acrch. Med. Sci. 2013. V.9(1). P. 3-7.

175. Loiacono M., Carnino L., Betteto S. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2010.Vol. 136 (4). P. 611–615.

176. Lopez-Andrès N, Rossignol P. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012. Vol. 14.P. 74-81.

177. Makoto M., Shunji H., Takeshi Matsushigeet M. Distinctive inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children. Cytokine. 2017.Vol. 99. P. 24-29.

178. Malfettone A., Soukupova J. Transforming growth factor-β-induced plasticity causes a migratory stemness phenotype in hepatocellular carcinoma. Cancer Letters. 2017.Vol. 392. P. 39-50.

179. Maniaci V., Dauber A., Weiss S. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. Pediatrics. 2008; 122 (4).P. 71– 76.

180. McAlister F. A., Ezekowitz J., Tarantini L. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. Circ. Heart Fail. 2012. Vol. 5(3). P. 309-14.

181. McAlister F. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Survival patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. P. 1750–1757.

182. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin : Brahms Diagnostica.2007.Vol. 3. P.41.

183. Meisner M., Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis, ISBN 978-3-8374-1241-3 (UK, USA), ISBN 978-1-84815-163-5 (Germany), UNI-MED, Bremen 2010.

184. Melter M., Knoppke B. Kinetics of Interleukin-6, Procalcitonin, and C-Reactive Protein After Pediatric Liver Transplantation. Transplantation Proceedings .2014.Vol. 46(10). P.3507-3510.

185. Merseburger A.S., Kramer M.W., Hennenlotter J. Loss of galectin-3 expression correlates with clear cell renal carcinoma progression and reduced survival. World J. Urol. 2008. Vol.26. P.637-642.

186. Michael S. Forbes, Robert L. Chevalier, Barbara A. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. Pediatric Nephrology. 2010. Vol. 25. Is. 4. P. 687–697.

187. Mintegi S., Benito J. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. Eur J. Emerg Med. 2009.Vol. 16. P. 199–205.

188. Miorin E., Nylen E., Kenneth L. Diagnostic performance of procalcitonin for hospitalised children with acute pyelonephritis presenting to the paediatric emergency department. Journal of Pediatrics. 2012. Vol. 5. P. 42-45.

189. Motiwala S. R., Szymonifka J. Serial measurement galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. Eur. J. Heart Fail. 2013. Vol. 15. P. 1157-1163.

190. Muller B., Schuetz P., Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. Int Antimicrob Agents. 2007. 30 Suppl 1: P.16-23.

191. Muller B., Harbarth S. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect. Dis. 2010. P. 710.

192. Murakami K., Takemura T., Hino S. Urinary transforming growth factor-beta in patients with glomerular diseases. Pediatr Nephrol. 2007. Vol. 11. P. 334-6.

193. Murata T., Ichimura S. An enu-induced p.c225s missense mutation in the mouse TGFB1 gene does not cause camurati-engelmann disease-like skeletal phenotypes. Experimental animals. 2017. Vol. 66 (2). P. 137-144.

194. Shaikh N., Craig J.C., Rovers M.M. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. JAMA Pediatr.2014.168. P. 893.

195. Nadine Benador. Procalcitonin Is a Marker of Severity of Renal Lesions in Pyelonephritis. Journal of the American Academy of Pediatrics. 2009.Vol. 12. P. 41-45.

196. Nastausheva T.L., Zhdanova O.A., Nastausheva N.S. Comparative analysis of physical development parameters of children with stages 1 to 3 of chronic kidney disease. Kazan Med Zh. 2017. Vol. 98 (1).P. 5-9.

197. Oberhoffer M., Stonans I., Russwurm S. Procalcitonin expression in human peripheral mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. J Lab Clin Med.2010.Vol.134. P. 49-55.

198. Okamura D.M., Pasichnyk K. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis. Am J Physiol Renal Physiol. 2011. Vol.300. P. 245-253.

199. Ostalska-Nowicka D. Expression of galectin-3 in nephrotic syndrome glomerulopaties in children. Folia Histochem Cytobiol. 2009. Vol.47 P.315-322.

200. Pecile P., Miorin E., Falleti E. Procalcitonin: A Marker of Severity of Acute Pyelonephritis Among Children. J. Pediatr Nephrol. 2011. Vol. 10.- P. 42-46.

