

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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
022 - 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
_____ Іськів Мар'яна Юріївна

Науковий керівник: **Лук'яненко Наталія Сергіївна, доктор медичних наук,
професор**

Львів – 2019

АНОТАЦІЯ

Іськів М. Ю. Особливості перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (222 – Медицина). – Державна установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», Львів, 2020;

Дана робота присвячена ролі генетичних та епігенетичних факторів порушення фібрилогенезу у виникненні та тривалості перебігу запальних змін у нирках, удосконаленню діагностики синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у дітей з пієлонефритом та прогнозуванню схильності до розвитку даної патології і хронізації пієлонефриту на підставі біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів.

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 в клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит, оскільки його лікування буває не завжди успішним, 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 відмічається несприятлива тенденція до зростання частоти в дитячій популяції хронічного пієлонефриту, а лікування ускладнюється внаслідок значного патоморфозу захворювання. Зокрема, у 2-2,5 рази зросла частота латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання [Weber S., 2012; Bhimma Rajendra, 2014]. Природжені дефекти колагеноутворення стають підґрунтям утворення різноманітних патологічних змін в нирках та сечовивідних шляхів.

Вивчення літератури дозволило зробити висновок, що роль генетичних та

епігенетичних факторів у виникненні пієлонефриту у дітей ще недостатньо встановлена. Нез'язованим залишається взаємозв'язок між зовнішніми ознаками НДСТ і особливостями морфології і функції нирок у дітей. Відомості про можливість прогнозування варіанту перебігу пієлонефриту із схильністю до його хронізації у дітей є малочисельними і суперечливими.

Все вищезгадане і обумовило мету 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 КЗ ЛОР 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 у 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.

З метою вирішення поставлених задач було обстежено 148 дітей у віці від 6 до 18 років, які поступали на стаціонарне лікування з діагнозом гострий пієлонефрит в І педіатричному відділенні у 2016–2017 роках. За результатами катamnестичного спостереження за хворими впродовж 2-х років вони були поділені на 2 групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок: І група – це діти, які поступали в стаціонар з діагнозом гострого пієлонефриту та в подальшому у них діагностувалось 3 і більше епізодів рецидиву пієлонефриту впродовж 2-х років катamnестичного спостереження – 92 особи та ІІ група - 56 дітей, у яких при госпіталізації у стаціонар був діагностований гострий пієлонефрит, а впродовж 2-х років катamnестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання. Контрольну групу склали 65 соматично здорових дітей того ж віку (ІІІ-Здорові-Контроль), які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області.

В роботі були використані наступні методи дослідження: загальноклінічне генеалогічне, рентгенологічне, біохімічне, молекулярно-генетичне імуноферментний та медико-статистичний аналіз. В тому числі визначалися маркерні для НДСТ епігенетичні фактори антенатального та постнатального періодів життя дітей з різним перебігом пієлонефриту, клінічні прояви НДСТ серед пацієнтів з різним перебігом пієлонефриту. Проведено визначення вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в сироватці крові, вмісту оксипроліну в сечі, встановлення активності лужної фосфатази і крактинфосфокінази у сироватці крові, екскреції креатиніну і глікозаміногліканів з добовою сечею, визначення активності фракції ендотеліну-1 в сироватці крові. Досліджено поліморфні локуси 1269G>A гена колагену 4 типу *COL4A1*, 86T>C гена колагену 4 типу *COL4A2* та 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1*.

Ретроспективний аналіз структури нефрологічної захворюваності у дітей віком 6-17 років показав, що кількість хворих по нозологіях протягом років спостереження мала тенденції до зниження.

У дітей всіх груп при першій госпіталізації найчастіше відмічались явища,

характерні для синдрому загальної інтоксикації. У дітей I групи частота всіх аналізованих скарг та клінічних симптомів захворювання була вищою, ніж у дітей II групи та групи контролю.

Обтяжений сімейний анамнез за патологією нирок виявлено у 37 дітей I групи (40,2 %) та 19 (33,9%) дітей II групи, що вказує на досить високу значущість спадкових факторів у маніфестації пієлонефриту у дітей. Підрахунок індексів маси тіла і індексу Варги у дітей двох основних груп показав відставання у фізичному розвитку у 57,61% дітей першої групи і тільки у 19,64% дітей II групи, а знижений індекс маси тіла лише 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.

Результати рентгенологічного обстеження встановили наявність значної частоти природжених вад розвитку сечовидільної системи (ПВР ОСС) у дітей I-ої групи – у 96,7% обстежених, в той час, як серед дітей II групи ПВР ОСС зустрічались в 5,4 рази рідше - в 17,8% хворих.

З метою встановлення факторів, що могли індукувати хронізацію пієлонефриту та уточнення причини виникнення ПВР ОСС у дітей I-ої групи були вивчені епігенетичні анте- і постнатальні фактори можливої маніфестації пієлонефриту у дітей двох груп порівняння.

В групі I – дітей з хронічним пієлонефритом, відмічалась більша кількість дітей, які народились з масою тіла нижче середньої. Їх матері достовірно частіше (майже втричі, ніж матері дітей II групи) страждали на анемію під час вагітності (61,96% проти 21,43%, в контролі – 0,08%) та вдвічі частіше під час вагітності спостерігались прояви гестозу I-ої половини вагітності.

Хронічні захворювання батька та матері було виявлено у 25,0% та 44,57% батьків відповідно у сім'ях у дітей I групи, у 23,21% і 32,14% батьків - II групи та тільки у 3,0% батьків – дітей групи контролю. Серед професійних шкідливостей батьків найбільш значимими у двох досліджуваних групах виявились контакт з промисловим пилом (23,90 % та 19,64%), робота батьків за

комп'ютером (30,43% та 28,57%), важка фізична праця (27,17% та 23,21%), вживання алкоголю, тютюнопаління (34,78% та 32,14%). Проте у батьків дітей І-ої групи частота професійних шкідливостей була достовірно і значно вища. Цей факт може свідчити про значний тератогенний вплив професійних шкідливостей на плід, що розвивається, який став передумовою схильності до патологічного процесу нирок взагалі і, особливо, до схильності дітей до хронізації запального процесу в нирках.

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%). Аналіз інших постнатальних епігенетичних неспецифічних факторів ризику формування патології показав, що діти з хронічним пієлонефритом вдвічі частіше хворіли на гострі респіраторні захворювання впродовж останнього року (60,87%), 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 І-ої групи її мали дещо частіше (8,7% дітей), ніж діти ІІ 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 в 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 катамнезі схильність до хронізації запального процесу нирок, було достовірно більш таких характерних для НДСТ фенотипових ознак, як гіпермобільність суглобів (52,17% дітей І групи проти 5,36% дітей ІІ групи та в жодної дитини контрольної групи), астенична тілобудова (58,70% дітей І групи, 26,79% ІІ групи та 12,31% дітей контрольної групи), порушення зору (19,57% дітей І групи, 16,07% дітей ІІ групи, 7,69% дітей контрольної групи), арахнодактилія (15,22% дітей І групи), сколіотична постава (52,17% дітей І

групи, 16,07 % дітей II групи та 4,62% дітей групи контролю), 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.

Аналіз частоти аномалій розвитку внутрішніх органів та змін за даними УЗД і рентгенологічного обстеження показав, що у дітей першої групи частіше візуалізувались ознаки дисметаболічної нефропатії – у 1,53 рази (52,0% проти 32,0% дітей II групи), у 7,57 разів частіше візуалізувались пієлоектазії (53,0% у порівнянні з 7,0% дітей II групи), а ПВР ОСС діагностувались у 92,0% дітей I-ої групи: односторонній міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ступеня (39,0% проти 4,0% дітей з гострим пієлонефритом), одно- або двостороннє неповне подвоєння нирок (11,0% проти 4,0%). Деякі аномалії діагностовано тільки в I-й групі дітей з хронічним пієлонефритом: двосторонній міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст. (29,0% випадків) одно- або двостороннє повне подвоєння нирок (9,0%), односторонній гідронефроз I-II ступеня – (7,0%), мультикістоз нирки (2,0%).

Отже, отримані дані свідчать про наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту, яка і стала основою для більш важкого перебігу захворювання в цих дітей в майбутньому.

Наявність клінічних ознак НДСТ вимагала свого підтвердження за допомогою загальновідомих біохімічних маркерів, так званого «золотого стандарту» діагностики цієї патології, яким вважається вміст оксипроліну в крові та сечі [1, 2, 128]. Дослідження показало, що практично у всіх дітей I групи були достовірно підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові: $57,16 \pm 3,08$ мкмоль/л ($q=1,0$, $p<0,01$) та $38,12 \pm 4,21$ 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 І 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 ІІ 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 ($0,08 \pm 0,02$ ммоль/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.

Відсутність на сьогоднішній день достовірних біохімічних маркерів діагностики синдрому НДСТ, крім вмісту оксипроліну в крові та сечі, вимагає пошуку легких у виконанні та найбільш ранніх маркерів діагностики НДСТ у дітей будь-якого віку. 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.

З метою такого пошуку було вивчено активність фракції ендотеліну-1, лужної фосфатази і креатинфосфокінази у сироватці крові, екскреції креатиніну і глікозаміногліканів з добовою сечею у дітей з пієлонефритом.

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 вищим (понад 10 разів), вище, ніж у дітей з гострим пієлонефритом 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 як індикатор ураження паренхіми нирок. У більшості дітей із хронічним пієлонефритом відмічалось підвищення активності лужної фосфатази плазми ($218,66 \pm 10,02$ Од/л, $q=0,94$, $p \leq 0,01$)

порівняно з цими показниками у дітей з гострим пієлонефритом без ознак НДСТ ($86,79 \pm 8,01$ Од/л, $q=0,80$, $p \leq 0,01$) та у здорових дітей ($48,62 \pm 0,02$ Од/л, $q=0,03$). 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 креатинфосфокінази практично у всіх дітей I групи з НДСТ була в 1,3 рази підвищеною ($144,98 \pm 12,01$ Од/л, $q=0,92$ $p \leq 0,01$) у порівнянні з даними дітей з ГПН ($113,52 \pm 8,21$ Од/л, $q=0,82$ $p > 0,01$) 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 I 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 дитини, 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 I групи із пієлонефритом та проявами НДСТ вона була достовірно підвищена у більшості обстежених всіх вікових підгруп з 6-8 років, 9-12 років до 13-17 років відповідно ($221,67 \pm 10,54$ $q=0,67$; $260,9 \pm 20,08$, $q=0,81$;

229,25±18,40 Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $q=1,0$, $p<0,01$), 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 відрізнялось від даних здорових дітей у вікових межах 6-8 та 9-12 років (194,11±20,55, $q=0,42$ та 198,3±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±27,93 Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $p<0,01$) у порівнянні з даними здорових дітей трьох вікових груп (114±68,5 – 101,±54,5 - 82±36,75 Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $q=0,02$).

Отже, проведені 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 критерії діагностики НДСТ у дітей з пієлонефритом та схильності цих дітей до хронізації запального процесу нирок, оскільки зростання рівнів ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатиніну в крові та глікозаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюється із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та хронізації патологічного процесу.

З метою пошуку генетичних факторів формування НДСТ, реалізації та хронізації в них пієлонефриту було виконано низку молекулярно-генетичних досліджень у дітей обох груп та групи контролю. 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 *COL4A1* серед 59 дітей з гострим (31 особа) та хронічним (28 осіб) пієлонефритом та 42 осіб контрольної групи.

Слід зазначити, що дослідження даного локусу проведено вперше в Україні і отримані показники є важливими також для генетичної характеристики

популяції.

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 та без неї.

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 порушенням 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. Частота носійства генотипу GG локусу 1269G>A серед дітей з гострим пієлонефритом без ознак НДСТ.

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 асоціюється 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.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 86T>C гена колагену *COL4A2* у дітей не показало статистично вірогідних значень у порівнянні зі здоровими дітьми ($p>0,05$), як і показники співвідношення шансів. 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 співпадали, а відтак, не можуть слугувати маркерами важкості клінічного перебігу та хронізації пієлонефриту у дітей.

З літератури відомо, що ген *MDR1* може бути асоційований з різною чутливістю організму до фармацевтичних препаратів, і, відповідно, із різноманітними формами захворювання та важкістю його перебігу. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 3435C>T гена резистентності до терапії *MDR1* не виявило відмінності у його носійстві в дітей з пієлонефритом в порівнянні з даними здорових дітей і не досягнуло статистично вірогідних значень ($p>0,05$) у дітей двох груп порівняння, як і показник співвідношення шансів. 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.

Отже, важкість перебігу пієлонефриту на фоні НДСТ не асоціюється з поліморфізмом локусу 3435C>T гена *MDR1* чутливості дитини до терапії, тобто важкість перебігу пієлонефриту у дітей з НДСТ за результатами вивчення цього гену не пов'язана з чутливістю їх організму до медикаментозної терапії.

Отже, дисертаційне дослідження дозволило виокремити специфічні епігенетичні та генетичні фактори, які стали індукторами формування у дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, наявність якого зіграла провідну роль у маніфестації пієлонефриту та його хронізації. Результати роботи дозволили запропонувати нові обґрунтовані діагностичні клінічні, біохімічні та молекулярно-генетичні маркери синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом, які дають можливість не тільки довести наявність дисплазії сполучної тканини у пацієнтів, але й спрогнозувати важкість перебігу даного захворювання із схильністю до хронізації патологічного процесу.

Проведені дослідження дозволили запропонувати практичні рекомендації щодо консультування сімей з дитиною, хворою на пієлонефрит, які складаються з трьох класичних етапів (на рівні сімейних лікарів, 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.

Ключові слова: діти, пієлонефрит, епігенетичні та генетичні фактори, порушення фібрилогенезу, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

ANNOTATION

Iskiv M. Yu. The role of genetic and epigenetic factors in the implementation of pyelonephritis, associated with violations of fibrillogenesis in children. – Qualifying

scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences on the specialty 14.01.10 "Pediatrics" (222 - Medicine). – State institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, 2018;

This work is the first domestic research devoted to the study of the role of genetic and epigenetic factors of violations of fibrillogenesis in the implementation and chronicization of pyelonephritis in children by improving the diagnosis of syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with pyelonephritis, predicting propensity to develop this pathology and chronicizing pyelonephritis in children on the basis of biochemical and molecular genetic markers.

The prevalence of microbial inflammatory diseases of the urinary system, according to epidemiological studies, is 29.0 per 1000 children. Among them, in the clinical aspect, the most important is pyelonephritis, since its treatment is not successful in all patients, and in 86.0% of children the episode of exacerbation is observed already 6 months after the manifestation of the inflammatory process. Over the past decades, an unfavorable tendency towards an increase in the pediatric population of chronic pathology has been observed, treatment complicated by a significant pathomorphosis of the disease. The frequency of latent and asymptomatic forms increased in 2-2.5 times, and less complete remission and recovery were achieved. Congenital defects of collagen formation are the basis for the formation of various pathological changes from the side of the kidneys and urinary tract, leading to a more severe course of the disease and resistance to therapy.

The study of literature allowed us to conclude that the role of genetic and epigenetic factors in the development of pyelonephritis in children is still not sufficiently established. The relationship between the external signs of UCTD and features of morphology and kidney function in children remains unclear. Information on the possibility of predicting the course of pyelonephritis with the tendency to its chronicization in children is small and controversial.

All of the foregoing conditioned the aim of the study - to determine the role of

genetic and epigenetic factors in the implementation and severity of the course of pyelonephritis associated with undifferentiated connective tissue dysplasia, as a manifestation of violations of fibrillogenesis in children.

148 children aged 3 to 17 years were diagnosed with pyelonephritis in the 1st pediatric department of the SI LRC LRCCH "OKMATDYT" in 2016-2017 years with the aim of solving the tasks. According to the results of catamnestic observation of patients during the two years, they were divided into 2 groups by the frequency of episodes of exacerbation of the inflammatory process of the kidneys: I group include children who were hospitalized in a hospital with a diagnosis of acute pyelonephritis, and in the future they were diagnosed with 3 or more episodes of relapse of pyelonephritis during 2 years of catamnestic observation - 92 (I - ChPn) and II group - 56 children, in which acute pyelonephritis was diagnosed during hospitalization, and during 2 years of catamnestic observation no relapse of the disease (II-APN) was noted. The results of the study of the children of the main groups were compared with the results of a survey of healthy children - 65 somatic healthy children of the same age (III-Health-Control), which were examined during trips of a group of researchers in ecologically clean areas of Lviv region within the framework of the planned research work.

The following research methods were used: general-clinical (including the markers for UCTD identified epigenetic factors of the antenatal and postnatal periods of life of children with different course of pyelonephritis, clinical manifestations of UCTD among patients with different course of pyelonephritis), genealogical, radiological, biochemical (determination of free and bound fractions of oxyproline in blood serum and the content of oxyproline in urine, determination of activity of alkaline phosphatase and creatine kinase in blood serum, excretion of creatinine and glycosaminoglycans with daily urine), immunoassay (determination of the activity of the endothelin-1 fraction in serum), molecular genetic (study of 1269G>A polymorphic loci and 1209G>A gene of collagen type 4 of type COL4A1, polymorphic locus of 86T>C of collagen gene 4 type of COL4A2 and polymorphic locus of 3435C> T gene for resistance to MDR1 therapy), medical-statistical analysis.

Retrospective analysis of the structure of nephrological morbidity in children aged 6-17 years showed that the number of patients with nosologies during the years of observation practically did not change. In the structure of nephrology pathology, children with microbial inflammatory kidney diseases prevailed.

In children, during the first hospitalization, the phenomena of general intoxication were commonly observed, they were disturbed by complaints of pallor of the skin (52.0% of the children in the group I and 32.0% of the children of the group II), changes in the general urinalysis (98.0% of the children in the group I and 95.0% of children of the II group), body temperature increased to febrile digits in 98.00% of the group I and 95.00% of the group II. In group I, the frequency of all the complaints analyzed and the clinical symptoms of the disease was higher, demonstrating the greater severity of the clinical course in children of group I.

The family history of kidney pathology was found in a significant number of examined children - in 40.2% of children in group I and 33.9% of children in group II. The calculation of body mass indices and Varg index in children of both groups showed a physical development lag in 57.61% of children in the first group, while the second group of such children was only one fifth.

The results of the X-ray examination of children found that there was a significant incidence of birth defects in the urinary tract system in the children of the 1st group - in 96.7% of the surveyed, while among children of the second group, the congenital malformation of the urinary system met in 5.4 times less often - 17.8 % of patients.

In order to determine the factors that could induce chronic pyelonephritis and the reasons for the congenital malformation of the urinary system in children of the 1st group, the aim was to establish epigenetic ante- and postnatal factors for the manifestation of pyelonephritis in children of the two groups of comparison.

In the group of children who were prone to chronic pyelonephritis, a higher incidence of low, less than 2550 g, body weight at birth was noted at 3.0% (compared to the second group of such children), the body weight below the mean was noted at 13.0% of children in group I and 9.0% of children of group II. Mothers of children who were prone to chronic pyelonephritis were reliably more likely to suffer from anaemia during

pregnancy (almost 3 times: 61.96% vs. 21.43%, in control - 0.08%) and 2 times more likely to have gestosis clinical manifestations of the first half of pregnancy.

Chronic diseases of the father and mother were detected in 25.0% and 44.57% of the first group children, 23.21% and 32.14% of the children of the second group and only 3.0% of the control group children. Among the occupational hazards, the most significant was contact of parents with industrial dust (23.90% and 19.64%), work of parents on the computer (30.43% and 28.57%), hard physical labor (27.17% and 23.21%), alcohol intake, smoking of parents (34.78% and 32.14%). However, the parents of children of the group I frequencies of occupational hazards was significantly higher. This fact speaks in favor of a significant teratogenic impact of occupational hazards on the developing fetus, which ultimately led to the prerequisites for the pathological process of kidneys in general and, in particular, to the predisposition of children to chronic renal inflammation.

Analysis of the duration of breastfeeding as an epigenetic factor in children of the two groups showed that 19.56% of children of the first group did not receive breastfeeding at all, in the second group - only 5.36% of children. The duration of breastfeeding for up to 3 months was noted in 34.78% of group I children, only in 7.14% of children of group II and practically in the same number of healthy children in the control group - 7.69%, to 6 months - in 42.39% of the children of the first group, in 82.14% of children of the second group and in 58.46% of the control group children, up to 12 months in only 3.27% of the children of the first group, 5.36% of the children of the second group and 24.61% among healthy children.

At the next stage of work, the frequency of possible postnatal epigenetic nonspecific risk factors for the formation of pathology was analyzed. Their analysis showed that in the first year of life, a significant number of children of the 1st group was on early artificial feeding (52.17% of children versus 23.21% in the 2nd group, in control - 13.84%), children of the first group were more often ill with acute respiratory illness (60.87% vs. 30.36%, in control - 12.3%). The analysis of the incidence of concomitant diseases showed that among children of group I, a higher incidence of chronic tonsillitis, gastritis and vegeto-vascular dystonia was observed in the

hypokinetic type, which may indicate an important role of concomitant pathology, as an epigenetic factor, in the tendency of children to manifest and chronicize pyelonephritis.

The data obtained in the work allowed to conclude that numerous nonspecific ante- and postnatal risk factors for the formation of pathology in children with a tendency to chronic pyelonephritis became an inducer of a heavier course of the inflammatory process in the future and played an important role in the manifestation of pyelonephritis and influenced the frequency of relapses of pyelonephritis in catamnesis.

Significant frequency of nonspecific ante- and postnatal risk factors for the formation of pathology in children with predisposition for chronic pyelonephritis has allowed to put forward the hypothesis that the combination of their effects could lead to an additive effect with the formation of a syndrome of nonspecific dysplasia of the connective tissue that determines the originality of the course and prognosis pyelonephritis.

The analysis of the frequency of anomalies in the development of internal organs according to ultrasound and X-ray examination showed that in children of the 1st group the signs of dismetabolic nephropathy were more often visualized - 1.53 times (52.0% vs. 32.0% of the children in the comparison group), ultrasound signs of pyeloectasis were noted in 7.57 times more often (53.00% compared to 7.00% of children of the II group), and congenital malformations of the urinary system was diagnosed in 92.0% of children in the 1st group: one-sided bladder-ureteral reflux of II-III degrees (39.0 % against 4.00% of children with acute pyelonephritis), single- or bilateral incomplete doubling of the kidneys (11.00% vs. 4.00%), bilateral bladder-urethral reflux of the II-III st. (29.00% versus 0.0%), single or double-sided total kidney doubling (9.00% versus 0.0%), unilateral hydronephrosis of the 1st and 2nd degree - (7.00% vs. 0.0%), multicystic kidneys (2.00% vs. 0.0%).

Consequently, the findings confirmed the hypothesis about the presence of UCTD syndrome in children with predisposition for chronic pyelonephritis, which became the basis for the more severe course of the disease in these children in the

future.

The presence of clinical signs of UCTD required its confirmation with the help of well-known biochemical markers UCTD, the so-called "Golden Standard" diagnostics of UCTD, which is considered in the form of oxyproline in blood and urine [1, 2, 128]. The study showed that virtually all the examined children of the group I had significantly increased free and bound oxyproline fractions in plasma: 57.16 ± 0.03 $\mu\text{mol/l}$ and 38.12 ± 0.03 $\mu\text{mol/l}$ in 100.0% and 98.0%, while in children of the group II these indices, although different from the data of healthy children, however, were significantly lower than in the children of the 1st group – 17.65 ± 0.01 $\mu\text{mol/l}$ and 17.22 ± 0.02 $\mu\text{mol/l}$ at 12.00% and 16.00% respectively of children, respectively. In healthy children, the free fraction of oxyproline was $12.67 \pm 0.03^*$ $\mu\text{mol/l}$ and $8.34 \pm 0.03^*$ $\mu\text{mol/l}$ and was unreliable in 2.00 and 3.00% of children, respectively. 98.0% of children in group I had a marked increase in the excretion of oxyproline in the urine (0.64 ± 0.02 mmol/l , $p \leq 0.01$), while the second group did not notice a significant difference in this parameter (0.12 ± 0.01 mmol/l , $q = 0.18$, $p \leq 0.01$) compared to healthy children (0.08 ± 0.02 $\mu\text{mol/l}$, $q = 0.08$). The obtained data allowed to constrain the presence of UCTD syndrome in children with pyelonephritis with a predisposition to its chronicity, which probably was the basis of a more severe course of the disease.

For this purpose, the activity of endothelin-1 fraction, alkaline phosphatase and serum creatine phosphokinase, excretion of creatinine and glycosaminoglycans with daily urine in children with pyelonephritis was studied.

On average, the level of endothelin-1 in blood plasma in practically all children in group I was significantly higher (1.815 ± 0.03 fmol/l , $q = 0.92$, $p \leq 0.01$) more than in the 10th time, than in children with APN (0.179 ± 0.02 fmol/l , $q = 0.78$, $p \leq 0.01$) and healthy children (0.077 ± 0.01 fmol/l , $q = 0.03$). The majority of children with UCTD noted an increase in the activity of plasma alkaline phosphatase (218.66 ± 10.02 OD/l , $q = 0.94$, $p \leq 0.01$) compared to those in children with APN without UCTD (86.79 ± 8.01 Od/L , $q = 0.80$, $p \leq 0.01$) and in healthy children (48.62 ± 0.02 ODP/l , $q = 0.03$). The analysis of activity of creatine phosphokinase showed that on average it was practically in all children with UCTD significantly, in 1.3 times elevated (144.98 ± 12.01 OD/l ,

$q=0,92$ $p\leq 0,01$), in comparison with data from children with APN (113.52 ± 8.21 OD/l, $q=0.82$ $g>0.01$) and 1.5 times higher than in healthy children (93.83 ± 5.11 OD/l, $q=0.04$). The level of creatinine in urine on average was significantly reduced in almost all children with UCTD (0.25 ± 0.08 g/l, $q=0.98$, $p<0.01$). At the same time, excretion of creatinine had only a tendency to decrease in 48.0% of children with APN (0.80 ± 0.05 , $p>0.01$) and was significantly lower than the reference values (1.25 ± 0.75 g/l, $q=0.03$).

The analysis of GAG excretion showed that in children with pyelonephritis and UCTD, it was significantly increased in most children of all age groups from 6-8 years old, 9-12 years old to 13-17 years, respectively: (221.67 ± 10.54 $q=0.67$, 260.9 ± 20.08 , $q=0.81$, 229.25 ± 18.40 units of CPC/per gram of creatinine, $q=1.0$, $p<0.01$).

Thus, the study suggests that endothelin-1, alkaline phosphatase and creatine phosphokinase in the blood, the excretion of glycosoaminoglycans and creatinine in urine can be used as additional criteria for the diagnosis of UCTD in children with pyelonephritis, and the propensity of these children to chronicize the inflammatory process of the kidneys .

Genotyping of 1269G>A (AluI) locus of *COL4A1* gene were done among 59 children with acute (31 persons) and chronic (28 persons) pyelonephritis and 42 subjects in the control group. It should be noted that the research of this locus was conducted for the first time in Ukraine and the obtained indices are also important for the genetic characteristics of the population.

The calculation of the ratio of odds ratios revealed a significant increase in the risk of manifestation of pyelonephritis in GG carriers (OR=2.42, confidence intervals of 1.04 - 5.61 ($p < 0.05$)) and GA (OR=3.14, confidence value interval 0.63 – 15.60, $p<0.005$) genotypes/alleles of the locus 1269G>A. The obtained data indicate that when the genotypes/alleles of GG and GA of the 1269G>A gene of *COL4A1* are present, the risk of pyelonephritis in the child increases in 2.42 times ($p<0.05$).

The carrier frequency of the genotype AA locus 1269G> A in children with chronic pyelonephritis and UCDT was 21.4% at 4.8% in healthy children. The frequency of carriage of the genotype AG locus 1269G>A among children with UCDT

was 39.3% at 66.7% in a group of healthy children. The calculation of the odds ratio showed a tendency to increase the frequency of detection of UCDT and chronic pyelonephritis in 5.45 times in patients with the genotype AA of the gene *COL4A1* (OR = 4.61, confidence interval values 1.01 - 29.36, $p < 0.05$).

The molecular genetic study of the *COL4A2* collagen locus 86T> C gene in children with both acute and chronic pyelonephritis in the background of UCDT compared to healthy children did not reach statistically significant values ($p > 0.05$), as well as ratios chances.

It is known from the literature that the *MDR1* gene can be associated with different sensitivities of the body to the pharmaceuticals, and, accordingly, with the various forms of the disease and the severity of its course. The molecular genetic study of the resistance molecule 3435C>T locus to *MDR1* showed that differences in the ratio of the *MDR1* gene transfer/allele 3435C>T in children with different currents of pyelonephritis compared to healthy children did not reach statistically significant values ($p > 0.05$), as well as indicators of the ratio of odds ratios. Consequently, the severity of the course of pyelonephritis against the background of UCDT is not associated with the molecular genetic marker of the 3435C>T gene polymorphism locus of *MDR1* of the child's sensitivity to therapy, ie, the severity of pyelonephritis in children with UCDT is not related to their body sensitivity to pharmaceuticals.

Thus, the dissertation research allowed to distinguish specific epigenetic and genetic factors that have become the inductors of the formation of a syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children, the presence of which played a leading role in the manifestation of pyelonephritis in children and its chronicity. The results of the work allowed to propose new groundbreaking diagnostic clinical, biochemical and molecular genetic markers of UCDT syndrome in children with pyelonephritis, which make it possible not only to prove the presence of dysplasia of the connective tissue in a child with pyelonephritis, but also to predict the severity of the course of pyelonephritis with the tendency to chronitize the pathological process.

The conducted researches allowed to offer practical recommendations for consulting families with a child with pyelonephritis, which consist of three classic

stages (at the level of family doctors, district or regional hospital and medical-genetic cabinets) and can be used as an addition to normative documents at various organizational levels and in the work of the pediatric service, which will increase the effectiveness of the measures aimed at preventing chronic pyelonephritis in children.

Keywords: children, pyelonephritis, epigenetic and genetic factors, violation of fibrillogenesis, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

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. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 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 педіатрія*. 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 fibrinogenesis 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 G01N33/48(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 fi brylohenesis in infl ammatory 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 fi brolohenesis 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 симпозіумі 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, самотійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, підготував статтю до друку, самотійно формулював висновки, з результатами дослідження виступив з постерною доповіддю під час 18-го Конгресу Міжнародної Асоціації дитячих нефрологів в м. Венеція, Італія).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	29
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1 ФАКТОРИ РЕАЛІЗАЦІЇ ПІЄЛОНЕФРИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ПОРУШЕННЯМ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	38
1.1. Порухення фібрілогенезу позаклітинного матриксу органів, дисплазія сполучної тканини і її місце у патології дитячого віку.....	38
1.2. Роль дисплазії сполучної тканини у формуванні нефрологічної патології у дітей.....	51
1.3. Генетичні та епігенетичні чинники в педіатричній практиці.....	55
1.4. Біохімічні та молекулярно-генетичні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей.....	59
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1. Матеріали дослідження.....	72
2.2. Методи дослідження.....	72
2.2.1. Клінічні методи дослідження.....	73
2.2.2. Біохімічні методи дослідження.....	74
2.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	83
2.2.4. Статистичні методи.....	84
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ.....	86
3.1. Аналіз даних анамнезу життя та стану здоров'я дітей з різним перебігом пієлонефриту.....	86
3.2. Епігенетичні фактори маніфестації пієлонефриту у обстежених дітей	97
3.3. Аналіз клінічних та біохімічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей з різним характером перебігу пієлонефриту.....	108

РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ, АСОЦІЙОВАНІ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ.....	118
4.1. Порівняльна оцінка біохімічних маркерів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на пієлонефрит.....	118
4.2. Молекулярно-генетичне дослідження локусів 1269g>a поліморфного локусу rs605143 гена колагена IV типу <i>COL4A1</i> , локусів 86t>c поліморфного локусу rs565470 гена колагена IV типу <i>COL4A2</i> та локусів с3435т гена резистентності до терапії	124
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	139
ВИСНОВКИ.....	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	176
ДОДАТОК А (Індивідуальна тематична карта).....	202
ДОДАТОК Б (Патент України № 95526).....	206
ДОДАТКИ В (Інформаційний лист).....	207
ДОДАТКИ Г (Акти впровадження).....	216

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГАГ - глікозаміноглікани

ГПН – гострий пієлонефрит

ДДСТ – диференційована дисплазія сполучної тканини

ЕТ-1 – ендотелін 1

ЗД – здорові діти

ЗУСДМЦ – Західноукраїнський диячий медичний центр

ЗПК – загальнопопуляційна група контролю

КМДКЛ – комунальна міська дитяча клінічна лікарня

КФК - креатинфосфокіназа

ЛОДКЛ – Львівська обласна дитяча клінічна лікарня

ЛФ – лужна фосфатаза

МАРС - малі аномалії розвитку серця

НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини

СНДСТ - синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини

ПДРФ – поліморфізм довжин рестрективних фрагментів

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПН - пієлонефрит

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

GCP (Good Clinical Practice) – Належна клінічна практика

HWE - Hardy-Weinberg equilibrium: рівновага Харді-Вайнберга

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

OR (odds ratio) – коефіцієнт відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за епідеміологічними дослідженнями, становить 29 на 1000 дитячого населення [1, 2]. Серед них в клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит (ПН), оскільки його лікування буває успішним не у всіх хворих, а у 86,0% дітей епізод загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу. У дітей з пієлонефритом в останні роки в 2-2,5 рази зросла частота латентних та безсимптомних його форм, рідше досягається повна ремісія та одужання [3].

Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини. Дані досліджень, які проводились на теренах Європейського пострадянського простору показують на поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) від 9,0% до 80,0%, залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження. При цьому у науковців 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» [3, 4].

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 [5]. Окрім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [6, 7].

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) 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 [8, 9].

У практичній діяльності частіше доводиться стикатися з недиференційованими формами ДСТ - генетично гетерогенною групою захворювань мультифакторної природи з прогресивним перебігом, в основі яких лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявлятися в різні періоди життя [10, 11].

За деякими даними, при ДСТ патологія нирок та сечовивідної системи за частотою виявлення прирівнюється до аномалій серця [12, 13]. Відмічається тенденція до зростання частоти природжених вад нирок. Якщо в 90-х роках цей показник складав 14,0-17,5%, то на початок 2000-х років, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, він досягнув цифри 23,0-29,0% [14]. При цьому аномалії розвитку органів сечовидільної системи складають від 5,0 до 30,0% від усіх випадків природжених вад [16].

Незважаючи на успіхи дитячої нефрології, встановлення причинно-наслідкових зв'язків недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та важкості перебігу пієлонефриту на її фоні, все ще залишається нез'ясованим. Не запропоновані достовірні маркери діагностики та прогнозування формування НДСТ в дитини та маркери, асоційовані із підвищеною схильністю дітей до хронізації запального процесу. У літературі недостатньо висвітлені питання ролі генетичних та епігенетичних факторів у порушенні фібрилогенезу як генетичної основи синдрому НДСТ в дітей, та його роль у маніфестації та хронізації пієлонефриту. Слід зазначити відсутність літературних відомостей щодо досліджень молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих зі схильністю до НДСТ та хронічного перебігу пієлонефриту, хоча саме вони є основою ефективної персоніфікованої профілактики, ранньої діагностики та оптимізації лікувальних заходів дітям із високим ризиком формування даного захворювання.

Виходячи з вище наведеного, треба сказати, що проблема ранньої

діагностики та ефективного лікування пієлонефриту на фоні порушення фібрилогенезу залишається і надалі актуальною, а встановлення ролі генетичних та епігенетичних факторів у виникненні та хронізації пієлонефриту у дітей все ще залишається нереалізованою задачею. Розробка нових достовірних діагностичних та прогностичних маркерів синдрому НДСТ та схильності дітей з пієлонефритом до хронізації патологічного процесу має велике значення для практичної охорони здоров'я.

Отже, дослідження ролі епігенетичних та генетичних факторів у реалізації пієлонефриту, пов'язаного з порушенням фібрилогенезу у дітей та розробка нових діагностично-прогностичних маркерів, асоційованих із НДСТ в організмі та схильністю дитини до важкого перебігу пієлонефриту є вкрай актуальною проблемою, яка відповідає сучасним тенденціям педіатрії.

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» (№ держреєстрації 0114U001549, 2016 р.) та «Пошук маркерів диференційної діагностики різних варіантів синдрому дисплазії сполучної тканини» (№ державної реєстрації 0117U000684, 2017р.). 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 у 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 креатинкінази 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 лише 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 стаціоналу 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 результатів дослідження у практику: результати досліджень впроваджені в практику роботи КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», КПН ЛОР «Західноукраїнський дитячий медичний центр», КЗ «Дніпровська обласна дитяча клінічна лікарня», КМДКЛ м. Львова, Бродівській, Миколаївській, Яворівській та Буській центральних районних лікарнях, Новороздільській, Стебниківській та Підкамінській міських лікарнях. Результати роботи використовуються в навчально-педагогічній кафедрі пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна та кафедри педіатрії №2 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою роботою 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, інамічне спостереження та контроль за результатами лікування. Автором проведено збір, статистичну обробку та узагальнення отриманих даних. Дисертанткою самостійно написано всі розділи дисертації та підготовлено результати роботи для публікації у фахових виданнях та виступів, а також 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), 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», присвяченої 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 наукових праць, 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 статтю 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 237 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, висновків, практичних рекомендацій та списку з 226 використаних джерел, з них 169 кирилицею, 57 латинницею. Роботу ілюстровано 37 таблицями та 10 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ФАКТОРИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ РЕАЛІЗАЦІЇ ПІЄЛОНЕФРИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ПОРУШЕННЯМ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Порухення фібрилогенезу позаклітинного матриксу органів, дисплазія сполучної тканини і її місце у патології дитячого віку

Несприятливі демографічні процеси в суспільстві супроводжуються погіршенням стану здоров'я дітей і підлітків. Аналіз стану здоров'я дитячого населення свідчить про те, що вже в дошкільному віці у 68,0% дітей формуються множинні функціональні порушення, а за час навчання кількість функціональних порушень зростає в двічі [3].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, загрозу здоров'ю і життю дітей у звичайному середовищі становлять такі ризики: забруднена вода і повітря, погані санітарно-гігієнічні умови, можливість виникнення інфекційних хвороб, отруєнь, травматизм. Вони підсилюються проблемами недостатнього економічного розвитку країни, факторами техногенного характеру і стають причинами захворюваності та смертності дитячого населення [22, 23].

