

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ІСЬКІВ МАР'ЯНА ЮРІЇВНА

УДК 616.61-002.3-02:616-018.2-007.17]-053/1/2-092:612.014.4.

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ З
НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Науковий керівник:	доктор медичних наук, професор ЛУК'ЯНЕНКО Наталія Сергіївна Державна Установа «Інститут спадкової патології НАМН України», старший науковий співробітник, завідувач відділення клінічної генетики.
Офіційні опоненти:	доктор медичних наук, професор ЮРЦЕВА Алла Петрівна Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри педіатрії; доктор медичних наук, професор ІВАНОВ Дмитро Дмитрович Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії.

Захист відбудеться «16» травня 2020 р. о 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «16 » березня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04,
кандидат медичних наук, доцент

А. І. Попович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи за епідеміологічними дослідженнями становить від 10,8 до 29,0 на 1000 дитячого населення (Donna J. Fisher, 2019; Лавренчук О.В., 2013; Вакуленко Л.І., 2012). Серед них найважливішим є пієлонефрит, оскільки він зустрічається частіше за інші нефропатії, а у 86,0% дітей епізод загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу (Сеймівський Д.А., 2008; Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., 2013; Ramayani O., 2018).

За останні десятиліття зросла частота латентних та безсимптомних форм у 2-2,5 рази, рідше досягається повна ремісія та одужання (Weber S., 2012; Bhimma Rajendra, 2014). У цьому аспекті особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини. Дослідження останніх років вказують на те, що поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) складає від 9,0% до 80,0% залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження (Лук'яненко, 2018; Serdar Tekgu, 2012). При цьому викликає занепокоєння прогресивне зростання в популяції кількості осіб з диспластичним фенотипом, що розглядається як результат впливу нових мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характеру, які формують збільшення так званого «генетичного вантажу» (Соленко О.В., 2014). Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій та захворювань, викликаних хромосомними та генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають в результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді (Назаренко Л.Г., 2010). Окрім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи (Заремба Є.Х., 2015; Barbara Goldstein, 2016).

Недиференційована дисплазія сполучної тканини може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену в процесі фібрилогенезу, так і зі змінами біодеградації колагену, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню та ін., які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур (Kuprienko N. B., 2017).

Природжені дефекти колагеноутворення стають підґрунтям утворення різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів (Daniel P. Gale, 2016; Meuwissen M.E., 2015), проте питання ролі диспластикозалежної патології у розвитку та хронізації пієлонефриту у дітей залишаються недостатньо вивченим. Нез'ясованим залишається взаємозв'язок між зовнішніми ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини і особливостями морфології і функції нирок у дітей. Сьогодні в літературі недостатньо висвітлено роль генетичних та епігенетичних факторів виникнення пієлонефриту у дітей. Відомості про можливість прогнозування перебігу пієлонефриту із схильністю до його хронізації у дітей є малочисельними і суперечливими.

Актуальним і важливим питанням є з'ясувати асоціативні зв'язки НДСТ у дітей з пієлонефритом із поліморфізмом алельних локусів rs605143 гену колагену *COL4A1* та rs565470 гену колагену *COL4A2* шляхом молекулярно-генетичних досліджень (Dilare Adi, 2015; D.W. Hein, 2002; E.C. Marije, 2015).

Отже, пошук факторів, які відіграють суттєву роль у реалізації генетичної схильності та важкості перебігу і хронізації пієлонефриту є актуальною і перспективною проблемою охорони здоров'я дитячого населення в Україні. Проведення таких досліджень дозволить підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів дітям з пієлонефритом, уточнити покази до метаболічної терапії, щоб тим самим покращити показники їхнього здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ державної реєстрації 0114U001549, 2016 р.) та «Пошук маркерів диференційної діагностики різних варіантів синдрому дисплазії сполучної тканини» (№ державної реєстрації 0117U000684, 2017 р.). У рамках НДР автор виконувала окремі фрагменти досліджень, що відображено в планах і наукових звітах.

Мета дослідження. Підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу пієлонефриту у дітей, асоційованого з недиференційованою дисплазією сполучної тканини шляхом визначення показників фібрилогенезу та проведення молекулярно-генетичних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз даних анамнезу життя, клінічного стану здоров'я дітей з гострим та хронічним пієлонефритом, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні старшого дитинства Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ».

2. Встановити епігенетичні антенатальні та постнатальні фактори, асоційовані із схильністю дітей до хронізації пієлонефриту.

3. Проаналізувати основні клінічні прояви та біохімічні маркери (вільна та зв'язана фракції оксипроліну в сироватці крові та вміст оксипроліну в сечі) наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини в обстежених дітей з різним характером перебігу пієлонефриту.

4. Дослідити рівні ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази у сироватці крові, екскрецію креатиніну та глікозаміногліканів з добовою сечею у дітей з гострим та хронічним пієлонефритом.

5. Провести молекулярно-генетичне дослідження поліморфних локусів 1269G>A гену колагену 4 типу *COL4A1*, 86T>C гена колагену 4 типу *COL4A2* та 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1* у дітей з пієлонефритом як ймовірних молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та схильністю дітей до хронізації пієлонефриту.

Об'єкт дослідження: пієлонефрит у дітей у віці від 6 до 18 років з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Предмет дослідження: епігенетичні та генетичні маркери формування недиференційованої дисплазії сполучної тканини та маніфестації пієлонефриту у дітей, фенотипічні та біохімічні маркери діагностики НДСТ, поліморфізм локусів 1269G>A гену колагену 4 типу *COL4A1*, 86T>C гена колагену 4 типу *COL4A2* та 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1*.

Методи дослідження: загальноклінічні, генеалогічні, інструментальні (рентгенологічне та УЗД дослідження), біохімічні (визначення вільної та зв'язаної

фракцій оксипроліну в сироватці крові та вмісту оксипроліну в сечі, встановлення активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази у сироватці крові, екскреції креатиніну і глікозаміногліканів з добовою сечею), імуноферментний аналіз (визначення активності фракції ендотеліну-1 в сироватці крові), молекулярно-генетичний (дослідження поліморфних локусів 1269G>A та 1209G>A гену колагену 4 типу *COL4A1*, 86T>C гена колагену 4 типу *COL4A2* та 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1*), медико-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що недиференційована дисплазія сполучної тканини відіграє вагомий роль у важкому перебігу і хронізації пієлонефриту у дітей. Встановлені анте- та постнатальні епігенетичні чинники, які вплинули на формування недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей, хворих на пієлонефрит: гестоз I-ої половини вагітності та анемія матері під час вагітності, хронічні захворювання батьків, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ та atopічний дерматит в анамнезі. Отримано нові дані щодо ролі ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази в сироватці крові та зниження добової екскреції креатиніну і підвищення добової екскреції глікозаміногліканів з сечею як додаткових високоінформативних діагностичних маркерів порушення фібрилогенезу.