201. Pecile P., Miorin E., Romanello C. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. Pediatrics. 2007. Vol. 114(2). P. 249–254.

202. Pecile P., Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. Curr. Opin. Infect. Dis. 2009. Vol. 20 (1). P. 83–87.

203. Penna F.J., Caldamone A., Koyle M.A. Coming full circle with vesicoureteral reflux: From Hutch to bladder and bowel dysfunction. J. of Pediatric Urology. 2017. Vol. 13. Issue 2. P. 189–191.

204. R. Shah., C.K. Hurley, P.E. Posch. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-betal expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T). Human genetics. Vol. 120. 2006. Pp. 461-469.

205. Sakaki M., Fukumori T., Fukawa T. Clinical significance of galectin-3 in clear cell renal cell carcinoma. J Med Invest. 2010. Vol.57. P.152-157.

206. Schaeffer A. J. Infections of the urinary tract. Cambell-Walsh urology. 10th edition. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012. P. 257 — 326.

207. Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev.2015. doi:10.1002/14651858.CD009185

208. Sie M.P. , Uitterlinden A.G., Bos M.J. TGF-beta 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. 2006.Vol. 37. P. 2667-2671.

209. Stangou M., Alexopoulos E. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy. Nephrology. 2009.Vol. 14.(6).P. 613–620.

210. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology (2015) Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol 67:546–558.

211. Straube T., Elli A.F., Greb C. Changes in the expression and subcellular distribution of galectin-3 in clear cell renal cell carcinoma. J Exp Clin Cancer Re. 2011.Vol.30.P.89.

212. Svante Swerkersson. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. Pediatric Nephrology. 2017. Vol. 32. Iss. 10.P. 1907–1913.

213. Taha M. A., Shokeir A.A., Osman H.G. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor. BJU Int. 2007. Vol. 99.P. 899-903.

214. Tan R., Liu X., Wang J. Alternations of galectin levels after renal transplantation.Clin Biochem. 2014. Vol.47.P. 83-88.

215. Tang W. H., Shrestha K., Shao Z . Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. Am J Cardiol. 2011. Vol.108. P. 385-90.

216. Tarabra E., Giunti S., Barutta F. Effect of the monocyte chemoattractant protein-1 /CC Chemokine receptor on nephrin expression in streptozoticin-treated mice and human cultured podocytes. Diabetes. 2009. Vol. 58. P. 2109–2118.

217. Tokarchuk N. I., Odarchuk I. V. The comparative characteristic of indicators of activity of inflammatory process with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. Journal of Education, Health and Sport. 2016. T. 6. №. 8. P. 734-746.

218. Traber P.G., Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. PLoS One. 2013.Vol.8.P. 83-81.

219. Tumlin J.A, Costanzo M.R., Chawla L.S. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI).Contrib Nephrol. 2013. Vol. 182. P.158-173.

220. Ueland T, Aukrust P, Broch K. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. Int J Cardiol. 2011. Vol.150. P. 361-4.

221. Valentina Pastore, Fabio Bartoli. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesico-ureteral reflux [Electronic resource]. SciELO Analytics. 2017. http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0132

222. Vansthertem D., Cludts S., Nonclercq D. Immunohistochemical localization of galectins-1 and -3 and monitoring of tissue galectin-binding sites during tubular regeneration after renal ischemia reperfusion in the rat. Histol Histopathol. 2010.Vol. 25. P. 1417-1429.

223. Viedt C., Orth S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol.17.P. 204–207.

224. VysakhNair A., Raji R., Suma D. Role of antioxidant defence, renal toxicity markers and inflammatory cascade in disease progression of acute pyelonephritis in experimental rat model. Microbial Pathogenesis. 2017. Vol. 109, P. 189-194.

225. Wada T., Furuichi K., Sakai N. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. Kidney Int. 2010.Vol.58. P.1492–1499.

226. Wada T., Yokoyama H., Kobayashi K. Chemokines: new target molecules in renal diseases. Clin. Exp. Nephrol. 2010. Vol.4. P. 273–280.