Упродовж останнього десятиріччя поширеність захворювань органів сечовидільної системи (ОСС) серед дітей в Україні не зменшується, незважаючи на успіхи, яких було досягнуто в розвитку методів діагностики та лікування зазначених недуг. Крім того, зростає частота їх нетипового прогресивного малосимптомного перебігу, збільшується частота природжених вад ОСС. Вади розвитку ОСС становлять 26,0-35,0% від усіх природжених вад [24].

На сьогодні дедалі частіше в літературі зустрічаються повідомлення, що однією з причин формування природжених вад є мікроаномалії внутрішніх органів, які, у свою чергу, є проявом дисплазії сполучної тканини і призводять до приєднання інфекційно-запальної патології та мають перманентний перебіг процесу з можливістю подальшої хронізації [25].

Сполучна тканина (СТ), яка складає близько 50,0% всієї маси тіла людини,

є складною інтегративною системою, що виконує різноманітні функції в організмі, які зводяться до підтримки тканинного гомеостазу [1, 9, 26-28].

Сполучна тканина має мезенхімальне походження, є однією з найбільш представлених в організмі і виконує роль інтегративної системи. Її найважливіша роль в діяльності серцево-судинної системи (ССС) і комунікації крові, в ендотелії та жировій тканині, в роботі нирок і гладкої мускулатури обумовлює реалізацію функцій, від яких залежить розвиток і життєдіяльність цілісного організму: трофічної, захисної, морфогенетичної, пластичної, опорної [29].

Всеосяжне поширення і поліфункціональність СТ в організмі з одного боку, і різноманітність мутагенних впливів на неї - з іншого, створюють передумови для виникнення великої кількості аномалій і захворювань, поліорганності уражень і поліморбідності пацієнтів. Клініко-морфологічними проявами патології СТ є порушення фізичного розвитку, скелетні аномалії, ознаки ураження нирок, шкіри та її додатків (зубів, нігтів), органу зору, апарату кровообігу, ССС, м'язової, нервової, імунної, репродуктивної систем [30, 31]. Широкий спектр розвитку патологічних станів сполучної тканини обумовлений її участю у біомеханічній (опорній), метаболічній, морфогенетичній і репаративній функціях [32].

Сполучну тканину поділяють на власне сполучну, хрящову та кісткову. Власне сполучна - поділяється на волокнисту та сполучні тканини зі спеціальними властивостями (жирова, ретикулярна, пігментна та слизова тканини) [33].

Волокниста СТ залежно від вмісту волокнистих структур є пухкою та щільною. Пухка сполучна тканина містить порівняно більше клітин і аморфної речовини, а щільна - багатша на волокнисті структури. Пухка волокниста СТ присутня майже в усіх внутрішніх органах, утворює їх оболонки, заповнює проміжки між органами, підстилає епітелій, супроводжує судини і нерви. Вона виконує трофічну, захисну, опорно-механічну та замісну функції, а у разі ушкодження заповнює собою дефекти в органах [30].

Основними структурними компонентами СТ є клітинні елементи

(фібробласти та їх різновиди, макрофаги-гістіоцити, тучні клітини-лаброцити) та екстрацелюлярний матрикс, який складається з волокон (колагенові, еластинові) і позаклітинних речовин (розчинні колаген, фібрилін, еластин, тенаксин, глікопротеїни і протеоглікани). Порушення утворення СТ можуть позначатися на всіх її різновидах (пухкій, щільно оформленій і спеціальній), проявляючись як моногенними синдромами, так і полігенно-мультифакторною патологією. Чисельність відомих сьогодні мутацій, а отже, різних спадкових порушень сполучної тканини (СПСТ), перевищує 250 [34].

Богомолець О. О. [1] стверджував, що «...розповсюджена по всьому організму й об'єднана загальними рисами біохімічної структури, сполучна тканина із її досить важливою трофічною роллю в організмі ... регулює життєві функції організму, визначає якісну й кількісну сторону його реакцій...».

Таким чином, СТ інтегрує в єдине ціле різні органи, тканини й системи організму. Тому від метаболічних процесів, що відбуваються в СТ, залежатимуть процеси адаптації організму, стабільність органів і систем.

Сполучна тканина - класичний приклад функціональної системи, всі елементи якої перебувають у взаємозв'язку й взаємозалежності, виконуючи численні й дуже важливі функції, реагуючи практично на всі фізіологічні й патологічні впливи. Порушення кожного компонента СТ позначаються на інших, а також призводять до змін системи в цілому, впливаючи на організм, на його фенотип, патологічні стани, характер перебігу метаболічних, запальних та імунних процесів [1].

При цьому морфологічні зміни в самій СТ, в основному, стереотипні [34]. У той же час ураження СТ провокує виникнення вторинних поліморфних порушень з боку внутрішніх органів і систем, що проявляється розвитком хронічних захворювань, які й визначають якість життя й прогноз пацієнта [1, 35, 36].

Спадкові порушення сполучної тканини сьогодні набули для України значення актуальної медичної проблеми. На це є декілька причин:

по-перше, привертає увагу значне поширення недиференційованих

дисплазій сполучної тканини (НДСТ) в Східній Європі – від 9,0 до 80,0% залежно від вікових, статевих, етнічних, клінічних груп дослідження [37], що розглядається як результат впливу мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характерів, які формують збільшення так званого генетичного вантажу;

по-друге, враховуючи поліорганність і полісистемність ураження при НДСТ, прояви її аномалії мають практичне значення для широкого спектру нозологій і майже для кожної клінічної спеціальності;

по-третьє, ідентифікація НДСТ, як форми патології людини, є логічним наслідком прогресу клінічного мислення під впливом останніх досягнень молекулярної біології й генетики, еволюції поглядів на причини, патогенез і нозологічну сутність окремих захворювань [38, 39].

З літературних джерел відомо, що яскравим клінічним проявом аномалій колагену є доволі розповсюджений у популяції (35,0-70,0%) синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [40, 41]. Під час практичної роботи сімейні лікарі та педіатри частіше зустрічаються із проявами саме недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Порівняно із захворюваннями сполучної тканини, в основі яких лежать генні дефекти з певним типом успадкування, НДСТ характеризується мультифакторним генезом та поліморфізмом клінічної картини [42, 43].

НДСТ призводить до розладів гомеостазу на тканинному, органному рівнях у вигляді різноманітних морфо-функціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів з прогредієнтним перебігом [44, 45].

Генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення кількості його поперекових зв'язків та підвищення кількості легкорозчинних фракцій, наприклад, оксипроліну. На сьогодні, оксипролін вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини [46].

Якщо в XX столітті розпізнавання хвороб ґрунтувалося на клінічній семіотиці й нозологічному діагнозі, то за останні роки доведено, що в основі

більшості захворювань лежать процеси спадкового і вродженого характеру. В сучасну клініку увійшли такі поняття, як синдромологічний метод, поліморбідні ураження, нозологічна синтропія, сімейний підхід до виявлення захворювань [47].

Проблеми сучасної педіатрії тісно пов'язані зі зниженням загальних показників стану здоров'я дітей, серед основних причин яких є умови проживання, неповноцінне харчування, стресові фактори, порушення режиму, обмежена фізична активність. Всі ці фактори зумовлюють порушення обмінних процесів на різних рівнях, зміни трансмембранного потенціалу, процесів окислення. Такий метаболічний дисбаланс призводить до порушень клітинної біоенергетики, що лежить в основі розвитку патології дитячого віку загалом, та нефрологічної патології зокрема. Особливої уваги заслуговують діти з проявами синдрому дисплазії сполучної тканини (СДСТ) [48, 49].

Вірогідно, що першою згадкою про ДСТ є спостереження давньогрецького лікаря Гіппократа. Більш, ніж за IV століття до нашої ери він описав характерний морфотип у представників древнього народу скіфів, які проживали на узбережжях Чорного та Каспійського морів. Чоловіки цієї національності мали астенічну конституцію, виражену рухомість суглобів і м'язову слабкість, що не дозволяло їм нахилитись для метання дротика або натягнути тятиву лука. Цікаво, що в популяції можливих сьогодні потомків скіфів - сучасних жителів Іраку підвищена суглобова рухливість зустрічається майже вдвічі частіше, ніж в європейців [50, 1].

Особи з гіпермобільністю суглобів стали привертати увагу клініцистів з кінця XIX століття. Саме тоді почалось інтенсивне вивчення спадкових захворювань СТ. Сполучнотканинна дисплазія як синдром була описана J. Van Meekeren в 1862 р. В 1981 р. московський дерматолог А. Н. Чорногубов повідомив про специфічний симптомокомплекс у 17-річного підлітка, який проявлявся підвищеною еластичністю шкіри та її схильністю до поранень, ламкістю судин, гіпермобільністю суглобів зі схильністю до формування підвивихів у них. Це поєднання симптомів автор пов'язав з неповноцінністю СТ,

яка сьогодні відома під назвою синдрому Елерса-Данлоу [50, 1].

Уперше термін «дисплазія сполучної тканини» (ДСТ) запропонував Р.Beighton у 1983 році для позначення клінічних проявів порушень синтезу та функціонування похідних колагенових та еластичних білків. Проте це визначення не відображає залучення до патологічного процесу міжклітинної речовини та особливостей перебігу захворювання [51, 52].

В 1896 р. французький педіатр Антоніо Марфан вперше представив клінічне спостереження 5-річної дівчинки Габріель з незвичайними швидко прогресуючими аномаліями скелета. Дівчинка померла в юному віці, вірогідно від туберкульозу. Габітус Габріель і подібних пацієнтів з цього часу почали називати «синдромом Марфана». Пізніше з'ясувалось, що дійсно, дівчинка хворіла вродженою контрактурною арахнодактилією. Через 20 років були описані генокопії марфаноподібних синдромів, а ще через 30 років – синдром дилатації і розшарування аорти, синдром пролапсу мітрального клапану.

Пізніше феномен суглобової гіпермобільності спостерігався і при інших спадкових диференційованих сполучнотканинних синдромах: неповноцінного остеогенезу, синдромів Stickler, Williams, Larsen тощо [1, 59].

У працях останніх десятиліть повідомляється про зростання синдромальної патології, в основі якої лежить ДСТ [1, 52]. Звертається увага, що актуальність даної патології визначається її високою поширеністю в популяції, схильністю до виникнення різноманітної патології. При цьому клінічні прояви сполучнотканинної дисплазії часто настільки різноманітні, що іноді за множинністю симптомів важко розгледіти системну патологію (в цьому випадку системне захворювання часто трактується лікарями різних спеціальностей як органоспецифічна патологія) [53-55].

За сучасним поданням синдром ДСТ (СДСТ) був виокремлений як самостійна нозологічна форма в 1990 р. (м. Омськ, Росія) [56].

На сьогодні вивчення ДСТ проводять у двох аспектах: молекулярно-генетичному та клініко-патоморфологічному. Саме тому представники Омської наукової школи розглядають ДСТ як прояв порушень розвитку органів та тканин

в ембріональному та постнатальному періодах унаслідок генетично зміненого фібрилогенезу позаклітинного матриксу, що призводить до розладів гомеостазу на тканинному та органному рівнях у вигляді різноманітних морфофункціональних порушень вісцеральних та локомоторних органів із прогресивним перебігом [57-59].

Найбільш визнаною клініцистами є класифікація, згідно якої розлади структури і функції СТ – дисплазії (dis - порушення, plasia- розвиток, формування, утворення) поділяють на диференційовані (ДДСТ) та недиференційовані (НДСТ) форми [26, 30, 60].

Якщо ДДСТ характеризуються певним типом успадкування, чіткою клінічною картиною та вже достатньо вивчені, то в проблемі НДСТ є низка невизначених остаточно питань. НДСТ діагностують, коли в пацієнта набір клінічних ознак не вкладається в жодне спадкове моногенне захворювання. Загадковим є зростання частоти і широка розповсюдженість НДСТ при відсутності паралельної динаміки з ДДСТ [1, 30].

За Т. І. Кадуриною, НДСТ — генетично гетерогенна група захворювань мультифакторної природи з прогресивним перебігом, в основі якого лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявитися в різні періоди життя [1, 30].

НДСТ об'єднують серію патологічних, проміжних і фонових станів, які, за сучасними тенденціями, визначаються як нозологічно самостійний генетично гетерогенний синдром полігенно-мультифакторної природи, із зовнішніми фенотиповими ознаками диспластичних змін СТ і клінічно значимою дисфункцією одного або декількох внутрішніх органів [31, 61]. Ці стани часто мають ознаки аутосомно-домінантного типу успадкування, характеризуються різноманітним набором кількісних і якісних симптомів, що обумовлені різним рівнем маніфестації порушень твердої і пухкої СТ та ускладнень, що формуються в процесі онтогенезу. Не виключено, що деякі форми дисплазій,

віднесені сьогодні до групи недиференційованих, по суті мають спадкову моногенну природу і в майбутньому будуть класифіковані як нові варіанти диференційованих фенотипів [62].

На теперішній час синдром НДСТ розглядається в якості своєрідного стану, який створює особливий преморбідний фон, схильність до виникнення диспластикозалежної патології та асоційованих з ним захворювань, і визначає своєрідність їх перебігу та прогноз [30, 41, 63, 64].

Синдром НДСТ, окрім залучення до диспластичного процесу різних органів і систем, характеризується прогресивністю перебігу, що полягає у швидкості формування системних уражень у віковому контексті [47, 65].

Характерними особливостями НДСТ є:

1. При народженні відсутність або незначна маніфестація фенотипових ознак, які, подібно до зображення на фотопапері, можуть проявлятися впродовж життя;
2. З роками спостерігається прогресивне зростання кількості ознак НДСТ;
3. Відсутність універсальних патологічних пошкоджень СТ, які формували б конкретний фенотип [60, 63].

Тому кожна особа (пацієнт) з НДСТ в своєму роді є унікальною.

Отже, в таблицях 1.1. та 1.2. подано розподіл ДСТ класифікацію на дві групи щодо груп ДСТ та фенотипів (табл. 1.2).

Таблиця 1.1 - Класифікація дисплазії сполучної тканини

Групи ДСТ:	Характеристика групи:
I. Диференційовані дисплазії сполучної тканини (ДДСТ)	В основі ДДСТ лежать генні дефекти. Це синдроми Марфана, Елерса-Данлоса, Холта-Омара, незавершений остеогенез, еластична псевдоксантома й інші.

II. Недиференційовані дисплазії сполучної тканини (НДСТ)	Багаточисельні варіанти аномалій сполучної тканини з локомоторними й вісцеральними проявами без чітко обмеженої симптоматики ДДСТ. Розрізняють поєднання зовнішніх фенотипових ознак дисплазії й дисфункції вегетативної нервової системи з ознаками дисплазії одного або декількох внутрішніх органів, а також ізольовану сполучнотканинну дисплазію, при якій уражується лише один орган та зовнішні фенотипові признаки відсутні.
--	--

Таблиця 1.2 - Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини

Фенотипові ознаки	Характеристика ознак
Краніоцефальні	Неправильна форма черепа, доліхоцефалія, незрощення губи й верхнього піднебіння, коротка шия, криловидна шия, викривлення носової перегородки, часті носові кровотечі
Очні	Міопія, епікант, широко або близько посаджені очі, колобоми, короткі або вузькі очні щілини, птоз, прогресуюча патологія зору, катаракта
Порожнина рота	Високе та «готичне» піднебіння, порушення росту зубів, розщеплення язичка, малий або великий рот, товсті губи з бороздками, аномалії прикусу

Вуха	Деформації вушних раковин, низьке розташування та асиметрія вух, малі або приросші мочки вух, відтопирені вуха, вроджена туговухість
Руки	4-й палець кисті менше 2-го, короткі й криві мізинці, син-й поліарахнодактилія, порушення росту нігтів, гіпермобільність суглобів, підвищена ламкість нігтів
Ноги	Варикозні розширення вен, плоскостопість, Х-, О-подібна деформація ніг, «сандалевидна» щілина між 1 і 2 пальцями стоп, звичні вивихи, підвивихи
Шкіра	Підвищена розтяжимість, вогнища депігментації, стрії, множинні пігментні плями, гіпертрихоз, ангіоектазії, морщиниста шкіра, грижі, складки на животі
Кістки, хребет	Деформації грудної клітки, плоскостопість, сколіоз, кіфоз, spida bifida, ювенільний остеохондроз, гіперпігментація шкіри над остистими хребцями
Статура	Астенічна статура, порушення осанки, збільшення подовжених розмірів тіла, гіпотрофія, зменшення індексу маси тіла

Виділяють головні та другорядні ознаки, на підставі яких виділяють ступінь важкості ДСТ. До головних ознак належать: страбізм (косоокість), катаракта, аномалії рефракції, різка асиметрія обличчя, високе піднебіння, диспластичний ріст зубів, скривлення носової перегородки, мікроцефалія, гідроцефальна форма черепа, диспластична форма черепа, гіперрозтяжимість шкіри, діастаз прямих м'язів живота, киля, кілеподібна грудна клітка, воронкоподібна грудна клітка, груднинореберний дизостоз, синостоз (зрощення ребер), гіпермобільність суглобів, Х-подібні нижні кінцівки, О-подібні нижні кінцівки, клишоногість, сколіоз, лордоз, кіфоз, брахідактилія, арахнодактилія, плоскостопість, укорочення пальців ніг, накладання один на одного 1-го та 2-го пальців стопи, високорослість. Другорядні ознаки

включають: розширене перенісся, аномальна форма вушних раковин, епікант, макрофтальм, голубі склери, антимонголоїдний розріз очей, екзофтальм, коротка верхня губа, хоботкоподібна форма губ, велика вуздечка язика, коротка вуздечка язика, коротка шия, крилоподібні шкірні складки шиї, широке пупкове кільце, крипторхізм, гіпоплазія (аплазія) груднини, гіпоплазія (аплазія) ребер, гіпоплазія (аплазія) грудних м'язів, артрити, сколіотична постава, збільшення шкірних міжпальцевих складок, поперечна борозна на долонях, варусна девіація мізинця, збільшення мізинця, непропорційно довгі пальці.

Оцінка ступеня важкості: I ступінь - максимальний (наявність 5 головних і 3 другорядних ознак); II ступінь – помірний (3-4 головні та 1-2 другорядні ознаки); III ступінь – мінімальний (2 головні ознаки).

Клінічні прояви недиференційованої ДСТ нагадують той чи інший диференційований синдром ДСТ. Виділяють 3 фенотипи НДСТ (табл. 1.3).

Таблиця 1.3 - Фенотипи недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Марфаноподібний фенотип	Характеризується поєднанням синдрому гіпермобільності суглобів з астенічною статуєю, арахнодактилією, пролабуванням клапанів серця, порушенням зору та інше. Відсутність достатнього числа ознак для встановлення синдрому Марфана згідно Гентських критеріїв (De Paere et al., 1996) [1,76].
Елерсоподібний фенотип	Характеризується поєднанням розтягіння шкіри й синдрому гіпермобільності. Відсутність достатнього числа критеріїв для встановлення синдрому СЕД згідно Вільшраншської класифікації (Beigton et al., 1998) [1, 76].
«MASS»-фенотип (скор. – перші букви найбільш частих фенотипових ознак Mitral Valve, Aorta, Skeleton, Skin	Властиві ознаки гіпермобільності суглобів у поєднанні з малими аномаліями серця (пролапси клапанів серця, додаткові хорди), зміни шкіри – стончення й ділянки субатрофії, скелетні аномалії.

Слід враховувати і той факт, що клінічні прояви будь-якого із захворювань

на диспластичному фоні суттєво відрізняється від перебігу захворювання з відсутністю ДСТ. Враховуючи вище вказане, ДСТ сьогодні слід розглядати як міждисциплінарну проблему і поліорганну патологію [1, 50].

У більшості випадків фонові стани – це прояви різного ступеня тривалості компенсації, при якій за рахунок підвищення або зниження впливу однієї регуляторної системи на іншу і підтримується баланс життєво необхідних констант. Формування адаптаційних механізмів залежить від компенсаторних можливостей, і тому одні фонові стани втрачають свою патологічну значимість з віком, значення інших в міру дорослішання, на жаль, зростає. Одним із таких станів є ДСТ. Порушення формування і метаболізму СТ у внутрішньоутробному періоді можуть призводити (100,0% залежність) до порушень диференціації і розвитку різних органів: серця, судин, легень, нирок, скелету, сечових шляхів, ШКТ тощо [1, 50, 66-68].

Через відсутність широкомасштабних популяційних досліджень поширеність ДСТ сьогодні не достатньо вивчена. В літературі наводяться дані про частоту окремих ознак, які входять в структуру синдрому: пролапс мітрального клапана у дітей, за даними різних вчених, зустрічаються з частотою від 1,4 до 38,0%, сколіози і порушення постави досягають 27,3%, частота міопії в старших вікових групах складає 25,0% [1]. Якщо взяти до уваги, що в групі дітей з пролапсом мітрального клапана частота виявлення інших стигм ДСТ сягає 91,3%, то умовно можна поррахувати, що частота ДСТ в популяції близька до такої як пролапс мітрального клапану і коливається від 2,0 до 17,0% [1, 50].

За даними інших авторів, частота виявлення синдрому ДСТ коливається від 26,0 до 80,0% залежно від групи дослідження [69].

За даними Г. І. Нечаєвої і співав., від 74,0 до 85,0% дітей шкільного віку мають різноманітні ознаки ДСТ [70].

Дані літератури свідчать, що особи з ДСТ звертаються до лікарів у 6 разів частіше ($t = 5,3$; $p < 0,001$), ніж інші категорії населення, а загальна летальність хворих з ДСТ (5,83 на 1000 чоловік в рік) вища, ніж смертність населення від новоутворень (2,10 – 2,13 на 1000 чоловік в рік), захворювань ДС (0,87- 0,93 на

1000 чоловік в рік), самогубств, отруєнь алкоголем, і поступається лише захворюванням ССС (6,91-7,25 на 1000 чоловік в рік). При цьому загальний відсоток пацієнтів з ДСТ серед осіб молодого віку з синдромом раптової смерті знаходиться на рівні 18,0–24,7%. Вважається, що основними синдромами, що зумовлюють танатогенез у осіб з ДСТ, відмічаються аритмічний, клапанний, судинний, торакодіафрагмальний, синкопе і пресинкопе [1, 50]. У осіб з НДСТ достовірно частіше виявляються поведінкові та емоційні порушення: зростання ситуативної тривожності, несформований, занижений, ригідний і нестійкий рівні прив'язаності [71, 72]

Серед дітей з нефрологічною патологією ДСТ зустрічались у 72,0% пацієнтів. Прогредієнтний перебіг захворювання, резистентність до стандартної терапії мали місце у 27,0 % хворих із проявами СДСТ [73].

Очікуваний вступ у репродуктивний вік сучасних дітей і підлітків, тобто контингенту ще більш уразливого, ніж сьогоднішнє і попередні покоління, диктує необхідність визначення ролі НДСТ у сучасній педіатричній практиці, конкретизації причинно-наслідкових зв'язків, пошуку підходів до медичного керування цією проблемою «на упередження».

Отже, сполучна тканина, завдяки запрограмованій природою мінливості та поширеності в організмі (понад 85,0% маси тіла), визначає поліорганність уражень при недиференційованій дисплазії сполучної тканини [47]. 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 [7]. Окрім великої кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [8, 9]. Негативний вплив преморбідних чинників є своєрідним патогенетично обумовленим підґрунтям щодо стану здоров'я дітей з синдромом недиференційованої ДСТ і підвищує їх схильність до розвитку генералізованої диспластикозалежної патології у дітей [74].

Вираженість проявів ДСТ обумовлена аномалією волокон СТ – колагену, основною функцією якого є підтримка форми, та еластину, що забезпечує властивість до скорочення та розслаблення [75, 76].

За узагальненим визначенням, ДСТ, як клінічна категорія, об'єднує генетично неоднорідну групу захворювань, обумовлених мутаціями в генах різних типів колагенів (Кол) та інших компонентів позаклітинного матриксу, а також регуляторів морфогенезу СТ (транскрипційних, трансформуючих, фібробластних факторів росту) [75, 76].

Етіопатогенез природженої неповноцінності сполучної тканини у світі до кінця не вивчений, але дані численних досліджень показують, що клінічні прояви ДСТ обумовлені аномалією колагенових структур [77-79].

1.2 Роль дисплазії сполучної тканини у формуванні нефрологічної патології у дітей

Захворювання органів сечової системи посідають одне з провідних місць у структурі хвороб дитячого віку. За даними статистики їх розповсюдженість з роками збільшується. Зростає частота їх нетипового прогредієнтного малосимптомного перебігу [80-82].

В ході ембріогенезу шкіра і її похідні, опорно-руховий апарат, лицевий череп, ССС та сечовивідні шляхи мають спільне походження. Відхилення в процесі ембріогенезу проявляються у вигляді поєднаних аномалій цих органів і систем. У складному багатоетапному ембріогенезі нирок і верхніх сечових шляхів СТ формує строму і волокнисту оболонку в кінцевій нирці, відіграє важливу роль у формуванні ниркових мисок, чашечок і сосочків, збірних трубочок. Ембріональна СТ у осіб з ДСТ, вірогідно, і після народження, має особливості метаболізму, формування волокон, що впливає на формування і диференціацію окремих органів. Ймовірно, ці особливості призводять до порушення екскурсії і ротації нирки в ембріональному періоді. При цьому порушується переміщення нирки вздовж хребта, що часто поєднується з аномалією сечоводів і судин, порушується апарат фіксації нирки [1].

Міжорганні структурно-функціональні зв'язки нирок з іншими системами, такими як серцево-судинна, дихальна, травна, у дітей більш виражені у дітей з НДСТ у порівнянні з дітьми без порушень фібрилогенезу через обмежені резервні можливості, що особливо яскраво себе проявляє в умовах патології. Поєднання патології органів серцево-судинної системи із захворюваннями ШКТ, ДС та сечової системи зовсім не рідкісне явище. Це можуть бути стани, пов'язані із хромосомними захворюваннями, генними мутаціями, можливо, дією єдиного етіологічного фактору – бактеріального або вірусного.

Нирки є одним із основних органів, що підтримують гомеостаз організму в будь-якому віці [83]. Клінічні прояви багатьох захворювань у дітей значною мірою залежать від ступеня зрілості органів сечоутворення та сечовиділення [1, 84].

Вроджений дефект СТ може бути діагностований вже на етапі фізикального обстеження хворого при комплексній оцінці маркерів її дисплазії [1, 85, 86]. Вираженість проявів ДСТ обумовлена аномалією волокон СТ – колагену, основною функцією якого є підтримка форми, та еластину, що забезпечує властивість до скорочення та розслаблення [75, 76].

Диспластичні зміни можуть бути обумовлені впливом екзогенних факторів: екологічними, неадекватним харчуванням, стресами [30, 87]. Так, наприклад, мінливість фенотипу в бік НДСТ спостерігається при порушеннях обміну магнію, при дефіциті міді, цинку, аскорбінової кислоти, кисню, які є кофакторами ферментів стабілізації колагенових структур [88, 89, 1].

Зростання уваги вчених до проблеми нефрологічної патології у дітей пов'язано із важкістю перебігу пієлонефриту та частоти епізодів загострення, збільшенням частоти природжених та спадково обумовлених форм, які спричиняють швидку хронізацію процесу [80, 81].

Запальні захворювання органів сечової системи складають 77,0-89,0% всіх випадків госпіталізації дітей до нефрологічних стаціонарів. За первинним зверненням частота пієлонефриту (ПН) складає 5 на 1000 дитячого населення, а у разі верифікації діагнозу в спеціалізованих відділеннях кількість захворювань

зростає від 7,5 до 27,5 на 1000 дитячого населення [3, 80]. Згідно зі статистичними даними МОЗ України, за останні 5 років захворюваність на інфекції сечової системи збільшилась від 40 до 56 дітей на 1000 дитячого населення. Рецидивування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) діагностується у 30-50% пацієнтів [90].

Як рекомендує Ю. Є. Вельтищев, необхідно відмовлятися від ізольованого підходу до диспансеризації дітей та дорослих, оскільки більшість хронічних захворювань у дорослих починається у дитячому віці, а патологія дітей часто виникає на фоні спадкової (сімейної) схильності [91].

Встановлено, що у 13,0% пацієнтів з НДСТ виявляються аномалії розвитку сечовидільних шляхів, а при поєднанні НДСТ у дитини з патологією сечової системи в її родичів у 90,0% випадків діагностуються зміни структури, форми, кількості та локалізації нирок, дивертикули сечового міхура, множинні аневризми ниркових судин [92, 93].

Аномалії нирок і верхніх сечовивідних шляхів діляться на 4 категорії: аномалії числа, позиції, форми і структури. У дітей з ДСТ частіше зустрічаються дистопії і ротації нирки, які часто поєднуються з зміною форми (нирка має округлу форму) і структурними порушеннями. Дисплазії нирок (гіпо- і агенезія) зустрічаються рідко. Питання про частоту тубулопатій у дітей з ДСТ не вивчене [1, 50].

Вроджена аномалія мисок і сечоводів досить різноманітна. Виділяють аномалії числа, калібру, форми, початку і кінця сечоводу, неповноцінність сфінктерного апарату їх вічок. У дітей з ДСТ частіше виявляють ектопії, часткове подвоєння мисок, аномалії їх будови [1, 50].

Вроджені аномалії нижніх сечовивідних шляхів – сечового міхура і уретри – у дітей з ДСТ зустрічаються як ізольовані аномалії, так в поєднанні з порушенням розвитку статевих органів [1, 50].

Вроджені дефекти колагеноутворення лежать в основі утворення різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів у вигляді полікістозу, дивертикульозу сечового міхура, нефроптозу, атопії чашково-

мискової системи, подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів, множинних аневризм ниркових судин. За деякими даними, патологія нирок та сечовивідної системи за частотою виявлення прирівнюється до аномалій серця при ДСТ [1, 94].

У кожного третього пацієнта з ДСТ спостерігаються симптоми, які характерні для ураження сечовидільної системи: часте сечовиділення, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, ніктурія, енурез, симптоми дисметаболічної нефропатії, а при обстеженні виявляється полікістоз, дивертикульоз сечового міхура, нефроптоз, атонія чашечково-мискової системи, подвоєння нирок та/або сечовивідних шляхів [1].

При наявності вроджених аномалій нирок та сечовивідних шляхів порушується уродинаміка і виникають умови для розвитку хронічної інфекції, особливо хронічного пієлонефриту, хронічного циститу, формування каменів.

Швидкість приєднання інфекції, її важкість і перебіг залежать від важкості вродженої аномалії самої нирки і верхніх сечових шляхів, особливостей імунного статусу хворого, своєчасності та адекватності терапії. У більшості дітей з ДСТ розвивається пієлонефрит, а імунологічна недостатність пацієнтів лежить в основі хронічного перебігу процесу. У 66,8% дітей з ДСТ і аномаліями органів сечовиділення наявний хронічний пієлонефрит, який клінічно характеризується вираженим астено-невротичним синдромом, стійкою тривалою піурією. Температурна реакція у більшості хворих відсутня, больовий синдром мало інтенсивний і перехідний. В той же час, лейкоцитурія характеризується стійкістю і торпідністю до звичайної антибактеріальної терапії [1, 50].

Отже, особливість морфогенезу сполучної тканини полягає у її присутності при формуванні каркасу більшості органів, включаючи нирки, на всіх етапах онтогенезу. Відповідно порушення формування сполучної тканини та розвиток її дисплазії призводить до формування порушень фібрилогенезу, які маніфестуючи, зумовлюють більш серйозні порушення функціонування систем організму.

На цей час у літературі існує порівняно небагато повідомлень стосовно

сполучення симптомів ДСТ та проявів захворювання з боку органів сечовиділення. Проте, виявлений зв'язок нефроптозу та дистопії нирок, дисплазії сечоводів та статевих органів, рефлюкс-нефропатії, дисплазії та гіпоплазії ниркової паренхіми з фенотипічними проявами НДСТ [95, 96, 97, 98]. За деякими даними, вважається, що ураження верхніх сечових шляхів при генетичних дефектах сполучної тканини порівнянне з поширеністю малих аномалій розвитку серця (МАРС), що прийнято вважати маркером НДСТ [12, 97, 99]. Ряд авторів вказують на резистентність до стандартної терапії, рецидивуючий перебіг, раннє зниження функцій нирок серед хворих на пієлонефрит, гломерулонефрит на фоні недостатності СТ [12, 97, 98, 100, 101].

Багатьма дослідниками відмічається, що останніми роками клінічний перебіг пієлонефриту у дітей характеризується збільшенням кількості латентних форм захворювання, підвищенням резистентності до традиційної антибактеріальної терапії, що веде до хронізації і рецидивування патологічного процесу в нирках [16].

При цьому в структурі нефропатій у дітей переважають захворювання вродженого та спадкового генезу, а також захворювання, пов'язані зі спадковою схильністю, що мають прихований початок та торпідний перебіг [83]. Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [102], що обумовлює перебіг захворювання. Саме тому актуальним сьогодні залишається вивчення ролі порушень фібрилогенезу у дітей з пієлонефритом.

1.3 Генетичні та епігенетичні чинники в педіатричній практиці

Важкий перебіг захворювань сечовидільної системи, що нерідко супроводжується хронізацією та інвалідизацією, обумовлює невідкладну потребу в пошуку фундаментальних патогенетичних механізмів виникнення хвороби на різних стадіях онтогенезу людини, перегляді, внаслідок цього, концепцій профілактики.

В розвинутих країнах у виникненні нефропатій у дітей у більшій мірі мають значення генетичні та тератогенні впливи, ніж «чисто» екзогенні фактори,

що діють на організм дитини в постнатальний період.

Зростаюча епідемія ожиріння та діабету, старіння населення, а також поширеність зловживання наркотиками призвели до значного збільшення частоти тісно пов'язаних гострих і хронічних захворювань нирок, у тому числі діабетичної нефропатії. Крім того, дані свідчать, що батьківська поведінка та дієта можуть впливати на фенотип наступних поколінь за допомогою епігенетичних механізмів передачі. Ці дані свідчать про значний вплив навколишнього середовища на сприйнятливості захворювання та те, що, крім генетичної чутливості, необхідно оцінити епігенетичні механізми, щоб отримати нову критичну інформацію про захворювання нирок [103].

Епігенетика - це вивчення процесів, які контролюють експресію генів та фенотип без змін в основній послідовності ДНК. Епігенетичні модифікації включаючи метилювання цитозинової ДНК та ковалентні посттрансляційні модифікації гістонів в хроматині, є частиною епігенома, інтерфейсу між стійким геномом і змінним середовищем. Цей динамічний епігенетичний шар відповідає зовнішнім екологічним сигналам, що впливає на експресію генів, пов'язаних із захворюваннями. Впродовж кількох останніх років область епігенетики відзначилася зростанням значних досягнень у галузі основної біології, внеску у вивчення хвороби людини, а також технологій епігеноміки. Подальше розуміння того, як епігеноми ниркових клітин змінюються метаболічними та іншими стимулами, можуть дати нове розуміння патогенезу захворювань нирок [104].

Ниркові каналці є основним компонентом нирок і вразливі до різних травм, включаючи гіпоксію, протеїнурію, токсини, порушення обміну речовин та старіння. Довгий час вважалося, що ураження каналців виникають внаслідок травми. У відповідь на пошкодження епітеліоцити каналців зазнають змін і функціонують як запальні та фіброгенні клітини, з наступним продукуванням різних біологічно активних молекул, що приводять до інтерстиційного запалення та фіброзу [105].

Оскільки епігенетичні процеси контролюють експресію генів у певній клітині та навколишньому середовищі, розуміння епігенетичних шляхів, які

регулюють гени, змінені при запальних захворюваннях сечовидільної системи, можуть відкрити нові важливі уявлення про складності патогенезу захворювання та визначення можливих терапевтичних цілей [106].

Етіопатогенез генетично-детермінованої неповноцінності сполучної тканини у світі до кінця не вивчений, але дані численних досліджень показують, що клінічні прояви ДСТ обумовлені аномалією колагенових структур [77-79]. На сьогодні відкрито 19 генетичних типів колагенів. Кожна тканина характеризується чітким набором, будовою та співвідношенням типів колагену [107, 108].

За сучасними уявленнями, роль СТ у морфогенезі органів і тканин визначається головним чином колагеном (Кол). Структуроутворююча функція Кол впливає на диференціювання і організацію тканин протягом усього онтогенезу, але найбільшу значущість має в ембріональному періоді. В постнатальному розвитку морфогенетична роль Кол поступається пріоритетом опорній біомеханічній функції [41, 100, 109, 111, 112]. Саме в цьому, зокрема, можна вбачати джерело підвищеної схильності пацієнтів з НДСТ до уражень в інтранатальному періоді, як своєрідному перехідному етапі зміни функціональних пріоритетів СТ. В подальшому порушення синтезу Кол має відношення до зниження біомеханічних властивостей СТ, що, зокрема, реалізується уповільненим загоюванням ран і зростанням переломів, патологічною регенерацією тканин внаслідок недостатнього або надмірного утворення грануляційних структур [3, 6, 113-115].

В своїй основі генетично детерміновані патологічні стани СТ можуть мати різноманітні механізми:

- порушений темп синтезу колагену (Кол);
- синтез патологічних форм Кол;
- надмірну деградацію Кол;
- порушення структури колагенових волокон;
- аналогічні аномалії, пов'язані з еластиновими волокнами;
- руйнування тканини за допомогою аутоімунних реакцій [116, 117, 118].

Вірогідно, існують й інші, ще недостатньо вивчені, механізми.

Можливо, зростаюче навантаження на організм екзогенних факторів сприяє проявам генетичної схильності, що й позначається на збільшенні розповсюдженості сполучнотканинних дефектів і фенотипів [109, 119].

Генералізований характер ураження СТ включає також порушення репродуктивної системи. Доведено, що у жінок з НДСТ частіше відмічаються ускладнення перебігу вагітності та пологів. Такі жінки частіше народжують недоношених і дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, у них вищий відсоток хворих новонароджених [47, 120].

Складність діагностики синдромів ДСТ обумовлена відсутністю уніфікованої методики і єдиної термінології. Синдроми ДСТ (диференційовані та недиференційовані) можна знайти в різних класах і рубриках МКХ-10. Але вже зареєстровано окрему нозологічну сторінку СПСТ в базі даних хвороб людини Online Mendelian Inheritance in Men [121].

Природжені дефекти фібрилогенезу, за який відповідає колаген IV типу, сприяють формуванню різних варіантів патології нирок та сечових шляхів. Серед ДДСТ з ураженням органів сечовиділення: синдром Альпорта, сімейна доброякісна гематурія, дифузний лейоміоматоз стравоходу та геніталій, синдром Фразера, синдром мікрокорнеа — природжений нефроз Пірсона, тромбоцитопенічна пурпура, гіпофосфатемічний рахіт та ін. [1,30,3].