Встановлено значення щодо ролі генетичних факторів у реалізації та хронізації пієлонефриту. Доведено, що носійство алеля AA поліморфного локусу 1269G>A гена колагену *COL4A1*, який асоціюється із порушенням фібрилогенезу колагену та з ризиком хронізації пієлонефриту у дитини, значно збільшує шанс його маніфестації у пацієнта (OR=5,45). Встановлено, що носійство алелів GG і GA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із підвищенням ризику розвитку пієлонефриту у дитини (OR=2,42). Проте важкість перебігу пієлонефриту на фоні НДСТ не асоціюється з носійством поліморфного локусу 3435C>T гена резистентності до терапії *MDR1*, тобто важкість перебігу пієлонефриту у дітей з НДСТ не пов'язана з чутливістю їх організму до медикаментозної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено й обґрунтовано комплекс простих, доступних і недороговартісних діагностичних маркерів синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом, які дають можливість не тільки довести наявність дисплазії сполучної тканини у дитини, але й спрогнозувати важкість перебігу пієлонефриту зі схильністю до хронізації патологічного процесу.

Запропоновано практичні рекомендації щодо консультування сімей з дитиною із пієлонефритом та НДСТ, які складаються з трьох класичних етапів (на рівні первинної ланки медичної допомоги дітям, районного чи обласного стаціонару та медико-генетичних кабінетів) і можуть бути використані в якості доповнення до нормативних документів на різних організаційних рівнях та в роботі педіатричної служби, що підвищить ефективність заходів, скерованих на попередження хронізації у дітей пієлонефриту.

Впровадження в практику. Результати досліджень впроваджені в практику роботи КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», ЗУСДМЦ, КЗ «Дніпровська обласна дитяча клінічна лікарня», КМДКЛ м. Львова, Бродівській, Миколаївській, Яворівській та Буській центральній районній лікарнях, Новороздільській та Підкамінській міських лікарнях. Також результати роботи введено у навчальний процес кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького та кафедри педіатрії №2 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України.

За результатами досліджень розроблений і опублікований інформаційний лист № 75-2018 «Спосіб поєднаної діагностики маркерів порушення фібрилогенезу та індивідуальної чутливості організму до чинників екологічного забруднення у дітей», патент на корисну модель № 95526 від 25.12.2014 р. «Спосіб діагностики дисплазії сполучної тканини», 5 нововведень.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, патентний пошук за темою дисертації, обґрунтовано актуальність обраної теми, разом з науковим керівником сформульовано мету та завдання досліджень. Обґрунтовано та підібрано відповідні методи дослідження, проведено підбір хворих та формування їх у групи, збір анамнестичних даних, антропометрію та клінічне обстеження пацієнтів, динамічне спостереження та контроль за результатами лікування. Автором проведено збір, статистичну обробку та узагальнення отриманих даних. Дисертантом самостійно написано всі розділи дисертації та підготовлено результати роботи для публікації у фахових виданнях та виступів, а також для впровадження у практичну медицину. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки та обґрунтовано практичні рекомендації. У публікаціях, які видані сумісно зі співавторами, основні ідеї, матеріали та участь здобувача є провідною.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати досліджень обговорені на наукових конференціях, симпозиумах, з'їздах, зокрема на науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню нирки (м. Київ, 2016) Україна, Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією (м. Харків, 2017), 50th Anniversary Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology (SEC Glasgow, United Kingdom, 2017), українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резника (м. Одеса, 2018), науково-практичній конференції: «Проблемні питання практичної нефрології: up to date», м. Одеса, 2018), Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium (м.Київ,2019), регіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатричної нефрології та артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків –Всесвітній день нирки 2019 (м.Львів,2019), науково-практичній конференції «Нефрологія: up to date» (м. Ужгород, 2019), 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association (Venice,2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 21 наукова праця, з них 8 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті у міжнародному наукометричному виданні, 1 стаття у закордонному журналі, 7 тез у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій, 1 деклараційний патент на корисну модель та 1 інформаційний лист, 5 нововведень.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 207 сторінках машинописного тексту (з них основного тексту 147 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, висновків, додатків та списку з 224 використаних джерел, з них 172 кирилицею, 54 латиницею. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. З метою вирішення поставлених задач обстежено 148 дітей у віці від 6 до 18 років. Вони утворили дві групи дослідження. Першу групу склали 92 дитини з хронічним пієлонефритом, у яких після перенесення гострого пієлонефриту впродовж 2 років було 3 і більше епізодів рецидиву хвороби, в другу групу увійшло 56 дітей, у яких після гострого пієлонефриту впродовж 2-х років катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання. Результати дослідження дітей хворих на пієлонефрит порівнювали з результатами обстеження 65 здорових дітей того ж віку, у яких не було хронічної соматичної патології, а також протягом 2-х останніх місяців перед обстеженням не було гострих інфекційно-запальних захворювань (контрольна група).

Молекулярно-генетичні дослідження, поліморфних локусів 1269G>A (AluI) гена колагену *COL4A1*, 86T>C гена *COL4A2* та 3435C>T гена резистентності до терапії *MDR1* проведені серед 59 дітей з гострим (31 особа) і хронічним (28 осіб) пієлонефритом та 42 осіб контрольної групи. Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження.

Клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання проводили з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Комплекс клініко-лабораторного дослідження включав загальноклінічні аналізи та спеціальні клінічні, біохімічні та молекулярно-генетичні дослідження крові і сечі. Фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначали за Брайтонівськими критеріями (2016) та модифікованими критеріями Т. Мілковської-Димитрової та А. Каркашева (2016).

Встановлення наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини проводилось за результатами визначенням рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Юрьєвої Е.О., Длин В.В. (2002) в модифікації Добрик О.О., Нянковського С.Л., Іськів М.Ю. (2014) та рівнів вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в сироватці крові за методом Шараєва Н.П. (1981).

З метою пошуку додаткових критеріїв діагностики НДСТ та маркерів, асоційованих із схильністю дітей до хронізації пієлонефриту, проводили визначення рівнів активної фракції ендотеліну-1 в сироватці крові за методом імуноферментного аналізу, лужної фосфатази і креатинкінази у сироватці крові за УФ-кінетичним методом, визначалась екскреція креатиніну та глікозаміногліканів у добовій сечі пацієнтів за методом Ю.Е. Вельтищева.

Для виявлення генетичних маркерів порушення фібрилогенезу у дітей проводили дослідження молекулярно-генетичних маркерів - поліморфних локусів 1269G>A гену колагену 4 типу *COL4A1*, 86T>C гена колагену 4 типу *COL4A2* та поліморфного локусу 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1* за методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації геномних послідовностей з висолоюванням для виділення та очищення ДНК із ядерних клітин крові та методом рестрикційного аналізу для ідентифікації мутацій.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм “Microsoft Excel” та “R”. При виконанні медико-статистичного аналізу здійснювався розрахунок середніх величин (Mean) та їх середніх похибок ($M \pm m$), відносних величин із похибкою ($P \pm mp$) та визначення вірогідності різниці поміж аналізованими групами із використанням t-критерію Стьюдента. Перевірку статистичних гіпотез проводили при мінімальному рівні значущості $p < 0,05$. При аналізі результатів молекулярно-генетичних досліджень використовували спеціальні методи. Частоти мутацій генів та теоретично очікуваний розподіл генотипів рахували за допомогою контингентних таблиць 2×2 , обчислюючи критерій Пірсона χ^2 . Розрахунок коефіцієнта OR з 95% довірчим інтервалом (CI – confiden ceinterval) і P-значення проводився у програмі GraphPadPrism, версія 2 (Graph Pad Software Inc., San Diego, USA). Відхилення розподілу генотипів, досліджуваних поліморфних варіантів ДНК від канонічного розподілу Харді-Вайнберга проводилося в програмі для аналізу генетичних даних “GenePop» («Geneticsof Population»).