227. William R., Jonathan S., Kim C. Multi-Institutional Review of Outcomes and Complications of Robot-Assisted Laparoscopic Extravesical Ureteral Reimplantation for Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. The Journal of Urology. 2017.Vol. 197. Is. 6. P. 1555-1561

228. Xu Y., Gu X., Gong M. Galectin-3 inhibition sensitizes human renal cell carcinoma cells to arsenic trioxide treatment. Cancer Biol Ther. 2013. Vol.14. P. 897-906.

229. Yilmaz H., Inan O., Darcin T. Serum galectin-3 levels were associated with proteinuria in patients with familial Mediterranean fever. Clin Exp Nephrol.-2015.-Vol.19.- P. 436-442.

230. Ying Wei, Bradley J. Backes, Harold Chapman . Fibroblast-specific inhibition of TGF-β1 signaling attenuates lung and tumor fibrosis. J Clin Invest. 2017.Vol 5. P. 134-138.

231. Yuanhang Huang Junrong, Tong Feng He Xinpei,Yu Liming Fan Jing. Tan miR-141 regulates TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition through repression of HIPK2 expression in renal tubular epithelial cells. Journal of Molecular Medicine.2014. Vol.24. P. 311-318.

ДОДАТОК А

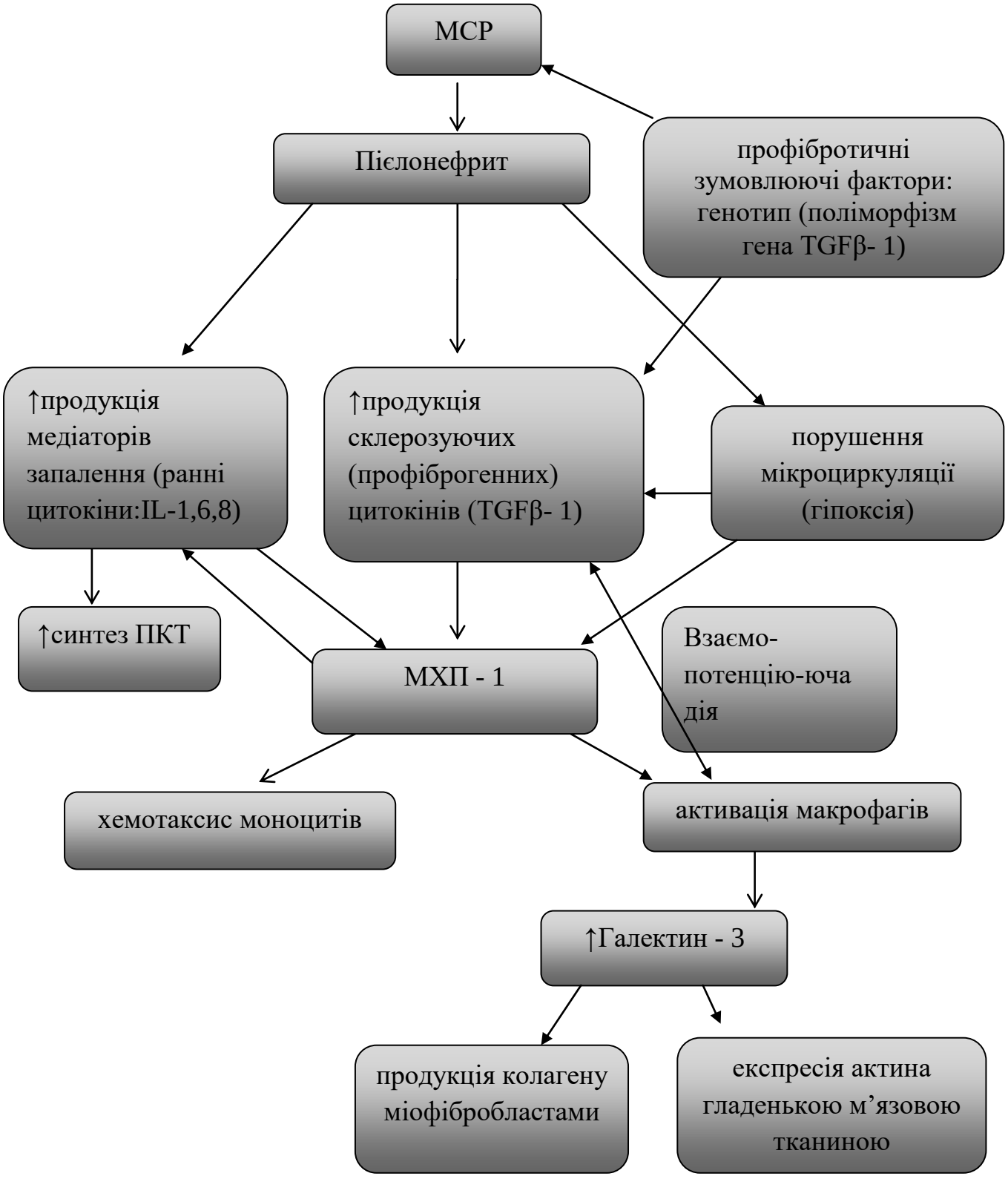


Схема патогенезу та алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача:

1. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних показників пієлонефриту у дітей раннього віку. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. Т. 19. № 1. С. 122-125. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних).*

2. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Аналіз показників фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 6. С. 93-96. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

3. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Поліморфні варіанти гена TGF3-β1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 7. С. 115-118. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, аналіз та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

4. Tokarchuk N. I., Odarchuk I. V. The comparative characteristic of indicators of activity of inflammatory process with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. Journal of Education, Health and Sport. 2016. Т. 6. №. 8. P. 734-746. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

5. Характеристика показників галектину 3 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Н. І. Токарчук, І. В. Одарчук, Ю. В. Вижга та ін.. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. VII. №3 (25). С. 68-74. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

6. Пат. № 100826 Україна МПК (2015.01) G01N 33/48. Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього

віку/ Токарчук Н. І., Одарчук І. В.; заявник та патентовласник Токарчук Н. І., Одарчук І. В..- № u 2015 01883; заявл. 03.03.2015; опубліковано 10.08.2015, Бюл. № 15. *(Дисертантом здійснено аналіз прототипів та аналогів патенту, особисто проведена розробка формули патенту, підготовка та оформлення заявки).*

7. Пат. № 106925 Україна МПК (2006.01) G01N 33/50. Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку / Токарчук Н. І., Одарчук І. В.; заявник та патентовласник Токарчук Н. І., Одарчук І. В. - № u 2015 11517; заявл. 23.11.2015; опубліковано 10.05.2016, Бюл. № 9. *(Дисертантом здійснено аналіз прототипів та аналогів патенту, проведена розробка формули патенту та оформлення заявки).*

8. Одарчук І. В. Клініко-діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали ІІІ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. (Вінниця, 17-18.04. 2012 р.). Вінниця, 2012. С. 82-83. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

9. Одарчук І. В. Особливості клініки та діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медицина в умовах трансформаційних процесів» (Львів, 20-21.04. 2012р.). Львів, 2012. С. 44-45. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

10. Одарчук І. В. - Фактори ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвячена 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20.04. 2012 р.). Одеса, 2012. С. 248-249. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури,*

збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).

11. Одарчук І. В. Клінічні та діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05.2013 р.). Вінниця, 2013. С. 77. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних).*

12. Одарчук І. В. Особливості клінічного перебігу гострого пієлонефриту в дітей раннього віку. Вісник наукових досліджень. 2012. Т. 68. №. 3. С. 120-121. Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Тернопіль, 20-21.09.2012 р.) *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

13. Одарчук І. В. Особливості діагностики гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих учених ‘’Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини’’ (Вінниця, 15-16. 05. 2014р.), Вінниця, 2014.С. 73-74. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

14. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Показники рівня прокальцитоніну при гострому пієлонефриті у дітей раннього віку. Матеріали X конгресу педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 6-8. 10. 2014р.). Київ, 2014. С. 76-77. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

15. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Показатели активности воспалительного процесса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. Материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Минск, 9-10. 10. 2014г.). Минск, 2014. С. 146-147.

(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).

16. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Прокальцитонин – маркер активностивности воспалительного процеса при остром пиелонефрите у детей раннего возраста. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, Беларусь, 27.01. 2015г.). Гродно, 2015. С. 245-246. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

17. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Сучасні погляди на діагностику пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (Суми, 27-28. 05. 2015р.). Суми, 2015. С. 117-120. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

18. Одарчук И. В. Характеристика показателей галектина-3 при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы LXX Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016" (Минск, 21-22 04. 2016 г.). Минск, 2016. С. 1003-1004. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

19. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Поліморфізм гена TGFB1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей віком до 3-х років. Збірник тез наукових робіт «Забезпечення здоров’я нації та здоров’я особистості як приоритетна функція держави» (Одеса, 22-23.01. 2016р.). Одеса, 2016. С.43-46. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

20. Токарчук Н., Одарчук І. Показники TGFB1при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Матеріали XX

міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 25-27. 04, 2016р.). Тернопіль, 2016. С. 158. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

21. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Характеристика показателей активности воспалительного процесса при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы VIII съезда детских врачей Республики Казахстан. (Алмата, 6-7. 10 2016г.). Алмата, 2016. С. 203-205. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

22. Токарчук Н. І., Одарчук І. В. Аналіз показників TGFB1, як маркера фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (Київ, 11-13.10. 2016 р.). Київ, 2016. С.101-102. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

ДОДАТОК В

Апробація результатів дослідження:

- міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвяченій 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», (м. Одеса, 19-20 квітня 2012 р.);

- IV міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (м. Вінниця, 17травня 2013 р.);

- V міжнародна науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (м. Вінниця, 16 травня 2014);

- науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (м. Київ, 20–21 березня 2014р.);

- Всеукраїнська науково-практична конференція та пленум Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 27 травня 2015р.);

- LXX Международная научно-практическая конференция "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016"(Беларусь, 20-22 апреля 2016 г.);

- XX міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016р.);

- науково – практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, 17-18 березня 2016р.);

- XVIII Всеукраїнська науково – практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань) (м. Львів, 21-23 вересня 2016р.).

ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Ужгородської міської
дитячої клінічної лікарні
_____Рошко І.Г.
«__23__»_____11_____2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

9. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку».**
10. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І., Одарчук І. В., 2016 р.
11. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» № 106925 від 10.05.2016 р.
12. **Де впроваджено:** у лікувальний процес педіатричне відділення
13. **Строки впровадження:** з травня 2016 року по теперішній час
14. **Загальна кількість спостережень:** 35 хворих
15. **Результати застосування методу:**
    -позитивні:_____94,8%_____
    -невизначені:____5,2%_____
    -негативні:_____0_____

16. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань щодо вибору способу діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку
    Зауваження та пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження: зав. відділенням _____

«__23____»____11_____2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Гл. [illegible] В. Харченко
«19» 10 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку» № 100826 від 10.08.2015 р.
4. **Де впроваджено:** харківська міська клінічна дитяча лікарня №16, дитяче неврологічне відділення
5. **Строки впровадження:** кв. 2015 р – І кв. 2016
6. **Загальна кількість спостережень:** 28
7. **Результати застосування методу:**
   -позитивні: 23
   -невизначені: 5
   -негативні:
8. **Ефективність впровадження:** досить суттєва
9. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до більш широкого впровадження в дитячій урологічній практиці

Відповідальний за впровадження: [illegible] І. І.

«19» 10 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КРЛУ
/Сторожук С.М.
«03» 10 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 4

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку» № 100826 від 10.08.2015 р.
4. **Де впроваджено:** педіатричне, нефрологічне відділення
5. **Строки впровадження:** з березня 2015р по жовтень 2016р
6. **Загальна кількість спостережень:** 37
7. **Результати застосування методу:**
   -позитивні: 91,89%
   -невизначені: -
   -негативні: 8,1%
8. **Ефективність впровадження:** метод ефективний щодо діагностики етіології та ступеня активності зап. процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку
9. **Зауваження та пропозиції:** пропонується для діагностики пієлонефриту у дітей раннього віку

Відповідальний за впровадження: Первозванська О.І.