За генетичною структурно-біохімічною сутністю ДСТ поділяють на дві групи [122]:

1. Захворювання, обумовлені порушенням синтезу або катаболізму волокнистих компонентів СТ.
2. Захворювання, обумовлені порушенням синтезу або катаболізму основної речовини СТ.

Стани, що входять до кожної групи, можуть бути монофакторними і мультифакторними [1, 61, 123, 124].

Національний центр біотехнологічної інформації (США) [1] дає перелік 117 диспластичних синдромів з визначеним генетичним дефектом, тобто

диференційованих форм дисплазій. Серед них найвідомішими є синдром Марфана, Елерса-Данлоо, хвороба Ульріха, Стиплера, Арсена, недосконалий остеогенез, бульозний епідермоліз, хондродисплазії, еластична псевдоксантома, аномалії суглобів, офтальмопатії, нефропатії, міопатії, глухота, дистрофії зубів та нігтів тощо. Популяційна частота таких станів коливається від 1:15000 до 1:5000 випадків [1, 125, 126]. Принципово важливо, що ДДСТ відносяться до категорії захворювань.

Отже, особливість морфогенезу сполучної тканини полягає у її присутності при формуванні каркасу більшості органів, включаючи нирки, на всіх етапах онтогенезу. Відповідно генетичні порушення формування сполучної тканини та розвиток її дисплазії призводить до формування порушень фібрилогенезу, які, маніфестуючи, зумовлюють більш серйозні порушення функціонування сечовидільної системи.

Тому, з огляду на факт гаметичної інтеграції генів у певні полігенні структури, представляє інтерес вивчення на рівні сучасних позицій, ролі генетичних та середовищних факторів ризику у формуванні схильних до хронізації пієлонефриту фенотипів дітей на основі вивчення системних ознак за допомогою клінічних, інструментальних, генеалогічних, біохімічних та молекулярно-генетичних методів дослідження.

1.4 Біохімічні та молекулярно-генетичні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей

З літературних джерел відомо, що в результаті впливу різних факторів на організм або запальних процесів часто відбувається надмірне накопичення позаклітинних матриксних протеїнів, зокрема колагену, що призводить до фіброзування паренхіматозних органів. В експериментальній оцінці патогенезу хронізації і прогресування запальних захворювань важливо визначити зміни параметрів метаболізму системи сполучної тканини [127].

Сполучна тканина, як і її позаклітинний матрикс – складна багатокомпонентна система. В біохімічному аспекті високий ступінь

організованості і впорядкованості міжклітинного матриксу виражається специфічними кількісними співвідношеннями формуючих його біополімерів. Будь-які відхилення від цих специфічних співвідношень не можуть не спричинити порушення структури та функцій сполучної тканини [156].

Важливою складовою органних дисфункцій при дисплазії сполучної тканини є порушення синтезу та розпаду колагену, про стан яких на практиці зазвичай судять по рівню оксипроліну (ОП) та гідроксипроліну в біологічних рідинах.

Оксипролін – одна з основних амінокислот колагену і є її маркером, що відображає його катаболізм. Найчастіше дезорганізація колагену зумовлена порушенням міжмолекулярних зв'язків. У дітей в період виражених проявів диспластикозалежної патології внутрішніх органів встановлено значне підвищення рівня ОП в сироватці крові і в сечі [128]. Отже, оксипролін є одним з основних показників метаболізму сполучної тканини.

До зменшення кількості поперекових зв'язків колагену та підвищення кількості легкорозчинних його фракцій, а саме до збільшення кількості оксипроліну в крові і, відповідно, в сечі, призводять генетичні дефекти синтезу колагену.

Близько 20% оксипролінвмісних пептидів, які вивільняються з колагенових молекул, виводиться з сечею. Тільки 1% оксипроліну сечі знаходиться у вільному вигляді, решта 99% є компонентами пептидів. При порушеннях синтезу колагену зменшуються поперечні зв'язки в фібрилах колагену, що призводить до зростання вмісту легкорозчинного колагену. Тому у хворих з порушеним метаболізмом сполучної тканини збільшується екскреція оксипроліну з сечею, вміст його вільної фракції і зменшується вміст зв'язаної фракції. При цьому вираженість біохімічних змін корелюють з важкістю патологічного процесу [30, 129].

Отже, оксипролін вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини в організмі [130].

Вивчення вмісту амінокислот при ДСТ не обмежується тільки вивченням

екскреції оксипроліну з сечею. В даний час в природі налічується понад 300 амінокислот, проте протеїногенних, які входять до складу природних білків, всього 20. Крім них, до складу деяких білків входять похідні амінокислот: оксипролін, гідроксипролін, оксилізін, гідроксилізін і ін. [131] Як відомо, гідроксипролін присутній у великій кількості в складі всіх типів колагену сполучної тканини, і підвищений його вміст в крові може розглядатися як непрямий маркер гіперкатаболізму колагену. Крім того, лізін і пролін є попередниками проколагену і змінений їх вміст також може вказувати на порушення процесу синтезу колагену [132]. Лізін, а також аргінін і аспарагін, грають регулюючу роль в розвитку апоптозу тканин, а цистеїн, крім того, що є природним інгібітором імунних комплексів, бере участь в синтезі сульфатованих глікозаміногліканів [133].

Співвідношення деструктивних і синтетичних процесів у позаклітинному матриксі паренхіматозних органів відображає вміст в крові фракцій вільного оксипроліну (ОП), пептидно-і білковозв'язаного оксипроліну [127, 134].

Чотири-гідрокси-1-пролін (4-гідроксипролін) є небілковогенною амінокислотою, яка синтезується посттрансляційним гідроксильованням проліну під час біосинтезу колагену. Для дослідження фізіологічного та патологічного метаболізму колагену найчастіше використовують вимірювання гідроксипроліну в плазмі, сечі та тканині тіла. Тому визначення гідроксипроліну дає корисну інформацію для діагностики та прогнозування захворювань, викликаних порушеннями колагенового обміну [132]. Такі стани включають гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, акромегалію, хворобу Педжета, остеомалію, рахіт, синдром Марфана, недосконалий остеогенез, склеродактилію, дерматоміозит та синдром Кушинга [134].

При пієлонефриті в запальний процес залучаються не лише епітелій каналців і чашково-мискова система, але і нирковий інтерстицій, що містить різноманітні компоненти сполучної тканини, зокрема колаген [1]. При запальному процесі з розпадом колагену деякі метаболіти вивільняються в кровотік і екскретуються з сечею. Колаген містить 13% оксипроліну, який

утворюється внаслідок вітамін С-залежного гідроксилювання з проліну та сприяє утворенню водневих зв'язків для стабілізації колагенових фібрил [6, 7].

Фіброз, який виникає в печінці, легенях, нирках, шкірі та інших органах, має здатність розвиватися при хронічних захворюваннях цих органів [135]. Тому запобігання розвитку та зменшенню тяжкості фіброзу у пацієнтів є дуже важливим. Гідроксипролін діє як важливий діагностичний показник ступеню фіброзу.

Оксипролін у сечі зазвичай визначають за методикою J. Bergman і R. Loxley [126], в модифікаціях (Є.І. Дайхін і співавт., П.М. Шараєв) [179]. Вимірювання гідроксипроліну в плазмі та сечі можливе за допомогою колориметричних методів, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та аналізу потоку [136-138].

У сучасній літературі є повідомлення про зміну амінокислотного метаболізму при ішемічному інсульті [139], гострих лімфобластних лейкозах у дітей [140]. За літературними даними, простежуються значні зміни спектра амінокислот у хворих зі спадковими хворобами сполучної тканини, в тому числі і при MASS-фенотипі (ураження Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [141].

Поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей є значною, що потребує застосування специфічних діагностичних підходів та досліджень, в тому числі визначення рівня оксипроліну в сечі. Враховуючи те, що оксипролін складає третину амінокислот колагену, вміст вільного оксипроліну в сечі можна вважати маркером деструкції основної речовини сполучної тканини [47].

Про катаболізм міжклітинної речовини сполучної тканини судять за величиною екскреції глікозаміногліканів в сечі [142]. Найчастіше використовується метод хроматографії за методикою S. Schiller і співавт. [143]. Як правило, у хворих з різними клінічними варіантами патології сполучної тканини екскреція ГАГ збільшується [30]. У практичних цілях для стандартизації результатів доцільно проводити перерахунок вмісту оксипроліну і ГАГ на 1 г креатиніну на 1 м² поверхні тіла. Максимальні величини екскреції оксипроліну

та ГАГ спостерігаються в ранньому віці, потім відзначається їх зниження, максимально виражене у віці до 7 років. Зміна екскреції оксипроліну, ГАГ з сечею і співвідношення їх фракцій при захворюваннях, що супроводжуються порушеннями метаболізму, виявили ряд авторів: при склеродермії, набутих вадах серця, псоріазі, пієлонефритах у дітей, гострому обструктивному бронхіті у дітей, цирозі печінки, при гіпертонічній хворобі [195,196]. Підвищення добової екскреції оксипроліну з сечею у дітей з синдромом дисплазії сполучної тканини (СДСТ) відзначено В. Л. Кашиним (2002), Н. А. Золотарьовою (2003), при СДСТ серця - Н. М. Кореневим і співавт. (2001), Л. Н. Богмат і співавт. (2005), причому більш значне підвищення оксипроліну спостерігалось у хворих з міксоматозною дегенерацією мітрального клапану. У той же час загальний вміст ГАГ в крові у хворих з СДСТ серця був нижчим, ніж у здорових, в основному за рахунок хондроїтин-4, кератан- і гепаран-сульфатів, які в великій кількості знаходяться в клапанах і стромі серця. При цьому виявлені зміни корелювали зі ступенем пролапсу мітрального клапана.

Важливим медико-соціальним завданням є виявлення патології нирок саме на ранніх доклінічних етапах формування ниркової недостатності для своєчасної корекції порушень та гальмування подальшого розвитку інтерстиційного нефриту. Інформативними у цьому плані є, як свідчать літературні дані [181], рівень креатиніну у сечі, за значенням якого можна судити про стан гломерулярної фільтрації. При значній мембранодеструкції сполучної тканини нирок у сечі з'являється підвищений рівень продуктів неповного розпаду сульфатованих мукополісахаридів – глікозоаміноглікани [64, 65].

Сьогодні маркером і предиктором важкості перебігу багатьох захворювань, пов'язаних з патологією судин вважається ендотелін-1 (ЕТ-1) [60]. ЕТ-1 є одним з потужних вазоконстрикторів. Це олігопептид, який складається з 21 амінокислоти і формується із проендотеліну-1 під впливом ендотелій-перетворюючого ферменту [1, 50]. На секрецію ЕТ-1 впливають численні фізичні (гіпоксія) і гуморальні фактори, наприклад цитокіни [66, 67]. При цьому ЕТ-1 сам посилює продукцію цитокінів і тим самим може ініціювати процес запалення

[1, 50, 66-70]. Вміст ET-1 регулюється в основному на рівні мРНК ендотелій-перетворюючого ферменту за участі протеїнкінази C і кальцію [71, 72]. В ендотеліоцитах ET-1 не кумулюється. Зв'язуючись з рецепторами гладком'язових клітин кровоносних судин, ET-1 сприяє збільшенню внутрішньо-клітинного кальцію, що призводить до активації актоміозинового комплексу гладком'язових клітин і їх тонічного скорочення [73, 83]. ET-1 також володіє мітогенними властивостями за рахунок пришвидшення росту клітин різного гістотипу, потенціювання синтезу та секреції різних ростових факторів, наприклад, фактору росту фібробластів, епірегуліну [84, 144].

В нормі формується градієнт концентрації ET-1 в напрямку від ендотелію до підлеглих клітин судин [216]. Саме тому ET-1 діє перш за все, як локальний медіатор ендотеліального походження. Концентрація ET-1 в плазмі крові зазвичай незначна (0,26 -0,5 фмоль/мл) [67]. Разом з тим, доведена роль ET-1, як циркулюючого гормону, який впливає на показники гемодинаміки [83].

Впродовж останніх років вивчається значення ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС) в патогенетичних механізмах пієлонефриту [145-148].

Відомо, що крім бар'єрної функції, ендотелій судин бере активну участь в регуляції процесів судинної вазоконстрикції і вазодилатації, синтезу і активності факторів проліферації судин, синтезу і активності факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів, а також запальних реакцій (синтез про- і протизапальних факторів, включаючи цитокіни) [11-13, 149-151].

У пацієнтів з пієлонефритом високий синтез прозапальних цитокінів посилює процеси апоптозу ендотеліоцитів капілярів з наступним порушенням їх функцій [152].

Найважливішим етапом в дослідженні ендотелій-залежних механізмів регуляції тонусу судин стала розшифровка в 70-х роках ролі простагліцину в клітинах кровоносних судин. У 1980 році була встановлена залежність ацетилхолінзалежної вазодилатації від наявності ендотеліоцитів. Ці дослідження дозволили стверджувати, що судинний ендотелій поряд з нейрогенними і гормональними чинниками приймає активну участь в регуляції судинного

тонусу [14].

Враховуючи те, що одним із факторів регуляції тонусу судин нефрона є стан ендотелію, набуває великого значення встановлення ендотеліальної продукції вазоконстрикторних і вазодилататорних факторів. Вираженість клінічних проявів ниркової недостатності корелює з порушенням продукції факторів, що забезпечують дилатацію судин нефротелію (оксид азоту) [6]. Тому, для удосконалення тактики прогнозування виникнення ендотеліальної дисфункції у дітей з пієлонефритом при перших проявах, необхідно вивчати особливості вмісту вазоконстрикторних і вазодилататорних факторів, що продукуються ендотелієм [11, 153].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) сприяє збільшенню синтезу колагену в мезангії, зменшенню деградації позаклітинної матриці (ЕКМ) на мезангіальні клітини та стимуляцію мезангіального скорочення. Yilmaz A., Gedikbasi A. та Sevketoğlu E., 2013[154] провели дослідження, мета якого полягала у вивченні того, чи може рівень сечі ЕТ-1 (uЕТ-1) бути біомаркером нефросклерозу. Дослідження показало, що як uЕТ-1, так і uЕТ-1/Cr можна використовувати для прогнозування виникнення ниркових рубців у дітей з нормальною функцією нирок. Вимірювання рівня ЕТ-1 в сечі може допомогти уникнути непотрібних досліджень, якщо встановлено, що uЕТ-1 знаходиться у визначеній точці [154, 155].

Лужна фосфатаза (ЛФ) – це фермент, широко представлений у всіх тканинах людського тіла, особливо багато його у кістках, печінці, плаценті, кишківнику і нирках. Важливе клінічне значення має як зниження, так і підвищення рівня ЛФ в плазмі. Причини підвищення ЛФ в плазмі: хвороба Педжета, обструктивні захворювання печінки, гепатити, гепатотоксична дія ліків та остеомалія. Причини зниження ЛФ в плазмі: кретинізм та дефіцит вітаміну С, як маркер порушення метаболізму колагену [146].

Встановлено, що в дітей із диспластичним сколіозом, незалежно від ступеня захворювання, спостерігається знижена активність АЛТ, ЛДГ і лужної фосфатази, що свідчить про дефіцит енергетичних метаболітів і зниження

остеобластичних процесів [156]. Встановлено, що зміни метаболізму залежать від ступеня диспластичного сколіозу. Показано, що початкові прояви деформації хребта перебігають на тлі дефіциту енергетичних метаболітів. Прогресування захворювання (II–III ступінь) поєднується зі зменшенням вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів деградації протеїнів і нуклеопропротеїнів, зниженням активності переамінування амінокислот і транспорту їх у клітини, а також дефіцитом кальцію і магнію [156].

Підвищення рівня сироваткової лужної фосфатази при пієлонефриті може використовуватися як індикатор ураження паренхіми нирок та/або обструкції сечовивідних шляхів [157].

Під час оцінювання рівня збільшення мембраноспецифічних ферментів у дітей рівень ЛФ у сечі дітей із ДМН в 1,9 раза перевищує аналогічні показники дітей із ХПН та дисметаболічною нефропатією [158].

У дітей із НДСТ відмічалось підвищення активності лужної фосфатази плазми порівняно з цими показниками у здорових дітей ($142,4 \pm 4,34$ проти $135 \pm 0,03$ у дітей без НДСТ, $p \leq 0,05$) [159].

Мікробно-запальний процес в нирках з часом може призвести до порушення основних ниркових функцій [1]. Вагомою передумовою для такого прогресування структурно-функціональних змін може стати фонова недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ), яка детермінує певні особливості перебігу патологічного процесу із залученням сполучної тканини, наростанням ступеня метаболічних порушень [1, 9, 10].

Креатинкіназа (КФК) – це внутрішньоклітинний фермент, широко представлений в тканинах людини. Його фізіологічна роль полягає в створенні аденозинтрифосфату (АТФ) для м'язевої та транспортних систем. Підвищені рівні креатинінфосфокінази (КФК) спостерігаються при захворюваннях скелетних м'язів та при інфаркті міокарду [3, 7, 8, 156]. Креатинкіназа каталізує оборотне перенесення фосфорильного залишку з АТФ на креатин і з креатинфосфату на АДФ. Міститься переважно в скелетних м'язах, міокарді, а також в гладких м'язах і головному мозку. Креатинкіназа забезпечує потребу у

великій кількості енергії в короткі інтервали часу, наприклад, забезпечуючи енергією м'язові скорочення. У дитячому віці активність креатинкінази вище, ніж у дорослих, що пов'язано з інтенсивним зростанням і участю в цьому процесі тканин, багатих цим ферментом – м'язової і нервової. У жінок активність КК трохи нижче, ніж у чоловіків [103]. При пошкодженні клітин відбувається вивільнення КФК і надходження її в кров. Визначення креатинкінази і її ізоферментів використовується в діагностиці та моніторингу інфаркту міокарда та міопатії. Його фізіологічна роль полягає в створенні АТФ для м'язової та транспортних систем [3, 7, 8, 156], тобто в енергетичному забезпеченні тканин, в тому числі і тканини нирок [160].

Стрімкий прогрес в області медичних знань привів в даний час до того, що перебіг багатьох захворювань, від яких велика кількість людей хворіли і помирали в минулому, сьогодні відносно легше і пацієнти швидше одужують. Незважаючи на явні зовнішні відмінності між людьми, всі вони відносяться до одного біологічного виду і мають один і той же набір хромосом і генів. Однак гени різних людей не однакові. Це явище носить назву генетичного поліморфізму. У створенні генетичного поліморфізму бере участь всього 0,1% матеріалу людського генома, однак ця мала частина і відтворює всю ту фенотипічну різноманітність, яка спостерігається в людських популяціях. Вона зводиться до того, що конкретний ген у різних людей, здійснюючи по суті одну і ту ж функцію, може по-різному відповідати на будь-які дії, та / або ефективність його роботи буде різна [161].

Ген *COL4A1* містить інструкції щодо одержання одного компонента колагену типу IV, який є гнучким білком, важливим у структурі багатьох тканин по всьому тілу. Зокрема, цей ген формує ланцюг альфа1 (IV) колагену типу IV. Цей ланцюжок поєднується з іншим ланцюжком альфа1 та різним типом альфа (IV) ланцюга, що називається alpha2, для отримання повної молекули альфа1-1-2 колагену типу IV. Молекули колагену типу IV приєднуються один до одного для утворення складних білкових мереж. Ці білкові мережі є основним компонентом базальних мембран, які є тонкошаровими структурами, які

відокремлюють і підтримують клітини у багатьох тканинах. Тип IV collagen alpha1-1-2 відіграє важливу роль у базальних мембранах практично у всіх тканинах по всьому тілу, зокрема в базальних мембранах, що оточують кровоносні судини (судинну систему).

Колагенова мережа типу IV допомагає базальним мембранам взаємодіяти з сусідніми клітинами, відіграють роль у русі клітини (міграції), росту клітин та розподілу (проліферації), дозрівання (диференціювання) клітин.

COL4A2 (англ. Collagen type IV alpha 2 chain) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 13-ї хромосоми [162]. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 1 712 амінокислот, а молекулярна маса — 167 553 [163]. *COL4A2* задіяний у такому біологічному процесі, як ангиогенез, він локалізований у позаклітинному матриксі, базальній мембрані, а також секретований назовні.

Сучасні ліки мають таку високу специфічність, що впливають на конкретні гени. Крім того, виведення ліків або їх метаболітів також знаходиться під генетичним контролем. В силу цих причин, індивідуальні генетичні відмінності між людьми стають все більш серйозним фактором, який виступає в якості причини багатьох небажаних лікарських реакцій (НЛР). Тому вивчення індивідуальних генетичних відмінностей, що призводять до відмінностей у відповіді організму на той чи інший препарат, в сучасній медицині набуває першочергового значення [102, 128].

Основним чинником, що лежить в основі генетичних відмінностей між людьми, є множинний алелізм, обумовлений поліморфними маркерами. Тому індивідуалізація фармакотерапії, якою займається фармакогенетика, зводиться, в першу чергу, до виявлення поліморфних маркерів, асоційованих зі зміною реакції організму на лікарські засоби, розробці методів генотипування хворих (виявлення алельних варіантів поліморфних маркерів) і впровадження цієї методології в практичну медицину [6, 9].

Для прогнозування захворюваності ПН та НДСТ в першу чергу досліджуються гени, продукти яких залучені в гомеостаз або впливають на

фізіологію стінки судин.

Глікопротеїн Р - продукт гена *MDR1* – є помпою, локалізований на цитоплазматичних мембранах різних клітин, він здійснює викид в позаклітинний простір різних ксенобіотиків, перешкоджає їх всмоктуванню і сприяє швидкому виведенню [164]. Глікопротеїн Р виявляють в пухлинних клітинах і в нормальних тканинах організму людини, в тому числі і в кардіоміоцитах, ендотеліоцитах. Субстратами глікопротеїну Р є широко застосовуються лікарські засоби, що використовуються для лікування хронічних захворювань, в тому числі ПН [165]. У ряді робіт вказується на те, що субстратом глікопротеїну Р також є і альдостерон [166]. Активність глікопротеїну Р залежить від безлічі факторів, основним з яких є поліморфізм гена *MDR1*, що кодує глікопротеїн Р. Найбільше клінічне значення має поліморфний маркер С3435Т, представляє собою заміну послідовності в 3435-положенні цитозинових нуклеотиду на тімідіновий. У світі проведено ряд досліджень, які доводять, що концентрація глікопротеїну Р підвищується в ішемізованих тканинах і у відповідь на оксидативний стрес в тому числі і в нирках [167-169]. Носійство різних генотипів поліморфного маркера С3435Т гена *MDR1* зумовлює різноманітність активності і кількості глікопротеїну Р, а, отже, може бути асоційоване з різноманітними формами захворювання та важкості їх перебігу.

Таким чином, вивчення проблеми нефрологічної патології у дітей з порушенням фібрилогенезу є важливим медико-соціальним завданням.

Підсумовуючи огляд літератури можна зробити висновок, що НДСТ є актуальною медичною проблемою. НДСТ є фактором для розвитку патології різних органів та систем дитячого організму. Особливої уваги заслуговують інфекційно-запальні захворювання сечових шляхів у дітей, особливо асоційовані з НДСТ, що вимагає проведення наукових досліджень, оскільки залишаються недостатньо вивченими питання ролі диспластикозалежної патології у розвитку пієлонефриту у дітей.

Інтерес до вивчення патогенетичних механізмів пієлонефриту обумовлений значною розповсюдженістю цієї патології в дитячому віці,

переважанням малосимптомних форм захворювання, поліморфізмом клінічних проявів і відповідей на лікування, а також частою хронізацією інфекційно-запального процесу нирок [170].

Проблему виявлення дітей з пієлонефритом і підвищеним ризиком формування хронізації ниркової патології слід визнати актуальною та перспективною. Впровадження методів ранньої діагностики та лікувально-профілактичних заходів дозволить контролювати зростаючу захворюваність дітей [171]. На сьогодні в літературі недостатньо висвітлено роль генетичних та епігенетичних факторів виникнення пієлонефриту у дітей. Пошук нових методів ранньої діагностики та, відповідно, лікування може сповільнити розвиток ниркової недостатності. Така захисна стратегія повинна будуватись на принципах раннього виявлення порушень функції нирок, адекватній діагностиці та раціональній лікувальній тактиці з урахуванням особливостей перебігу запального процесу нирок у дітей [172, 173].

Разом з тим, необхідно відмітити, що взаємозв'язок між зовнішніми ознаками НДСТ і особливостями морфології і функції внутрішніх органів вивчена недостатньо, залишається відкритим питання про взаємозв'язок зовнішніх проявів НДСТ з патологією органів сечовидільної системи [50].

Не зважаючи на велику кількість наукових робіт присвячених проблемі пієлонефриту у дітей, багато питань ще залишаються не вивченими. Зокрема, роль генетичних та середовищних факторів у розвитку пієлонефриту. Є поодинокі повідомлення про функціональний стан паренхіми нирок при вроджених вадах розвитку органів сечовидільної системи, як вісцерального прояву порушеного фібрилогенезу [174, 175].

Відомості про можливість прогнозування перебігу з хронізацією пієлонефриту у дітей є малочисельними і суперечливими.

Своєчасне виявлення факторів прогресування і хронізації пієлонефриту у дітей дозволить провести найбільш раціональне лікування з ранньою метаболічною корекцією виявлених змін. Це має значний та виражений позитивний медико-соціальний ефект.

Серед напрямків покращення якості спеціалізованої допомоги дітям одним з перспективних - вирішення проблеми ранньої діагностики порушення функціонального стану паренхіми нирок при пієлонефриті, диференційного підходу до вибору тактики лікування дітей з пієлонефритом на фоні іншої патології, зокрема НДСТ, як прояву порушення фібрилогенезу та пошук раціональної тактики метаболічної корекції виявлених змін.

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 у динаміці не тільки загальноприйнятого лікування, а й корекції процесу склерозування паренхіми нирок, дозволить підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів дітям з пієлонефритом, уточнити покази до метаболічної терапії, тим самим покращити показники здоров'я.

Усе зазначене дозволило дійти висновку щодо актуальності та доцільності досліджень, які присвячені пошуку генетичних та епігенетичних факторів, які відіграють суттєву роль у важкості перебігу та хронізації пієлонефриту у дітей, методам визначення функціонального стану сполучної тканини у паренхімі нирок, уточненню показів до метаболічної терапії, оцінці його ефективності та розробці принципів прогнозування перебігу даної патології у дітей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Для реалізації поставлених мети та задач обстежено 148 дітей у віці від 4 до 16 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом пієлонефрит у відділенні старшого дитинства КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2018 роках. За результатами катamnестичного спостереження за хворими впродовж 2-х років, вони були поділені на 2 групи за частотою епізодів загострення запального процесу в нирках: I група – це діти, які поступали в стаціонар з діагнозом гострого пієлонефриту та в подальшому у яких діагностувалось 3 і більше епізодів рецидиву пієлонефриту впродовж 2-х років катamnестичного спостереження, тобто це були діти з хронічним пієлонефритом – 92 особи та II група - 56 дітей, у яких при госпіталізації у стаціонар був діагностований гострий пієлонефрит, а впродовж 2-х років катamnестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання.

Контрольну групу склали 65 соматично здорових дітей того ж віку, які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи.

Серед дітей I групи переважали діти 8-12 років (39,13%), а у II групі – діти 6-8 років (44,64%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (60,87% та 67,86%), тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (56,92%).

Щодо розподілу за гендерними та віковими показниками, серед дітей I групи переважали діти 8-12 років (39,13%), а у II групі – діти 6-8 років (44,64%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (60,87% та 67,85%), тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (56,92%).

Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії, методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [16].

Клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання проводили з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Клінічні методи

«Медична карта стаціонарного хворого» (Ф. 003/0) була основним джерелом інформації: анамнезу, клінічних показників, рентгенологічного, нейросонографічного і ультразвукового досліджень, параклінічних параметрів. Допоміжними стали також записи в «Історії розвитку дитини» (Ф. 112/о). 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 [225]. 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 відношенні до людей, які виступають суб'єктами дослідження. В кожному випадку було отримано інформовану згоду від батьків кожної дитини, засвідчену особистим підписом.

Безпосередньо перед об'єктивним обстеженням аналізували: скарги, дані анамнезу, масу, зріст, розвиток і стан здоров'я дитини з моменту народження до поступлення у стаціонар, інформацію щодо акушерсько-гінекологічного анамнезу матері, тобто аналізували антенатальний анамнез дитини.

Всім дітям проводили клінічний огляд, УЗД внутрішніх органів. Зібрану інформацію заносили у розроблені «Індивідуальні тематичні карти обстеження дитини з природженою вадою сечовивідної системи» (Додаток А).

Комплекс клініко-лабораторного дослідження включав загальноклінічні обстеження та спеціальні біохімічні дослідження крові та сечі.

До загальноклінічних досліджень відносили: загальні аналізи крові та сечі; біохімічний аналіз на вміст у сироватці крові сечовини, креатиніну, іонів кальцію, холестерину, загального білірубіну та білку, активності аланін- і

аспартатамінотрансферази, наявності С-реактивного протеїну, сілової кислоти, глюкози; групу крові та резус-фактор; аналіз калу на яйця гельмінтів. Проводили бактеріологічне дослідження крові, сечі та калу – на флору (грибки) та чутливість до протимікробних препаратів. Усім пацієнтам проводили інструментальне обстеження (УЗД внутрішніх органів і рентгенологічне обстеження – ретроградну цистографію та екскреторну урографію) [16]. Їх оглядали ЛОР-лікар, невролог, офтальмолог, ортопед, інші спеціалісти за потребою.

Фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначали за критеріями виявлення ДСТ за Брайтонівськими [176] та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева [25].

2.2.2 Біохімічні методи дослідження показників стану сполучної тканини

2.2.2.1 Визначення рівня оксипроліну в крові та сечі

З метою встановлення наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини виконували спеціальні дослідження.

Проводилось визначення рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Юрьової Е.О, Длин В.В. 2002 [177] в модифікації Добрик О.О., Няньковський С.Л., Іськів М.Ю.2014 [178]

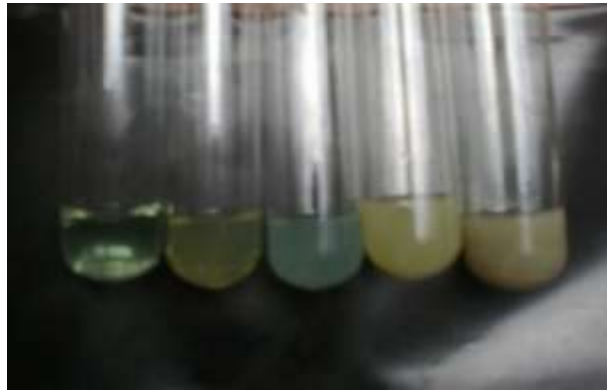


Рисунок 2.1 – Результати скринінг-тесту на метаболіти колагену (оксипролін) в сечі

Принцип методу: пептиди з оксипроліном, метаболіти колагену, які з'являються в сечі при його розпаді осаджуються 2% розчином сірчанокислої міді.

Хід реакції: до 1 мл сечі додають 0,1 мл 2% розчину мідного купоросу.

Оцінюють ступінь помутніння +, ++, +++, +++, +++++, який залежить від кількості оксипроліну в сечі (рис.2.1).

Діагностична цінність: метаболіти колагену, які з'являються в сечі при деструктивних процесах в сполучній тканині, особливо в нирках, при дизметаболічних нефропатіях.

Проводилось визначення рівня вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в сироватці крові за методом Шараєва Н.П., 1981 [179].

Принцип методу: окислення хлораміном Б або Т і конденсація продуктів його окислення з парадиметиламінобензальдегідом.

Хід дослідження: В 3 центрифужні пробірки наливали по 1 мл досліджуваної сироватки або плазми крові, 0,5 мл хлорної кислоти і 0,5 мл трихлороцтової кислоти. Вміст пробірок перемішували, нагрівали впродовж 75-80 с в киплячій водяній бані, охолоджували до 18-22°C і центрифугували впродовж 5-6 хв при 3000 об/хв. Надосадові рідини кількісно переносили в мірні центрифужні пробірки. 1-у пробірку з вмістом ставили у воду з льодом або її вміст нейтралізували, як вказано нижче, а 2-у і 3-ю пробірки закривали спеціальними каплевловлювачами (або годинниковим скельцем, центрифужною пробіркою), ставили в киплячу водяну баню на 40 хв і охолоджували до 18-22°C. Вміст пробірок після додавання до них по 1 краплі розчину фенолфталеїну нейтралізували 6М розчином їдкого натру, відмічали появу стійкого слабопурпурового забарвлення по всьому об'єму рідини. У випадку появи інтенсивного забарвлення в суміш додавали краплю хлорної кислоти і знову нейтралізували її лугом (при завершенні нейтралізації розчину луг краще переносити на кінці скляної палички). Об'єм рідини усіх пробірок доводили до 3,8-4,0 мл.

До 3 проб (1-а і 2-а пробірки – дослідні, 3-я – контрольна) при перемішуванні додавали по 0,5 мл розчину хлораміну, а через 4-4,5 хв в дослідні проби – 0,5 мл хлорної кислоти і 0,5 мл реактиву №6, а в контрольну пробу – 0,5 мл хлорної кислоти і 0,5 мл етанолу. Всі суміші перемішували, нагрівали впродовж 75-80 с на водяній бані, охолоджували до 18-22°C і додавали по 4 мл

реактиву №8. Вміст пробірок старанно перемішували, центрифугували впродовж 10 хв при 3000 об/хв. І супернатант фотометрували при довжині хвилі 560 нм в кюветах з довжиною оптичного шляху 1см. Вміст 1-ї пробірки фотометрували проти реактиву №8 і вміст 2-ї пробірки проти контролю, де відсутній характерний для оксипроліну хромоген. Вміст вільного (пробірка №1) і сумарного (вільного і зв'язаного, пробірка №2) оксипроліну розраховували по калібрувальній кривій і виражали в мікромолях на 1л сироватки крові. При дефіциті сироватки крові можна проводити дослідження тільки одного з показників. По різниці вмісту вільного і сумарного оксипроліну знаходили кількість зв'язаного оксипроліну.

З метою встановлення маркерів схильності дітей до хронізації пієлонефриту проводились наступні дослідження:

2.2.2.2 Визначення рівня ендотеліну-1

Проводилось визначення рівнів активної фракції ендотеліну-1 в сироватці крові за методом імуноферментного аналізу [180].

Принцип методу: розщеплення великої молекули ендотеліну мембранозв'язаною металопротеїназою, ендотелін перетворюючим ензимом (ЕПЕ), призводить до утворення активного ЕТ (1-21), потенційного вазоконстриктора і біологічно неактивного С-кінцевого фрагмента (22-38). Період піврозпаду в плазмі складає менш ніж 1 хвилину, в той час як розщеплення великої молекули ендотеліну забезпечується значно повільніше. Ендотелін виявлений в різних тканинах, включаючи легені, нирки, мозок, гіпофіз, периферичні ендокринні тканини і плаценту. Біологічна роль ЕТ, окрім регуляції судинного тону, включає властивості регулятора росту. Пептид взаємодіє аутокринним/паракринним способом зі специфічними рецепторами до ендотеліну, виявленими на різноманітних клітинах, включаючи гладку мускулатуру, міоцити і фібробласти.

2.2.2.3 Визначення вмісту креатинфосфокінази

Креатинфосфокіназа – це внутрішньоклітинний фермент, широко представлений в тканинах людини. Його фізіологічна роль полягає в створенні

аденозинтрифосфату (АТФ) для м'язевої та транспортних систем. Підвищені рівні КФК спостерігаються при захворюваннях скелетних м'язів та при інфаркті міокарду [181, 185, 186].

Проводилось визначення рівнів активної фракції креатинкінази в сироватці крові за УФ-кінетичним методом [181, 182, 183, 184, 185, 186, 187].

Принцип методу: КФК каталізує зворотній перенос фосфатної групи від фосфокреатину до АДФ. Ця реакція пов'язана з наступною: АТФ і глюкоза перетворюються в АДФ та глюкозо-6-фосфат під дією гексокінази. Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа окислює Г-6-Ф і відновлює НАД: Креатинфосфат+АДФ < КФК> креатин+АТФ, АТФ+ глюкоза < гексокіназа> глюкозо-6-фосфат+АДФ

Глюкозо-6-фосфат + NADP < Г-6Ф-ДГ> 6-Фосфоглюконат+ NADPH+ H *

Швидкість утворення NADPH вимірюється фотометрично при 340 нм, прямо пропорційна каталітичній активності (концентрації) КФК, яка міститься в пробі [181,182].

Відтворюваність:

Таблиця 2.1 Показники відтворюваності

	Внутрішньосерійна (n = 20)		Міжсерійна (n = 20)	
Середнє (U/L)	147	494	145	485
SD	1,23	3,60	2,91	8,97
CV (%)	0,84	0,73	2,01	1,85

Чутливість: 1 Од/л = 0,0001 ^А/хв.

Правильність: результати, отримані за допомогою цього тесту (у) у порівнянні з іншим комерційним тестом (х) зі схожими характеристиками, не давали систематичних розбіжностей. Результати обстеження 50 пацієнтів були наступними:

Коефіцієнт кореляції: (г) 0,995. Рівняння регресії: $y = 1,0846x - 0,3512$.

Результати характеристик тесту залежать від використовуваного аналізатору.

2.2.2.4 Визначення активності лужної фосфатази

Лужна фосфатаза (ЛФ) – це фермент, широко представлений у всіх тканинах людського тіла, особливо багато його у кістках, печінці, плаценті, кишківнику і нирках. Важливе клінічне значення має як зниження, так і підвищення рівня ЛФ в плазмі. Причини підвищення ЛФ в плазмі: хвороба Педжета, обструктивні захворювання печінки, гепатити, гепатотоксична дія ліків та остеомалія. Причини зниження ЛФ в плазмі: кретинізм та дефіцит вітаміну С.

Визначення активності лужної фосфатази допомагає диференціювати деякі форми остеодистрофії. При остеомалії показники активності ферменту підвищені, при остеопорозі – у межах норми. Активність лужної фосфатази може збільшуватися при захворюваннях печінки (гепатит, гепатодистрофія, злоякісні пухлини), проте у цих випадках збільшується вона в основному за рахунок печінкового, а інколи і кишкового ізоферментів. Тому слід визначати ступінь термоінактивації ферменту. Сироватку крові нагрівають при 56°C протягом 15 хв, а потім визначають загальну активність ферменту і паралельно в підігретій сироватці крові – активність термостабільних ізоферментів (печінкового і кишкового). При рахіті ступінь термоактивації не менший 75%, а при хворобах печінки коливається у межах 40–75%.