Дослідження біологічного матеріалу проведено з урахуванням основних положень Гельсинської декларації з біомедичних досліджень, в яких людина виступає їх об'єктом, Белтмонської доповіді та GCP ICH. Проведене дослідження передбачало дотримання принципу конфіденційності та поваги особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів у ставленні до людей, які виступають суб'єктами дослідження. Ми дотримувались концепції інформованої згоди, коли від батьків кожної дитини отримано дозвіл на дослідження, засвідчений особистим підписом. Порушень морально-етичних норм під час проведення дослідження не виявлено.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Ретроспективний аналіз структури нефрологічної захворюваності у дітей віком 6-17 років, госпіталізованих у І педіатричне відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» впродовж 2016-2017 років показав, що кількість хворих по нозологіях протягом років спостереження практично не змінювалась. У структурі нефрологічної патології переважали діти з мікробно-запальними захворюваннями нирок (60,32% від всіх 1215 нефрологічних хворих, які були госпіталізовані у відділенні впродовж 2015-2017 років).

Аналіз даних медичних карт стаціонарного та амбулаторного хворих 148 дітей із пієлонефритом (ПН), показав, що серед дітей І групи переважали діти 8-12 років (39,13%), а у ІІ групі – діти 6-8 років (44,64%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (60,87% та 67,85%), тоді як серед здорових дітей дещо переважали хлопчики (56,92%).

У дітей із ПН відмічались наступні скарги (табл.1).

Таблиця 1 – Частота скарг у дітей з пієлонефритом при поступленні у стаціонар

Неспецифічні фактори ризику:	Групи дітей:			
	I – Хр ПН, n = 92		II-ГПН, n = 56	
	абс.	%	абс.	%
Блідість	48	52,17	18	32,14
Зниження апетиту	68	73,91	37	66,07
Часті болі голови	52	56,52	14	25,0*
Дизуричні прояви	75	81,52	41	73,21
Нічний енурез	69	75,00	38	67,7
Гіпермобільність суглобів	48	52,17	3	5,36*
Ламкість волосся	41	44,57	8	14,3*
Посилена пітливість	44	44,57	8	14,3*

Примітка. *- вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом; $p_i < 0,05$

Проаналізувавши частоту специфічних для НДСТ скарг, можна зробити висновок, що поєднання скарг на часті болі голови, гіпермобільність суглобів, ламкість волосся, посилену пітливість, часті носові кровотечі, болі в м'язах ніг, вказують на можливість при їх появі у дитини з пієлонефритом встановити наявність у дитини НДСТ.

Обтяжений сімейний анамнез за патологією нирок відмічено у 37 дітей I групи (40,2%) та у 19 (33,9%) – II-ої групи, що вказує на досить високу значущість спадкових факторів у маніфестації пієлонефриту у дітей.

При поступленні загальний стан середньої важкості спостерігався у 96,0% дітей I групи та 84,0% дітей II групи. У дітей I групи відмічались більш виразні клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації: блідість шкірних покривів у 1,63 разів частіше, ніж у дітей II-ї групи (52,0% проти 32,0% дітей), периорбітальний ціаноз – у 1,9 разу частіше (43,0% проти 23,0 % дітей II групи).

Для оцінки фізичного розвитку визначали індекс маси тіла та індекс Варги ($IV = \text{маса тіла (г)} : \text{зріст (см)}^2 - \text{вік (роки)} : 100$ ($N \geq 1,5$)). Відставання у фізичному розвитку відмічалось у 57,6% дітей I групи і тільки у 19,64% дітей II групи, а знижений індекс маси тіла – тільки у 21,43% обстежених, що було майже в 5 разів менше, ніж серед дітей I групи із хронічним пієлонефритом (57,61% проти 25,0 % у дітей II групи). Серед здорових дітей незначне зниження фізичного розвитку відмічалось лише у 10,77 % пацієнтів.

З метою встановлення епігенетичних факторів, що могли індукувати хронізацію пієлонефриту, проаналізовано дані анамнезу та захворюваності, отримані з історій розвитку дитини (ф.112/о) 65 здорових дітей та медичних карт стаціонарного хворого (003/о) у 148 дітей. Всі діти були додатково оглянуті вузькими спеціалістами різного профілю (ЛОР, гастроентеролог, невролог, окуліст). При огляді акцент робився на виявленні фенотипічних та вісцеральних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Порівняння частоти епігенетичних антенатальних неспецифічних факторів ризику формування патології дітей двох груп показало, що матері дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, достовірно частіше страждали на анемію під час

вагітності та в 2 рази частіше мали клінічні прояви гестозу I-ої половини вагітності.

Аналіз захворювань батьків показав, що хронічні захворювання батька та матері було виявлено відповідно у 25,0% та 44,57 % дітей I групи, у 23,21% і 32,14% дітей II групи та тільки у 3,0% дітей групи контролю.

При оцінці характеру вигодовування на першому році життя встановлено, що частота раннього штучного вигодовування у дітей з хронічним пієлонефритом (19,57%) була у 3,7 рази вищою, ніж у дітей з гострим пієлонефритом (5,36%).

Діти з хронічним пієлонефритом вдвічі частіше хворіли на гострі респіраторні захворювання протягом останнього року (60,87% дітей), ніж пацієнти з гострим пієлонефритом (30,36% дітей). В той час як серед дітей контрольної групи на ГРЗ впродовж останнього року хворіли лише 12,3%. Діти обох груп мали схильність до atopії, проте, діти I-ої групи її мали дещо частіше (8,7% дітей), ніж діти II групи (5,4%) та контрольної групи (1,5%). Таким чином, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ та atopічний дерматит в анамнезі, можна вважати вагомими постнатальними епігенетичними факторами, які в числі інших зіграли важливу роль у маніфестації пієлонефриту та вплинули на важкість його перебігу і сформували схильність дітей до хронізації пієлонефриту.

Аналіз даних огляду та об'єктивного статусу показав, що у дітей, які виявили в катаннезі схильність до хронізації запального процесу нирок, було достовірно більш таких характерних для НДСТ фенотипових ознак, як гіпермобільність суглобів (52,17% дітей I групи проти 5,36% дітей II групи та в жодній дитини контрольної групи), астенічна тілобудова (58,70% дітей I групи, 26,79% II групи та 12,31% дітей контрольної групи), порушення зору (19,57% дітей I групи, 16,07% дітей II групи, 7,69% дітей контрольної групи), арахнодактилія (15,22% дітей I групи), сколіотична постава (52,17% дітей I групи, 16,07% дітей II групи та 4,62% дітей групи контроль), плоскостопість (26,09% дітей I групи), наявність пупкової кири (9,78% дітей I групи та 7,14% дітей II групи) та схильності до частих носових кровотеч (4,35% дітей I групи), що підтвердило наявність синдрому НДСТ у дітей із хронічним пієлонефритом, яка і стала основою для більш важкого перебігу захворювання в цих дітей у майбутньому.