«03» 10 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. головного лікаря
КУ Хмельницького обласного
дитячого протитуберкульозного
[illegible]
«20» 10 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 3

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» № 106925 від 10.05.2016 р.
4. **Де впроваджено:** відділення педіатрії
5. **Строки впровадження:** квітень 2016 жовтень 2016
6. **Загальна кількість спостережень:** 58
7. **Результати застосування методу:**
   -позитивні: 76,2 %
   -невизначені:
   -негативні: 23,8 %
8. **Ефективність впровадження:** метод впорядкування наявність нефросклерозу при пієлонефриті
9. **Зауваження та пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження: Новгородець Ж.Я. – завідувач педіатричним відділенням №4, обласний позаміжнародний дитячий нефролог

«20» 10 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Декан медичного факультету
ДВНЗ « Ужгородський
національний університет»
_____д.мед.н. проф. Болдіжар О.О.
« 17 » 11 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 6

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку» № 100826 від 10.08.2015 р.
   Де впроваджено: у навчальний процес кафедри дитячих хвороб медичного факультету УжНУ
4. **Строки впровадження:** з вересня 2015 року по теперішній час
5. **Загальна кількість спостережень:** практичні заняття та лекції для студентів V- VI курсу медичного факультету спеціальності «Лікувальна справа»
6. **Результати застосування методу:**
   -позитивні:___100%_____
   -невизначені:___0_____
   -негативні:_____0_____

   Ефективність впровадження: поглиблення знань щодо вибору способу діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку
7. **Зауваження та пропозиції:** не має

Відповідальний за впровадження: зав. кафедрою дитячих хвороб медичного факультету УжНУ
_____д.мед.н., проф. Горленко О.М.

« 17 » 11 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

«12» жовтня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №2

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» № 106925 від 10.05.2016 р.
4. **Де впроваджено:** відділення для дітей раннього віку ВОДКЛ
5. **Строки впровадження:** листопад 2016 р. - жовтень 2016 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 48.
7. **Результати застосування методу:**
   -позитивні: 91,6 % - 44 хв
   -невизначені: -
   -негативні: 8,3 % - 4 хв
8. **Ефективність впровадження:** метод вказує на наявність процесів фіброутворення у нирковій тканині дітей із міхурово-сечовідним рефлюксом
9. **Зауваження та пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження: Сичаренець К. С.

«12» 10 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

_____

_____

_____

«14» 11 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку» № 100826 від 10.08.2015 р.
4. **Де впроваджено:** нефрологічне, хірургічне в-ня ОДКЛ м. Івано-Франківська
5. **Строки впровадження:** травень - листопад 2016
6. **Загальна кількість спостережень:** 42
7. **Результати застосування методу:**
   -позитивні: 34
   -невизначені: 4
   -негативні: 4
8. **Ефективність впровадження:** метод вказує на ступінь активності зап. процесу та є ефективним
9. **Зауваження та пропозиції:** пропонується для застосування серед нефрологів, педіатрів

Відповідальний за впровадження: [signature] = Мельник

«14» 11 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Декан факультету післядипломної освіти
ВНМУ ім. М. І. Пирогова
_____ д. мед. н., проф. Григоренко А. П.
«2» 11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» № 106925 від 10.05.2016 р.
4. **Де впроваджено:** _____
у навчальний процес кафедри педіатрії ФПО
5. **Строки впровадження:** з травня 2016 року по теперішній час
6. **Загальна кількість спостережень:** практичні заняття та лекції для лікарів-інтернів за спеціальностями «педіатрія», «загальна практика-сімейна медицина».
7. **Результати застосування методу:**
-позитивні:_____100%_____
-невизначені:_____
-негативні:_____
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань щодо вибору способу діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. Відповідальний за впровадження: зав.кафедрою педіатрії ФПО
ВНМУ ім. М. І. Пирогова
_____ д. мед. н., проф. Пипа Л. В.

«2» 11 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

«13» 09 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 3

1. **Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку».**
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Токарчук Н. І. Одарчук І. В., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку» № 100826 від 10.08.2015 р.
4. **Де впроваджено:** Хмельницька обласна дитяча лікарня, нефрологічне відділення
5. **Строки впровадження:** 2014-2017 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 120
7. **Результати застосування методу:**
   -позитивні: 100
   -невизначені: –
   -негативні: 20
8. **Ефективність впровадження:** метод ефективний та вказує на ступінь активності запального процесу у дітей р. віку із пієлонефритом
9. **Зауваження та пропозиції:** пропонується для діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку

Відповідальний за впровадження: Урбан Н. Т. [signature]

«13» 09 2017 р.