Проводилось визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові за УФ-кінетичним методом [189, 190, 191, 192, 193, 194].

Принцип методу: лужна фосфатаза каталізує гідроліз *p*-нітрофенілфосфату при рН 10,4 з утворенням *p*-нітрофенолу та фосфату та $p\text{-нітрофенілфосфат} + \text{H}_2\text{O} > (\text{лужна фосфатаза}) > p\text{-нітрофенол} + \text{фосфат}$. Швидкість утворення *p*-нітрофенолу, яка вимірюється фотометрично при 405 нм, прямо пропорційна каталітичній активності (концентрації) лужної фосфатази, що присутня в пробі.

Дослідження проведене на спектрофотометрі або біохімічному аналізаторі з фільтром 405 нм, звичайне лабораторне обладнання, проби: сироватка або

гепаринізована плазма, без гемолізу, виділити від згустку якомога швидше.

Таблиця 2.2. Показники порівняння вимірювання досліджуваних проб

	Напівмікрометод	Мікрометод
Проба	20мкл	10мкл
Робочий реагент (R1+2)	1,2мл	600мкл

Обчислили середню зміну оптичної щільності за хвилину: $\Delta A/\text{хв}$

Розрахунок: вираховувати активність лужної фосфатази у пробі:

(Од/л) = $\Delta A/\text{хв} \cdot 3300$. Фактор для переведу міжнародних одиниць (Од/л) в одиниці (СІ) (кат/л): 1 Од/л = $16,67 \cdot 10^{-9}$ кат/л = $16,67 \cdot 10^{-3}$ мкат/л; 1 мкат/л = 50 Од/л.

Для корекції результатів відносно інших температур використовували наступні фактори:

Фактори, які впливають на активність ЛФ у здоровій популяції, включають фізичні навантаження, періоди посиленого росту дітей та вагітність.

Дані значення наведені в якості орієнтовних.

Характеристики тесту: діапазон вимірювання: межі визначення від 0 Од/л до межі лінійності 1200 Од/л.

Таблиця 2.3. Діапазон вимірювання лужної фосфатази

	Внутрішньосерійна (n = 20)		Міжсерійна (n = 20)	
Середнє (мкмоль/л)	167	424	166	430
SD	0,94	1,93	3,44	5,92
CV (%)	0,56	0,46	2,07	1,38

Чутливість: 1 Од/л = 0,0003 А.

Правильність: результати, отримані за допомогою цього тесту (y) у порівнянні з іншими комерційним тестом (x) зі схожими характеристиками, не давали систематичних розбіжностей. Результати обстеження 50 пацієнтів бли

наступними:

Коефіцієнт кореляції: (г) 0,999. Рівняння регресії $y = 0,999x - 0,918$.

Результати характеристик тесту залежать від використовуваного аналізатору.

2.2.6. Визначення рівня креатиніну та глікозаміногліканів у добовій сечі.

Дослідження проведено за методом Ю.Е. Вельтищева та А.А. Ананенко [195] у модифікації Н.С. Лук'яненко, О.З.Гнатейко, 2012 [196].

Метод визначення екскреції з сечею Креатиніну базується на утворенні хромогенного комплексу розчину пікринової кислоти з Креатиніну в лужному середовищі, концентрація якого може бути виміряна у вагових одиницях. Норма екскреції Кр в сечі 0,5-2 г/добу або 4,4-17,6 ммоль/л. Діагностичне значення: зниження екскреції Кр спостерігається при захворюваннях паренхіми нирок із залученням клубочкового апарату, при нирковій недостатності, яка супроводжується нефросклерозом, при м'язовій атрофії та аліментарній дистрофії;

Метод визначення екскреції з сечею ГАГів базується на нефелометричному тесті з цетилперидініумхлоридом (ЦПХ). Цетилперидініумхлорид утворює з ГАГами, які виділяються при рН 4,8, стійке дрібнодисперсне помутніння. Його інтенсивність можна виміряти і виразити в умовних одиницях ЦПХ – преципітації на грам Креатиніну. ГАГи (кислі мукополісахариди) – є головним компонентом основної речовини сполучної тканини. Екскреція ГАГів знижується з віком, досягаючи стабільного рівня до 20 років, тому отримані результати порівнюють з верхньою межею вікової норми [197]. У випадку перевищення її референтних значень констатується гіперекскреція ГАГів, що характерно для процесів склерозування ниркової тканини.

Визначення екскреції з сечею креатиніну: метод базується на утворенні хромогенного комплексу розчину пікринової кислоти з креатиніном в лужному середовищі, концентрація якого може бути виміряна у вагових одиницях.

Оскільки в сечі містяться інші речовини, що утворюють хромогенні

комплекси з лужним пікриновим реактивом, необхідно точно дотримуватись умов реакції, гранично зменшуючи інтерференцію

Кетони та глюкоза сильно змінюють результати тесту, тому їх наявність повинна бути виключена (попередньо ставляться проби Бенедикта на редукуючи речовини і проба Регаля на кетонів тіла).

Розрахунок концентрації креатиніну:

$$C_{\text{креатиніну}} = \frac{E_{\text{проби}} \times C_{\text{стандарту}} \times 50}{E_{\text{стандарту}}} = \frac{E_{\text{проби}}}{E_{\text{стандарту}}} \times \frac{g_{\text{креатиніну}}}{l_{\text{сечі}}}, (1)$$

де $E_{\text{проби}}$ – екстинція проби,

$C_{\text{стандарту}}$ – концентрація стандарту,

$E_{\text{стандарту}}$ – екстинція стандарту,

50 – розведення.

Норма екскреції креатиніну в сечі 0,5 – 2, 0 г/добу або 4,4 – 17,6 ммоль/л.

Діагностичне значення: екскреція креатиніну з сечею підвищується при інтенсивній м'язовій роботі, гіпертермії, при гострих інфекційних захворюваннях, цукровому та нецукровому діабеті. Зниження екскреції креатиніну спостерігається при захворюваннях паренхіми нирок із залученням клубочкового апарату, при нирковій недостатності, яка супроводжується нефросклерозом, при м'язовій атрофії та аліментарній дистрофії.

Визначення екскреції з сечею глікозоаміногліканів:

Збір та підготовка сечі: зразки збирають в проміжку між 9⁰⁰ та 18⁰⁰, оскільки сеча, зібрана в цей час, має таке ж кількісне співвідношення глікозоаміногліканів (ГАГ) до креатиніну, як і в добовій сечі. Під час збирання сечі, її зберігають в холодному місці, щоби запобігти бактеріальному росту.

Зразки сечі для дослідження можна зберігати протягом місяця при температурі -18°C. Багаторазове розмороження зразків не рекомендується. Зразки з низькою питомою вагою та низьким вмістом креатиніну (0,2 г/л) не придатні для дослідження.

Нефелометричний тест з цетилпірідиніум хлоридом (ЦПХ):
цетилперідиніум хлорид утворює з глікозоаміногліканами, що екскретуються при

pH 4,8 стійку дрібнодисперсну муть, інтенсивність якої може бути виміряна і виражена в умовних одиницях ЦПХ – преципітації на грам креатиніну.

Температура зразків сечі, реактивів і приміщення повинна бути в границях 20-25⁰ С, оскільки більш низька температура може призвести до отримання псевдопозитивних результатів. Після змішування інгредієнтів проби залишають не менше, як на 30 хвилин. Оптичну густину Е проби, Е контролю, Е стандарту вимірюють проти контролю стандарту на ФЕКу при світлофільтрі № 9 (630±10 нм) в кюветі, товщиною 0,5 см. Перед вимірюванням кожен пробую струшують.

Розрахунок концентрації ГАГів:

$$\frac{(E \text{ проби} - E \text{ контр.}) \times C \text{ стандарту}}{E \text{ стандарту} \times C \text{ креатиніну}} = \frac{\text{Од ЦПХ}}{\text{г креатиніну}}, (2)$$

де Е проби – екстинція проби,

Е контроль проби – екстинція контролю проби,

С стандарту – концентрація стандарту,

Е стандарту – екстинція стандарту,

С креатиніну – концентрація креатиніну, визначена попередньо.

Оскільки лінійна залежність між концентрацією і оптичною густиною розчину ХС зберігається при концентрації від 0 до 100 мг/л, Е проби завжди повинна бути нижча Е₁₀₀ хондроїтин-сульфату. Якщо Е проби перевищує Е₁₀₀ стандарту, то сеча повинна бути кількісно розведена, і розведення повинно бути враховане в обчисленні результату.

Діагностичне значення: глікозоаміноглікани – кислі мукополісахариди – є головним компонентом основної речовини сполучної тканини. Визначення ГАГ в сечі має найбільше значення при спадковому нефриті та спадкових тубулопатіях. Екскреція ГАГ знижується з віком, досягаючи стабільної величини до 20 років, тому отримані результати значень порівнюють з верхньою границею вікової норми. У випадку її перевищення констатується гіперекскреція ГАГів, що характерно для процесів склерозування ниркової тканини. Тест дає 5% псевдопозитивних результатів. Референтні значення екскреції глікозоаміногліканів з сечею за ЦПХ-тестом у здорових дітей в залежності від

віку наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 - Референтні значення екскреції глікозоаміногліканів з сечею за ЦПХ-тестом у здорових дітей залежно від віку

Вік	Одиниці ЦПХ/ г креатиніну
0 – 6 місяців	300
6 місяців – 1 рік	280
1 – 2 роки	262
2 - 3 роки	244
3 - 4 роки	228
4 - 5 років	213
5 - 6 років	198
6 - 8 років	173
8 - 9 років	161
9 - 10 років	150
10 - 11 років	140
11 - 12 років	131
12 - 13 років	122
13 - 14 років	114
14 - 18 років	100
Дорослі	50

2.2.3 Генетично-молекулярні методи дослідження

З метою встановлення генетичних маркерів порушення фібрилогенезу у дітей визначались молекулярно-генетичні маркери:

а) Проводили молекулярно-генетичне дослідження молекулярно-генетичних маркерів (*COL4A1*, *COL4A2* – поліморфізми гену колагену 4 типу (1269G>A , 86T>C),

б) Вивчався поліморфізм гену резистентності до терапії (*MDR1C3435T*) за методом поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (ПДРФ) [198, 199]:

Молекулярно-генетичні методи дослідження передбачали використання наступних методів:

- а) Метод висолювання для виділення та очищення ДНК із ядерних клітин крові [91].
- б) Полімеразна ланцюгова реакція для ампліфікації геномних послідовностей [102].
- в) Метод рестрикційного аналізу для ідентифікації мутацій [41].
- г) Електрофоретичне фракціонування фрагментів ДНК [134].
- д) Горизонтальний електрофорез для аналізу тотальної ДНК та продуктів ПЛР [200].

Кров для дослідження брали з периферійної вени натще зранку. Сечу для дослідження збирали напередодні забору крові.

Дослідження біологічного матеріалу проведено з урахуванням основних положень Хельсинської 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 відношенні до людей, які виступають суб'єктами дослідження. Ми дотримувались концепції інформованої згоди, коли від батьків кожної дитини ми отримали дозвіл на дослідження, засвідчений особистим підписом.

Використовували такі засоби вимірювальної техніки: термостат МС-80М-2, центрифугу лабораторну ЗУ4.2, центрифугу 1:3000 об/хв., рН-метр-мінівольтметр-151 та спектрофотометр СФ-26, вагу аналітичну ВЛА-200, , рН-метр-мілівольтметр рН-150-МИ, термостат програмований «Терцик» ТП-4ПЦР-01, центрифугу ОПн-3.02 «Дастан».

2.2.4. Статистичні методи

Статистичну обробку клінічних та лабораторних показників здійснювали за загальноприйнятою методикою [201] із застосуванням персонального

комп'ютера із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 [202].

З метою максимального наближення клініко-лабораторних результатів у дітей референтної контрольної групи до загальнопопуляційних, для відбору дітей був використаний рандомізований метод випадкової вибірки [205-207].

Для перевірки нормальності розподілення розраховували критерій Шапіро-Уїлка. Кількісні дані із нормальним характером розподілення були представлені у вигляді середнього арифметичного та його похибки ($M \pm m$).

Частоту показників визначали за формулою: $q_{ai} = \frac{\sum x_{ai}}{N}$ (3),

де, q_{ai} - питома вага статистичних одиниць, що володіють певною ознакою в загальному об'ємі сукупності

n – кількість одиниць [201, 202].

Для перевірки значущості різниці між групами категорійних (якісних) ознак використовували таблиці частот (таблиці 2×2) та критерій χ^2 Пірсона. Відмінності між середніми та відносними величинами встановлювали за допомогою t -критерію Стюдента. Різницю вважали достовірною при ймовірності нульової гіпотези (p) менше 5% ($p < 0,05$) [203, 204].

При визначенні частоти носійства генотипів/алелів здійснювали розрахунок відношення шансів та їх довірчі інтервали.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

На сьогодні не підлягає сумніву важлива роль епігенетичної спадкової мінливості в ході таких фундаментальних загальнобіологічних процесів, як індивідуальний розвиток організмів, механізми експресії генів, виникнення захворювань й еволюція патології людини [237-239].

3.1 Аналіз даних анамнезу життя та стану здоров'я дітей з різним перебігом пієлонефриту

Впродовж 2015-2017 років в стаціонарі у відділенні старшого дитинства НКП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» знаходилося на обстеженні та лікуванні 1215 дітей старшого віку з нефрологічною патологією, з них у 733 дітей діагностовано пієлонефрит (ПН), що становить у 60,32% нефрологічних хворих, які були госпіталізовані у відділенні.

У таблиці 3.1 представлена структура госпіталізованих нефрологічних хворих у відділення старшого дитинства КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» впродовж 2015-2017 років.

Таблиця 3.1 - Структура госпіталізованих нефрологічних хворих у відділення старшого дитинства КЗ ЛОР ЛОДКЛ«ОХМАТДИТ» впродовж 2015-2017 років

Нозологія	Рік	Кількість
Гострий гломерулонефрит	2017	39
	2016	33
	2015	27
Хронічний гломерулонефрит	2017	23
	2016	19
	2015	21
Гострий пієлонефрит	2017	135

Продовження табл. 3.1

	2016	120
	2015	117
Хронічний пієлонефрит	2017	126
	2016	120
	2015	115
Інші	2017	121
	2016	104
	2015	95

Проаналізувавши структуру нефрологічної захворюваності, можна зробити висновок: кількість хворих по нозологіях протягом років спостереження практично не змінювалась, лише у підрозділі «Інші» (дизметаболічні нефропатії, вперше виявлені природжені вади розвитку нирок, цистити, тубуло-інтерстиційний нефрит) спостерігалось зростання кількості хворих. З наведених даних можна зробити висновок, що у структурі нефрологічної патології переважали діти з мікробно-запальними захворюваннями нирок.

На рисунку 3.1. відображено динаміку захворюваності у госпіталізованих нефрологічних хворих у відділення старшого дитинства КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

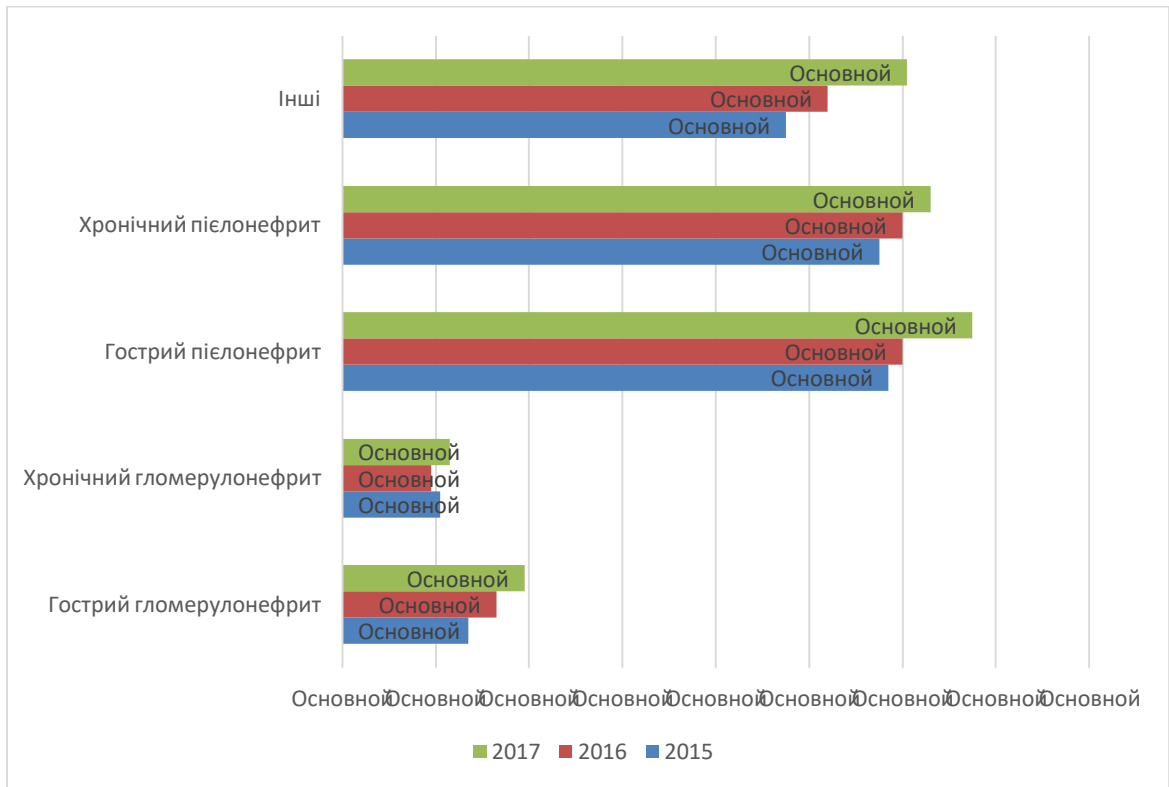


Рисунок 3.1 - Динаміка захворюваності у госпіталізованих нефрологічних хворих у І дитяче відділення КЗ ЛОР «Охматдит» протягом 2015-2017 років

З метою порівняння аналізу даних клінічного дослідження дітей з різним перебігом пієлонефриту, було обстежено 92 осіб, в яких за даними дворічного катамнезу сформувався хронічний пієлонефрит (І) із декількома загостреннями запального процесу впродовж спостереження, 56 дітей з гострим пієлонефритом (ІІ-ГПН) та 65 здорових дітей (ІІІ-Контроль).

Розподіл за гендерними та віковими показниками обстежених пацієнтів представлений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Групи дітей	Кількість, n	Вік						Стать			
		6-8 років		8-12 років		12-17 років		Хлопчики		Дівчата	
		n	%	n	%	N	%	N	%	N	%
I-ХПН	92	32	34,78	36	39,13	24	26,09	36	39,13*	56	60,87*

Продовження табл.3.2

II-ГПн	56	25	44,64	20	35,71	11	19,64	18	32,14*	38	67,86*
III-Контроль	65	19	29,23	32	49,23	14	21,54	37	56,92	28	43,08
Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю, $p < 0,05$											

Встановлено, що серед дітей I групи переважали діти 8-12 років (39,13%), а у II групі – діти 6-8 років (44,64%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (60,87% та 67,86%), тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (56,92%).

Щодо розподілу за гендерними та віковими показниками, як показали попередні дослідження (табл 3.2), серед дітей I групи переважали діти 8-12 років (39,13%), а у II групі – діти 6-8 років (44,64%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (60,87% та 67,85%), тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (56,92%) (табл.3.2). Отже, серед дітей із схильністю до хронізації запального процесу, більше було дівчаток, старших за 8 років (65,2%), тобто вік і стать, в даній ситуації, виступали індукуючими факторами хронізації пієлонефриту в обстежених дітей.

Проводилось порівняння частоти скарг (табл. 3.3) у дітей двох груп порівняння в момент першої госпіталізації в стаціонар (табл.3.4) .

Таблиця 3.3 – Частота скарг у дітей з пієлонефритом при поступленні у стаціонар

Скарги:	Групи дітей:			
	I , $n = 92$		II, $n = 56$	
	n	%	n	%
Часті болі в животі	48	52,17	26	46,43
Блідість	48	52,17	18	32,14*
Зниження апетиту	68	73,91	37	66,07

Продовження табл. 3.3.

Часті болі голови	52	56,52	14	25,0*
Швидка втомлюваність	38	41,3	22	39,29
Дизуричні прояви	75	81,52*	41	73,21
Нічний енурез	69	75,00	38	67,86
Носові кровотечі	4	4,35	0	0,00*
Примітка. * - вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом; $p_1 < 0,05$				

Таблиця 3.4 – Частота скарг у дітей з пієлонефритом при поступленні у стаціонар

Параклінічні показники	Групи дітей:			
	I, n = 92		II, n = 56	
	n	%	n	%
Підвищення температури тіла	92	100,00	56	100,00
Зміни в аналізах сечі	92	100,00	56	100,00
Зміни при УЗД нирок на етапі амбулаторного обстеження	92	100,00	39	69,64*
Примітка. * - вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом; $p_1 < 0,05$				

У дітей I групи відмічались скарги на часті болі в животі у 52,17% випадків, тоді як у дітей II групи - у 46,43% обстежених, зниження апетиту відмічалось у 73,91% дітей I групи та 66,07% дітей II групи, блідість шкіри спостерігалась у 52,17% дітей I групи та 32,14% дітей II групи. Скарги на підвищення температури тіла та зміни в загальному аналізі сечі відмічались у всіх дітей I групи та II групи. Скарги на швидку втомлюваність відмічались у 41,3% дітей I групи і у 39,29% дітей II групи.

Скарги на часті болі голови відмічались у 56,52% дітей I групи, тоді як у дітей II групи лише у 25,0% випадків. Дизуричні прояви у дітей I групи відмічались у 81,52% дітей, тоді як в II групи - тільки у 73,21% дітей, нічний

енурез спостерігався у 75,00% дітей I групи та 67,86% дітей II групи. Окрім того, скарги на часті носові кровотечі відмічались у 4,34% дітей I групи, чого не спостерігалось у дітей II групи порівняння - 0,00%). Зміни при УЗД нирок щодо підозри на аномалію розвитку при амбулаторному обстеженні відмічались у 100,00% дітей I групи та 69,64% дітей II групи.

Порівняння частоти скарг на дизуричні прояви та нічний енурез у дітей двох груп на момент поступлення в стаціонар представлено на рисунку 3.2.

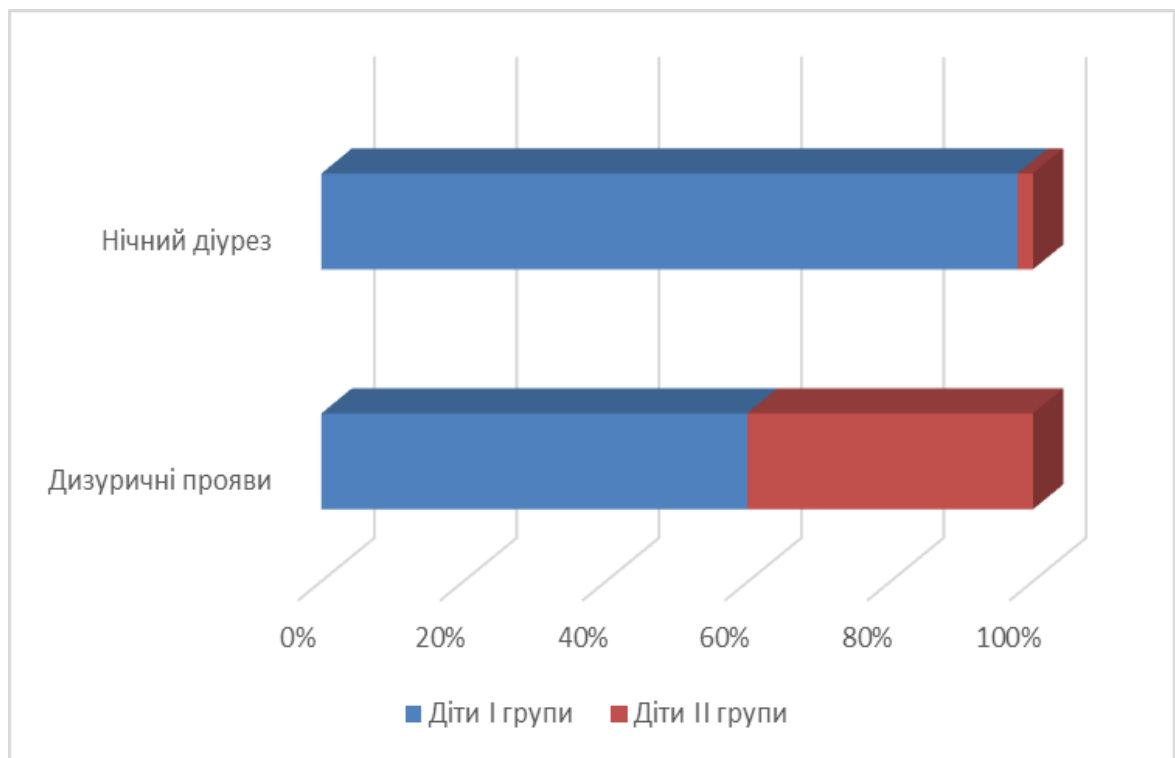


Рисунок 3.2. - Частота дизуричних проявів та нічного енурезу в анамнезі у дітей з різним перебігом пієлонефриту

Отже, при порівнянні скарг у дітей двох груп відмічена достовірно вища частота дизуричних проявів (82,0% проти 55,0% $p < 0,05$) та нічного енурезу (68,0% проти 1,5%, $p < 0,05$) в анамнезі у дітей I групи.

Обтяжений сімейний анамнез за патологією нирок відмічено в 71 (33,8%) обстеженої дитини: у 37 (40,2%) дітей першої групи, у 19 (33,9%) – другої. Це вказує на досить високу значущість спадкових факторів у маніфестації пієлонефриту у дітей.

Проаналізовано клінічні прояви (табл.3.5) та результати параклінічного обстеження нирок у дітей двох груп на момент першої госпіталізації в стаціонар (табл. 3.6).

Таблиця 3.5 – Дані клінічного обстеження дітей на момент першої госпіталізації в стаціонар

Клінічні прояви	Кількість:		Групи дітей:	
			I , $n = 92$	II , $n = 56$
	n	Q	n	Q
Загальний стан при поступленні:	0	0,00	0	0,00
- задовільний	88	0,96*	47	0,84
- середньої важкості	4	0,04*	9	0,16
- важкий				
Підвищення температури тіла:	90	0,98	53	0,95
фебрильна	2	0,02	3	0,05
субфебрильна				
Зниження маси тіла на 8-15%	28	0,30	13	0,23
Загальний неспокій	0	0,00	0	0,00
Утруднення при сечовипусканні	75	0,82	41	0,73
Блідість шкірних покривів	48	0,52*	18	0,32
Млявість, сонливість	78	0,85	42	0,75
Катаральні респіраторні прояви	0	0,00	0	0,00
Позитивний симптом Пастернацького	92	1,00	56	1,00
Періорбітальний ціаноз	39	0,43*	13	0,23
Гіпертрофія мигдаликів	37	0,40	19	0,34
Мікрополіаденіт	15	0,16*	3	0,05
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	19	0,21	12	0,21
Гіпоплазії емалі зубів II–III ступеня	17	0,18	10	0,18
Наявність карієсу зубів	46	0,50*	9	0,16
Приглушеність тонів серця	14	0,15	8	0,14
Нудота та біль при пальпації епігастрію	29	0,32*	7	0,13
Біль під час пальпації живота	61	0,66*	23	0,41
Наявність вульвіту у дівчаток	26	0,28*	8	0,14
Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей двох груп з пієлонефритом, $p_1 < 0,05$, n – кількість обстежених, q – частка обстежених дітей				

Таблиця 3.6 –Параклінічні дані обстежених дітей із пієлонефритом за даними лабораторного та ультразвукового обстеження на момент першої госпіталізації в стаціонар

Параклінічні прояви	Кількість:	Групи дітей:			
		I , $n = 92$		II, $n = 56$	
		n	q	N	Q
Лейкоцитурія		90	0,98	53	0,95
Зниження рівня гемоглобіну:					
100 – 80 г/л		32	0,35	21	0,38
Менше 80 г/л		18	0,20	10	0,18
УЗД-ознаки дисметаболічної нефропатії		48	0,52*	18	0,32
УЗД-ознаки пієлоектазії		49	0,53*	4	0,07
УЗД-ознаки подвоєння нирок		18	0,20*	2	0,04
УЗД-ознаки запального процесу нирок		92	1,00	56	1,00
Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей двох груп з пієлонефритом, $p_1 < 0,05$, n – кількість обстежених, q – частка обстежених дітей					

При поступленні загальний стан середньої важкості спостерігався у 96,0% дітей I групи та 84,00% дітей II групи, у важкому стані було госпіталізовано 4,00% дітей I групи та 16,00% дітей II групи. У дітей першої групи спостерігалися більш виразні клінічні прояви загальної інтоксикації: блідість шкірних покривів відмічалась у 1,63 разів частіше, ніж у дітей II-ї групи (52,0% проти 32,0% дітей групи порівняння), періорбітальний ціаноз – у 1,9 разів частіше (43,0% проти 23,0% дітей групи порівняння). Підвищення температури тіла до фебрильних цифр відмічалось у 98,00% дітей I групи та 95,00% дітей II групи, тоді як підвищення температури тіла до субфебрильних цифр спостерігалось у 2,00 % дітей I групи та 5,00 % дітей II групи, в'ялість, сонливість відмічалась у 85,00%

Неспецифічні фактори ризиків:	Групи дітей:					
	I , <i>n</i> = 92		II, <i>n</i> = 56		III- Контроль, <i>n</i> = 65	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Знижений індекс Варги	53	57,61*	14	25,00*	7	10,77
Знижений індекс маси тіла	53	57,61*	14	25,00*	7	10,77

Примітка. * - вірогідна різниця ($p < 0,05$) показників між даними дітей з пієлонефритом та контрольної групи.

При визначенні антропометричних індексів відмічалось відставання у фізичному розвитку у 57,61% дітей I групи, знижений індекс Варги у 25,0% та знижений індекс маси тіла у II групи, в той час як здорових дітей зниження фізичного розвитку відмічалось лише у 10,77% пацієнтів.

Всім дітям, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту, відповідно до протокольних рекомендацій, виконувалися рентгенконтрасні методи обстеження сечової системи, такі, як ретроградна цистографія та екскреторна урографія. Ретроградну цистографію виконували при наповненому контрастом сечовому міхурі під час та після сечовипускання. Сечовий міхур наповнювали через трансуретральний катетер 20-25 % розчином контрасту (тразограф, тріомбаст, урографін), який вводили за допомогою системи для парентеральних краплинних інфузій. Об'єм наповнення сечового міхура визначали за появою нестримного поклику до сечовипускання. Виконували також екскреторну урографію та реєстрацію ритму спонтанних сечовипускань. Результати представлені у табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Результати рентгенологічного дослідження дітей із пієлонефритом

Клінічні прояви	Групи дітей:			
	I , n = 92		II , n = 56	
	N	Q	N	Q
Однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст.	36	0,39*	2	0,04
Двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст.	27	0,29*	0	0,00
Нейрогенна дисфункцію сечового міхура за гіперкінетичним типом	21	0,23*	6	0,11
Одно- або двобічне неповне подвоєння нирок	11	0,12*	2	0,04
Одно- або двобічне повне подвоєння нирок	8	0,09*	0	0,00
Однобічний гідронефроз I-II ст.	6	0,07*	0	0,00

Продовження табл. 3.8

Мультикістоз нирки	4	0,04*	0	0,00
Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей двох груп з пієлонефритом, $p < 0,05$				

Під час рентгенологічного дослідження виявлено, що у дітей I групи достовірно частіше відмічались патологічні зміни та природжені вади розвитку сечовидільної системи, серед яких - однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ступеня (39,0% проти 4,0%), нейрогенна дисфункція сечового міхура за гіперкінетичним типом (у 23,00% дітей I групи та 11,00% II групи), одно- або двобічне неповне подвоєння нирок (у 12,0% дітей I групи та 4,0% дітей II групи). Двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст. виявлено у 29,00% дітей I групи, одно- або двобічне повне подвоєння нирок - у 9,00 % дітей I групи, однобічний гідронефроз I-II ступеня - у 7,0% дітей I групи, мультикістоз нирки – у 4,0% дітей I групи, чого не було виявлено у дітей II групи обстеження (0,00%).

Аналіз рентгенологічного обстеження показав, що у дітей I групи, які мали схильність до хронізації запального процесу в майбутньому, встановлена значна частота природжених вад розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС), особливо тих, які проявлялись порушеннями уродинаміки, що, очевидно, сприяло хронізації запального процесу.

Отже, узагальнюючи дані скарг, анамнезу та клінічного обстеження пацієнтів, можна зробити висновок, що у дітей при першій госпіталізації найчастіше відмічались явища загальної інтоксикації, їх турбували скарги на блідість шкірних покривів (52,0% дітей I групи та 32,0% дітей II групи), зміни у загальних аналізах сечі (98,0% дітей I групи та 95,0% дітей II групи), підвищення температури тіла до фебрильних цифр у 98,0% I групи та 95,0% II групи. Зміни при УЗД нирок в анамнезі відмічалось у всіх дітей I групи та 69,67% дітей II групи. У I групі дітей частота всіх аналізованих скарг та клінічних симптомів захворювання була вищою, що демонструє більшу важкість клінічного перебігу

у дітей І групи.

Обтяжений сімейний анамнез за патологією сечовидільної системи виявлено в досить значної кількості обстежених дітей – у 37 (40,2 %) дітей І групи та 19 (33,9%) дітей ІІ групи.

Аналіз загального стану в момент поступлення в стаціонар дітей двох груп показав, що 96,00% дітей І групи та 84,00% дітей ІІ групи поступали у стані середньої важкості.

3.2 Епігенетичні фактори маніфестації пієлонефриту у обстежених дітей

З метою вивчення епігенетичних факторів маніфестації та хронізації пієлонефриту у дітей, було проаналізовано дані анамнезу та захворюваності, отримані з карток амбулаторного хворого (Ф.112/о) 65-и здорових дітей та медичних карт історій хворіб 148 хворих дітей, кожен з яких був додатково оглянутий вузькими спеціалістами різного профілю (ЛОР, гастроентеролог, невролог, окуліст). При огляді акцент робився на виявленні фенотипічних та вісцеральних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), як одного з провідних факторів преморбідного стану, здатного, за даними літератури, стати підґрунтям для виникнення патологічного процесу у будь-якій системі організму дитини, в тому числі і у сечовій [1].

Відомо, що співвідношення довжини тіла, маси, окружності грудної клітки та окружності голови є наочним показником морфофункціонального розвитку дитини. Маса тіла відображає розвиток кістково-м'язового апарата, внутрішніх органів, жирової клітковини [1].

Для аналізу можливого впливу низької, чи, навпаки, надмірної ваги дитини при народженні на схильність дитини в подальшому до хронізації патологічного процесу, зокрема, в нирках, дітей обох груп було розділено на когорти в залежності від маси тіла при народженні. Низькою вважали масу тіла менше, або рівну 2550 г, нижче середньої від 2551 до 3050 г, середньою - від 3051 до 3950 г і вище середньої - від 3951 г та більше. Результати аналізу наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 - Маса тіла при народженні обстежених дітей у жінок із патологією сечовивідної системи

Маса тіла при народженні	Групи дітей			
	I, $n = 92$		II, $n = 56$	
	n	q	n	Q
Низька, $n = 3$	3	0,03	0	0,00
Нижче середньої, $n = 17$	12	0,13	5	0,09
Середня, $n = 115$	71	0,77	44	0,79
Вище середньої, $n = 13$	6	0,07	7	0,12

В групі дітей, які виявляли схильність до хронізації пієлонефриту, відмічалась більша частота низької, менше 2550 г, маса тіла при народженні у 3,0% (для порівняння – у дітей II групи низька маса тіла при народженні не зустрічалась), маса тіла нижче середнього відмічалась у 13,0% дітей I групи та 9,0% дітей II групи. Середня маса тіла при народженні відмічалась у 77,0% дітей I групи та у 79,0% дітей II групи, тоді як маса при народженні вище середньої відмічалась у 7,0% дітей I групи та 12,50% дітей II групи.

Таким чином, простежується зв'язок між низькою масою тіла при народженні та розвитком в подальшому більш важкого перебігу пієлонефриту у дітей. Отже, маса тіла при народженні може виступати епігенетичним провокуючим фактором хронізації при пієлонефриті у дітей.

Для з'ясування причин, які могли призвести до зниження маси тіла плода, були проаналізовані антенатальні неспецифічні фактори ризику формування патології (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 - Частота антенатальних епігенетичних неспецифічних факторів ризику формування патології у дітей з пієлонефритом

Неспецифічні фактори ризику:	Групи дітей:					
	I , $n = 92$		II , $n = 56$		III- Контроль, $n = 65$	
	n	%	n	%	N	%
Загроза переривання вагітності	19	20,65*	13	23,21*	6	9,23
Гестоз I половини вагітності	58	63,04* [#]	16	28,57*	10	15,38
Гестоз II половини вагітності	26	28,26*	12	21,43*	5	7,69
Анемія матері під час вагітності	57	61,96* [#]	12	21,43*	5	7,69
Примітки: 1. * - вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю; $p < 0,05$; 2. [#] - вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом; $p_1 < 0,01$						

Порівняння частоти епігенетичних антенатальних неспецифічних факторів ризику формування патології в акушерському анамнезі дітей двох груп показало, що матері дітей I групи достовірно частіше страждали на анемію під час вагітності (практично втричі: 61,96% проти 21,43%, в контролі – 0,08%) та вдвічі частіше мали клінічні прояви гестозу I-ої половини вагітності (табл. 3.8). Отже, гестоз I-ої половини вагітності та анемія вагітної можуть бути предикторними епігенетичними факторами схильності дітей до хронізації запального процесу нирок в подальшому.