Оцінка результатів УЗД показує, що у дітей I групи в 1,5 рази частіше візуалізувались ознаки дисметаболічної нефропатії (52,0% проти 32,0% дітей II групи), в 7,57 разів частіше візуалізувались пієлоектазії (53,0% у порівнянні з 7,0% дітей II групи).

Всім дітям, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, в періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту відповідно до протокольних рекомендацій виконувалися рентгенконтрастні методи обстеження (ретроградна цистографія та екскреторна урографія). Результати дослідження відображені на рисунку 1.

Висока частота природжених вад розвитку органів сечовивідної системи (ПВР ОСС), як вісцеральних проявів синдрому НДСТ, (92,0% дітей I-ої групи, 8,0% дітей II групи) та ультразвукових ознак ниркової патології підтверджує наявність НДСТ у дітей I групи, яка, в підсумку, і лежить в основі хронізації запального процесу дітей I-ої групи.

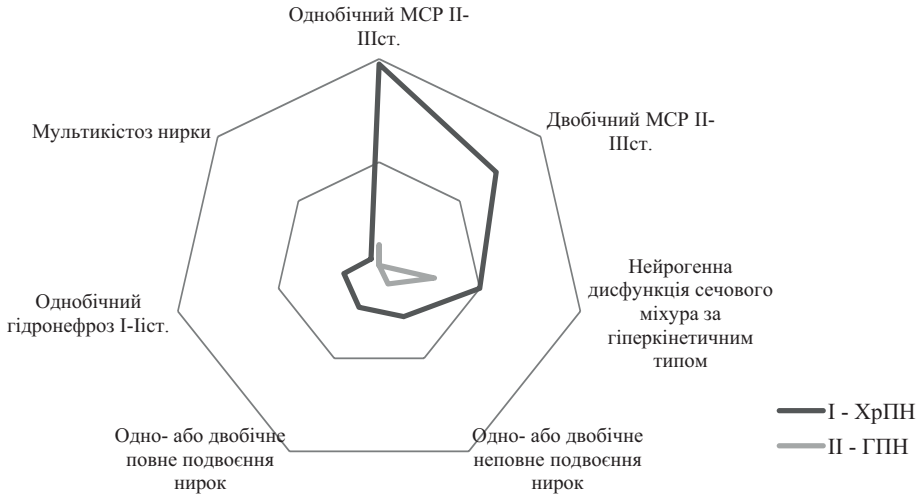


Рис. 1 - Результати рентгенологічного дослідження дітей із пієлонефритом.

Отримані дані вимагали свого підтвердження за допомогою так званого «Золотого стандарту» діагностики НДСТ - визначення вмісту оксипроліну в крові (Шараєв П.Л., 1981) та поява його у сечі в обстежених дітей обох груп (Добрик О.О. та співав., 2014). Аналіз показав, що практично у всіх обстежених дітей I групи були достовірно підвищені показники вільної фракції оксипроліну в сироватці крові: $57,16 \pm 3,08$ мкмоль/л ($q=1,0$, $p<0,01$) та зв'язаної його фракції - $38,12 \pm 4,21$ мкмоль/л ($q=0,98$, $p<0,01$), в той час як у дітей II-ої групи ці показники ($17,65 \pm 4,021$ мкмоль/л, $q=0,12$, $p>0,01$) та $17,22 \pm 2,17$ мкмоль/л, $q=0,1\%$, $p>0,01$) хоча і відрізнялись від даних здорових дітей ($12,67 \pm 0,03^*$ мкмоль/л, $q=0,02$ та $8,34 \pm 0,03^*$ мкмоль/л, $q=0,03$), проте були значно нижчі, ніж в дітей I-ої групи і достовірно не відрізнялись від даних здорових дітей. У більшості дітей I групи відмічалась достовірно підвищена екскреція оксипроліну з сечею ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л, $q=0,98$, $p \leq 0,01$), в той час як у дітей II групи не відмічалось достовірної різниці цього параметру ($0,12 \pm 0,01$ ммоль/л, $q=0,18$, $p>0,01$) в порівнянні з даними здорових дітей ($0,08 \pm 0,02$ мкмоль/л, $q=0,08$). Отримані дані дозволили лабораторно підтвердити і констатувати наявність синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом із схильністю до його хронізації, що, ймовірно, й лежало в основі більш важкого перебігу захворювання.

Отже, проаналізувавши частоту фенотипових та лабораторних ознак НДСТ у обстежених дітей двох груп, можна зробити висновок, що практично у всіх дітей I-ої групи із схильністю до хронізації пієлонефриту з високою частотою були наявні ознаки порушення фібрилогенезу. Клінічно це проявлялось формуванням у дітей I-ої групи синдрому НДСТ внаслідок впливу на їх організм численних епігенетичних неспецифічних факторів формування патології як анте- так і постнатально.

Враховуючи те, що клінічні прояви НДСТ починають проявлятися з віком дитини, є велика потреба у пошуку найбільш ранніх та легких у виконанні доклінічних

маркерів діагностики НДСТ у дітей будь-якого віку. Все це диктує необхідність розробки специфічних діагностичних маркерів ранньої діагностики НДСТ у дітей.

Ендотелін-1 (ЕТ-1) вважається маркером і предиктором важкості перебігу багатьох захворювань, пов'язаних з патологією судин. ЕТ-1 являється одним із найбільш сильних вазоконстрикторів. Вивчення вмісту ендотеліну-1 в крові дітей з пієлонефритом як асоційованим з НДСТ, так і без її ознак показує, що в середньому рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у дітей з НДСТ ($1,815 \pm 0,03$ фмоль/л, $q=0,92$, $p \leq 0,01$) був значно вищий (більше 10 разів), вище, ніж у дітей з ГПН без ознак НДСТ ($0,179 \pm 0,02$ фмоль/л, $q=0,78$, $p \leq 0,01$) та здорових дітей ($0,077 \pm 0,01$ фмоль/л, $q=0,03$).

Лужна фосфатаза (ЛФ) – це фермент, що широко представлений у всіх тканинах людського тіла, підвищення активності якого може використовуватися як індикатор ураження паренхіми нирок. Встановлено, що активність лужної фосфатази в плазмі крові у дітей з хронічним пієлонефритом, поєднаним з НДСТ, була в 2,5 рази вищою у порівнянні з даними дітей з ГПН та в 4,5 рази вище за дані здорових дітей. Отже, можна зробити висновок, що суттєве в 4 і більше разів, зростання активності лужної фосфатази у сироватці крові дитини з пієлонефритом може додатково свідчити про наявність в такій дитини синдрому НДСТ та про її схильність до хронізації патологічного процесу.

Креатинфосфокіназа (КФК) – це внутрішньоклітинний фермент, який забезпечує потребу у великій кількості енергії в короткі інтервали часу.