З метою встановлення ролі професійних шкідливостей та захворювань батьків дитини як епігенетичних факторів формування патології в антенатальному періоді, на схильність дітей до хронізації запального процесу нирок у майбутньому проведено порівняльний аналіз їх частоти серед батьків дітей досліджуваних груп та обчислена достовірність різниці за допомогою t -

Професійна шкідливість та захворювання у батьків	Групи дітей:					
	I, $n = 92$		II, $n = 56$		III-Контроль, $n = 65$	
	N	%	N	%	N	%
Контакт з хімічними сполуками	9	9,78*	8	14,29*	2	3,08
Контакт з промисловим пилом	21	22,83*	14	25,00*	7	10,77
Вплив промислового шуму	26	28,26*	11	19,64*	4	6,15
Робота батьків за комп'ютером	28	30,43*	16	28,57*	4	6,15
Вплив неіонізуючої радіації	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Вплив ультразвуку	4	4,35*	4	7,14*	0	0,00
Важка фізична праця	25	27,17*	16	28,57*	9	13,85
Вплив вібрації	4	4,35*	0	0,00	0	0,00
Вживання алкоголю, тютюнопаління батьків	32	34,78*	18	32,14*	6	9,23
Хронічні захворювання в матері	41	44,57*	18	32,14*	10	15,38
Хронічні захворювання в батька	23	25,00*	13	23,21*	2	3,08

Примітки: 1.* - вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових контрольної групи; $p < 0,05$; 2.*** - У батьків однієї дитини може бути декілька проф. шкідливостей та шкідливих звичок

Аналіз частоти контакту батьків дітей у основних груп із професійними шкідливостями, показав, що в них вона була більша, ніж у групі контролю. Контакт з хімічними сполуками батьків відмічався вдвічі частіше у батьків дітей II групи, що не спостерігалось у батьків дітей групи контролю. Контакт з промисловим пилом, промисловим шумом та важка фізична праця відмічався близько 1/5 частини батьків дітей з пієлонефритом, тоді як в групі контролю не відмічались відповідно. За компютером працювали втричі частіше працювали батьки дітей та II групи у порівнянні з батьками дітей групи контролю. Вплив ультразвуку та вібрації виявлено у батьків дітей I та II групи та зовсім не відмічався у батьків дітей групи контролю. Вплив шкідливих звичок у батьків виявлено у третини батьків дітей I та II груп, що майже не відмічалось у батьків дітей групи контролю. Хронічні захворювання матері та батька в анамнезі відмічались значно частіше у дітей I та II груп.

Таким чином, є очевидним тератогенний вплив професійних шкідливостей та шкідливих звичок на плід, що розвивається. Ці фактори стали передумовою схильності до патологічного процесу нирок взагалі і, особливо, до схильності дітей до хронізації запального захворювання нирок. Для маніфестації ниркової патології у дитини в майбутньому, найбільш значимими виявились контакт батьків з промисловим пилом та хімічними сполуками, вплив ультразвуку та вібрації на матір та наявність хронічних захворювань матері.

Достовірність різниці даних дітей двох груп за частотою професійних шкідливостей у їх батьків за t -критерієм Ст'юдента представлена у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 - Порівняльний аналіз впливу професійних шкідливостей та захворювань батьків дітей з хронічним та гострим пієлонефритом за неспецифічними епігенетичними факторами ризику

Епігенетичні фактори	Групи дітей:					
	I, $n = 92$		II, $n = 56$		III-Контроль, $n = 65$	
	n	%	N	%	n	%
Захворювання батька в анамнезі	23	25,00*	4	7,14* [#]	0	0,00
Захворювання матері в анамнезі	42	45,65*	18	32,14*	10	15,38
Професійні шкідливості батька	28	30,43*	9	16,07	4	6,15
Професійні шкідливості матері	41	44,57*	16	28,57	10	15,38
Примітки: 1. * - вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових контрольної групи; $p < 0,01$; 2. [#] - вірогідна різниця показника між даними дітей двох груп з пієлонефритом; $p_1 < 0,01$						

Відмінності між результатами частоти проф. шкідливостей та захворювань у батьків дітей з хронічним і гострим перебігом пієлонефриту та здоровими дітьми можна показати графічно (рис 3.3).



Рисунок 3.3 - Відмінності між даними дітей з хронічним та гострим пієлонефритом і здорових за наявністю професійних шкідливостей та захворювань у батьків.

Порівняння між даними дітей усіх досліджуваних груп виявило, що на схильність до хронізації пієлонефриту в майбутньому у дітей І групи більш негативно вплинула висока частота захворювань саме батька: 25,0% у дітей І групи проти 7,14% у дітей ІІ групи та не відмічалось у дітей групи контролю.

При порівнянні негативного впливу захворювань матері в анамнезі на стан здоров'я дітей відмічається достовірний вплив цього фактору у дітей І групи 45,65% , 32,14% дітей ІІ групи у порівнянні з даними здорових дітей 15,38%.

Частіше відмічався вплив професійних шкідливостей у батька: 30,43% в дітей І групи, тоді як у 16,07% дітей ІІ групи вплив був менш вираженим у порівнянні з групою контролю – 6,15%, що можна вважати епігенетичним фактором хронізації пієлонефриту у дітей. Щодо впливу професійних шкідливостей матері відмічалась достовірна різниця показника у дітей І групи 44,57%, 28,57% дітей ІІ групи у порівнянні з даними здорових дітей (15,38%).

Враховуючи те, що антитіла молока матері створюють пасивний імунний захист дитині від захворювань, а вигодовування дитини на першому році життя відіграє провідну роль у формуванні імунітету, тобто може виступати епігенетичним фактором формування патології, було проаналізовано тривалість грудного вигодовування в анамнезі у дітей двох груп обстеження (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 - Зв'язок тривалості грудного вигодовування з важкістю перебігу пієлонефриту у обстежених дітей

Тривалість грудного вигодовування, міс.	Групи дітей:					
	I , n = 92		II , n = 56		III-Контроль, n = 65	
	n	%	n	%	N	%
0	18	19,57*,#	3	5,36*	1	1,54
3	32	34,78*,#	4	7,14	5	7,69
6	39	42,39*,#	46	82,14*	38	58,46
12	3	3,26*	3	5,36*	16	24,62
18	0	0,00*	0	0,00*	5	7,69

Продовження табл. 3.13

24	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Примітки: 1. * - вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових контрольної групи; $p < 0,05$; 2. [#] - вірогідна різниця показника між даними дітей двох груп з пієлонефритом; $p_1 < 0,05$						

Не отримували взагалі грудного вигодовування 19,57% дітей I-ої групи та всього 5,36% дітей другої групи. Тривалість грудного вигодовування до 3 місяців відмічалось у 34,78% дітей I групи, тільки у 7,14% дітей II групи та практично у такої ж кількості здорових дітей групи контролю - 7,69%. Тривалість природного вигодовування до 6 місяців виявлена у 42,39% дітей I групи, 82,14% дітей II групи та 58,46% дітей групи контролю.

Грудне вигодовування до 12 місяців отримували лише 3,27% дітей I групи, 5,36% дітей II групи та 24,61% дітей групи контролю, а тривалість вигодовування до 18 місяців відмічалось лише у 7,69% здорових дітей та не відмічалось у дітей основних груп досліджування. Отримані дані вказують на важливість природнього вигодовування щодо маніфестації і хронізації запального процесу нирок в майбутньому і про те, що його відсутність може бути епігенетичним фактором формування патології у дитини.

За допомогою *t*-критерію Стьюдента були обраховані відмінності між даними дітей двох груп по тривалості грудного вигодовування.

При порівнянні тривалості грудного вигодовування у дітей двох груп порівняння виявилось, що у дітей I групи середня тривалість грудного вигодовування становила 5,609 місяців ($p \leq 0,005$), тоді як у дітей II групи середня тривалість становила 7,589 місяців ($p \leq 0,005$), а у дітей групи контролю 0,859 ($p \leq 0,000$), що може виступати епігенетичним фактором.

Була проаналізована частота можливих постнатальних епігенетичних неспецифічних факторів ризику формування патології (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 - Частота постнатальних неспецифічних факторів ризику формування патології у дітей з пієлонефритом двох груп порівняння

Неспецифічні фактори ризику:	Групи дітей:					
	I , <i>n</i> = 92		II, <i>n</i> = 56		III- Контроль, <i>n</i> = 65	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%
Раннє штучне вигодовування	48	52,17* [#]	13	23,21	9	13,85
Часті ГРЗ	56	60,87* [#]	17	30,36*	8	12,31
Атопічний дерматит у минулому	8	8,7*	3	5,36	1	1,54
Жовтяниця новонароджених	39	42,39*	23	41,07*	9	13,85
Примітки: 1. * - вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю; $p < 0,05$; 2. [#] - вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом; $p_1 < 0,01$						

Результати обстежень наведених у таблиці 3.14 показали, що на першому році життя значна кількість дітей I-ої групи знаходилась на ранньому штучному вигодовуванні (52,17% дітей), в той час, як в II-й групі таких дітей було тільки 23,21%, а в контролі – 13,84%, діти I-ої групи частіше хворіли на гострі респіраторні захворювання (у I-й групі – 60,87%, проти 30,36% дітей групи порівняння, в контролі – 12,3%), діти обох груп мали схильність до atopії (8,7% дітей I-ої групи проти 5,35% дітей групи порівняння, в контролі - 1,53%). Неонатальна жовтяниця виявлялась у 42,39% дітей I групи, 41,07% дітей II групи та тільки в 13,85% дітей групи контролю. Таким чином, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ в анамнезі, atopічний діатез в анамнезі можна вважати вагомими постнатальними епігенетичними факторами, які в числі інших, сформували схильність дітей I-ої групи до хронізації пієлонефриту. Наявність жовтяниці новонароджених можна вважати постнатальним епігенетичним фактором маніфестації пієлонефриту у дитини в майбутньому.

З літературних джерел відомо, що часті захворювання дітей можуть виступати епігенетичними факторами, які провокують виникнення вторинних

поліморфних порушень з боку внутрішніх органів і систем, що проявляється розвитком різноманітних хронічних захворювань, які й визначають якість життя й прогноз хвороби [8, 35, 36]. Частота захворювань, зафіксованих у ф. 112/о в обстежених дітей (тобто супутньої патології за даними анамнезу) поданий в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15 - Порівняльний аналіз виявлених захворювань у дітей з пієлонефритом двох груп порівняння

Виявлені захворювання:	Частота виявленої патології (%) в групах дітей:					
	I, <i>n</i> = 92		II, <i>n</i> = 56		III- Контроль, <i>n</i> = 65	
	<i>n</i> = 92	%	<i>n</i> = 56	%	<i>n</i> = 65	%
Дизметаболічна нефропатія	49	53,26*	24	42,86*	-	-
Зоб I ст.	13	14,13*	9	16,07*	2	3,08
Зоб II ст.	4	4,35* [#]	0	0,00	-	-
Гіпоплазія емалі зубів I-II ст.	36	39,13*	22	39,29*	-	-
Карієс зубів	31	33,70*	14	25,00*	-	-
Дискінезія жовчовив. шляхів за гіпокінетичним типом	21	22,83*	13	23,21*	3	4,62
Хронічний холецистит	6	6,52*	1	1,79	-	-
Хронічний гастрит	24	26,09* [#]	6	10,71*	-	-
Хронічний панкреатит	-	-	-	-	-	-
Нічний енурез	69	75,00* [#]	33	58,93*	3	4,62
Хронічний тонзиліт	37	40,22*	19	33,93*	3	4,62
Атопічний дерматит	-	-	-	-	-	-
Патологія ЦНС: вегетосудинна дистонія за гіпотонічним типом	18	19,57*	7	12,50*	1	1,54
Примітки: 1. *- вірогідна різниця показника порівняно із здоровими дітьми групи контролю; $p < 0,05$; 2. [#] - вірогідна різниця показника у дітей з пієлонефритом двох груп порівняння; $p_1 < 0,05$						

У переважної більшості дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту

було виявлено супутню патологію, а саме зоб I та II ступеня у 16,00% та 4,34% дітей I групи відповідно та 14,00% дітей II групи, дискінезію жовчевивідних шляхів за гіпокінетичним типом - у 22,83% дітей I групи та у 23,21% дітей II групи (4,62% у здорових дітей), хронічний гастрит - у 26,09% дітей I групи та 10,71% дітей II групи, хронічний тонзиліт - у 40,22% дітей I групи та 33,93% дітей II групи (у контролі 15,38%), вегетосудинна дистонія за гіпотонічним типом - у 19,57% дітей I групи та 12,50% дітей II групи.

Порівняння між даними дітей двох груп з пієлонефритом за неспецифічними постнатальними епігенетичними факторами ризику, такими, як наявність супутньої патології показав, що серед дітей I групи спостерігався вищий рівень захворюваності на хронічний тонзиліт, гастрит та вегето-судинну дистонію за гіпомоторним типом, що може вказувати на суттєву роль супутньої патології, як епігенетичних чинників, у схильності дітей до хронізації пієлонефриту.

Таким чином, аналіз епігенетичних факторів, які сприяли хронізації пієлонефриту у дітей, показав, що найбільш значущими антенатальними факторами були гестоз першої половини вагітності та анемія матері під час вагітності.

Найбільш значущими постнатальними епігенетичними факторами, що впливали на схильність дітей до хронізації пієлонефриту були контакт батьків з промисловим пилом та хімічними сполуками, вплив ультразвуку та вібрації на матір та наявність хронічних захворювань в батька, низька маса тіла при народженні, часті захворювання, раннє штучне вигодовування, наявність супутніх захворювань, таких як хронічний тонзиліт, гастрит та вегето-судинна дистонія за гіпомоторним типом, що, в кінцевому результаті, призвело до відставання цих дітей у фізичному розвитку.

Таким чином, дослідження генетичних і епігенетичних механізмів виникнення пієлонефриту у дітей та їх схильності до хронізації патологічного процесу дозволяють розробити обґрунтовані способи прогнозування і профілактики маніфестації пієлонефриту та його хронізації у дітей, які зазнають

впливу зазначених епігенетичних факторів.

3.3 Аналіз клінічних та біохімічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей з різним характером перебігу пієлонефриту

Проаналізовано частоту скарг як найбільш характерних для синдрому НДСТ (табл. 3.16).

Таблиця 3.16– Частота характерних для НДСТ скарг у дітей із пієлонефритом двох груп на момент першої госпіталізації в стаціонар

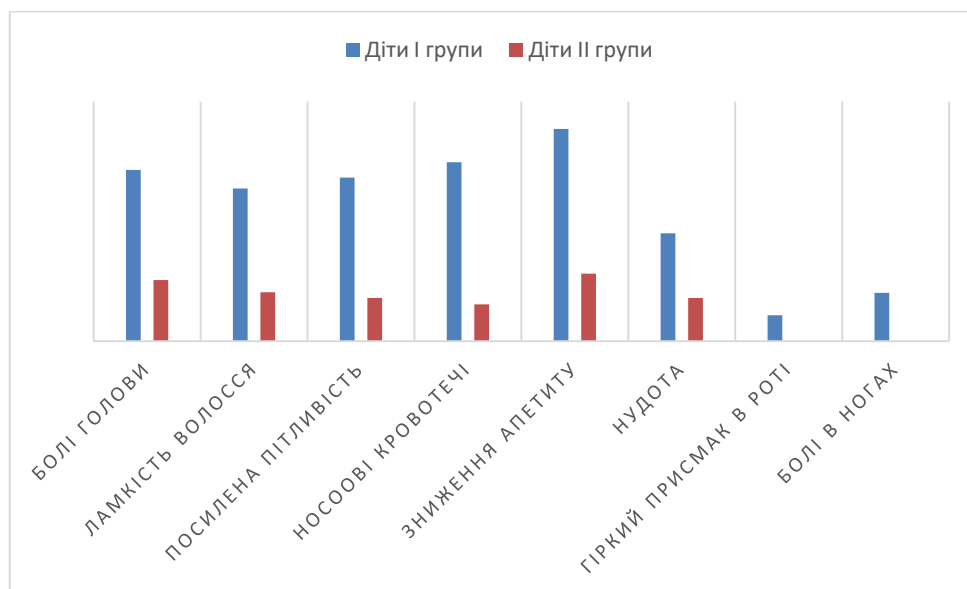
Клінічні прояви:	Групи дітей:			
	I , n = 92		II , n = 56	
	<i>n</i>	<i>Q</i>	<i>N</i>	<i>Q</i>
Часті болі голови	52	56,52	34	60,71
Ламкість волосся	41	44,57*	8	14,29
Підвищена рухомість суглобів	48	52,17*	3	5,36
Посилена пітливість	44	47,83*	7	12,50
Часті носові кровотечі	4	4,35*	-	-
Нудота і відрижка	29	31,52*	7	12,50
Часті болі в нижніх кінцівках	13	14,13*	0	0
Дизуричні прояви	75	81,52	41	73,21
Примітка: * - вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом; $p_1 < 0,05$				

Аналіз даних, поданих в таблиці 3.15, дає можливість зробити висновок, що у дітей I-ої групи характерні для НДСТ скарги достовірно частіше зустрічались такі скарги як: ламкість волосся відмічалась втричі частіше підвищена рухомість суглобів у десять разів частіше, посилена пітливість у чотири рази частіше, нудота та відрижка виявлені у третини дітей, часті болі в нижніх кінцівках та дизуричні прояви.

Отже, такі характерні для синдрому НДСТ скарги, як ламкість волосся, підвищена рухомість суглобів, посилена пітливість, носові кровотечі, часті болі в м'язах нижніх кінцівках та нейрогенний сечовий міхур в анамнезі, були характерні в основному для дітей із схильністю до хронізації запального процесу

нирок, що підтверджувало висунуту гіпотезу про наявність в них синдрому НДСТ.

Відмінності за частотою скарг між даними дітей двох груп з пієлонефритом на момент першого поступлення в стаціонар, проілюстровано на рисунку 3.4.



Рисунк 3.4 – Частота скарг характерних для НДСТ на момент поступлення у стаціонар у дітей двох груп з пієлонефритом

Відомо, що епігенетичні ефекти перш за все обумовлюють зміну фенотипу та фіксуються в результаті зміни ходу морфогенезу, оскільки саме фенотипи безпосередньо піддаються впливу середовища. Тому трансформації умов розвитку зазвичай проявляються в перебудові морфогенетичного статусу особи.

З метою вивчення можливої ролі НДСТ як причини важкого перебігу ПН у дітей і схильності їх до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих рецидивів ПН у дітей було проаналізовано частоту характерних для НДСТ фенотипових проявів в дітей двох груп порівняння, що відображено в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17 - Характер та частота фенотипових проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Групи дітей:					
	I, $n = 92$		II, $n = 56$		III-Контроль, $n = 65$	
	n	%	N	%	N	%
Гіпермобільність суглобів	48	52,17 ^{*,#}	3	5,36	2	3,07
Астенічна тілобудова	54	58,70 ^{*,#}	15	26,79 [*]	8	12,31
Порушення зору	18	19,57 [*]	9	16,07	5	7,69
Арахнодактилія	14	15,22 ^{*,#}	-	-	-	-
Деформація грудної клітки	21	22,83 ^{*,#}	6	10,71 [*]	1	1,54
Плоскостопість	24	26,09 ^{*,#}	-	-	-	-
Сколіотична постава	48	52,17 ^{*,#}	9	16,07 [*]	3	4,62
Схильність до носових кровотеч	4	4,35 ^{*,#}	-	-	-	-
Пупкова кила	9	9,78 [*]	4	7,14 [*]	-	-
Примітки: 1. [*] – достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,05$; 2. [#] – достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,05$.						

У хворих дітей обох груп в порівнянні з даними здорових дітей фенотипові ознаки НДСТ діагностувались достовірно частіше. У дітей I-ї групи діагностувалось достовірно більше фенотипових проявів синдрому НДСТ і відмічались вони частіше у вигляді поєднаних аномалій розвитку: гіпермобільність суглобів спостерігали у 9,73 разу частіше, ніж у дітей II-ї групи, астенічну тілобудову – у 2,19 разу частіше, порушення зору – у 2,64 разу частіше, деформацію грудної клітки – у 2,56 разу; сколіотична постава відмічалася у понад половини дітей I-ї групи (52,17%) та тільки у 10,7% дітей II-ї групи; у 9,78% дітей

I-ї групи відмічалась наявність пупкової кири, тоді як у II-й групі частота цієї аномалії розвитку становила лише 3,33%. Такі фенотипові ознаки НДСТ, як арахнодактилія (15,20%), плоскостопість (26,09%) та схильність до носових кровотеч (4,35%), відмічалися лише у дітей I-ї групи.

Аналіз фенотипових ознак НДСТ, що були діагностовано у дітей з пієлонефритом при огляді показав, що серед дітей I-ої групи з пієлонефритом із схильністю до хронізації процесу спостерігалась достовірно більша частота таких ознак, як: гіпермобільність суглобів, астенична тілобудова, порушення зору, арахнодактилія, сколіотична постава, плоскостопість, наявність пупкової кири та схильності до частих носових кровотеч, тобто наявність таких фенотипових проявів у дитини з пієлонефритом дозволяє спрогнозувати ймовірність хронізації патологічного процесу у майбутньому.

Відомо, що в ході ембріогенезу шкіра і її похідні, опорно-руховий апарат, серцево-судинна система та сечовидільні органи мають спільне походження. Відхилення в процесі ембріогенезу проявляються у вигляді поєднаних аномалій цих органів і систем. Нами проаналізована частота аномалій розвитку внутрішніх органів за даними УЗД та частота ПВР ОСС у дітей обох груп з пієлонефритом, що відображено в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18 - Дані ультразвукового обстеження дітей з пієлонефритом на момент першої госпіталізації в стаціонар

Дані УЗД:	Групи дітей:			
	I , $n = 92$		II , $n = 56$	
	N	Q	n	Q
УЗД-ознаки дисметаболічної нефропатії	48	0,52*	18	0,32
УЗД-ознаки пієлоектазії	49	0,53*	4	0,07
УЗД-ознаки подвоєння нирок	18	0,20*	2	0,04
УЗД-ознаки запального процесу нирок	92	1,00	56	1,00

У дітей I групи частіше візуалізувались ознаки дисметаболічної нефропатії за даними УЗД – у 1,53 разу, ультразвукові ознаки пієлоектазії відмічались у 7,57 разів частіше, ультразвукові ознаки подвоєння нирок у 5 разів, ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались у всіх дітей обох груп.

Порівняльний аналіз даних ультразвукового дослідження нирок показав, що у дітей I групи по відношенню до даних дітей II групи, спостерігалась достовірно більша частота анатомічних змін при проведенні УЗД.

Результати рентгенологічного дослідження дітей із пієлонефритом на предмет пошуку природжених вад розвитку органів сечовидільної системи були представлені раніше у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19 – Результати рентгенологічного дослідження дітей із пієлонефритом

Клінічні прояви:	Групи дітей:			
	I , $n = 92$		II , $n = 56$	
	N	q	n	Q
Однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст.	36	0,39*	2	0,04
Двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст.	27	0,29*	0	0,00
Нейрогенна дисфункцію сечового міхура за гіперкінетичним типом	21	0,23*	6	0,11
Одно- або двобічне неповне подвоєння нирок	11	0,12*	2	0,04
Одно- або двобічне повне подвоєння нирок	8	0,09*	0	0,00
Однобічний гідронефроз I-II ст.	6	0,07*	0	0,00
Мультикістоз нирки	4	0,04*	0	0,00
Примітка: * – вірогідна різниця показника між даними дітей двох груп з пієлонефритом, $p_1 < 0,05$;				

Під час рентгенологічного дослідження виявлено, що у дітей I групи достовірно частіше відмічались однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ступеня, нейрогенна дисфункція сечового міхура за гіперкінетичним типом, одно- або двобічне неповне подвоєння нирок, двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст., одно- або двобічне повне подвоєння нирок, однобічний гідронефроз I-II ступеня, мультикістоз нирки, чого не було виявлено у дітей II групи обстеження. Проаналізувавши дані рентгенологічного обстеження можна зробити висновок, що встановлена значна частота природжених вад розвитку сечовидільної системи у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту в майбутньому, є вісцеральними проявами синдрому НДСТ й, в кінцевому, лежать в основі схильності дітей I-ої групи до хронізації запального процесу.

Отже, проаналізувавши частоту фенотипових та вісцеральних 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 як фенотипові, так і вісцеральні ознаки дисплазії сполучної тканини, що може свідчити про наявність в цих дітей порушення фібрилогенезу. Клінічно це проявлялось формуванням в дітей I-ої групи синдрому НДСТ внаслідок впливу на їх організм численних епігенетичних неспецифічних факторів формування патології як анте- так і постнатально.

Отримані дані вимагали свого підтвердження за допомогою загальновідомих біохімічних маркерів НДСТ [1, 2].

Оксипролін – одна з основних амінокислот колагену і є маркером, що відображає його катаболізм. Найчастіше дезорганізація колагену зумовлена порушенням міжмолекулярних зв'язків. Багатьма авторами встановлено значне підвищення рівня оксипроліну в сироватці крові і в сечі у дітей з проявами диспластикозалежної патології внутрішніх органів [128, 130, 156].

Співвідношення вмісту фракцій вільного оксипроліну (ОП) та пептидно-білковозв'язаного оксипроліну в крові відображає інтенсивність деструктивних і синтетичних процесів у позаклітинному матриксі при НДСТ [127, 134].

Отже, з метою виявлення наявності в дітей I-ої групи спостереження

синдрому НДСТ було проведено визначення оксипроліну в крові та сечі у дітей обох груп дослідження - основного біохімічного маркера наявності НДСТ [1].

Аналіз показників розпаду колагену у дітей із пієлонефритом двох груп обстеження у порівнянні з даними здорових дітей наведений у таблиці 3.20.

Таблиця 3.20 - Показники розпаду колагену в крові дітей двох груп із пієлонефритом, ($M \pm m$)

Показники:	Групи дітей:					
	I, $n = 92$		II, $n = 56$		III-Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	q	$M \pm m$	q	$M \pm m$	Q
Вільний оксипролін, мкмоль/л	$57,16 \pm 0,03$ *	1,0*	$17,65 \pm 0,01$ *#	0,12 *#	$12,67 \pm 0,03$ *	0,02
Зв'язаний оксипролін, мкмоль/л	$38,12 \pm 0,03$ *	0,98 *	$17,22 \pm 0,02$ *#	0,16 *#	$8,34 \pm 0,03$ *	0,03
Примітки: 1. * – достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,05$; 2. # – достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,01$.						

У практично всіх обстежених дітей I групи з пієлонефритом були достовірно підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові: $57,16 \pm 0,03$ * мкмоль/л та $38,12 \pm 0,03$ * мкмоль/л у 100,0 та 98,0% дітей I групи, в той час як у дітей II-ої групи ці показники, хоча і відрізнялись від даних здорових дітей, проте були значно нижче, ніж в дітей I-ої групи - $17,65 \pm 0,01$ * мкмоль/л та $17,22 \pm 0,02$ * мкмоль/л у 12,00% та 16,00% дітей відповідно. У здорових дітей рівень вільної фракції становив $12,67 \pm 0,03$ * мкмоль/л та $8,34 \pm 0,03$ * мкмоль/л і був недостовірно підвищення у 2,00 та 3,00 % дітей відповідно. Отримані результати підтверджують наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту.

Результати екскреції оксипроліну з добовою сечею в дітей з пієлонефритом подані в таблиці 3.21.

Таблиця 3.21 - Вміст оксипроліну в сечі дітей двох груп із пієлонефритом, ($M \pm m$)

Показник:	Групи дітей:					
	I-Хр ПН, $n = 92$		II-ГПН, $n = 56$		III-Здорові-Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	q	$M \pm m$	Q	$M \pm m$	Q
Оксипролін в сечі, ммоль/л	$0,64 \pm 0,02^{* \#}$	$0,98^{* \#}$	$0,13 \pm 0,01^*$	0,18	$0,08 \pm 0,02$	0,08
Примітки: 1. $*$ – достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,05$; 2. $\#$ – достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,01$.						

Достовірно підвищена екскреція оксипроліну з сечею відмічалась у 98,0% дітей I групи ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л), в той час, як у дітей другої групи не відмічалось достовірної різниці цього параметру в порівнянні з даними здорових дітей ($0,13 \pm 0,01$ ммоль/л, $q=0,18$). Отримані дані дозволили підтвердити наявність синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом із схильністю до його хронізації, а також могло пояснити важкий перебіг запального захворювання нирок.

Отже, проведене дослідження показників розпаду колагену у дітей із пієлонефритом, підтвердило гіпотезу про наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю до хронізації запального процесу нирок, оскільки практично у всіх дітей цієї групи вміст вільної і зв'язаної фракцій оксипроліну в крові був достовірно підвищений, а в сечі відмічалась значна екскреція оксипроліну. В той же час у дітей з відсутністю рецидивів пієлонефриту в катамнезі такої закономірності не відмічалось.

Результати рентгенологічного обстеження дітей встановили наявність значної частоти природжених вад розвитку сечовидільної системи у дітей I-ої

групи – 96,7% обстежених, в той час, як серед дітей II групи ПВР ОСС зустрічались в 5,4 рази рідше - в 17,8% хворих.

Для встановлення факторів, що могли індукувати хронізацію пієлонефриту в дітей I-ої групи, та причин частого формування ПВР ОСС у дітей I-ої групи було поставлено мету визначити епігенетичні фактори маніфестації пієлонефриту у дітей двох груп порівняння.

Таким чином, на підставі проведених досліджень, можна стверджувати, що у схильності дітей до хронізації пієлонефриту провідну роль відіграє наявність в них синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, який є з одного боку наслідком впливу епігенетичних чинників на організм дитини, а з другого - клінічним проявом порушення процесу фібрилогенезу.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Роль середовищних факторів у виникненні та перебігу нефрологічної патології у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, Н.Р. Кеч, О.З. Гнатейко // Международный журнал педиатрии, акушерства та гинекологии. 2017. Том 11. №2. С. 19-27.

2. Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології / С.Л. Няньковський, О.О. Добрик, М.Ю. Іськів // Современная педиатрия. 2016. №1 (73). С.131-136.

3. Добрик О.О., Няньковський С.Л., Іськів М.Ю. Спосіб діагностики дисплазії сполучної тканини. Заявка № u201407921 від 14.07.2014 р. Патент України на корисну модель № 95526 від 25.12.2014 р. Опубл. бюл. № 24.

4. Порушення фібрилогенезу та його вісцеральні маркери у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту. // Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс / «Медицина: сьогодні і завтра». 2017. № 3(76). С. 53-73.

5. Lukianenko Natalia, Iskiv Mariana Clinical-laboratory markers of fibrilogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children // In “EUREKA: Health Sciences”(2018. Vol. 2 (14), pp. 30-38).7-634, Narva mnt, Tallin, Eesti Harju maakond, 10117 Publisher OU “Scientific Route” European Union.

6. Вісцеральні маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту / Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс // Сучасна педіатрія. 2018. №3(91). С.27-32.

7. Спосіб поєднаної діагностики маркерів порушення фібрилогенезу та індивідуальної чутливості організму до чинників екологічного забруднення у дітей. / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, [та ін.] // Інформаційний лист № 75-2018. Київ. С. 7.

РОЗДІЛ 4

БІОХІМІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ, АСОЦІЙОВАНІ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

4.1 Порівняльна оцінка біохімічних маркерів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на пієлонефрит

Поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей є актуальною проблемою, проте достовірних біохімічних маркерів для застосування у практичній охороні здоров'я, крім вмісту оксипроліну в крові та сечі, до тепер не запропоновано. Враховуючи те, що клінічні прояви НДСТ починають проявлятися з віком дитини, є велика потреба у пошуку найбільш ранніх та легких у виконанні доклінічних маркерів НДСТ у дітей будь-якого віку. Все це диктує необхідність розробки специфічних діагностичних маркерів ранньої діагностики НДСТ у дітей [145].

Виходячи з даних літератури, що ендотелін-1 (ЕТ-1) як один з найбільш потужних вазоконстрикторів є маркером і предиктором важкості перебігу багатьох захворювань, пов'язаних з патологією судин [146], а паренхіма нирок – це в першу чергу – юктагломерулярний апарат судин, було вирішено перевірити припущення, що вміст ендотеліну-1 в крові може корелювати із наявністю у дитини НДСТ. Крім того, ЕТ-1 посилює продукцію цитокінів і тим самим може ініціювати процес запалення при пієлонефриті [154,155,156, 216], тобто його вміст може бути предиктором формування нефросклерозу і, відповідно, важкості запалення паренхіми нирок при пієлонефриті.

Отже, був вивчений вміст ендотеліну-1 в крові дітей з пієлонефритом, як асоційованим з НДСТ, так і без її ознак, що відображено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Вміст ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові дітей з пієлонефритом, ($M \pm m$)

Показники:	Групи дітей:					
	I, $n = 92$		II, $n = 56$		III- Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	q	$M \pm m$		$M \pm m$	Q
Ендотелін-1, фмоль/л	$1,815 \pm 0,03^*, \#$	$0,92^{* \#}$	$0,179 \pm 0,02^*$	$0,789^*$	$0,077 \pm 0,01$	$0,03$
Лужна фосфатаза в крові, Од/л	$218,66 \pm 10,02^*, \#$	$0,93\#$	$86,79 \pm 8,01^*$	$0,80$	$48,62 \pm 3,62$	$0,03$
Креатинфосфокіназ а, Од/л	$144,98 \pm 12,01^{* \#}$	$0,92^*$	$113,52 \pm 8,17^*$	$0,82^*$	$93,83 \pm 5,11$	$0,04$
Примітки: 1.* – достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$; 2. # – достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,05$						

Аналіз наведених даних показує, що в середньому рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у дітей з ХрПн+НДСТ був значно, в понад 10 разів, ніж у дітей з ГПН та здорових дітей. Аналіз частоти підвищення ендотеліну-1 вказує, що рівень ендотеліну-1 був підвищений у 92,0% обстежених дітей з ХрПн+НДСТ, в той час як у дітей з гострим пієлонефритом тільки у 78,0% та у 0,03% здорових дітей, тобто практично в кожній дитині, з проявами НДСТ він був суттєво вище за референтні значення, в той час, як в другій групі таких дітей було дві третини від всіх обстежених і підвищення рівня було незначним.

Отже, показник вмісту ЕТ-1 був достовірно більшим в дітей з НДСТ, ніж у дітей з тією ж патологією, проте без ознак НДСТ, що вказує на можливість використання його для діагностики НДСТ у дітей з пієлонефритом в якості додаткового раннього критерію її наявності, і, відповідно, для прогнозування можливості хронізації патологічного процесу в майбутньому.

З літератури відомо, що лужна фосфатаза (ЛФ) – це фермент, що широко представлений у всіх тканинах людського тіла, особливо багато його у кістках, печінці, плаценті, кишківнику і нирках. Існують поодинокі повідомлення про підвищення рівня сироваткової лужної фосфатази при пієлонефриті у дорослих, що може використовуватися як індикатор ураження паренхіми нирок та/або обструкції сечовивідних шляхів [192].

З метою перевірки можливості використання показника активності лужної фосфатази крові в якості додаткового маркера, асоційованого з наявністю синдрому НДСТ у дитини з пієлонефритом, було проведено дослідження її активності у сироватці крові дітей з пієлонефритом основних груп. Результати представлені у таблиці 4.1.

Аналіз наведених даних показує, що в середньому рівень лужної фосфатази в плазмі крові у дітей з ХрПн+НДСТ був значно, в 2,5 рази, підвищеним у порівнянні з даними дітей з ГПН та в 4,5 рази вищий за дані у здорових дітей. Аналіз за частотою вказує, що рівень лужної фосфатази був підвищений у 94,0% обстежених дітей з ХрПн+НДСТ, у 80,0% - у дітей з гострим ПН без ознак НДСТ та у 3,0% здорових дітей, тобто практично в кожній дитині, що з проявами НДСТ він був вище референтних значень в 4,5 рази, в той час, як в групі дітей з тією ж патологією, але без НДСТ, активність лужної фосфатази хоча і була підвищена у 80,0% обстежених, проте тільки в 1,8 рази у порівнянні з референтними значеннями. 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 неї синдрому НДСТ і про її схильність до хронізації патологічного процесу.

Відомо, що креатинфосфокіназа – це внутрішньоклітинний фермент, широко представлений в тканинах людини. Каталізує оборотне перенесення фосфорильного залишку з АТФ на креатин і з креатинфосфату на АДФ. Креатинкіназа забезпечує потребу у великій кількості енергії в короткі інтервали часу, наприклад, забезпечуючи енергією м'язові скорочення [103]. При пошкодженні клітин відбувається вивільнення КК і надходження її в кров. Його

фізіологічна роль полягає в створенні аденозинтрифосфату (АТФ) для м'язової та транспортних систем [156, 181, 185, 186], тобто в енергетичному забезпеченні тканин, в тому числі і тканини нирок [160]. Природньо було припустити, що активність цього ферменту може мінятись на фоні НДСТ у дитини з пієлонефритом. Проте, у літературі не було знайдено повідомлень, присвячених визначенню активності креатинфосфокінази у дітей з пієлонефритом, при наявності в них синдрому НДСТ та без нього. Результати такого дослідження представлені у табл. 4.1.

Аналіз наведених у таблиці даних показує, що в середньому рівень креатинфосфокінази в плазмі крові у дітей з ХрПн+НДСТ був, в 1,3 рази підвищеним, у порівнянні з даними дітей з ГПН та в 1,5 рази вищим, ніж в здорових дітей (табл. 4.3). Аналіз частоти підвищеного рівня креатинкінази вказує, що рівень креатинфосфокінази був підвищений у 92,0% обстежених дітей з ХрПн+НДСТ, у 82,0% - у дітей з ГПН та у 4,00% здорових дітей, тобто практично в кожній дитини, що мали прояви НДСТ він був вище референтних значень в півтора рази, в той час, як в другій групі дітей з тою ж самою патологією активність креатинфосфокінази була вищою тільки в 1,2 рази у порівнянні з референтними значеннями і дітей з підвищеною активністю фермента в групі було значно меншим.

Таким чином, дослідження показало, що активність креатинфосфокінази може бути додатковим маркером діагностики синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом та за допомогою визначення цього ферменту можна з достатньою достовірністю спрогнозувати схильність дитини до хронізації запального процесу нирок.

Не викликає сумніву, що важкий перебіг захворювань сечовидільної системи, який нерідко супроводжується хронізацією та інвалідизацією патологічного процесу, обумовлює невідкладну потребу в пошуку діагностичних маркерів схильності дітей до їх хронізації. З літератури відомо, що про катаболізм міжклітинної речовини сполучної тканини судять за величиною екскреції глікозаміногліканів з сечею [142]. Крім того, показники

підвищення екскреції креатиніну та глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі є маркерами склерозування тканини нирок, і дає можливість ранньої діагностики формування тотальної хронічної ниркової недостатності у дітей [217]. Тому було вирішено провести порівняння екскреції креатиніну та ГАГ з добовою сечею у дітей з пієлонефритом, з наявністю НДСТ та без них, а також перевірити гіпотезу, чи можна за результатами екскреції креатиніну та ГАГ з добовою сечею, спрогнозувати схильність дитини до хронізації патологічного процесу.