Аналіз активності КФК показує, що в середньому у дітей І групи з НДСТ вона була в 1,3 рази вище ($144,98 \pm 12,01$ Од/л, $q=0,92$, $p \leq 0,01$), ніж в дітей ІІ групи ($113,52 \pm 8,21$ Од/л, $q=0,82$, $p \leq 0,01$) та в 1,5 рази вище, ніж в здорових дітей ($93,83 \pm 5,11$ Од/л, $q=0,04$). Таким чином, дослідження показало, що активність КФК може бути додатковим маркером діагностики синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом, і за допомогою визначення цього ферменту можна припустити схильність дитини до хронізації запального процесу нирок.

Визначення екскреції креатиніну з сечею виявило, що у дітей І групи з НДСТ вона була суттєво зниженою у 98,0 % обстежених ($0,25 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,01$). У той же час екскреція креатиніну мала тільки тенденцію до зниження у 48,0% дітей з ГПН ($0,80 \pm 0,05$; $p > 0,01$). Тобто практично в кожній дитині, що мала прояви НДСТ і виявляла схильність до хронізації запального процесу паренхіми нирок, екскреція креатиніну була значно нижче референтних значень ($1,25 \pm 0,75$ г/л, $q=0,03$).

Про катаболізм міжклітинної речовини сполучної тканини судять за величиною екскреції глікозаміногліканів (ГАГ) з сечею. Дослідження екскреції ГАГ показало, що у дітей І групи з НДСТ вона була достовірно підвищена у більшості обстежених всіх вікових груп з 6-8 років, 9-12 років до 13-17 років відповідно ($221,67 \pm 10,54$, $q=0,67$; $p < 0,01$; $260,9 \pm 20,08$, $q=0,81$, $p < 0,01$; $229,25 \pm 18,40$, $q=1,0$, $p < 0,01$ Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну), що свідчило про початок процесу склерозування ниркової тканини у дітей з пієлонефритом та з клінічними ознаками порушення фібрилогенезу. В той же час екскреція ГАГ з добовою сечею в дітей з ГПН без клініко-лабораторних ознак НДСТ не відрізнялась від даних здорових дітей у вікових межах 6–8 та 9-12 років ($194,11 \pm 20,55$, $q=0,42$ та $198,3 \pm 24,29$, $q=0,49$ Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $p > 0,01$) і тільки в старших дітей 13-17 років вона була достовірно підвищена у 52% обстежених ($201,23 \pm 27,93$ Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $p < 0,01$) у порівнянні з даними здорових дітей трьох вікових груп ($114 \pm 68,5$ - $101 \pm 54,5$ - $82 \pm 36,75$, Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $q = 0,02$).

Отже, проведене дослідження дозволило зробити висновок, що показники ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові, екскреції глікозаміногліканів і креатиніну з сечею можна використовувати в якості додаткових критеріїв діагностики наявності НДСТ у дітей з пієлонефритом та схильності цих дітей до хронізації запального процесу нирок, оскільки зростання рівнів ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та глікозаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюються із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та хронізації патологічного процесу.

Для сполучної тканини нирок найбільш важливим є колаген IV типу. Ген, що його кодує *COL4A1* є індуктором щодо одержання одного компонента колагену типу IV, який є гнучким білком, важливим у структурі багатьох тканин, особливо паренхіми нирок.

Проведено генотипування поліморфного локусу 1269G>A (AluI) гена колагену *COL4A1* серед 59 дітей - 28 осіб I групи і 31 особи II групи та 42 здорових дітей (табл. 2).

Таблиця 2 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* у дітей з пієлонефритом та здорових дітей

Генотипи/алелі 1269G>A (AluI) гена <i>COL4A1</i>	Частота, %		χ^2	<i>p</i>	OR	
	ПН, <i>n</i> = 59	III - Здорові, <i>n</i> = 42			знач.	95% CI
GG	49,2	28,6	4,309	< 0,05	2,42	1,04 – 5,61
AG	37,3	66,7	8,471	< 0,005	0,30	0,13 – 0,68
AA	13,6*	4,8	2,129	> 0,05	3,14	0,63 – 15,60

Примітка. *- вірогідна різниця показника порівняно із даними здорових дітей групи контролю; $p < 0,05$

Доведено достовірне зростання ризику маніфестації пієлонефриту у носіїв генотипів/алелів GG та AG локусу 1269G>A. Отримані дані вказують, що при носійстві цих алелів/генотипів ризик виникнення пієлонефриту у дитини зростає, тобто виникнення пієлонефриту асоційоване з наявністю у генотипі дитини поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1*.

Генетичні особливості, які зумовлюють синтез та особливості колагену, а як наслідок - сполучної тканини, можуть виявляти асоціацію із наявністю НДСТ у дитини. В зв'язку з цим проведено порівняння особливостей розподілу генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* серед дітей I групи з пієлонефритом з синдромом НДСТ (табл. 3) та без неї.

Таблиця 3 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* у дітей з хронічним пієлонефритом на тлі НДСТ та у здорових дітей

Генотипи rs605143	I - ХрПН, <i>n</i> = 28			III - Здорові, <i>n</i> = 42			χ^2	<i>P</i>	OR(CI)
	<i>n</i>	%	HWE <i>p</i> = 0,32	<i>n</i>	%	HWE <i>p</i> = 0,007			
GG	17	60,7	0,347	12	28,6	0,383	0,874	> 0,05	1,62 (0,59-4,45)
AG	11	39,3	0,484	28	66,7	0,472	5,105	< 0,025	0,32(0,12-0,87)
AA	6	21,4	0,169	2	4,8	0,145	4,61	< 0,05	5,45 (1,01-29,36)

Примітка. *- вірогідна різниця показника порівняно із даними здорових дітей групи контролю; $p < 0,05$.

Частота носійства генотипу AA локусу 1269G>A у дітей I групи з НДСТ становить 21,4% при частоті 4,8% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до збільшення частоти виявлення хронічного пієлонефриту у 5,45 разів у пацієнтів з генотипом AA гена *COL4A1* (OR=5,45). Носійство генотипу AG гену колагену *COL4A1* виявляє протекторні по відношенню до НДСТ властивості та, відповідно, до схильності таких дітей до хронізації пієлонефриту. Таким чином, наявність у генотипі дитини поліморфного генотипу/алеля AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із порушення фібрилогенезу колагену і може бути його маркером та генетичною основою для формування в дитини синдрому НДСТ.

Проведено порівняння особливостей розподілу генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена колагену *COL4A1* серед дітей II групи з гострим пієлонефритом без ознак НДСТ (табл. 4).

Частота носійства генотипу GG локусу 1269G>A серед дітей з гострим пієлонефритом становить 54,8% при 28,6% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до збільшення частоти виявлення гострого пієлонефриту у 2,9 рази у пацієнтів з генотипом GG (OR=2,92). Частота генотипу AG локусу 1269G>A серед дітей II групи з ГПН становить 35,5% при 66,7% в групі здорових дітей (OR=0,37).

Отже, розподіл генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* серед дітей з ГПН асоціюються із сприятливим перебігом пієлонефриту, тобто можуть служити прогностичними маркерами як відсутності порушення фібрилогенезу у дитини, так і дають можливість сподіватись на більш сприятливий перебіг пієлонефриту у дитини-носія. Носійство дитиною алелів AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* дає можливість на ранніх етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей.