Результати екскреції креатиніну та ГАГів з добовою сечею у дітей з пієлонефритом і НДСТ та без неї, представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 - Екскреція креатиніну та глікозаміногліканів з добовою сечею у дітей з пієлонефритом, асоційованим з НДСТ, ($M \pm m$)

Показники:	Групи дітей:					
	I, $n = 92$		II, $n = 56$		III - Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	Q	$M \pm m$	Q	$M \pm m$	Q
Креатинін, г/л	0,25±0,08*	0,98*	0,80±0,05*	0,48*	1,25±0,75	0,03
ГАГи, Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, діти 6-8р.	221,67±10,54*	0,67* [#]	194,11±20,55	0,43*	114±68,5	0,00
ГАГи, Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, діти 9-12 р.	260,9±20,08*	0,82* [#]	198,3±24,29	0,50*	101±54,5	0,00
ГАГи, Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, діти 13-17р.	229,25±18,40*	1,00* [#]	201,23±27,93*	0,52*	82±36,75	0,02
Примітки: 1. * – достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$; 2. [#] – достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,05$						

Аналіз наведених даних показує, що в середньому рівень креатиніну в сечі у дітей з ХрПн+НДСТ був суттєво зниженим у 98,0 % обстежених, тобто практично у всіх дітей цієї групи (табл. 4.2). В той же час екскреція креатиніну

мала тільки тенденцію до зниження у 48,0% дітей з ГПн. 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.

Аналіз отриманих даних щодо екскреції ГАГ показує, що у дітей із пієлонефритом та НДСТ вона була достовірно підвищена у більшості дітей (67,0%-82,0%-100,0%) всіх вікових груп, що може свідчити про початок процесу склерозування ниркової тканини у дітей з клінічними ознаками порушення фібрилогенезу (табл.4.2). В підгрупі дітей віком 6-8 років з пієлонефритом і НДСТ, екскреція ГАГ була підвищена у 67,0% обстежених (табл. 4.2), в той час, як у більш старших дітей - 9-12 років та 13-17 років - вона була підвищена в 81,0% та 100,0% дітей відповідно. В той же час екскреція ГАГів з добовою сечею в дітей з ГПн без клініко-лабораторних ознак НДСТ не відрізнялась від даних здорових дітей у вікових межах 6 – 12 років і тільки в старших дітей 13-17 років вона була достовірно підвищена - у 52% обстежених.

Отже, проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що показники ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинкінази в крові, екскреції глікозоаміногліканів і креатиніну з сечею можна використовувати в якості додаткових критерії діагностики наявності НДСТ у дітей з пієлонефритом, та схильності цих дітей до хронізації запального процесу нирок внаслідок процесу нефросклерозу, оскільки зростання рівнів ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та глікозоаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюються із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та їх схильністю до хронізації патологічного процесу. Проведене дослідження довело, що показники вмісту ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та екскреції глікозоаміногліканів і креатиніну з сечею можна використовувати в якості додаткових маркерів синдрому НДСТ у дитини з пієлонефритом та ранньої діагностики процесу нефросклерозу і, відповідно, схильності дитини до хронізації запального процесу нирок.

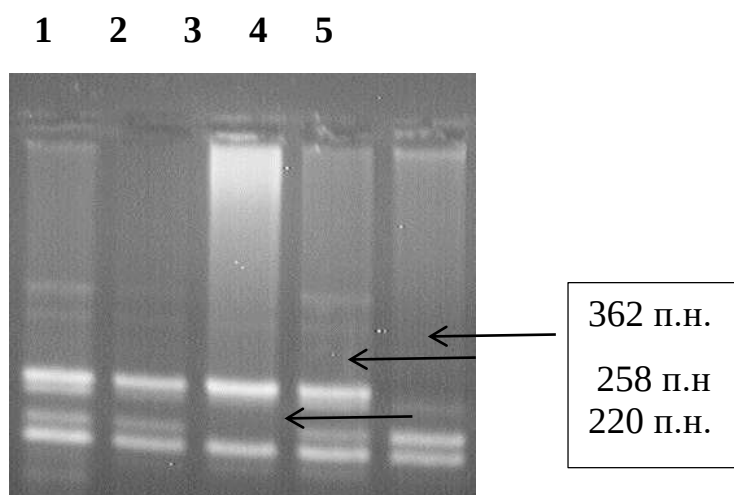
4.2 Молекулярно-генетичне дослідження локусів 1269G>A поліморфного локусу rs605143 гена колагена IV типу *COL4A1*, локусів 86T>C поліморфного локусу rs565470 гена колагена IV типу *COL4A2* та локусів C3435T гена резистентності до терапії *MDR1*

Відомо, що у виникненні пієлонефриту бере участь багато етіологічних чинників, що дозволяє розглядати його як мультифакторне захворювання, яке є результатом поєднаного впливу спадкових і середовищних факторів [219]. Який із них має більший вплив на виникнення і перебіг пієлонефриту залишається до кінця не з'ясованим. Зокрема, ще не до кінця вивчений вплив спадкової схильності на патогенетичні механізми реалізації хвороби [220]. При цьому, з точки зору генетики, необхідно вивчати не патологію як таку, а взаємодію факторів зовнішнього середовища зі спадковими чинниками, які проявляються варіабельним рядом ознак, що в одному випадку сприяють розвитку тієї чи іншої патології, а в іншому можуть бути причиною підвищеної адаптогенності [24].

З метою встановлення ролі генетичної компоненти у розвитку пієлонефриту, асоційованого з НДСТ, виконано низку молекулярно-генетичних досліджень у дітей з хронічним пієлонефритом та клінічними проявами НДСТ, групи контролю (діти, що з народження проживають у тій же Львівській області, без природжених вад розвитку та іншої патології) та групи порівняння (діти з пієлонефритом без клінічних ознак НДСТ, в яких впродовж 2-х років не відмічалось рецидивів запального процесу).

На першому етапі роботи проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 1269G>A (rs605143) гена *COL4A1*.

Ампліфікацію послідовності проводили в автоматичному режимі, ПЛР продукт обробляли ендонуклеазою рестрикції *AluI*. Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму 1269G>A (*AluI*) наведено на рисунку 4.1.



1, 2, 3 – генотип 1269 AG; 3 - генотип 1269 GG, 5 - генотип 1269 AA.

Рисунок 4.1 - Електрофореграма рестрикційних фрагментів продукту ампліфікації послідовності поліморфізму 1269G>A гена *COL4A1* (2% агарозний гель):

Генотипування поліморфного локусу 1269G>A (*AluI*) гена *COL4A1* проведено серед 59 дітей з гострим (31 особа) та хронічним (28 осіб) пієлонефритом та 42 осіб контрольної групи.

Результати наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* у дітей з гострим та загостренням хронічного пієлонефритута контрольній груп

Генотипи/алелі 1269G>A (<i>AluI</i>) гена <i>COL4A1</i>	Частота, %		χ^2	<i>P</i>	OR	
	I+II - Пн, <i>n</i> = 59	III- Контрольна група, <i>n</i> = 42			знач.	95% CI
GG	49,2	28,6	4,309	< 0,05	2,42	1,04 – 5,61
GA	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

Як свідчать результати, наведені у таблиці 4.5, відмінності у розподілі частот функціональних алелів А та G локусу 1269G>А гена *COL4A1* та різних генотипів у дітей з пієлонефритом у порівнянні з даними дітей контрольної групи досягнули вірогідних значень ($p < 0,05$, $p < 0,005$).

Розподіл генотипів обох груп відповідає рівновазі Харді-Вайнберга.

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

Проведено порівняння особливостей розподілу генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>А гена *COL4A1* серед дітей з пієлонефритом з синдромом НДСТ та без неї.

Як свідчать результати статистичної обробки, частота носійства генотипу AA локусу 1269G>А у дітей з хронічним пієлонефритом та НДСТ становить 21,4% при 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* (значення довірчого інтервалу 1,01 – 29,36 було достовірним ($p < 0,05$)).

Частота носійства генотипу AG локусу 1269G>А серед дітей з ХрПн становила 39,3% при 66,7% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до зменшення частоти виявлення ХрПн у 0,32 разів у пацієнтів з генотипом AG, (значення довірчого інтервалу 0,12 – 0,87 було достовірним ($p < 0,025$)). Отже, носійство генотипу AG гену колагена *COL4A1* виявляє протекторні по відношенню до НДСТ властивості та, відповідно, до схильності таких дітей до хронізації пієлонефриту.

Як свідчать результати, наведені у таблиці 4.3. різниця у розподілі генотипів/алелів AG та AA поліморфного локусу 1269G>А гена *COL4A1* у дітей з хронічним пієлонефритом на тлі НДСТ у порівнянні із результатами здорових

дітей є достовірною. 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, який має певні клінічні прояви.

Частоти різних генотипів та алелів локусу 1269G>A гена *COL4A1* у дітей з хронічним ПН+НДСТ в порівнянні з даними дітей із гострим ПН, наведено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 - 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+НДСТ, <i>n</i> = 28			III - Контрольна група, <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. <i>p</i> – значимість відмінностей між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю,									

Частота носійства генотипу GG локусу 1269G>A серед дітей з гострим пієлонефритом становить 53,8% при 28,6% в групі здорових дітей представлено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* у дітей з гострим пієлонефритом без НДСТ та здорових дітей

Генотипи rs605143	II – ГПН, $n = 31$			III-Контрольна група, $n = 42$			χ^2	P	OR(CI)
	n	%	HWE $p = 0,51$	N	%	HWE $p = 0,007$			
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. p – значимість відмінностей між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю									

Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до збільшення частоти виявлення гострого пієлонефриту у 2,92 раз у пацієнтів з генотипом GG, (значення довірчого інтервалу 1,05 – 8,10 було достовірним ($p < 0,05$)). Це може свідчити про те, що виявлення даного генотипу GG у дитини вказує на сприяльний перебіг захворювання без подальшої хронізації процесу.

Частота генотипу AG локусу 1269G>A серед дітей з ГПН становить 42,3% при 66,7% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до зменшення частоти виявлення у 0,37 разів у пацієнтів з генотипом AG, (значення довірчого інтервалу 0,13 – 1,01 було достовірним ($p < 0,05$)), що може свідчити про те, що виявлення даного генотипу AG у дитини вказує на сприятливий перебіг захворювання без подальшої хронізації процесу.

Як свідчать результати наведені у таблиці 4.4, розподіл генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* серед дітей з ГПН у

порівнянні із результатами здорових дітей є достовірні ($p < 0,05$)) та 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 генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1*.

Отже, отримані результати дослідження серед дітей основної групи підтверджують, що у дітей з пієлонефритом - носіїв алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* мало ймовірна хронізація запального процесу і загалом сприятливий прогноз пієлонефриту. Носійство у дитини алелів AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* дає можливість на ранніх етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей.

Наявність носійства дитиною генотипу AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із порушенням фібрилогенезу і формуванням хронічного пієлонефриту, (OR = 5,45; ДІ 1,01 – 29,36). І, наявний зворотній зв'язок: носійство дитиною генотипів GA/GG поліморфного локусу 1269G>A виявляє протективний ефект щодо порушення фібрилогенезу і виникнення рецидивів захворювання.

На наступному етапі роботи проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 86T>C гена *COL4A2* (номер поліморфізму в базі даних NCBI – rs605143). В результаті ПЛР реакції синтезуються 86T>C генотипи: CC-генотип 273 п.н. та 257 п.н., CT -генотип 530 п.н., 273 п.н. та 257 п.н., TT-генотип 530 п.н. відповідно [162]. Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму 86T>C наведено на рисунку 4.2.

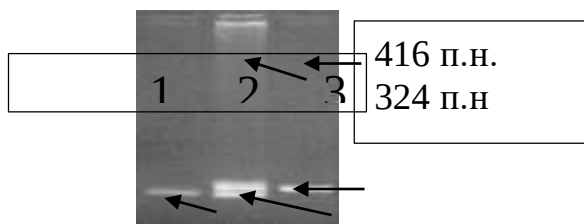


Рисунок 4.2 - Електрофореграма рестрикційного аналізу продуктів ПЛР поліморфізму 86T>C гена *COL4A2* (2% агарозний гель).

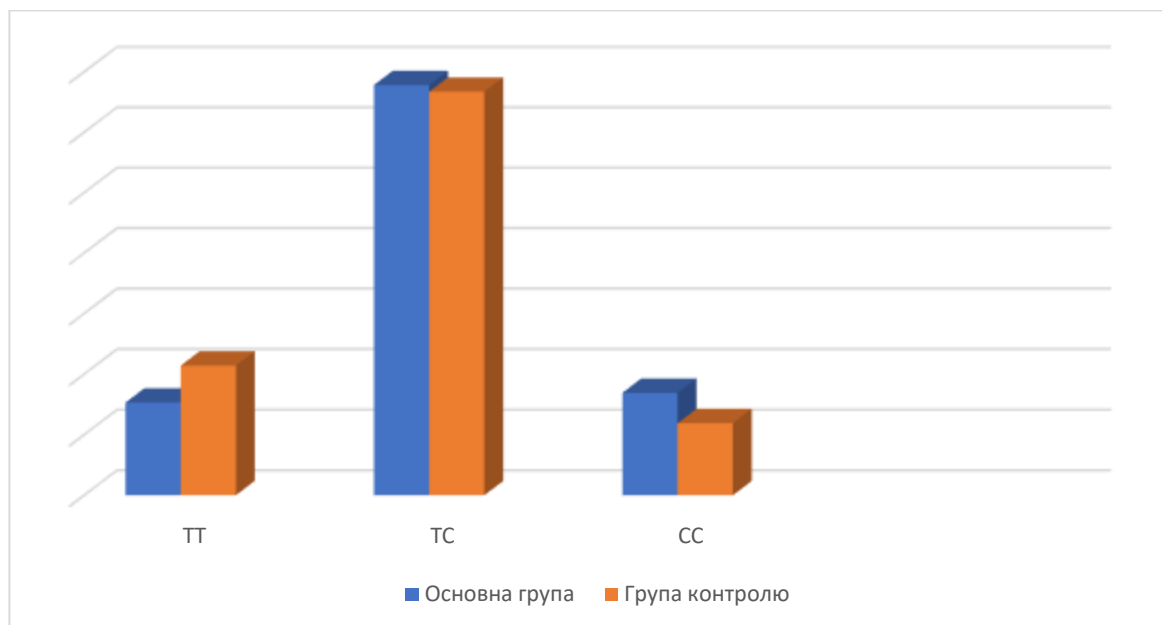


Рисунок 4.3 - Розподіл носійства генотипів поліморфного локусу 86Т>С гена *COL4A2* у дітей з пієлонефритом в порівнянні з даними здорових дітей контрольної групи

З метою виявлення можливих асоціацій між встановленим генотипом 86Т>С гена *COL4A2* та клінічними особливостями перебігу пієлонефриту у дітей були проведені обрахунки поширеності носійства різних варіантів генотипів у пацієнтів з гострим та хронічним пієлонефритом. Дані обчислення були проведені у порівнянні з даними дітей контрольної групи та груп між собою.

Результати дослідження носійства генотипів/алелів 86Т>С гена *COL4A2* у дітей з хронічним пієлонефритом на тлі НДСТ в порівнянні з даними дітей здорових дітей та у дітей з гострим пієлонефритом без ознак НДСТ наведені у табл. 4.6. та табл. 4.7. відповідно. Обчислення показників відношення шансів у дітей даних підгруп в залежності від комбінації генотипів/алелів наведено у табл. 4.6. та табл. 4.7.

Як свідчать отримані дані, відмінності у співвідношенні носійства генотипів/алелів 86Т>С гена *COL4A2* у дітей з хронічним пієлонефритом на тлі НДСТ в порівнянні з даними здорових дітей не досягнули статистично вірогідних значень ($p > 0,05$), як і показники співвідношення шансів (коефіцієнт співвідношення шансів - СШ).

Таблиця 4.7 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 86T>C гена *COL4A2* у дітей з гострим пієлонефритом та здорових дітей

Генотип и rs565470	II-ГПН, <i>n</i> = 31			III-Контрольна група, <i>n</i> = 42			χ^2	P	OR(CI)
	<i>N</i>	%	HWE <i>p</i> = 0,0007	<i>N</i>	%	HWE <i>p</i> = 0,03			
ТТ	1	3,23	0,198	9	21,4	0,300	4,167	< 0,05	0,14(0,02 – 1,19)
СТ	24	77,4 2	0,494	28	66,7	0,495	1,808	>0,05	2,20(0,69 – 7,04)
СС	6	19,4	0,309	5	11,9	0,205	0,123	>0,05	1,29(0,31 – 5,29)
<i>p</i> – значимість відмінностей між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю									

Відмінності у частотах носійства алелів та генотипів локусу 86T>C гена *COL4A2* у пацієнтів з хронічним пієлонефритом не були вірогідними, а відтак не можуть слугувати маркерами важкості клінічного перебігу та хронізації пієлонефриту у дітей.

Частоти носійства різних генотипів та алелів локусу 86T>C гена *COL4A2* у дітей з гострим ПН без клінічних проявів НДСТ, в порівнянні з результатами здорових дітей, наведено у таблиці 4.7.

Частота носійства генотипу ТТ локусу 86T>C серед дітей з гострим пієлонефритом становила 0,37% при 21,4% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до зменшення частоти гострого пієлонефриту у 0,14 разів у пацієнтів з генотипом ТТ, значення довірчого інтервалу 0,02 – 1,19 було достовірним ($p < 0,05$).

Наступним етапом роботи, було молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 3435C>T гена резистентності до терапії *MDR1* серед дітей з пієлонефритом.

Для прогнозування захворюваності ПН та НДСТ в першу чергу досліджуються гени, продукти яких залучені в гомеостаз або впливають на

фізіологію стінки судин.

Глікопротеїн Р - продукт гена *MDR1* - являє собою насос, локалізований на цитоплазматичних мембранах різних клітин, він здійснює викид в позаклітинний простір різних ксенобіотиків, перешкоджає їх всмоктуванню і сприяє швидкому виведенню [226]. Глікопротеїн Р виявляють в пухлинних клітинах і в нормальних тканинах організму людини, в тому числі і в кардіомиоцитах, ендотеліоцитах. Субстратами глікопротеїну Р є лікарські засоби, що широко застосовуються і для лікування ПН. [165]. У ряді робіт вказується на те, що субстратом глікопротеїну Р також є і альдостерон [221]. Активність глікопротеїну Р залежить від безлічі факторів, основним з яких є поліморфізм гена *MDR1*, що кодує глікопротеїн Р. Найбільше клінічне значення має поліморфний маркер С3435Т, який представляє собою заміну послідовності в 3435-положенні цитозинового нуклеотиду на тимідіновий. У світі проведено ряд досліджень, які доводять, що концентрація глікопротеїну Р підвищується в ішемізованих тканинах і у відповідь на оксидативний стрес, в тому числі і в нирках [167, 168, 169]. Носійство різних генотипів поліморфного маркера С3435Т гена *MDR1* зумовлює різноманітність активності і кількості глікопротеїну Р, а, отже, може бути асоційоване з різноманітними формами захворювання та важкості їх перебігу.

Під час молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу 3435С>Т гена *MDR1* (номер поліморфізму в базі даних NCBI –rs1045642). синтезується фрагмент величиною 244 п.н., що відповідає генотипу 3435ТТ (мутантний генотип). Наявність генотипу дикого типу створює сайт розпізнавання для ендонуклеази рестрикції BstMBI і на електрофореграмі візуалізуються три фрагменти величиною 244, 172 і 72 п.н.(генотип 3435СТ). Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму 3435С>Т (BstMBI) наведено на рисунку 4.4.

Частоти носійства різних генотипів та алелів локусу 3435C>T гена *MDR1* у дітей з гострим ПН, в яких клінічно не діагностувались ознаки НДСТ в порівнянні з даними здорових дітей, наведено у табл. 4.9.

Таблиця 4.9 - Частота носійства генотипів/алелів поліморфного локусу 3435C>T гена *MDR1* у дітей з гострим пієлонефритом та здорових

Генотип и <i>MDR</i>	II- ГПН, $n = 31$			III-Контрольна група, $n = 42$			χ^2	P	OR(CI)
	n	%	HWE $p = 0,8$	n	%	HWE $p = 0,56$			
ТТ	7	18,5	0,198	13	31,0	0,287	1,318	>0,05	0,51(0,16 – 1,63)
СТ	15	51,9	0,494	19	45,2	0,497	0,288	>0,05	1,30(0,49 – 3,44)
СС	9	29,6	0,309	10	23,8	0,216	0,289	>0,05	1,35(0,45 – 4,00)
p – значимість відмінностей між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю									

Відмінності у частотах носійства алелів та генотипів локусу 3435C>T гена *MDR1* у дітей з хронічним пієлонефритом не були вірогідними, а відтак не можуть слугувати у якості маркера клінічного перебігу пієлонефриту. Отже, чутливість дитини до терапії за даними молекулярно-генетичного маркера поліморфного локусу 3435C>T гена *MDR1* не асоціюється з наявністю НДСТ у дитини.

Отже, в результаті проведеного дослідження можна зробити висновок, що показники ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинкінази в крові, екскреції глікозоаміногліканів і креатиніну з сечею можна використовувати в якості додаткових критерії діагностики наявності НДСТ у дітей з пієлонефритом, та схильності цих дітей до хронізації запального процесу нирок внаслідок процесу нефросклерозу, оскільки зростання рівнів ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та глікозоаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюються із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та

їх схильністю до хронізації патологічного процесу.

Таким чином, показники вмісту ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та екскреції глікозоаміногліканів і креатиніну з сечею можна використовувати в якості додаткових маркерів синдрому НДСТ у дитини з пієлонефритом та ранньої діагностики процесу нефросклерозу і, відповідно, схильності дитини до хронізації запального процесу нирок.

Молекулярно-генетичне дослідження дозволило зробити висновок, що носійство AG та AA алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється з ризиком виникнення пієлонефриту у дитини. Носійство дитиною алеля AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із порушення фібрилогенезу колагену і може бути його маркером та генетичною основою формування синдрому НДСТ та дає можливість на ранніх етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей.

Обрахування відношення шансів вказує на схильність пацієнта - носія генотипу AA гена *COL4A1* до хронізації пієлонефриту, збільшуючи шанс його хронізації у пацієнта в 5,45 разів. Проте, носійство генотипу AG гену колагена *COL4A1* виявляє протекторні по відношенню до формування НДСТ властивості та, відповідно, до схильності таких дітей до хронізації пієлонефриту.

В той же час, носійство генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена колагена *COL4A1* у дитини вказує на сприяливий перебіг захворювання без подальшої хронізації процесу. Носійство генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена колагена *COL4A1* асоціюються із сприятливим перебігом пієлонефриту, тобто можуть служити прогностичними маркерами як відсутності порушення фібрилогенезу у дитини, так і дають можливість сподіватись на сприятливий перебіг пієлонефриту у дитини-носія генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1*.

Отже, отримані результати дослідження серед дітей основної групи достовірно підтверджують, що у дітей з пієлонефритом - носіїв алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* пієлонефрит має мати позитивний

прогноз у катамнезі. Носійство дитиною алелів AG та AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* дає можливість на ранніх етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей. Наявність носійства дитиною генотипу AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із порушенням фібрилогенезу і формуванням хронічного пієлонефриту, (OR = 5,45; ДІ 1,01 – 29,36). Крім того, наявний зворотній зв'язок: носійство дитиною генотипів GA/GG поліморфного локусу 1269G>A виявляє протективний ефект щодо порушення фібрилогенезу і виникнення рецидивів захворювання.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту / Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. 2018. Том 2. №7. С. 39-46.
2. Дисплазія сполучної тканини як провокуючий фактор виникнення пієлонефриту у дітей / Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. 2018. Том 7. №3. С. 158-166.
3. “Clinical and laboratory markers violation fibrylohenesis in inflammatory kidney diseases in children from ecologically unfavorable regions”// Journal of the International Pediatric Nephrology Association “Pediatric Nephrology”/ M. Iskiv, N. Lukyanenko, N. Kech, O. Hnateyko / 50th Anniversary Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, 6-9 September 2017, SEC Glasgow, United Kingdom. P-84.
4. Lukianenko Natalia, Iskiv Mariana Clinical-laboratory markers of fibrilogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children // In “EUREKA: Health Sciences”(2018. Vol. 2 (14), pp. 30-38). 7-634, Narva mnt, Tallin, Eesti Harju maakond, 10117 Publisher OU “Scientific Route” European Union.
5. Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту / Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс, Г.В. Макух // Нирки. 2018. Том 7. №2. С. 100-106.
6. Значення порушень фібрилогенезу у прогнозуванні важкості перебігу

пієлонефриту у дітей / Іськів М.Ю., Лук'яненко Н.С. // «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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Поширеність захворювань органів сечовидільної системи (ОСС) серед дітей в Україні продовжує зростати, незважаючи на успіхи, яких було досягнуто в їх діагностиці та лікуванні. Зростає також частота їх нетипового прогресивного малосимптомного перебігу, збільшується частота природжених вад ОСС, в 2-2,5 рази зросла частота латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання. В клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит, оскільки його лікування буває успішним не у всіх хворих, а у 86,0% дітей епізоди загострення спостерігаються вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу. В структурі дитячої захворюваності пієлонефрит посідає друге місце після гострих респіраторних захворювань. Часто він діагностується лікарями лише в хронічній стадії, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності і провокує мікробно-запальні процеси у нирках. За епідеміологічними дослідженнями, поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, становить 19,0 на 1000 дитячого населення. [90, 222].

Преморбідним фоном різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів стають природжені дефекти колагеноутворення, що спричиняють важкий перебіг захворювання та резистентність до терапії. З літературних джерел відомо, що яскравим клінічним проявом аномалій колагену є доволі розповсюджений у популяції (35,0-70,0%) синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [38, 39]. Слід зазначити, що за даними літератури дисплазія сполучної тканини (ДСТ) серед дітей з нефрологічною патологією зустрічається у 72,0% пацієнтів. Відомо, що у хворих із проявами синдрому дисплазії сполучної тканини (СДСТ) спостерігається прогресивний перебіг будь-якого захворювання та резистентність до стандартної терапії [73].

Всі епігенетичні фактори в сукупності зумовлюють порушення обмінних процесів на різних рівнях, зміни трансмембранного потенціалу, процесів окислення в організмі. Такий метаболічний дисбаланс зумовлює зміни клітинної

біоенергетики, що лежить в основі розвитку патології дитячого віку загалом, та нефрологічної патології зокрема; створює передумови для виникнення великої кількості аномалій і захворювань, поліорганності уражень і поліморбідності пацієнтів і призводять до формування у дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [48, 49]. В його основі, за Т. І. Кадуриною, лежить порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявитися в різні періоди життя [1, 30].

Найбільш визнаною клініцистами є класифікація, згідно якої розлади структури і функції сполучної тканини – дисплазії - поділяють на диференційовані (ДДСТ) та недиференційовані (НДСТ) форми [6, 8, 30]. НДСТ характеризується мультифакторним генезом та поліморфізмом клінічної картини [43, 42].

Сьогодні провідними науковцями синдром НДСТ розглядається як своєрідний стан, який створює особливий преморбідний фон, схильність до виникнення диспластикозалежної патології та асоційованих з нею захворювань, визначає своєрідність їх перебігу і прогноз [30, 41, 63, 64]. Синдром НДСТ, окрім залучення до диспластичного процесу різних органів і систем, характеризується прогресивністю перебігу, що полягає у швидкості формування системних уражень, які нарастають з віком дитини [47, 65].

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 [7]. Окрім різноманітних захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [8, 9]. Негативний вплив преморбідних чинників є своєрідним патогенетично обумовленим підґрунтям щодо стану здоров'я дітей з синдромом недиференційованої ДСТ і підвищує їх схильність до розвитку

генералізованої диспластикозалежної патології [47]. Крім того, НДСТ призводить до розладів гомеостазу на тканинному, органному рівнях у вигляді різноманітних морфо-функціональних порушень вісцеральних органів з прогресивним перебігом [44, 45].

За узагальненим визначенням, ДСТ, як клінічна категорія, об'єднує генетично неоднорідну групу захворювань, обумовлених мутаціями в генах різних типів колагенів (Кол) та інших компонентів позаклітинного матриксу, а також регуляторів морфогенезу СТ (транскрипційних, трансформуючих, фібробластних факторів росту) [75, 76]. За сучасними уявленнями, роль СТ у морфогенезі органів і тканин визначається головним чином колагеном (Кол). Структуроутворююча функція Кол впливає на диференціювання і організацію тканин протягом усього онтогенезу, але найбільшу значущість має в ембріональному періоді. В постнатальному розвитку морфогенетична роль Кол поступається пріоритетом опорній біомеханічній функції [41, 109-112].

Отже, важливою складовою органних дисфункцій при дисплазії сполучної тканини є порушення синтезу та розпаду колагену, про стан яких на практиці зазвичай судять по рівню оксипроліну (ОП) та гідроксипроліну в біологічних рідинах. До зменшення кількості поперечових зв'язків колагену призводять генетичні дефекти синтезу колагену з підвищенням кількості легкокорозчинних фракцій, таких як оксипролін. На сьогодні, оксипролін вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини [46].

Важкий перебіг захворювань сечовидільної системи, що нерідко супроводжується хронізацією та інвалідизацією, обумовлює невідкладну потребу в пошуку фундаментальних патогенетичних механізмів, виникнення хвороби на різних стадіях онтогенезу людини і перегляді, внаслідок цього, концепції профілактики.

Етіопатогенез природженої неповноцінності сполучної тканини у світі до кінця не вивчений, але дані численних досліджень показують, що клінічні прояви ДСТ обумовлені аномалією колагенових структур [77-79].

Представляє інтерес вивчення ролі генетичних та середовищних факторів ризику у формуванні схильних до хронізації пієлонефриту у дітей на основі вивчення системних ознак при допомозі клінічних, інструментальних, генеалогічних, біохімічних та молекулярно-генетичних методів дослідження. Окрім того, нез'ясованими залишаються питання щодо чинників, які зумовлюють різний клінічний перебіг пієлонефриту у дітей з порушенням фібрилогенезу колагену.

Першочергового значення в сучасній медицині набуває вивчення індивідуальних генетичних відмінностей, що призводять до відмінностей у відповіді організму на той чи інший етіопатогенетичний чинник та медикаментозні середники [102, 128].

Аналіз літературних даних дозволило зробити висновок, що роль генетичних та епігенетичних факторів виникнення пієлонефриту у дітей ще недостатньо встановлена. Стратегія пошуку нових методів ранньої діагностики та, відповідно, лікування дітей з порушенням фібрилогенезу повинна будуватись на принципах раннього виявлення зниження функції нирок, адекватній діагностиці та раціональній лікувальній тактиці з урахуванням особливостей перебігу запального процесу нирок у дітей на фоні НДСТ [172, 173].

Є поодинокі повідомлення про функціональний стан паренхіми нирок при вроджених вадах розвитку органів сечовидільної системи, як вісцерального прояву порушеного фібрилогенезу [174, 175].

Нез'ясованим залишається взаємозв'язок між зовнішніми ознаками НДСТ і особливостями морфології і функції нирок у дітей, залишається відкритим питання про взаємозв'язок зовнішніх проявів НДСТ з патологією органів сечовидільної системи [50].

Відомості про можливість прогнозування перебігу з хронізацією пієлонефриту у дітей є малочисельними і суперечливими.

Отже, пошук факторів, які відіграють суттєву роль у реалізації генетичної схильності та важкості перебігу і хронізації пієлонефриту а також методи діагностики ранніх проявів синдрому НДСТ є актуальною і перспективною

проблемою охорони здоров'я дитячого населення в Україні. Проведення таких досліджень дозволить підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів дітям з пієлонефритом та уточнити покази до метаболічної терапії, а також покращити показники здоров'я.

Все вищеперераховане обумовило мету дослідження - підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу пієлонефриту, асоційованого з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, у дітей шляхом визначення показників фібрилогенезу та проведення молекулярно-генетичних досліджень.

З метою вирішення поставленої мети було обстежено 148 дітей у віці від 6 до 16 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом пієлонефрит в І педіатричному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2018 роках. За результатами катamnестичного спостереження за хворими впродовж 2-х років, вони були поділені на 2 групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок: І група – це діти, які поступали в стаціонар з діагнозом гострого пієлонефриту та в подальшому у яких діагностувалось 3 і більше епізодів рецидиву пієлонефриту впродовж 2-х років катamnестичного спостереження, тобто це були діти в яких пієлонефрит з часом набув хронічного перебігу – 92 особи (І - ХрПн) та ІІ група - 56 дітей, у яких при госпіталізації у стаціонар був діагностований гострий пієлонефрит, а впродовж 2-х років катamnестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання (ІІ- ГПН).

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 65 соматично здорових того ж віку (ІІІ-Здорові-Контроль), які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи.

Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [16]. Клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання проводили з акцентом

на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Комплекс клініко-лабораторного дослідження включав рутинні загальноклінічні аналізи та спеціальні клінічні, біохімічні та молекулярно-генетичні дослідження крові і сечі. Фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначали за критеріями виявлення ДСТ за Брайтонівськими [176] та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева [25].

Встановлення наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини проводилось визначенням рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Юрьової Е.О, Длин В.В. [177] в модифікації Добрик О.О., Няньковський С.Л., Іськів М.Ю. [178] та рівнів вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в сироватці крові за методом Шараєва Н.П. [179].

З метою розробки додаткових критеріїв діагностики НДСТ та маркерів, асоційованих із схильністю дітей до хронізації пієлонефриту проводилось визначення рівнів активної фракції ендотеліну-1 в сироватці крові за методом імуноферментного аналізу [180], лужної фосфатази і креатинкінази у сироватці крові за УФ-кінетичним методом [181, 189], визначалась екскреція креатиніну та глікозаміногліканів у добовій сечі пацієнтів за методом Ю.Е. Вельтищева та А.А. Ананенко [195] у модифікації Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко [196].

З метою встановлення генетичних маркерів порушення фібрилогенезу у дітей проводили дослідження молекулярно-генетичних маркерів - поліморфних локусів 1269G>A та 1209G>A гену колагену 4 типу *COL4A1*, поліморфного локусу 86T>C гена колагену 4 типу *COL4A2* та поліморфного локусу 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1*) за методом поліморфізму довжин рестрективних фрагментів (ПДРФ) [198, 199].

Забір крові для дослідження проводився з периферійної вени натще зранку під час першого тижня першої госпіталізації дитини з приводу діагнозу «гострий пієлонефрит». Сечу для дослідження збирали напередодні забору крові.

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 [225]. 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 відношенні до людей, які виступають суб'єктами дослідження. В кожному випадку було отримано інформовану згоду від батьків кожної дитини, засвідчену особистим підписом.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 і Excel (Microsoft Office 2016) згідно сучасних вимог.

Ретроспективний аналіз структури нефрологічної захворюваності у дітей віком 6-17 років, госпіталізованих у І дитяче відділення КЗ ЛОР «Охматдит» протягом 2015-2017 років показав, що кількість хворих за нозологічними формами впродовж років спостереження практично не змінювалась, лише у підрозділі «Інші», куди увійшли дисметаболічні нефропатії, вперше виявлені природжені вади розвитку нирок, цистити, тубуло-інтерстиційний нефрит, спостерігалось зростання кількості госпіталізованих хворих (121 дитина у 2017 році у порівнянні 95 дітей у 2015 році). У структурі нефрологічної патології за період 2015-2017 років переважали діти з мікробно-запальними захворюваннями нирок (60,32% від всіх нефрологічних хворих).

Слід зазначити, що згідно зі статистичними даними МОЗ України, за останні 5 років кількість випадків захворювання на інфекції сечової системи зросла від 40 до 56 на 1000 дитячого населення. Майданник В.Г. вказує, що рецидивування виявляється у 30-50% пацієнтів з інфекцією сечовидільних шляхів має місце. [222].

Аналіз даних медичних карт амбулаторних хворих та медичних карт стаціонарних хворих 148 дітей із ПН, що обстежувалися та знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у КЗ ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» за період січень 2016 – грудень 2017 років 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 переважали хлопчики (56,92%).

У дітей із схильністю в майбутньому до хронізації патологічного процесу відмічались скарги на часті болі в животі у 52,17%, тоді як у дітей II групи - у 46,43% обстежених, зниження апетиту відмічалось у 73,91% дітей I групи та 66,07% дітей II групи, блідість шкіри спостерігалась у 52,17% дітей I групи та 32,14% дітей II групи. Скарги на швидку втомлюваність відмічались у 41,3% дітей I групи і у 39,29% дітей II групи. Скарги на часті болі голови відмічались у 56,52% дітей I групи, тоді як в II групі лише у 25,0% дітей. Дизуричні прояви у дітей I групи відмічались у 81,52% випадках, тоді як в II групі - тільки у 73,21% дітей, нічний енурез спостерігався у 75,00% дітей I групи та 67,86% дітей II групи. Окрім того, скарги на часті носові кровотечі відмічались у 4,34% дітей I групи, чого взагалі не спостерігалось у дітей II групи порівняння.

Обтяжений сімейний анамнез за патологією нирок було відмічено в 71 (33,8%) обстеженого: у 37 (40,2%) дітей I групи, у 19 (33,9%) – II-ої групи. Це вказує на досить високу значущість спадкових факторів у маніфестації пієлонефриту у дітей.

При поступленні загальний стан середньої важкості спостерігався у 96,00% дітей I групи та 84,00% дітей II групи, у важкому стані було госпіталізовано 4,00% дітей I групи та 16,00% дітей II групи. У дітей першої групи спостерігалися більш виразні клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації: блідість шкірних покривів відмічалась у 1,63 разу частіше, ніж у дітей II-ї групи (52,0% проти 32,0% дітей групи порівняння), періорбітальний ціаноз – у 1,9 разу частіше (43,0% проти 23,0% дітей групи порівняння).

Для оцінки маси тіла, як показника фізичного розвитку, визначали індекс маси тіла ($IMT = m \text{ (кг)} : p \text{ (м)}^2$) та індекс Варги ($IV = \text{маса тіла (г)} : \text{зріст (см)}^2 - \text{вік (роки)} : 100 \text{ (} N \geq 1,5 \text{))}$). Відставання у фізичному розвитку відмічалось у 57,61% дітей I групи, в той час, як у дітей II групи знижений індекс Варги був тільки у 19,64%, а знижений індекс маси тіла - у 21,43% обстежених, що було майже в 5 разів менше, ніж серед дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту. Серед здорових дітей зниження фізичного розвитку відмічалось лише у 10,77%

пацієнтів.