Таблиця 4 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* у дітей з гострим пієлонефритом без НДСТ та здорових дітей

Генотипи rs605143	II – ГПН, <i>n</i> = 31			III-Здорові, <i>n</i> = 42			χ^2	P	OR(CI)
	<i>n</i>	%	HWE <i>p</i> =0,51	<i>n</i>	%	HWE <i>p</i> =0,007			
GG	17	54,8	0,563	12	28,6	0,383	4,344	< 0,05	2,92(1,05 – 8,10)
AG	11	35,5	0,375	28	66,7	0,472	3,896	< 0,05	0,37(0,13 – 1,01)
AA	3	9,68	0,063	2	4,8	0,145	0,032	> 0,05	0,80(0,07 – 9,29)

Примітка. *- вірогідна різниця показника порівняно із даними здорових дітей групи контролю; *p* < 0,05

У результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу носійства поліморфного локусу 86T>C гена *COL4A2* та проведених обчислень встановлено, що частоти гомо- та гетерозиготних генотипів у основній та контрольній групі практично співпали, а, відтак, не можуть слугувати маркерами важкості клінічного перебігу та хронізації пієлонефриту у дітей.

Аналіз проведеного молекулярно-генетичного дослідження носійства поліморфного локусу 3435C>T гена *MDR1* показав, що відмінності у співвідношенні носійства генотипів/алелів 3435C>T гена *MDR1* у дітей з хронічним пієлонефритом та клінічними ознаками НДСТ в порівнянні з даними здорових дітей та у дітей

з гострим пієлонефритом в порівнянні з даними здорових дітей не досягнули статистично вірогідних значень ($p > 0,05$), як і показники співвідношення шансів. Важкість перебігу пієлонефриту на фоні НДСТ не асоціюється з молекулярно-генетичним маркером поліморфного локусу 3435C>T гена *MDR1* чутливості дитини до терапії, тобто важкість перебігу пієлонефриту у дітей з НДСТ не пов'язана з чутливістю їх організму до фармацевтичних препаратів.

Запропоновано алгоритм діагностики та лікування дітей з пієлонефритом та НДСТ у практичній роботі сімейних лікарів та педіатрів (рис.2)

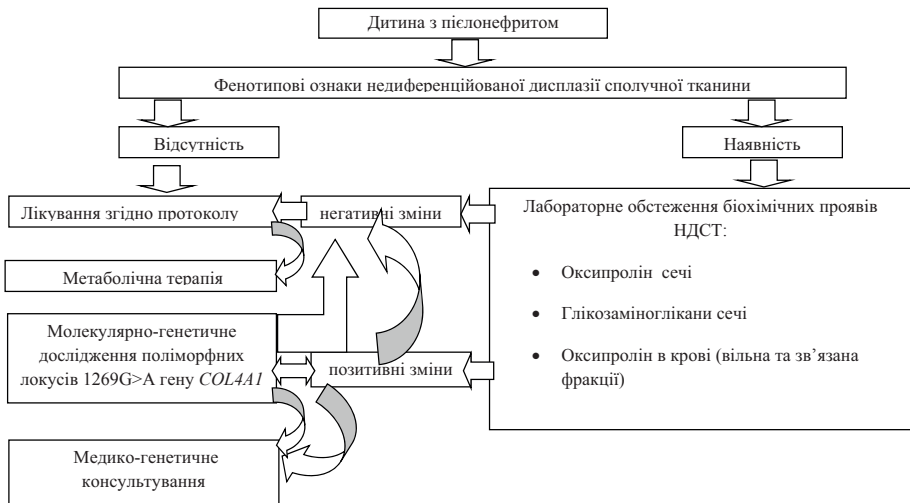


Рис. 2 – Алгоритм діагностики та лікування дітей із пієлонефритом та НДСТ

ВИСНОВКИ

1. В Україні щорічно збільшується захворюваність на інфекції сечових шляхів переважно за рахунок хронічного пієлонефриту, на його долю в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90% випадків. У 86,0% дітей епізод загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу. Відмічається несприятлива тенденція до зростання частоти хронічного пієлонефриту, у 2-2,5 рази зросла частота латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання. Природжені дефекти колагеноутворення можуть бути підґрунтям утворення різноманітних патологічних змін в нирках та сечовивідних шляхах. Тому пошук чинників, які сприяють розвитку та хронізації пієлонефриту, є актуальною і перспективною проблемою сучасної педіатрії. За даними ретроспективних досліджень впродовж 2015-2017 років в І педіатричному відділенні Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» перебувало на обстеженні та лікуванні 1215 дітей старшого віку з нефрологічною патологією, з них у 733 дітей діагностовано пієлонефрит, що становить 60,32% з числа хворих із нефрологічною патологією, які були госпіталізовані.

2. У дітей з хронічним пієлонефритом при першій госпіталізації в гострому періоді хвороби частіше, ніж в дітей групи порівняння, зустрічались наступні скарги: болі в животі (52,17% та 46,43%), часті болі голови – в 2,3 рази (56,52 та 25,0%), дизуричні прояви (81,52% та 73,21%); частіше був обтяженим сімейний анамнез за патологією нирок (40,2% та 33,9%). У дітей з хронічним пієлонефритом частіше спостерігались відставання у фізичному розвитку – в 2,9 рази (57,61% та 25,0%). У 96,7% з них діагностовано природжені вади розвитку сечовидільної системи, в той час як у дітей з гострим пієлонефритом природжені вади розвитку органів сечової системи зустрічались лише в 17,8% хворих.

3. Антенатальними факторами, які індукували виникнення синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини і хронізацію пієлонефриту у дітей, були гестоз першої половини вагітності у 63,04% та анемія матері під час вагітності у 61,96%. Важливими епігенетичними факторами виникнення пієлонефриту були часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі (у 60,87%), раннє штучне вигодовування (у 52,17%), наявність супутніх захворювань у матері у 45,65% та 25,0% у батька.

4. У більшості дітей із хронічним пієлонефритом з високою частотою виявлялись характерні для синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини симптоми: ламкість волосся (44,57%), підвищена рухомість в суглобах (52,17%), посилена пітливість (47,83%), носові кровотечі (4,35%), часті болі в м'язах ніг (14,13%) та астенічна тіло будова (15,22%), арахнодактилія (15,22%), сколіотична постава (52,17%), плоскостопість (26,09%), пупкова кіла (9,78%) та схильність до частих носових кровотеч (4,35%).

5. Наявність синдрому НДСТ у всіх дітей із хронічним пієлонефритом було доведено достовірно високим вмістом вільної і зв'язаної фракції оксипроліну в їх крові (відповідно: 100% та 98,0%) і значною екскрецією оксипроліну з сечею (98,0%). У дітей з хронічним пієлонефритом та синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини встановлено зростання у сироватці крові рівня ендотеліну-1 в 10 разів у 92,0% дітей, активності лужної фосфатази в 2,5 рази у 93,0%, креатинінфосфокінази в 1,3 рази у 92,0%, екскреції глікозоаміногліканів з сечею в 2 рази у дітей різних вікових груп та зниження екскреції креатініну з сечею у 98,0% обстежених.