Всім дітям, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту, відповідно до протокольних рекомендацій виконувалися рентгенконтрасні методи обстеження, такі, як ретроградна цистографія та екскреторна урографія [210]. Виявлено, що у дітей I групи достовірно частіше діагностувались природжені вади розвитку сечовидільної системи, серед яких - однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ступеня (39,0% проти 4,00%), нейрогенна дисфункція сечового міхура за гіперкінетичним типом (у 20,00% дітей I групи та у 11,00% II групи), одно- або двобічне неповне подвоєння нирок (у 11,00% дітей I групи та у 4,00% дітей II групи). Двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс II-III ст. виявлено у 29,00% дітей I групи, одно- або двобічне повне подвоєння нирок - у 9,00 % дітей I групи, однобічний гідронефроз I-II ступеня - у 7,00% дітей I групи, мультикістоз нирки – у 2,00% дітей I групи, чого не було виявлено у жодної дитини з II групи обстеження (0,00%). Отже, у дітей I групи, які мали схильність в майбутньому до хронізації запального процесу, встановлена значна частота природжених вад розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС), що, ймовірно, зіграло неабияку роль у їх схильності до хронізації запального процесу.

На сьогодні не підлягає сумніву важлива роль епігенетичної спадкової мінливості в ході індивідуального розвитку організму, механізми експресії генів, виникнення захворювань й еволюція патології людини [211]. Одна з епігенетичних гіпотез про те, що на активність багатьох генів здатні впливати зовнішні індукуючі фактори, сьогодні знаходить підтвердження в багатьох дослідженнях [211-213]. Результати подібних досліджень дозволяють припустити, що зовнішні фактори здатні індукувати стабільні зміни епігенетичних станів організму, забезпечуючи механізм, за допомогою якого фактори зовнішнього середовища можуть викликати довготривалі біологічні ефекти [213].

Для встановлення факторів, що могли індукувати хронізацію пієлонефриту в дітей I-ої групи та причин частого формування в них ПВР ОСС в роботі було

поставлено мету встановлення епігенетичних факторів маніфестації пієлонефриту у дітей двох груп порівняння. Для цього було проаналізовано дані анамнезу та захворюваності, отримані з карток амбулаторного хворого (Ф.112/о) та медичних карт історій хворіб 213 дітей (148-и хворих та 65-и здорових), кожний з яких був додатково оглянутий вузькими спеціалістами різного профілю (ЛОР, гастроентеролог, невролог, окуліст). При огляді акцент робився на виявленні фенотипічних та вісцеральних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), як одного з провідних факторів преморбідного стану, здатного, за даними літератури, стати підґрунтям будь-якого, в тому числі ниркового, патологічного процесу у дітей [47].

Щодо розподілу за гендерними та віковими показниками, то серед дітей із схильністю до хронізації запального процесу, більше було дівчаток, старших за 7 років (65,2%), тобто вік і стать, в даній ситуації, виступали індукуючими факторами хронізації пієлонефриту в обстежених дітей. Подібні дані приведені Лавренчук О.В., 2013 [3]. В залежності від варіанту пієлонефриту у дітей – первинний ПН було виявлено у 90,5% дівчаток і у 9,5% хлопчиків, вторинний частіше діагностували у хлопчиків (68,5%) та 31,5% дівчаток відповідно. При розподілі дітей залежно від віку виявлено, що більшість хворих на пієлонефрит були старші 6 років – 49,5% дітей [3].

В групі дітей, які виявляли схильних до хронізації пієлонефриту, відмічалась більша частота низької, менше 2550 г, маса тіла при народженні у 3,0% (для порівняння – у дітей II групи низька маса тіла при народженні не зустрічалась), маса тіла нижче середнього відмічалась у 13,0% дітей I групи та 9,0% дітей II групи. Таким чином, простежувався зв'язок між низькою масою тіла при народженні та розвитком в подальшому більш важкого перебігу пієлонефриту у дітей. Отже, маса тіла при народженні може виступати епігенетичним провокуючим фактором виникнення та хронізації і пієлонефриту у дітей.

Для з'ясування причин, які могли призвести до зниження маси тіла плода, були проаналізовані антенатальні неспецифічні фактори ризику формування

патології. Порівняння частоти епігенетичних антенатальних неспецифічних факторів ризику формування патології в акушерському анамнезі дітей двох груп показало, що матері дітей, I-ої групи достовірно частіше страждали на анемію під час вагітності (практично втричі: 61,96% проти 21,43%, в контролі – 0,08%) та вдвічі частіше мали клінічні прояви гестозу I-ої половини вагітності. Отже, гестоз I-ої половини вагітності та анемія вагітної можуть бути предикторними епігенетичними факторами схильності дітей до хронізації запального процесу нирок в подальшому.

З метою встановлення ролі професійних шкідливостей та захворювань батьків дитини, як епігенетичних факторів формування патології в антенатальному періоді, на схильність дітей до хронізації запального процесу нирок у майбутньому, проведено порівняльний аналіз їх частоти серед батьків дітей основних груп. Аналіз показав, що хронічні захворювання батька та матері було виявлено 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. Обчислення критерія Стюдента щодо захворюваності у батьків дітей обох груп виявило, що на схильність до хронізації пієлонефриту в майбутньому у дітей I групи, більш негативно вплинула висока частота захворювань саме батька (0,250 проти 0,031; $p \leq 0,05$).

Серед професійних шкідливостей для маніфестації ниркової патології у дитини в майбутньому, найбільш значимими виявились контакт батьків з промисловим пилом (23,90% та 19,64%), робота батьків за комп'ютером (30,43% та 28,57%), важка фізична праця (27,17% та 23,21%), вживання алкоголю, куріння батьків (34,78% та 32,14%). Подібні дані наводять Лук'яненко Н.С., Кенс К.А., Петріца Н.А.: аналіз даних про наявність професійних шкідливостей у батьків показав, що в дітей із пієлонефритом батьки вірогідно частіше зазнавали впливу промислового шуму та їх робота частіше була пов'язана з роботою за комп'ютером у порівнянні з даними здорових дітей [223].

Відомо, що вигодовування дитини на першому році життя відіграє провідну роль у формуванні її імунітету, тобто може виступати епігенетичним фактором виникнення патології. З огляду на це, була проаналізована тривалість

грудного вигодовування в анамнезі у дітей двох груп обстеження. Аналіз показав, що грудного вигодовування не отримували взагалі 19,56% дітей I-ої групи та всього 5,36% дітей другої групи. Тривалість грудного вигодовування до 3 місяців відмічалось у 34,78% дітей I групи, тільки у 7,14% дітей II групи та практично у такої ж кількості здорових дітей групи контролю - 7,69%. Тривалість природного вигодовування до 6 місяців виявлена у 42,39% дітей I групи, 82,14% дітей II групи та 58,46% дітей групи контролю. Грудне вигодовування до 12 місяців отримували лише 3,27% дітей I групи, 5,36% дітей II групи та 24,61% дітей групи контролю, а тривалість вигодовування до 18 місяців відмічалось лише у 7,69% здорових дітей та не відмічалось у дітей основних груп обстеження. Отримані дані вказують на важливість природнього вигодовування щодо маніфестації і хронізації запального процесу нирок в майбутньому, а його відсутність може виступати епігенетичним фактором формування патології у дитини.

На наступному етапі роботи була проаналізована частота можливих постнатальних епігенетичних неспецифічних факторів ризику формування патології. Їх аналіз показав, що на першому році життя значна кількість дітей I-ої групи знаходилась на ранньому штучному вигодовування (52,17% дітей), в той час, як в II-й групі таких дітей було тільки 23,21%, а в контролі – 13,84%, діти I-ої групи частіше хворіли на гострі респіраторні захворювання (у I-й групі – 60,87%, проти 30,36% дітей групи порівняння, в контролі – 12,3%), діти обох груп мали схильність до atopії, проте, діти I-ої групи її мали частіше (8,7% дітей I-ої групи проти 5,35% дітей групи порівняння, в контролі – 1,53%). Жовтяниця новонароджених виявлялась у 42,39% дітей I групи, 41,07% дітей II групи та тільки в 13,85% дітей групи контролю. Таким чином, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ та atopічний дерматит в анамнезі, можна вважати вагомими постнатальними епігенетичними факторами, які в числі інших, сформували схильність дітей до хронізації пієлонефриту. Наявність жовтяниці новонароджених можна вважати універсальним постнатальним епігенетичним фактором маніфестації пієлонефриту у дитини в майбутньому. За даними

Лук'яненко Н.С. штучне вигодовування сприяло збільшенню частоти важких форм гіоплазії емалі зубів у дітей з еконефропатіями. Важкі форми гіоплазії емалі зубів частіше зустрічаються серед дітей з низькою масою тіла при народженні, з пізнім (11-12 міс. та пізніше) прорізуванням зубів, частими захворюваннями сечовивідної системи [223].

З літературних джерел відомо, що часті захворювання дітей можуть виступати епігенетичними факторами, які провокують виникнення вторинних поліморфних порушень з боку внутрішніх органів і систем, що проявляється розвитком різноманітних хронічних захворювань, які й визначають якість життя й прогноз пацієнта [8, 35, 36]. Аналіз супутньої патології, зафіксованої у ф. 112/о в обстежених дітей (за даними анамнезу) показав, що у переважної більшості дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту було виявлено супутню патологію, а саме зоб I та II ступеня у 16,00% та 4,34% дітей I групи відповідно, хронічний гастрит - у 26,09% дітей I групи та тільки у 10,71% дітей II групи, хронічний тонзиліт - у 40,22% дітей I групи та 33,93% дітей II групи (у контролі 15,38%), вегетосудинну дистонію за гіпотонічним типом - у 19,57% дітей I групи та лише у 12,50% дітей II групи. Отже, порівняння між даними дітей двох груп з пієлонефритом за наявністю супутньої патології показав, що серед дітей I групи, спостерігався вищий рівень захворюваності на хронічний тонзиліт, гастрит та вегето-судинну дистонію за гіпокінетичним типом, що може вказувати на суттєву роль супутньої патології, як епігенетичних чинників, у схильності дітей до маніфестації та хронізації пієлонефриту.

Таким чином, аналіз епігенетичних факторів, які сприяли хронізації пієлонефриту у дітей, показав, що найбільш значущими антенатальними факторами були гестоз першої половини вагітності та анемія матері під час вагітності. Найбільш значущими постнатальними епігенетичними факторами, що впливали на схильність дітей до хронізації пієлонефриту були контакт батьків з промисловим пилом та хімічними сполуками, вплив ультразвуку та вібрації на матір та наявність хронічних захворювань в батька, низька маса тіла при народженні, часті захворювання, раннє штучне вигодовування, наявність

супутніх захворювань, таких як хронічний тонзиліт, гастрит та вегето-судинна дистонія за гіпокінетичним типом, що, в кінцевому результаті, призвело до відставання цих дітей у фізичному розвитку.

Лавренчук О. В., 2013 [3] виявила, що при первинному пієлонефриті у 67% випадків, ГРВІ були статистично достовірним чинником рецидивування у дітей старше 3 років, нейрогенна дисфункція сечового міхура посіла друге місце за частотою – 93,0% у тій самій віковій групі. При вторинному пієлонефриті в 100,0% випадків ГРВІ були статистично достовірним чинником рецидивування у всіх вікових групах [3].

На сьогодні у деяких дослідженнях знаходить підтвердження одна з епігенетичних гіпотез про те, що на активність багатьох генів здатні впливати зовнішні індукуючі фактори [211]. Результати подібних досліджень дозволяють припустити, що зовнішні фактори здатні індукувати стабільні зміни епігенетичних станів організму, забезпечуючи механізм, за допомогою якого фактори зовнішнього середовища можуть викликати довготривалі біологічні ефекти [212, 213].

Таким чином, дослідження епігенетичних механізмів виникнення пієлонефриту у дітей та їх схильності до хронізації патологічного процесу дозволили отримати дані, які доповнюють і розширюють наявні знання у цій галузі. Ці знання можуть стати підґрунтям для розробки етіологічно і патогенетично обґрунтованих способів прогнозування та профілактики маніфестації пієлонефриту, його хронізації у дітей, які зазнають впливу зазначених епігенетичних факторів.

За літературними даними комбінований вплив численних епігенетичних факторів на організм дитини призводить до адитивного ефекту і в кінцевому результаті - до порушень розвитку органів та тканин під час внутрішньоутробного та постнатального періодах внаслідок генетично зміненого процесу фібрилогенезу позаклітинного матриксу, що призводить до розладів гомеостазу на тканинному та органному рівнях, в тому числі з боку сечовидільної системи [55, 58].

Отримані в роботі дані дозволили зробити висновок, що численні неспецифічні анте- та постнатальних фактори ризику формування патології у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту стали індуктором хронізації запального процесу в майбутньому і зіграли важливу роль у маніфестації пієлонефриту та вплинули на важкість перебігу та частоту рецидивів пієлонефриту в майбутньому.

Літературні джерела вказують, що епігенетичні фактори в сукупності можуть зумовити порушення обмінних процесів на різних рівнях, викликати зміни трансмембранного потенціалу і процесів окислення в організмі. Такий метаболічний дисбаланс призводить до порушень клітинної біоенергетики, що лежить в основі розвитку патології дитячого віку загалом, та нефрологічної патології зокрема, створюючи передумови для виникнення великої кількості аномалій і захворювань, поліорганності уражень і поліморбідності пацієнтів і призводять в першу чергу до формування у дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [47, 49]. В його основі, за Т. І. Кадуриною, лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявитися в різні періоди життя [1, 30].

Значна частота неспецифічних анте- та постнатальних факторів ризику формування патології у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту, дозволила висунути гіпотезу, що поєднання їх впливу могло призвести до аддитивного ефекту з формуванням у цих дітей синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини, який характеризується мультифакторним генезом та поліморфізмом клінічної картини і розглядається в якості своєрідного стану, що створює особливий преморбідний фон, схильність до виникнення диспластикозалежної патології та асоційованих з ним захворювань, і визначає своєрідність їх перебігу і прогнозу [1, 6].

З метою перевірки цієї гіпотези, була проаналізована частота характерних для НДСТ скарг у дітей з пієлонефритом двох груп порівняння, оскільки, як

відомо з літератури, НДСТ об'єднують серію патологічних, проміжних і фонових станів, які визначаються як нозологічно самостійний генетично гетерогенний синдром полігенно-мультифакторної природи, із зовнішніми фенотиповими ознаками диспластичних змін сполучної тканини [1, 11].

Аналіз частоти скарг, характерних для синдрому НДСТ дає можливість зробити висновок, що вони достовірно частіше зустрічались у дітей I-ої групи. Так, скарги на ламкість волосся відмічалась у 44,57% дітей I групи і тільки у 14,29% дітей II групи, підвищена рухомість в суглобах у 52,0% дітей I групи та всього у 5,40% дітей II групи, посилена пітливість у 47,57% дітей I групи та лише у 12,50% дітей II групи, часті носові кровотечі відмічались у 4,34% дітей I групи і взагалі не турбували дітей другої групи, нудота та відрижка виявлені у 31,52% дітей I групи та всього у 12,50% дітей II групи, часті болі в м'язах ніг - у 14,13% дітей I групи та в жодної дитини другої групи, дизуричні прояви діагностувались у 81,52% дітей I групи та у 73,21% дітей II групи.

Отже, такі характерні для синдрому НДСТ скарги, як ламкість волосся, підвищена рухомість в суглобах, посилена пітливість, носові кровотечі, часті болі в ножних м'язах та нейрогенний сечовий міхур в анамнезі, були характерні в основному для дітей із схильністю до хронізації запального процесу нирок, що підтверджувало висунуту гіпотезу про наявність в них синдрому НДСТ.

Проаналізувавши частоту таких специфічних скарг, можна зробити висновок, що поєднання скарг на часті головні болі, гіпермобільність суглобів, ламкість волосся, посилену пітливість, часті носові кровотечі, болі в м'язах ніг, наявність нудоти та дизуричних проявів, які є маркерними для синдрому НДСТ, вказують на можливість при їх наявності у дитини з пієлонефритом спрогнозувати схильність такої дитини до хронізації пієлонефриту в майбутньому.

Відомо, що епігенетичні ефекти перш за все обумовлюють зміну фенотипу та фіксуються в результаті зміни ходу морфогенезу, оскільки саме фенотипи безпосередньо піддаються впливу середовища. Тому трансформації умов розвитку зазвичай проявляються в перебудові морфогенетичного статусу особи

[156].

З метою вивчення можливої ролі НДСТ, як причини важкого перебігу пієлонефриту у дітей і схильності їх до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих його рецидивів, було проаналізовано характер та частоту характерних для НДСТ фенотипових проявів в дітей двох груп порівняння.

Аналіз результатів дослідження показав, що у дітей з рецидивуючим перебігом хронічного пієлонефриту в порівнянні з даними дітей з гострим нерцидивуючим пієлонефритом достовірно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини: гіпермобільність суглобів у 9,6 разів, астенична тілобудова в 2,3 рази, порушення зору в 2,6 рази, деформація грудної клітки в 4,8 рази, сколіотична постава відмічалась 52,17%, арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей з рецидивуючим пієлонефритом (22,8% та 4,43% відповідно).

Отже, аналіз даних огляду та обстеження пацієнтів показав, що у дітей, у яких виявили в анамнезі схильність до хронізації запального процесу нирок, було достовірно більше таких характерних для НДСТ фенотипових ознак, як гіпермобільність суглобів, астенична тілобудова, порушення зору, арахнодактилія, сколіотична постава, плоскостопість, наявність пупкової киля та схильності до частих носових кровотеч, тобто в них спостерігалась достовірно більша частота різноманітних фенотипових ознак НДСТ і їх поєднання, що підтвердило висунуту гіпотезу про наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту, яка і стала основою для більш важкого перебігу захворювання в цих дітей в майбутньому.

З метою визначення впливу НДСТ на формування вад розвитку органів сечовидільної системи, була проаналізована частота аномалій розвитку сечовидільної системи, була проаналізована частота внутрішніх органів за даними УЗД та частота ПВР ОСС у дітей з пієлонефритом обох груп. Аналіз показав, що у дітей І групи частіше візуалізувались ознаки дисметаболічної нефропатії за даними УЗД – у 1,53 разу (52,0% проти 32,0% дітей групи

порівняння), ультразвукові ознаки пієлоектазії відмічались у 7,57 разів частіше (53,00% у порівнянні з 7,00% дітей II групи), ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались у всіх дітей обох груп.

Така висока частота ультразвукових ознак ниркової патології в поєднанні з результатами рентгенологічного обстеження про наявність ПВР ОСС у 92,0% дітей I-ої групи підтверджує висунуту гіпотезу про наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю в майбутньому до хронізації пієлонефриту, а вади розвитку нирок є вісцеральним проявом синдрому НДСТ який, в кінцевому, лежить в основі схильності дітей I-ої групи до хронізації запального процесу.

Отже, проаналізувавши частоту фенотипових та вісцеральних 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 як фенотипові, так і вісцеральні ознаки дисплазії сполучної тканини, що підтвердило наявність в цих дітей порушення фібрилогенезу. Клінічно це проявлялось формуванням в дітей I-ої групи синдрому НДСТ внаслідок впливу на їх організм численних епігенетичних неспецифічних факторів формування патології як анте- так і постнатально.

Отримані дані вимагали свого підтвердження за допомогою загальновідомих біохімічних маркерів НДСТ, так званого «Золотого стандарту» діагностики НДСТ. З літератури відомо, що генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення кількості його поперекових зв'язків та підвищення кількості його легкокорозчинних фракцій, наприклад оксипроліну. Оксипролін вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини [130]. Оксипролін – одна з основних амінокислот колагену і є маркером, що відображає його катаболізм. Найчастіше дезорганізація колагену зумовлена порушенням міжмолекулярних зв'язків. Багатьма авторами встановлено значне підвищення рівня оксипроліну в сироватці крові і в сечі у дітей з проявами диспластичозалежної патології внутрішніх органів [1, 127, 128, 130, 156].

Співвідношення деструктивних і синтетичних процесів у позаклітинному

матриксі паренхіматозних органів відображає також вміст в крові фракцій вільного оксипроліну (ОП) і пептидно-і білковозв'язаного оксипроліну [127, 134].

Отже, з метою лабораторного підтвердження наявності в дітей І-ої групи синдрому НДСТ було проведено визначення оксипроліну - основного біохімічного маркера наявності НДСТ в крові та сечі у дітей обох груп [1].

Дослідження показало, що у практично всіх обстежених дітей І групи були достовірно підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові: $57,16 \pm 3,08$ мкмоль/л ($p < 0,01$) та $38,12 \pm 4,21$ мкмоль/л ($p < 0,01$) у 100,0% та 98,0%, в той час як у дітей ІІ-ої групи ці показники, хоча і відрізнялись від даних здорових дітей, проте були значно нижчими, ніж в дітей І-ої групи - $17,65 \pm 4,021$ мкмоль/л ($p > 0,01$) та $17,22 \pm 2,17$ мкмоль/л ($p > 0,01$) у 12,0% та 16,0% дітей відповідно і достовірно не відрізнялись від даних здорових дітей. У здорових дітей рівень вільної фракції оксипроліну становив $12,67 \pm 0,03$ мкмоль/л та $8,34 \pm 0,03$ мкмоль/л і був недостовірно підвищеним у 2,00 та 3,00 % дітей відповідно. Отримані результати підтвердили наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту.

У 98,0% дітей І групи відмічалась достовірно підвищена екскреція оксипроліну з сечею ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$), в той час, як у дітей другої 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 констатувати наявність синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом із схильністю до його хронізації, що, ймовірно, й лежало в основі більш важкого перебігу захворювання.

Отже, проведені дослідження показників розпаду колагену у дітей із пієлонефритом, підтвердило наявність синдрому НДСТ у дітей із схильністю до хронізації запального процесу нирок, оскільки практично у всіх дітей цієї групи вміст вільної і зв'язаної фракцій оксипроліну в крові був достовірно підвищений, а в сечі відмічалась значна екскреція оксипроліну. В той же час у дітей з відсутністю рецидивів пієлонефриту в катамнезі такої закономірності не

відмічалось. Отже, з великим ступенем достовірності, можна стверджувати, що у схильності дітей до хронізації пієлонефриту провідну роль відіграє наявність в них синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, який є наслідком комбінованого впливу епігенетичних чинників на організм дитини і є клінічним проявом порушення процесу фібрилогенезу.

Виходячи з того, що ендотелін-1 (ЕТ-1), як один з найбільш сильних вазоконстрикторів, є маркером і предиктором важкості перебігу багатьох захворювань, пов'язаних з патологією судин [147], а паренхіма нирок – це в першу чергу – юктагломерулярний комплекс судин, було вирішено перевірити припущення, що вміст ендотеліну-1 в крові може корелювати із наявністю у дитини НДСТ і важкістю перебігу пієлонгфриту. Крім того відомо, що ЕТ-1 посилює продукцію цитокінів і тим самим може ініціювати і підтримувати процес запалення паренхіми нирок [145-147], тобто його вміст може бути предиктором маніфестації пієлонефриту і, відповідно, важкості запалення паренхіми нирок при пієлонефриті з формуванням нефросклерозу.

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, в 10 з лишнім разів, вище, ніж у дітей з ГПН ($0,179 \pm 0,02$ фмоль/л, $q = 0,78$, $p \leq 0,01$) та здорових дітей ($0,077 \pm 0,01$ фмоль/л, $q = 0,03$). Тобто практично в кожній дитини, що мала прояви НДСТ рівень ендотеліну-1 в плазмі крові був суттєво в десятки разів вище референтних значень, в той час, як в другій групі таких дітей було дві третини від всіх обстежених і підвищення рівня було не таким значним.

Отже, показник вмісту ЕТ-1 був достовірно більшим в дітей з НДСТ, ніж у дітей з тою ж самою патологією, проте без ознак НДСТ, що вказує на можливість використання його для діагностики НДСТ в дітей з пієлонефритом в якості додаткового раннього критерію її наявності, і, відповідно, для прогнозування можливості хронізації патологічного процесу в майбутньому.

За даними зарубіжних колег рівень ЕТ-1 в крові та сечі являється маркером,

який може бути використаний у дітей для діагностики гідронефрозу, особливо при обструктивних випадках [154].

Відомо, що лужна фосфатаза (ЛФ) – це фермент, що широко представлений у всіх тканинах людського тіла, особливо багато його у кістках, печінці, плаценті, кишківнику і нирках. Існують поодинокі повідомлення про підвищення рівня сироваткової лужної фосфатази при пієлонефриті у дорослих, що може використовуватися як індикатор ураження паренхіми нирок та/або обструкції сечовивідних шляхів [210].

Було проведено дослідження активності ЛФ у сироватці крові дітей з пієлонефритом двох груп з та без НДСТ. Як показали результати дослідження, у дітей із НДСТ відмічалось підвищення активності лужної фосфатази плазми ($218,66 \pm 10,02$ Од/л, $q = 0,94$; $p \leq 0,01$) порівняно з цими показниками у дітей з ГПН без НДСТ ($86,79 \pm 8,01$ Од/л, $q = 0,80$; $p \leq 0,01$) та у здорових дітей ($48,62 \pm 0,02$ Од/л, $q = 0,03$) [223].

Аналіз наведених даних показує, що в середньому рівень лужної фосфатази в плазмі крові у дітей з НДСТ був значно, в 2,5 рази, підвищеним у порівнянні з даними дітей з ГПН та в 4,5 рази вищий за дані у здорових дітей. Аналіз за частотою вказує, що рівень лужної фосфатази був підвищений у 94,0% обстежених дітей з НДСТ, у 80,0% - у дітей з гострим ПН без ознак НДСТ та у 3,0% здорових дітей, тобто практично в кожній дитині, що мала прояви НДСТ він був вище референтних значень в 4,5 рази, в той час, як в групі дітей з тою ж самою патологією, але без НДСТ, активність лужної фосфатази хоча і була підвищена у 80,0% обстежених, проте тільки в 1,8 рази у порівнянні з референтними значеннями. Отже, можна зробити висновок, що суттєве в 4 і більше разів, зростання активності лужної фосфатази у сироватці крові дитини з пієлонефритом, може бути додатковим свідчення наявності у дітей з цією патологією синдрому НДСТ і її схильність до хронізації патологічного процесу. За даними Stylianos Megremis, Maria Chatziioannou, Charalampos Lydakis and Evaggelia Sfakianaki, 2012, підвищення рівня сироваткової лужної фосфатази при пієлонефриті може використовуватися як індикатор ураження паренхіми нирок

та/або обструкції сечовивідних шляхів. У дітей із НДСТ відмічалось підвищення активності лужної фосфатази плазми порівняно з цими показниками у здорових дітей ($142,4 \pm 4,34$ проти $135 \pm 0,03$ у дітей без НДСТ, $p \leq 0,05$) [159].

Креатинфосфокіназа (КФК) – це внутрішньоклітинний фермент, широко представлений в тканинах людини, який каталізує оборотне перенесення фосфорильного залишку з АТФ на креатин і з креатинфосфату на АДФ. Підвищені рівні КФК спостерігаються при захворюваннях скелетних м'язів та при інфаркті. При пошкодженні клітин відбувається вивільнення КФК і надходження її в кров. Визначення креатинфосфокінази і її ізоферментів використовується в діагностиці та моніторингу інфаркту міокарда та міопатії. Його фізіологічна роль полягає в створенні аденозинтрифосфату (АТФ) для м'язової та транспортних систем [156, 181, 185, 186], тобто в енергетичному забезпеченні тканин, в тому числі і тканини нирок. Креатинфосфокіназа забезпечує потребу у великій кількості енергії в короткі інтервали часу.

Природньо було припустити, що активність цього ферменту може мінятися на фоні НДСТ у дитини з пієлонефритом. Проте, у літературі не було знайдено повідомлень, присвячених визначенню активності креатинфосфокінази у дітей з однаковою патологією, зокрема з пієлонефритом, при наявності в них синдрому НДСТ та без нього.

Аналіз активності креатинфосфокінази показує, що в середньому її рівень в плазмі крові у дітей з НДСТ був значно, в 1,3 рази підвищеним ($144,98 \pm 12,01$ Од/л, $q = 0,92$, $p \leq 0,01$), у порівнянні з даними дітей з ГПН ($113,52 \pm 8,21$ Од/л, $q = 0,82$, $p \leq 0,01$) та в 1,5 рази вищим, ніж в здорових дітей ($93,83 \pm 5,11$ Од/л, $q = 0,04$). Аналіз за частотою показав, що рівень креатинфосфокінази був підвищений у 92,0% обстежених дітей з НДСТ, у 82,0% - дітей з ГПН та у 4,00% здорових дітей, тобто практично в кожній дитині, що мали прояви НДСТ він був вище референтних значень в півтора рази, в той час, як в другій групі дітей з тою ж самою патологією активність креатинфосфокінази була вищою тільки в 1,2 рази і достовірно не відрізнялась у порівнянні з референтними значеннями і дітей з підвищенням активністю фермента в групі було значно меншим.

Таким чином, дослідження показало, що активність креатинфосфокінази може бути додатковим маркером синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом, і за допомогою визначення цього ферменту можна з достатньою достовірністю спрогнозувати схильність дитини до хронізації запального процесу нирок. За даними літератури у дитячому віці активність креатинкінази вище, ніж у дорослих, що пов'язано з інтенсивним зростанням і участю в цьому процесі тканин, багатих цим ферментом – м'язової і нервової. У жінок активність КФК трохи нижче, ніж у чоловіків [160].

Не викликає сумніву, що важкий перебіг захворювань сечовидільної системи, який нерідко супроводжується хронізацією патологічного процесу та інвалідизацією дитини, обумовлює невідкладну потребу в пошуку діагностичних маркерів схильності дітей до їх хронізації. З літератури відомо, що про катаболізм міжклітинної речовини сполучної тканини судять за величиною екскреції глікозаміногліканів з сечею [142]. Крім того, підвищення показників екскреції креатиніну та глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі є маркерами склерозування тканини нирок з можливістю ранньої діагностики формування тотальної хронічної ниркової недостатності у дітей [217]. Тому, було вирішено провести порівняння екскреції креатиніну та ГАГ з добовою сечею у дітей з однаковою патологією, проте з наявністю НДСТ та без неї. А також перевірити гіпотезу, чи можна за результатами екскреції креатиніну та ГАГ з добовою сечею, спрогнозувати схильність дитини до хронізації патологічного процесу через наявність в неї синдрому НДСТ та початкових проявів склерозування паренхіми нирок.

Як показали результати роботи, в середньому рівень креатиніну в сечі у дітей з НДСТ був суттєво зниженим у 98,0 % обстежених цієї групи ($0,25 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,01$). В 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 дитини, 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, $q = 0,03$).

Аналіз екскреції ГАГів показав, що у дітей із пієлонефритом та НДСТ вона була достовірно підвищена у більшості дітей 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 ГАГів з добовою сечею в дітей з ГПН без клініко-лабораторних ознак НДСТ не відрізнялась від даних здорових дітей у вікових підгрупах 6–8 та 9-12 років ($194,11 \pm 20,55$ $q = 0,42$ та $198,3 \pm 24,29$; $q = 0,49$ Од відповідно. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $p > 0,01$) і тільки у дітей 13-17 років вона була достовірно підвищена у 52% ($201,23 \pm 27,93$ Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $p < 0,01$) у порівнянні з референтними значеннями дітей трьох вікових підгруп ($114 \pm 68,5$ - $101 \pm 54,5$ - $82 \pm 36,75$, Од. ЦПХ/на 1 г креатиніну, $q = 0,02$).

За даними Триндюк Ю.С., Головачова В.О., Сітнік В.В., [187] дослідження рівнів ГАГ сироватки крові та сечі в період загострення хронічного пієлонефриту, як необструктивного так і обструктивного, виявило достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів ГАГ сироватки крові та збільшення рівнів ГАГів сечі порівняно з показниками дітей контрольної групи. В період ремісії необструктивного та обструктивного хронічного пієлонефриту дещо підвищувались показники ГАГів сироватки крові та знижувались рівні ГАГ сечі, але суттєвої різниці від показників контрольної групи не виявлено ($p > 0,05$) [217].

Отже, проведене дослідження дозволило зробити висновок, що показники ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові, екскреції глікозоаміногліканів 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 глікозоаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюються із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та їх схильністю до хронізації патологічного процесу.

На сьогоднішній день генетична природа НДСТ доведена у 8,0% випадків, 90% хворих розглядаються у рамках мультифакторної патології. Відомо, що і у виникненні пієлонефриту бере участь багато етіологічних чинників, що дозволяє розглядати його як мультифакторне захворювання, яке є результатом поєданого впливу спадкових і середовищних факторів [142]. Який із них має більший вплив на виникнення і перебіг пієлонефриту залишається до кінця не з'ясованим. Для сполучної тканини нирок найбільш важливим є колаген IV типу. Ген, що його кодує *COL4A1* містить інструкції щодо одержання одного компонента колагену типу IV, який є гнучким білком, важливим у структурі багатьох тканин по всьому тілу. Зокрема, цей ген формує ланцюг альфа1 (IV) колагену типу IV. Цей ланцюжок поєднується з іншим ланцюжком альфа1 та різним типом альфа (IV) ланцюга, що називається alpha2, для отримання повної молекули альфа1-1-2 колагену типу IV. Молекули колагену типу IV приєднуються один до одного для утворення складних білкових мереж. Ці білкові мережі є основним компонентом базальних мембран паренхіми нирок, які є тонкошаровими структурами, що відокремлюють і підтримують клітини. Крім паренхіми нирок, Тип IV collagen alpha1-1-2 відіграє важливу роль у базальних мембранах практично у всіх тканинах по всьому тілу, зокрема в базальних мембранах, що оточують кровоносні судини (судинну систему).

Колагенова мережа типу IV допомагає базальним мембранам взаємодіяти з сусідніми клітинами, відіграють роль у русі клітини (міграції), росту клітин та розподілу (проліферації), дозрівання клітин (диференціювання) та виживаності клітин. *COL4A2* задіяний у такому біологічному процесі, як ангиогенез.

З метою вивчення ролі генетичної компоненти у розвитку пієлонефриту, асоційованого з НДСТ, виконано низку молекулярно-генетичних досліджень у дітей з хронічним пієлонефритом та клінічними проявами НДСТ, групи контролю (діти, що з народження проживають у тій же Львівській області, без природжених вад розвитку та іншої патології) та групи порівняння (діти з пієлонефритом без клінічних ознак НДСТ, в яких впродовж 2-х років не відмічалось рецидивів запального процесу).

На першому етапі роботи було проведено генотипування поліморфного локусу 1269G>A (AluI) гена *COL4A1* серед 59 дітей з гострим (31 особа) та хронічним (28 осіб) пієлонефритом та 42 осіб контрольної групи.

Слід зазначити, що дослідження даного локусу проведено вперше в Україні і отримані показники є важливими також для генетичної характеристики популяції.

Показник відношення шансів показує наявність достовірного зростання ризику маніфестації пієлонефриту у носіїв GG (OR = 2,42, ДІ 1,04 – 5,61, $p < 0,05$) та GA (OR = 3,14, ДІ 0,63 – 15,60, $p < 0,005$) генотипів/алелів локусу 1269G>A. Отримані дані вказують, що при носійстві алелів чи генотипів GG та GA поліморфного локусу 1269G>A гена колагену *COL4A1*, ризик виникнення пієлонефриту у дитини зростає, тобто виникнення пієлонефриту асоційоване з наявністю у генотипі дитини алелів GG та GA 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, яка виникає внаслідок порушення фібрилогенезу, проведено порівняння особливостей розподілу генотипів/алелів поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* серед дітей з пієлонефритом з синдромом НДСТ та без неї.

Частота носійства генотипу AA локусу 1269G>A у дітей з хронічним пієлонефритом та НДСТ становить 21,4% при 4,8% в групі здорових дітей. Частота носійства генотипу AG локусу 1269G>A серед дітей з НДСТ становила 39,3% при 66,7% в групі здорових дітей.

Показник відношення шансів виявляє тенденцію до збільшення частоти виявлення НДСТ та хронічного пієлонефриту у 5,45 разів у пацієнтів з генотипом AA гена *COL4A1* (OR = 4,61, ДІ 1,01 – 29,36 ($p < 0,05$)) та зменшення частоти виявлення хронічного пієлонефриту у 0,32 разів у пацієнтів з генотипом AG (ДІ 0,12 – 0,87 ($p < 0,025$)). Отже, носійство генотипу AG гену колагена *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, який має певні клінічні прояви.

Частота носійства генотипу GG локусу 1269G>A серед дітей з гострим пієлонефритом становить 53,8% при 28,6% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до збільшення частоти виявлення гострого пієлонефриту у 2,92 раз у пацієнтів з генотипом GG, (значення довірчого інтервалу 1,05 – 8,10 було достовірним ($p < 0,05$)). Це може свідчити про те, що виявлення даного генотипу GG у дитини вказує на сприяливий перебіг захворювання без подальшої хронізації процесу.

Розподіл генотипів/алелів AG та GG іншого поліморфного локусу 1209G>A гена *COL4A1* серед дітей з ГПН у порівнянні із результатами здорових дітей був достовірним ($p < 0,05$) та 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 генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1209G>A гена *COL4A1*.

Отримані результати дослідження серед дітей з пієлонефритом достовірно підтверджують, що у дітей - носіїв генотипів/алелів AG та GG поліморфного локусу 1209G>A гена *COL4A1* пієлонефрит має мати позитивний прогноз у катамнезі. Носійство дитиною алелю AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із порушенням фібрилогенезу і формуванням хронічного пієлонефриту, (OR = 5,45; ДІ 1,01 – 29,36) і дає можливість на ранніх етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей.

І наявний зворотний зв'язок: носійство дитиною генотипів AG/GG поліморфного локусу 1269G>A виявляє протективний ефект щодо порушення фібрилогенезу і виникнення рецидивів захворювання.

Наступним етапом роботи було молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 86T >C гена колагену *COL4A2* у дітей з пієлонефритом. В результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу носійства поліморфного локусу 86T>C гена *COL4A2* та проведених обчислень, встановлено, що частоти гомо- та гетерозиготних генотипів у всіх дітей з пієлонефритом та контрольній групі практично співпали.

З метою виявлення можливих асоціацій між встановленим генотипом 86T>C гена *COL4A2* та клінічними особливостями перебігу пієлонефриту у дітей були проведені обрахунки поширеності носійства різних варіантів генотипів у пацієнтів з гострим та хронічним пієлонефритом на фоні НДСТ. Як свідчать отримані дані, відмінності у співвідношенні носійства генотипів/алелів 86T>C гена *COL4A2* у дітей з хронічним пієлонефритом на тлі НДСТ в порівнянні з даними здорових дітей не досягнули статистично вірогідних значень ($p > 0,05$), як і показники співвідношення шансів (коефіцієнт співвідношення шансів - КСШ). Відмінності у частотах носійства алелів та генотипів локусу 86T>C гена *COL4A2* у пацієнтів з хронічним пієлонефритом не були вірогідними, а відтак не можуть слугувати маркерами важкості клінічного перебігу та хронізації пієлонефриту у дітей.