6. Носійство алелів AG і GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із збільшенням ризику виникнення пієлонефриту у дитини в 2,42 рази. Наявність у генотипі дитини алеля AA поліморфного локусу 1269G>A гена колагену *COL4A1* асоціюється із порушенням фібрилогенезу та з ризиком хронізації пієлонефриту у дитини, збільшуючи шанс його маніфестації у пацієнта в 5,45 разів. Важкість перебігу пієлонефриту на фоні НДСТ не асоціюється з носійством поліморфного локусу 3435C>T гена *MDR1* резистентності до терапії.

7. Серед дітей з гострим пієлонефритом за наявності обтяженого генеалогічного анамнезу, комплексу епігенетичних ante- і постнатальних несприятливих чинників, а також визначених клінічних та біохімічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини слід формувати групи «високого ризику» ймовірності хронізації хвороби. Це є показанням для подальшого молекулярно-генетичного дослідження поліморфних локусів 1269G>A гену *COL4A1* з метою

медико-генетичного прогнозування виникнення рецидиву пієлонефриту у дітей та медико-генетичного консультування сімей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасної діагностики та попередження хронізації пієлонефриту у дітей рекомендовано формування груп ризику, в яку включати дітей з обтяженим анте- та постнатальним анамнезом, відставанням у фізичному розвитку, частими респіраторними інфекціями, анемією, atopічними захворюваннями, раннім штучним вигодовуванням та ознаками неспецифічної дисплазії сполучної тканини у дитини з пієлонефритом, а також рекомендовано провести клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження на предмет діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

2. При клінічному обстеженні дітей з пієлонефритом звертати увагу на наявність таких скарг, як ламкість волосся, підвищену рухомість в суглобах, посилену пітливість, носові кровотечі, часті болі в м'язах ніг та нейрогенний характер сечового міхура, акцентувати увагу на фенотипових проявах синдрому НДСТ - гіпермобільність суглобів, астенічну тілобудову, арахнодактилію, сколіотичну поставу, плоскостопість, наявність пупкової кили та схильності до частих носових кровотеч, оскільки діти з НДСТ мають схильність до хронізації пієлонефриту в майбутньому. Дітям з пієлонефритом та з фенотиповими проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини обов'язково проводити повне нефроурологічне обстеження в періоді клініко-лабораторної ремісії запального процесу з метою пошуку природжених вад розвитку органів сечовивідної системи, як вісцеральних проявів синдрому дисплазії сполучної тканини.

3. З метою діагностики синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини і прогнозування можливості хронізації патологічного процесу в майбутньому дітям з пієлонефритом, крім визначення вмісту вільної і зв'язаної фракції оксипроліну в крові і екскреції оксипроліну з сечею, пропонується проводити визначення вмісту ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази в сироватці крові та визначати добову екскрецію креатиніну та глікозаміногліканів із сечею.

4. Дітей, яким після обстеження встановлений діагноз недиференційованої дисплазії сполучної тканини, пропонується для детальнішого обстеження скеровувати в Міжобласний медико-генетичний центр та проводити молекулярно-генетичні дослідження наявності у генотипі дитини наступних алелів: алелю АА поліморфного локусу 1269G>А гена *COL4A1*. У разі виявлення функціональної неповноцінності процесів фібрилогенезу в організмі дитина підлягає активній профілактиці та корекції диспластикозалежної патології.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю., Кенс К. А., Макух Г. В. Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту. Нирки. 2018. Т. 2, № 7. С. 39-46. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував статтю до друку).*

2. Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю., Кенс К. А., Макух Г. В. Дисплазія сполучної тканини як провокуючий фактор виникнення пієлонефриту у дітей. Нирки. 2018. Т. 7, № 3. С. 158-166. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував статтю до друку).*
3. Няньковський С. Л., Добрик О. О., Іськів М. Ю. Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології. Современная педиатрия. 2016. №1. С. 131-136. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, провів дослідження і підготував статтю до друку).*
4. Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю., Кенс К. А. Порушення фібрилогенезу та його вісцеральні маркери у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту. Медицина сьогодні і завтра. 2017. № 3. С. 53-73. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, провів дослідження і підготував статтю до друку).*
5. Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю., Кеч Н. Р., Гнатейко О. З. Роль середовищних факторів у виникненні та перебігу нефрологічної патології у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Международный журнал педиатрии, акушерства та гинекологии. 2017. Т. 11, № 2. С. 19-27. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував статтю до друку).*
6. Кеч Н. Р., Гнатейко О. З., Чайковська Г. С., Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю. Роль алельного поліморфізму генів системи біотрансформації ксенобіотиків при екопатології у дітей Івано-Франківської області. Международный журнал педиатрии, акушерства та гинекологии. 2017. Т. 11, № 2. С. 12-18. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, підготував статтю до друку, самостійно формулював висновки).*
7. Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю., Кенс К. А. Вісцеральні маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту. Сучасна педиатрія. 2018. № 3. С. 27-32. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури та результатів дослідження та підготував статтю до друку).*
8. Lukianenko N., Iskiv M. Clinical-laboratory markers of fibrilogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children. EUREKA: Health Sciences. 2018. № 2. Р. 30-38. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував статтю до друку в міжнародному виданні).*
9. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С. Роль ендотеліальної дисфункції у дітей з пієлонефритом на фоні порушення фібрилогенезу. Journal V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine = Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина. 2019. № 38. С.14-26. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, провів дослідження і підготував статтю до друку).*
10. Добрик О. О., Няньковський С. Л., Іськів М. Ю. Пат. 95526 Україна, МПК G01N 33/48(2006.01). Спосіб діагностики дисплазії сполучної тканини; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. № u201407921 ; заявл. 14.07.14 ; опубл. 25.12.14. Бюл. № 24.
11. Гнатейко О. З., Лук'яненко Н. С., Іськів М. Ю., Кеч Н. Р., Чайковська Г. С., Петріца Н. А., Кенс К. А.. Спосіб поєднаної діагностики маркерів порушення

- фібрилогенезу та індивідуальної чутливості організму до чинників екологічного забруднення у дітей. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». Вип. 43. Київ, 2017. С. 175. *(Дисертанту належать аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, методологічне забезпечення, формулювання висновків, оформлення статті).*
12. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С., Гнатейко О. З., Кенс К. А., Петріца Н. А., Кіцера Н. І. Спосіб діагностики порушень метаболізму колагену у дітей з пієлонефритом та недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». Вип. 45. Київ, 2018. С. 146. *(Дисертанту належать аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, методологічне забезпечення, формулювання висновків, оформлення статті).*
 13. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С., Гнатейко О. З., Макух Г. В., Третяк Б. І., Кенс К. А., Петріца Н. А., Кіцера Н. І.. Спосіб оцінки ризику хронізації пієлонефриту у дітей з порушенням фібрилогенезу. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». Вип. 45. Київ, 2018. С. 146. *(Дисертанту належать аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, методологічне забезпечення, формулювання висновків, оформлення статті).*
 14. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С., Гнатейко О. З., Макух Г. В., Третяк Б. І., Кенс К. А., Петріца Н. А., Кіцера Н. І.. Комплексна діагностика порушення фібрилогенезу у дітей з пієлонефритом на основі визначення оксипроліну і молекулярно-генетичних маркерів. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». Вип. 45. Київ, 2018. С. 146. *(Дисертанту належать аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, методологічне забезпечення, формулювання висновків, оформлення статті).*
 15. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С., Гнатейко О. З., Макух Г. В., Третяк Б. І., Гайбонюк І. Б., Кенс К. А., Петріца Н. А., Кіцера Н. І.. Спосіб оцінки ризику важкого перебігу пієлонефриту та резистентності до лікування у дітей з пієлонефритом та порушенням фібрилогенезу. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». Вип. 45. Київ, 2018. С. 146. *(Дисертанту належать аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, методологічне забезпечення, формулювання висновків, оформлення статті).*
 16. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С. Клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу при запальних захворюваннях нирок у дітей з екологічно несприятливих регіонів. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (м. Харків, 14-15 березня 2017 р.). Харків, 2017. С. 91-93. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував тези до друку, з результатами виступив з усною доповіддю в рамках науково-практичної конференції).*
 17. Iskiv M., Lukyanenko N., Kech N., Hnateyko O. Clinical and laboratory markers violation fibrylohenesis in inflammatory kidney diseases in children from

- ecologically unfavorable regions. *Pediatric Nephrology*. 2017. Vol. 32, № 9. P. 84. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, підготував статтю до друку, самостійно формулював висновки, з результатами дослідження виступив з постерною доповіддю під час 50-го Ювілейного З'їзду Європейської Асоціації дитячих нефрологів в м. Глазго, Велика Британія).*
18. Iskiv M., Lukyanenko N. Role of fibroblastogenesis violations in causing nephropathy in children from ecologically unfavorable regions. *Proceeding of the International Scientific Conference Topical Problems of Modern Science*, 16. 06. 2017. Warszawa, Poland. Warszawa, 2017. P. 36-41. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував статтю до друку).*
 19. Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С. Значення порушень фібрилогенезу у прогнозуванні важкості перебігу пієлонефриту у дітей. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (м. Харків, 22-23 березня 2018р.). Харків, 2018. С. 94-98. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури і підготував тези до друку, з результатами дослідження прийняв участь в конференції з усною доповіддю).*
 20. Iskiv M., Lukianenko N., Makhukh H. The Role of Genetic and Epigenetic Factors in Materialization of Pyelonephritis Associated with Abnormalities of Fibrillogenesis in Children. *Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium* (Kyiv, 20.05. - 24.05. 2019). С.378 *(Дисертант особисто підготував тези та прийняв участь в симпозиумі з усною доповіддю).*
 21. Iskiv M., Lukianenko N., Hnateyko O., Makhuh H.. The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Pediatric Nephrology*. 2019. Vol. 34, № 10. P. 2098. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, підготував статтю до друку, самостійно формулював висновки, з результатами дослідження виступив з постерною доповіддю під час 18-го Конгресу Міжнародної Асоціації дитячих нефрологів в м. Венеція, Італія).*

АНОТАЦІЯ

Іськів М.Ю. Особливості перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020 рік.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання у галузі педіатрії, що полягає у встановленні ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини у реалізації та важкості перебігу пієлонефриту, асоційованого з порушенням фібрилогенезу у дітей та встановлення нових діагностичних молекулярно-генетичних та біохімічних критеріїв ранньої діагностики синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини і важкості перебігу пієлонефриту шляхом визначення поліморфних локусів гена колагена IV типу *COL4A1*, вмісту ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинкінази

у сироватці крові, екскреції креатиніну та глікозаміногліканів з добовою сечею у дітей, які дають можливість не лише довести наявність дисплазії сполучної тканини у дитини з піелонефритом, але й спрогнозувати важкість перебігу піелонефриту із схильністю до хронізації патологічного процесу.

Ключові слова: діти, піелонефрит, епігенетичні та генетичні фактори, порушення фібриллогенезу, синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

АННОТАЦИЯ

Иськив М. Ю. Особенности течения пиелонефрита у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МОЗ Украины, Львов, 2020 год.

В диссертационной работе приведены теоретическое обоснование и новое решение актуальной научной задачи в области педиатрии, которая заключается в установлении роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в реализации и тяжести течения пиелонефрита, ассоциированного с нарушением фибриллогенеза у детей. Установления новых диагностических молекулярно-генетических и биохимических критериев ранней диагностики синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и тяжести течения пиелонефрита у детей (определения полиморфных локусов гена коллагена IV типа *COL4A1* и, содержания эндотелина-1, активности щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы в сыворотке крови, экскреции креатинина и гликозаминогликанов с суточной мочой у детей) дают возможность не только доказать наличие дисплазии соединительной ткани у ребенка с пиелонефритом, но и спрогнозировать тяжесть течения пиелонефрита. Выявлены специфические эпигенетические и генетические факторы, которые стали индукторами формирования у детей синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, наличие которого сыграла ведущую роль в манифестации пиелонефрита у детей и его хронизации. Результаты работы позволили предложить новые обоснованные диагностические клинические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры синдрома НДСТ у детей с пиелонефритом, которые дают возможность не только доказать наличие дисплазии соединительной ткани у ребенка с пиелонефритом, но и спрогнозировать тяжесть течения пиелонефрита со склонностью к хронизации патологического процесса.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, эпигенетические и генетические факторы, нарушения фибриллогенеза, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

ANNOTATION

Iskiv M. Yu. Distinctive features of the pyelonephritis course in children with undifferentiated connective tissue dysplasia - Manuscript.

Dissertation for Candidate of Medical Sciences Degree in Specialty 14.01.10 - Pediatrics. Danylo Halytsky National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation presents theoretical reasoning and new solution for the actual scientific problem in the field of pediatrics, which consists in establishing the role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the implementation and severity of pyelonephritis, associated with fibrillogenesis disorders in children, and determining a new diagnostic molecular-genetic and biochemical criteria for early diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome and severity of pyelonephritis by determining polymorphic loci collagen IV type *COL4A1* gene, endothelin-1 content, alkaline phosphatase and creatine kinase activity in serum, excretion of creatinine and glycosaminoglycans with daily urine in children, which gives the possibility to prove the presence of connective tissue dysplasia in children with pyelonephritis as well as to predict the pyelonephritis severity with a tendency to chronic the pathological process.

Key words: children, pyelonephritis, epigenetic and genetic factors, disorders of fibrillogenesis, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГПН – гострий пієлонефрит

ЗУСДМЦ – Західноукраїнський дитячий медичний центр

КМДКЛ – комунальна міська дитяча клінічна лікарня

ЛОДКЛ – Львівська обласна дитяча клінічна лікарня

НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини

ПДРФ – поліморфізм довжин рестрективних фрагментів

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПН - пієлонефрит

СНДСТ - синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХрПН – хронічний пієлонефрит

COL4A1 C1269G>A – поліморфний локус C1269G>A гена колагена IV типу *COL4A1*

COL4A2 86T>C гена *COL4A2* – поліморфний локус 86T>C гена колагена IV типу *COL4A2*

3435C>T *MDR1* – ген резистентності до терапії *MDR1*

GCP (Good Clinical Practice) – Належна клінічна практика

HWE - Hardy-Weinberg equilibrium: рівновага Харді-Вайнберга

OR (odds ratio) – коефіцієнт відношення шансів