Частота носійства генотипу ТТ локусу 86T>C серед дітей з гострим пієлонефритом становила 0,37% при 21,4% в групі здорових дітей. Обчислення показника відношення шансів виявило тенденцію до зменшення частоти гострого пієлонефриту у 0,14 разів у пацієнтів з генотипом ТТ, значення довірчого інтервалу 0,02 – 1,19 було достовірним ($p < 0,05$).

Для прогнозування важкості пієлонефриту та його торпідності до терапії, з точки зору молекулярно-генетичних маркерів, в першу чергу доцільно визначати гени, продукти яких залучені в гомеостаз або впливають на фізіологію стінки судин. Відомо, що глікопротеїн Р, який є продуктом гена резистентності до терапії *MDR1*, здійснює викид різних ксенобіотиків, в тому числі медикаментів, в позаклітинний простір, перешкоджаючи їх всмоктуванню і сприяючи їх швидкому виведенню, отже регулює попадання медикаментів

внутрішньоклітинно. Тобто ген *MDR1* може бути асоційований з різною чутливістю організму до фармпрепаратів, і, відповідно із різноманітними формами захворювання та тяжкості його перебігу [208, 209]. Активність глікопротеїну Р, а отже і активність відповіді організму на фармакологічний середник, залежить від безлічі факторів, основним з яких є поліморфізм гена *MDR1*, що його кодує. Найбільше клінічне значення має поліморфний маркер С3435Т, який представляє собою заміну послідовності в 3435-положенні цитозинових нуклеотиду на тімідіновий [208-210].

Отже, наступним етапом роботи, було молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 3435С>Т гена резистентності до терапії *MDR1* як можливого молекулярно-генетичного маркера чутливості організму до фармпрепаратів і, таким чином, маркеру, за допомогою якого можна прогнозувати важкість перебігу захворювання серед дітей з пієлонефритом.

Встановлено, що відмінності у співвідношенні носійства генотипів/алелів 3435С>Т 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 КСШ.

Отже, важкість перебігу пієлонефриту на фоні НДСТ не асоціюється з молекулярно-генетичним маркером поліморфного локусу 3435С>Т гена *MDR1* чутливості дитини до терапії, тобто важкість перебігу пієлонефриту у дітей з НДСТ не пов'язана з чутливістю їх організму до фармпрепаратів.

Отже, в результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що носійство алелів АА поліморфного локусу 1269G>А гена *COL4A1* та алелів АG та АА поліморфного локусу 1209G>А гена *COL4A1* асоціюється з ризиком виникнення пієлонефриту у дитини та із порушення фібрилогенезу колагену і може бути його маркером та генетичною основою для формування в дитини синдрому НДСТ, який має певні клінічні прояви. Отже, носійство дитиною алелів АА поліморфного локусу 1269G>А гена *COL4A1* та АG та АА поліморфного локусу 1209G>А гена *COL4A1* дає можливість на ранніх

етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей.

Відношення шансів вказує на схильність пацієнта - носія генотипу AA локусу 1269G>A гена *COL4A1* до хронізації пієлонефриту, збільшуючи шанс його маніфестації у пацієнта в 5,45 разів. Проте, носійство генотипу AG та GG локусу 1209G>A гену колагена *COL4A1* виявляє протекторні по відношенню до формування НДСТ властивості та, відповідно, до схильності таких дітей до хронізації пієлонефриту.

Таким чином, діти з хронічним пієлонефритом зі схильністю до частих його рецидивів при першій госпіталізації в стаціонар виявляли більшу частоту скарг, ніж діти з відсутністю рецидивів в анамнезі, в них в 1,2 рази більше був обтяжений сімейний анамнез за патологією нирок, в 2,9 раз частіше відмічалось відставання у фізичному розвитку, рентгенологічно у 96,7% обстежених була встановлена наявність природжених вад розвитку сечовидільної системи в той час, як серед дітей з гострим пієлонефритом ПВР ОСС зустрічались в 5,4 рази рідше - в 17,8% хворих.

Найбільш значущими антенатальними факторами, які зумовили формування синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та сприяли хронізації пієлонефриту у дітей були: гестоз першої половини вагітності та анемія матері під час вагітності. Найбільш важливими постнатальними епігенетичними факторами були контакт батьків з промисловим пилом, робота батьків за комп'ютером, важка фізична праця, вживання алкоголю, тютюнопаління батьків, наявність хронічних захворювань в батька, низька маса тіла при народженні, часті простудні захворювання в анамнезі, раннє штучне вигодовування і наявність супутніх захворювань.

У більшості дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту з високою частотою були наявні характерні для НДСТ скарги на ламкість волосся, підвищену рухомість в суглобах, посилену пітливість, носові кровотечі, часті болі в ножних м'язах та нейрогенний сечовий міхур в анамнезі, у таких дітей спостерігалась достовірно більша частота гіпермобільності суглобів, астеничної

тілобудови, арахнодактилії, сколіотичної постави, плоскостопості, пупкової киля та схильності до частих носових кровотеч.

Наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей із схильністю до хронізації пієлонефриту був доведений достовірно підвищеним вмістом вільної і зв'язаної фракцій оксипроліну в крові і значною екскрецією оксипроліну з сечею у всіх обстежених.

В дітей з НДСТ відмічалось достовірне зростання рівня ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та глікозоаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею, що дало можливість рекомендувати визначення цих показників в якості додаткових критеріїв діагностики наявності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та їх схильності до хронізації пієлонефриту.

Генетичними факторами реалізації пієлонефриту та синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини виявилась наявність у дитини алелю AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1*, який асоціюється із порушенням фібрилогенезу колагену та з ризиком виникнення пієлонефриту у дитини, збільшуючи шанс його хронізації у пацієнта в 5,45 разів. Носійство генотипів/алелів GG та AG поліморфного локуса 1269G>A гена колагена *COL4A1* асоціюються із сприятливим перебігом пієлонефриту та відсутності порушення фібрилогенезу у дитини. Важкість перебігу пієлонефриту на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини не асоціюється з носійством поліморфного локусу 3435C>T гена резистентності до терапії *MDR1*, тобто важкість перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини не пов'язана з чутливістю їх організму до фармпрепаратів.

Отже, проведене нами дослідження дозволило виокремити специфічні епігенетичні та генетичні фактори, які стали індукторами формування в дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, наявність якого зіграла провідну роль у маніфестації пієлонефриту в дитини та його хронізації. Результати роботи дозволили запропонувати нові обґрунтовані діагностичні біохімічні та молекулярно-генетичні маркери синдрому НДСТ у дітей з

пієлонефритом, які дають можливість не тільки довести наявність дисплазії сполучної тканини у дитини з пієлонефритом, але й спрогнозувати важкість перебігу пієлонефриту із схильністю до хронізації патологічного процесу.

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» перебували на обстеженні та лікуванні 1215 дітей старшого віку з нефрологічною патологією, з них у 733 дітей діагностовано пієлонефрит (ПН), що становить у 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 групі 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 спостерігається 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 сечовивідної 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 тілобудова (15,22%), арахнодактилія (15,22%), сколіотична постава (52,17%), плоскостопість (26,09%), пупкова кила (9,78%) та схильність до частих носивих кровотеч (4,35%).

5. Наявність синдрому НДСТ у всіх дітей із хронічним пієлонефритом було доведено достовірно високим вмістом вільної і зв'язаної фракцій 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 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 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 анте- 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 обмеженим анте- та постнатальним анамнезом, відставанням у фізичному розвитку, частими респіраторними інфекціями, анемією, atopічними захворюваннями, раннім штучним вигодовуванням та ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини з пієлонефритом, а також рекомендовано провести клінічне та лабораторне 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 рухливість 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 фракцій 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-генетичний центр та проводити молекулярно-генетичні дослідження наявності у генотипі дитини наступних алелів: алелю AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1*. У разі виявлення функціональної неповноцінності процесів фібрилогенезу в організмі дитина підлягає активній профілактиці та корекції диспластичозалежної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у дітей: діагностика і тактика лікування / Т. В. Починок, М. М. Васюкова, Н. І. Горобець та ін. // Медицина трансп. України. 2007. № 1. С. 85-92.
2. Назаренко Л.Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду /Л.Г. Назаренко //Жіночий Лікар. №1. 2010. С. 42-48.
3. Лавренчук О.В. Протирецидивна терапія хронічної інфекції сечової системи у дітей / О.В.Лавренчук, В.Е.Дріянська, І.В.Багдасарова, О.П.Петрина // Современная педиатрия. №4 (52). 2013. С.157-161.
4. Таран Г. І. Вибір методу лікування подвоєної нирки залежно від морфологічного стану тканин нирки та сечових шляхів у дітей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Ін-т невідклад. і віднов. хірургії АМН України. Донецьк, 2002. 20 с.
5. Дисплазии соединительной ткани // Материалы симпозиума / Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск: ОПМА, 2002. 168с.
6. Рой І. В. Дисплазія сполучної тканини в прогнозуванні розвитку та клінічного перебігу остеохондрозу хребта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.21 / АМН України. Ін-т травматології та ортопедії. К., 2006. 31 с.
7. Заремба Є.Х. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію / Є.Х. Заремба, Н.О. Рак // AML XXI 2015.№2.С.14-18.
8. Казимирко В.К. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога./ В.К. Казимирко, Л.М. Іваницька, А.Г. Дубкова, Т.С. Сілантьєва, Г.П. Иванова, М.Ф. Полудненко, М.В. Шарова // Український ревматологічний журнал. - 2013. - №3 (53). С. 96-100.

9. Тимочко-Волошин Р. До питання дисплазії сполучної тканини у дітей: засоби фізичної реабілітації/ Р. Тимочко-Волошин, В. Мухін //Фізична активність, здоров'я і спорт. 2014. №1(15). С. 46-53.
10. Kuprienko, N. B., Svetlova, Z. V., Smirnova, N. N. (2017). Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, 24 (1), 22–27. doi: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.
11. Лук'яненко Н.С. Оцінка діагностичної цінності маркування тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з міхурно-мисковим рефлюксом / Н. С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петріца // Здоровье ребёнка. №6 (74). 2016. С.86-92.
12. Осипенко І.П. Вісцеральні маркери дисплазії сполучної тканини у чоловіків з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана / І.П.Осипенко, О.В. Солейко // Кінічна та експериментальна патологія. – Том Х, №2 (36). Ч.2. 2011. С.78-81.
13. Филипенко П. С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани/ П.С.Филипенко, Е.М.Драпеза, И.Н.Долгова, Ю.С.Малоокая // Фундаментальные исследования. 2004. №5. С.16-18.
14. Muller R.F., Jong I.D. Emery's Elements of Medical Genetics: Churchill, Livingston; 2001.
15. Макєєва Н.І., Підвальна Н.А. Особливості метаболізму сполучної тканини в дітей з єдиною ниркою / Н.І. Макєєва, Н.А. Підвальна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. № 4 (452). 2012. С. 30-33.
16. Наказ МОЗ України №627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубуло-інтерстиціальним нефритом».
17. Інформаційний лист №75-2018. Спосіб поєднаної діагностики маркерів порушення фібрилогенезу та індивідуальної чутливості організму до чинників екологічного забруднення у дітей. / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко,

М.Ю. Іськів, Н.Р. Кеч, Г.С. Чайковська, Н.А. Петріца, К.А. Кенс. Київ, Україна. 7 с.

18. Спосіб діагностики порушень метаболізму колагену у дітей з пієлонефритом та недиференційованою дисплазією сполучної тканини/ М.Ю. Іськів, Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, К.А. Кенс, Н.А. Петріца, Н.І. Кіцера // Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України», випуск 45. Наукові пропозиції установ НАМН, які рекомендовано до впровадження в практику охорони здоров'я. Київ 2018. С. 146. КПКВ — 6561040.
19. Комплексна діагностика порушення фібрилогенезу у дітей з пієлонефритом на основі визначення оксипроліну і молекулярно-генетичних маркерів/ М. Ю. Іськів, Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Г. В. Макух, Б. І. Третяк, К.А. Кенс, Н.А. Петріца, Н.І. Кіцера// Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України», випуск 45. Наукові пропозиції установ НАМН, які рекомендовано до впровадження в практику охорони здоров'я. Київ 2018. С. 147. КПКВ — 6561040
20. Спосіб оцінки ризику хронізації пієлонефриту у дітей з порушенням фібрилогенезу/ М. Ю. Іськів, Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Г. В. Макух, Б. І. Третяк, К.А. Кенс, Н.А. Петріца, Н.І. Кіцера// Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України», випуск 45. Наукові пропозиції установ НАМН, які рекомендовано до впровадження в практику охорони здоров'я. Київ 2018. С. 148. КПКВ — 6561040
21. Спосіб оцінки ризику важкого перебігу пієлонефриту та резистентності до лікування у дітей з пієлонефритом та порушенням фібрилогенезу/ М. Ю. Іськів, Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Г. В. Макух, Б. І. Третяк, І. Б. Гайбонюк, К.А. Кенс, Н.А. Петріца, Н.І. Кіцера// Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України», випуск 45. Наукові пропозиції установ НАМН, які рекомендовано до

- впровадження в практику охорони здоров'я. Київ 2018. С. 149. КПКВ — 6561040
22. Устінов О.В. Стан здоров'я українських дітей із кожним роком погіршується.// Український медичний часопис: електрон.версія журн. 2015. URL: <https://www.umj.com.ua/article/writer/ustinov-a-v>
 23. Чурилина А.В., Москалюк О.Н. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. // Здоровье ребёнка. 2006. №1. С.122-126.
 24. Крыганова Т.А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей//Т.А. Крыганова,В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. №3. С. 81-86.
 25. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов, Г.И. Нечаева, Е.В. Акатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. №1. С. 2-76.
 26. Пянтковський О.С. Аналіз частоти проявів дисплазії сполучної тканини // Семейная медицина. 2016. №5(67). С.149-154.
 27. Kienreich K.,Tomaschitz A., Verheyen N. Vitamin D and cardiovascular disease. Nutrients. 2013; 5(8):3005-21.doi:10.3390/nu5083005
 28. Физическое и половое развитие девочек-подростков с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. / О.И. Кузьмина, В.Д. Петерсон, Т.И. Рябиченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. XV, №1. С. 47-50.
 29. Чурилiна А.В., Нальотов А.В. Долiхосигма, долiхоколон, як вiсцеральнi маркери дисплазiї сполучної тканини// Педiатрiя, акушерство та гiнекологiя. 2009. №1. С.27-30.
 30. Конюшевська А. А. Клінічні особливості перебігу та удосконалення комплексної терапії гострого гломерулонефриту у дітей з ознаками

- дисплазії сполучної тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / АМН України. Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології. К., 2000. 20 с.
31. Морфофункціональні характеристики серця й стан систем нейрогуморальної регуляції в дітей із синдромом дисплазії сполучної тканини серця / Л. Ф. Богмат, Л. І. Рак, С. Х. Череватова, Т. С. Введенська // Укр. радіол. журн. 2009. Т. 17, № 3. С. 377-380.
 32. Няньковський С. Л., Возняк А. Ф. Ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини та рівень сироваткового магнію у дітей з цефалгічним синдромом // Соврем. педиатрия. 2009. № 2. С. 159-163.
 33. Гістологія людини / Луцик О. Д., Іванова А. Й., Кабак К. С., Чайковський Ю. Б. Київ : Книга плюс, 2010. С. 158 – 182.
 34. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы.[Электронный ресурс]:Российский сборник научных трудов с международным участием, вып.3/ Под ред. С.В.Гнусаева, Т.И.Кадуриной, Е.А.Николаевой. Москва-Тверь-Санкт-Петербург, 2013.с.ил. Режим доступа: <http://www.tvergma.ru> Загл. с экрана.
 35. Захарьян Е.А.Оценка выраженности синдрома дисплазии соединительной ткани у лиц с варикозной болезнью вен нижних конечностей./ Е.А.Захарьян// Экспериментальна і клінічна медицина. 2013. №1(58). С.122-126.
 36. Неханевич О.Б., Дорофєєва О.Є., Смирнова О.Л., Логвиненко В.В. Особливості лікарського контролю за спортсменами з ознаками дисплазії сполучної тканини. // Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип. 4, Том 2(125). С.323-327.
 37. Кашіна В. Л. Клініко-біохімічна характеристика сполучнотканинної дисплазії в підлітків : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Харк. мед. акад. післядипл. освіти. Х., 2002. 20 с.
 38. Калдыбекова А.А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.Автореф.Дис.....канд.мед.наук. Екатеринбург. 2008. 31с.

39. Ковальчук Т.А. Генетичні аспекти розвитку дисплазії сполучної тканини серця у дітей. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2014. №2. С.81-86.
40. Коротич Н.М. Метаболізм колагену в ротовій порожнині дітей з диспластичним сколіозом. Світ медицини та біології. 2016. №2(56). С.33-36.
41. Мітельов Д. А. Неврологічні прояви системної дисплазії сполучної тканини у підлітків : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ін-т неврології, психіатрії та наркології АМН України. Х., 2006. 20 с.
42. Вибір тактики лікування дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із порушенням фібрилогенезу/ Н.С. Лук'яненко, Н.А. Петріца, К.А. Кенс [та ін.] // Здоров'я України. Урологія. 2017. №3. С. 22-24.
43. Сем'янчук В.Б. Поширеність проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей Прикарпаття, хворих на бронхіальну астму // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015. №2 (50). С. 145-149.
44. Калмыкова А.С. Синдром дисплазии соединительной ткани: взгляд педиатра. // Рос. педиатр. журн. 2007. №5. С.27-30.
45. Некрасова Н.О. Вивчення діагностичної інформативності конституційно-біологічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих із спонділогенною вертебро-базиллярною недостатністю. // Вісник проблем біології і медицини – 2017 Вип.3, том 1 (137). С.187-192.
46. Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XLIV-XLV междунар. науч. практ. конф. №6-7(41). Новосибирск: СибАК, 2015.
47. Макаручук О.М., Римарчук О.М., Драгомирецький Л.В.. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень // Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2015. №2. С.18-19.

48. Синицька В.О., Павлишин Г.А., Чубата О.Б.. Метаболічна терапія в комплексному лікуванні синдрому дисплазії сполучної тканини у дітей. // МЛ №8(54). 2008. С.89-90.
49. Неханевич О.Б., Абрамов В. В. Ризик раптової смерті в спорті у осіб з ознаками дисплазії сполучної тканини (огляд літератури) // Медичні перспективи. 2013. Т. 18, № 1. С. 4-8. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2013_18_1_3.
50. Подліанова О. І. Недиференційована дисплазія сполучної тканини та гіпермобільний синдром у дітей та підлітків: поширеність, особливості діагностики та лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Крим. держ. мед. ун-т ім. С. І. Георгієвського МОЗ України. Сімф., 2005. 20 с.
51. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у дітей: діагностика і тактика лікування/Т.В.Починок, М.М.Васюкова, Н.І.Горобець [та ін.] // Медицина транспорту України, №1, березень 2007.
52. Фролова Т.В. Популяційний ризик виникнення порушень фібрилогенезу у дітей /Т.В.Фролова, О.В.Охупкіна, Ю.В.Сороколат, К.Г.Коліушко // Експериментальна і клінічна медицина. 2013. №1 (58). С.131-135.
53. Ковальчук Т.А. Генетичні аспекти розвитку дисплазії сполучної тканини серця у дітей //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2014. №2. С.81-86.
54. Яковлева І. М. Особливості гастродуоденальної патології у підлітків із системною дисплазією сполучної тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Харк. мед. акад. післядиплом. освіти. Х., 2006. 21 с.
55. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительной ткани: взгляд педиатра. Рос. педиатр. журн. 2007. №5. С.27-30.
56. Апанасенко О. М. Структурно-функціональні особливості серця у дітей із системною дисплазією сполучної тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Харк. мед. акад. післядиплом. освіти. Х., 2009. 20 с.
57. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога В.К. Казимирко, Л.М. Іваницька, А.Г. Дубкова,

- Т.С. Сілантьєва [та ін.] //Український ревматологічний журнал. 2013. №3 (53). С.96-100.
58. Зімба О. О. Вплив недиференційованої дисплазії сполучної тканини на розвиток та клінічний перебіг ревматизму : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. Львів, 2010. 20 с.
 59. Ярошенко О. Г. Лікування та профілактика захворювань твердих тканин зубів у дітей раннього віку з генетично обумовленою патологією сполучної тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Ін-т стоматології АМН України. Одеса, 2010. 19 с.
 60. Воловар О.С.Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба.Український медичний часопис.№2(94) III/IV 2013.С.188-192.
 61. Цимбаліста О. Л. , Мельничук Л. В. Клінічна характеристика синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на пієлонефрит // Перинатология и педиатрия. 2011. № 1. С. 84-87.
 62. Бугаева Е.В., Васильева О.В. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современной медицины (Обзор литературы) // Ультразвукова перинатальна діагностика: матеріали міжнародної конференції «Плід як частина родини». Харків-Одеса. 2009. №27-28. С.266-281.
 63. Омельченко Л.І., Ошлянська О.А. Структура соматичної патології у дітей з дисплазією сполучної тканини. Здоровье женщины 2004; №1.С.118-121.
 64. Дисплазія сполучної тканини як предиктор виникнення спайкової хвороби органів черевної порожнини у дітей та шляхи профілактики спайкової кишкової непрохідності. В.В. Арсенюк, А.М. Бартош, О.В. Гринів. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т.116. №2. 2017.
 65. Ткаченко Ю.П., Подлиянова Е.И. Возрастная динамика клинических проявлений синдрома недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Врач. Практика 2003; 2: 95 – 101.
 66. Коренев Н.М. Патология соединительной ткани у детей и подростков – основа- проблемы и перспективы / Н.М. Коренев // Патологія сполучної

- тканини – основа формування хронічних захворювань дітей та підлітків: мат.конф. Х.:2004. С.3-5.
67. Виявлення аутоантитіл у хворих на дисплазію сполучної тканини та її можлива роль у виникненні ревматичних захворювань / Л.І. Омельченко, О.А. Ошлянська, Л.В. Чернишов [та ін.]. // Перинат. та пед.. 2005. №3. С. 128-131.
 68. Матвейшина Т.М.Волошин М.А. Особливості розподілу глікозаміногліканів в стінці носової частини глотки щурів в постнатальному періоді в нормі та післявнутрішньоутробної дії ангігенона //Український науково-медичний молодіжний журнал.№2. 2012. С. 31-35.
 69. Ошлянська О. А. Маркери деструкції сполучної тканини при вроджених та набутих її патологіях у дітей // Перинатология и педиатрия. 2009. № 4. С. 57-61.
 70. Нечаева Г.И. Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. // Пульмонология. 2004. №2. С.116-120.
 71. Корнеева И.Т. Гемодинамика и вегетативный статус у юных спортсменов с дисплазиями соединительной ткани сердца / И.Т.Корнеева, С.Д. Поляков, И.Е. Смирнов // Физ.культура. 2001. №4. С.23-26.
 72. Неханевич О.Б., Дорофеева О.Є., Смирнова О.Л., Логвиненко В.В. Особливості лікарського контролю з спортсменами з ознаками дисплазії сполучної тканини. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип.4, Том 2 (125). С.323-327.
 73. Багдасарова І.В. Захворювання органів сечової системи у дітей та синдром дисплазії сполучної тканини/ І.В. Багдасарова, Т.В. Буднік, А.В. Малахова// «Новости медицины и фармации» Нефрология . 2009. №297. Тематический номер.
 - 74.Бугаева И. В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием

- факторов внешней среды : автореф. дис... д-ра мед. наук / И. В. Бугаева. Тюмень : Тюмен. гос. мед. акад., 2010. 39 с.
75. Морфологічне обґрунтування серцево-судинних проявів дисплазії сполучної тканини / М. Я. Доценко, Л. В. Герасименко, С. С. Боев, І. О. Шехунова // Укр. терапевт. журн. 2011. № 3. С. 122-125.
 76. Дисплазії сполучної тканини. Ю.В. Марушко. «Здоров'я України», 2012.
 77. Шевченко Н.С., Лебець І.С., Кашкалда Д.А. Зміни біохімічних показників сполучної тканини у дітей і підлітків при запальних захворюваннях суглобів. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія, Вип.26, 2016. С.11-15.
 78. Железна Г.О. Біохімічні особливості колагенового обміну при лікуванні нетримання сечі у жінок. «Медико-соціальні проблеми родини», 3-4 (том 17)2012.
 79. Аскерова Т.А., Ягубова В.И., Велиева Г.А., Гасанова Г.Т. Некоторые биохимические показатели в диагностике наследственных коллагенопатий. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Медицинские науки. 2017. №8. С.48-51.
 80. Іськів М.Ю. Роль дисплазії сполучної тканини у виникненні та перебігу інфекційно-запальних захворювань сечової системи у дітей // С.Л.Няньковський, М.Ю.Іськів // Звіт про магістерську роботу, Львів.2013
 81. Лавренчук О.В. Актуальна діагностика, фактори прогресування та лікування пієлонефриту у дітей / О.В. Лавренчук // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, Київ, 2015.
 82. Akgul Y. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth / Y.Akgul, R.Holt, M.Mummert [et al.] // Endocrinology. 2012. Vol.153. P.3493-503.
 83. Особливості статевого дозрівання хлопчиків з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна, О. В. Кононенко, Л. Я. Барська // Експерим. і клініч. медицина. 2011. № 2. С. 103-107.

84. Вельтищев Ю.Е. Пути совершенствования методов профилактики наследственных заболеваний и охраны здоровья детей.// Педиатрия. 1986. №8. С. 3-8.
85. Осипенко І.П. Зовнішні маркери дисплазії сполучної тканини у хворих з ідіопатичним пролабуванням мітрального клапану / І. П. Осипенко, О.В. Солейко, Л.П. Солейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2009. Т.9, вип..4 (28). С. 166-160.
86. Осипенко І.П. Вісцеральні маркери дисплазії сполучної тканини у чоловіків з ідіоматичним пролапсом мітрального клапана/ І.П. Осипенко, О.В.Солейко // Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Том X, №2 (36). Ч.2.
87. Роль середовищних факторів у виникненні та перебігу нефрологічної патології у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини /Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кеч Н.Р., Гнатейко О.З.// Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. Том 11.№2. С.19-27.
88. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. Et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapsed are related to hypomagnesaemia and attenuated by magnesium supplementation // Amer. J. Cardiol. 1997; 79 (6): 768-772.
89. Майданник В.Г. Сучасні аспекти пієлонефриту у дітей / В.Г. Майданник, І.В. Ковальчук // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Травень / Червень 2016 р. Том 9.№3. С.17-40.
90. Цимбаліста О. Л., Ковальчук Л. Є., Дехтяр В. Б. Медикаментозна корекція епігенетичних механізмів регуляції активності генів у дітей, хворих на бронхіальну астму на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Галиц. лікар. вісн. 2009. Т. 16, № 3. С. 73-76.
91. Васюкова М. М., Починок Т. В. Прогнозування формування і перебігу недиференційованої дисплазії сполучної тканини та диспансерне спостереження дітей цієї групи // Буков. мед. вісн. 2012. Т. 16, № 3. С. 25-29.
92. Повshedна Т. Ю. Роль вчасного лікування вроджених вад розвитку сечовидільної системи в попередженні хронічної ниркової недостатності у дітей

- / Т. Ю. Повshedна, Д. В. Шевчук, Н. М. Корнійчук // Біологічні дослідження. 2015: Збірник наукових праць. Житомир: ПП «Рута», 2015. С. 423-429.
93. Филипенко П.С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани/ П.С. Филипенко, Е.М. Драпеза, И.Н. Долгова, Ю.С. Малоокая // Фундаментальные исследования. 2004. №5. С. 16-18.
94. Игнатова М.С. Педиатрическая нефрологическая служба на современном этапе.// Клиническая нефрология. 1997. №2. С. 4-8.
95. Крыганова Т.А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей//Т.А. Крыганова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. №3. С. 81-86.
96. Инзель Т.Н., Гаглюева Т.М., Ковальський С.В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани // Урология. 2000. №3. С. 8-12.
97. Лук'яненко Н.С. Вибір тактики лікування дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із порушенням фібрилогенезу/Н.С. Лук'яненко, Н.А. Петріца, К.А. Кенс, Р.А. Наконечний, О.Я. Короляк // Здоров'я України. Урологія 2017. №3. С. 22-24.
98. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. [Електронний ресурс] / [L. J. Tofts, E. J. Elliott EJ, C. Munns та ін.] //Pediatric Rheumatology Online Journal. – 2009. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628911>.
99. Сергієнко С.М., Белінська І.П., Юдіна Т.В., Терехова Н.В. Оцінка ефективності тівортину при лікуванні вагітних з пієлонефритом. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012, №3(26). С. 221-223.
100. Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту // Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В./ «Нирки». 2017. Том 2. №7. С. 39-46.

101. Синицька В.О. Метаболічна терапія у комплексному лікуванні синдром дисплазії сполучної тканини / В.О. Синицька, Г.А. Павлишин, О.Б. Чубата // МЛ №8 (54). 2008. С.89-90.
102. <http://bbfit.in.ua/kreatinkinaza-kk-kreatinfosfokinaza/>
103. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. Marpadga A. Reddy, Rama Natarajan'Correspondence information about the author Rama NatarajanEmail the author Rama Natarajan published online 20 May 2015 [https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716\(15\)32170-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716(15)32170-5/fulltext) .
104. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. Bi-Cheng Liu'Correspondence information about the author Bi-Cheng LiuEmail the author Bi-Cheng Liu, Tao-Tao Tang, Lin-Li Lv, Hui-Yao Lan'Correspondence information about the author Hui-Yao LanEmail the author Hui-Yao Lan PlumX Metrics DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.033>
105. Heterogeneity of epigenetic changes at ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute kidney injury genes. Daniel Mar, Sina A. Gharib, Richard A. Zager, Ali Johnson, Oleg Denisenko, Karol Bomsztyk'Correspondence information about the author Karol BomsztykEmail the author Karol Bomsztyk published online 10 June 2015/
106. Beighton P., Paepe A., Steinmann B. International nosology of heritable disorders of connective tissue // Am. J. Med. Genet.1998. Vol. 77, № 2. P. 31-37.
107. Гаврилюк О. І. Особливості метаболізму сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Галиц. лікар. вісн. 2011. Т. 18, № 2. С. 25-27.
108. Ковальчук Т.А. Генетичні аспекти розвитку дисплазії сполучної тканини серця у дітей.Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2014.№2. С.81-86.
109. Цимбаліста О. Л., Мельничук Л. В. Клінічна характеристика пієлонефриту у дітей з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Галиц. лікар. вісн. 2012. Т. 19, № 1. С. 82-84.

110. Gould D.B. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly // D.B. Gould, F.C. Phalan, G.I. Breedveld / Science. 2005. Vol.308. P.1167-1171.
111. Борисенко А.В. Біохімічне обґрунтування комплексного лікування генералізованого пародонтиту. Сучасні медичні технології. 2009. №2, С.69-73.
112. Кравченко А.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) Травма. 2014. Том 15., №1. С.118-124.
113. Корнеева И.Т. Гемодинамика и вегетативный статус у юных спортсменов с дисплазиями соединительной ткани сердца / И.Т.Корнеева, С.Д. Поляков, И.Е. Смирнов // Физ.культура. 2001. №4. С.23-26.
114. Кузьминова О.И. Физическое и половое развитие девочек-подростков с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.И.Кузьминова, В.Д.Петерсон, Т.И.Рябиченко, В.Г.Селяницкая, Г.А.Скосырева, Е.Г.Смирнова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. - Т.XV, №1. – С.47-50.
115. Горбунова В.Н., Кадурина Т.И. Коллагены и коллагеновые гены // Медицинская генетика. 2006. №6. С.3-10.
116. Майданник В.Г. Глобальні тенденції розвитку наукових досліджень в клінічній педіатрії // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2014. №5-6. С.62-63.
117. Смольнова Т.Ю. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии / Т.Ю.Смольнова, Л.В.Адамян // Акушерство и гинекология. 2013. №4. С.74-79.
118. Коненков В.И. Иммуногенетическая оценка клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В.И. Коненков, В.М. Яковлев, А.В. Готов и др. // Мат. ежегод. конф. Диа МА, Екатеринбург.: 2002. С.5.

119. Запороженко М.Б. Частота та критерії ступеня виразності недиференційованої дисплазії сполучної тканини при лейоміомі матки у жінок репродуктивного віку. Світ медицини та біології. 2014. №3(45). С.47-50.
120. McKusick V.A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorder.- 2006.- [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
121. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д., и др. Врожденные дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова и др. // Акуш. и гинекология. 1998. №2. 47-54.
122. Shovlin C.L. Diagnostic criteria for Hereditary hemorrhagic teleangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) // C.L. Shovlin, A.E. Guttmacher, E. Buscarini et al./ Am.J.Med.Genet. – 2000.- Vol.91. – P.66-67.
123. Заремба Є. Х., Зімба О. О. Дисплазія сполучної тканини: сучасний стан проблеми // Сімейна медицина. 2013. № 4. С. 121-125.
124. Бугаева Е.В., Васильева О.В. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современной медицины (Обзор литературы) // Ультразвукова перинатальна діагностика. Матеріали міжнародної конференції «Плід як частина родини»/ Харків-Одеса, 2009. №27-28.- С.266-281.
125. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Молодан Л.В. та ін.. Зіставлення клінічних та біоУльтразвукова перинатальна діагностика. Матеріали міжнародної конференції «Плід як частина родини» / Харків-Одеса, 2009. №27-28. С.32-44.
126. «Фракции оксипролина в крови крыс в зависимости от режима введения тетрахлорметана и карсила» № 1. 2014 г. 14.00.00 медицинские и фармацевтические науки УДК 616.12:615.372. В. В. Иванова, О. Р. Грек, Ю. В. Лигостаева, В. И. Шарапов, Е. Г. Юрина, Я. С. Сергеева, М. Л. Серебрякова, С. В. Мишенина. ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск). КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/fraktsii-oksiprolina-v-krovi-krys-v-zavisimosti-ot-rezhima-vvedeniya-tetrahlormetana-i-karsila>.

127. Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XLIV-XLV междунар. науч.–практ. конф. №6-7(41). Новосибирск: СибАК, 2015.
128. Щербина М. О., Алайя Ламіа. Маркери розпаду колагену в розвитку пролапсу геніталій у жінок в перименопаузі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2, С.111-114.
129. Джобава Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации) / Э.М.Джобава, Ю.Э.Доброхотова.- ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова МЗ РФ. ISBN 978-5-88458-309-2. – Москва, 2013.54с.
130. Доцільність використання та оцінка ефективності препарату Кардонат у лікуванні диспластикозалежної патології у дітей з порушенням фібрилогенезу. Т.В. Фролова, О.В. Охупкіна, І.І. Терещенкова, А.В. Берус. Ліки України, №139/2010. С.73-76.
131. Kitchener RL and Grunden AM: Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. J Appl Microbiol. 113:233–247. 2012. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI).
132. Фік Л. О. Предиктори формування та профілактика атеросклеротичних змін у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. К., 2012. 24 с.
133. Myllyharju J: Prolyl 4-hydroxylases, key enzymes in the synthesis of collagens and regulation of the response to hypoxia, and their roles as treatment targets. Ann Med. 40:402–417. 2008. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI].
134. Wick G, Grundtman C, Mayerl C, et al: The immunology of fibrosis. Annu Rev Immunol. 31:107–135. 2013. View Article : Google Scholar.

135. Hofman K, Hall B, Cleaver H and Marshall S: High-throughput quantification of hydroxyproline for determination of collagen. *Anal Biochem.* 417:289–291. 2011. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
136. McAnulty RJ: Methods for measuring hydroxyproline and estimating in vivo rates of collagen synthesis and degradation. *Methods Mol Med.* 117:189–207. 2005.PubMed/NCBI.
137. McCooeye M and Mester Z: Comparison of flow injection analysis electrospray mass spectrometry and tandem mass spectrometry and electrospray high-field asymmetric waveform ion mobility mass spectrometry and tandem mass spectrometry for the determination of underivatized amino acids. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 20:1801–1808. 2006. View Article : Google Scholar.
138. Гістологічні зміни церебральних судин при ішемічному інсульті на фоні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету II типу. Чуйко Н.Я. Журнал "Медицина невідкладних станів" 4 (51) 2013.
139. В.Г.Бєбешко, Д.А.Бази́ка, К.М.Бру́слова,Т.Т.Володі́на, Л.О.Ляше́нко, Л.М.Панче́нко, Н.М.Цвєткова Стан кісткової структури у дітей, хворих на гостру лейкемію, які зазнають дії несприятливих факторів внаслідок аварії на ЧАЕС.Екологічні проблеми та здоров'я нації.2011.С.29-37.
140. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. [Електронний ресурс] / [L. J. Tofts, E. J. Elliott EJ, C. Munns та ін.] // *Pediatric Rheumatology Online Journal.* –2009.–Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628911/>
141. Алгоритм діагностики та медико-генетичного консультування екологічно детермінованої патології у дітей, що постійно проживають в умовах підвищених концентрацій солей важких металів та фтору: методичні рекомендації / Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Н.Р. Кеч [та ін.] // МОЗ України, Нац. акад. мед. наук України, Укр. центр наук. мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи.–К., 2012.– 34 с.
142. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // *Лаб. дело.* 1981. №5. С. 283-285.

143. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н. Вторичные нефропатии у детей. Диагностика и принципы лечения. // Нефрология. 2000. Том 4, №2. С.19.
144. Синяченко О.В. Состояние сосудистого эндотелия почек и системная эндотелиальная дисфункция сосудов у больных геморрагическим васкулитом / О. В. Синяченко, Т. Б. Бевзенко, Е. А. Дядык, М. В. Ермолаева, Е. Д. Егудина, В. И. Суярко // Український журнал нефрології та діалізу. 2016. № 1. С. 41-46.
145. Biasucci L. M. Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? / L. M. Biasucci, M. T. Cardillo // Vascul. Pharmacol. 2012. Vol. 56, N 1-2. P. 26-28.
146. Mahajan N. Levels of interleukin-18 and endothelin-1 in children with henoch-sch nlein purpura: a study from northern India / N. Mahajan, D. Kapoor, D. Bisht [et al.] // Pediatr. Dermatol. 2013. Vol. 30, N 6. P. 695-699,
147. Stillman I. E. Vasculitis is an antiangiogenic state / I. E. Stillman, S. A. Karumanchi // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23, N 1. P. 8-10.
148. Починок Т. В., Веселова Т. В., Горобець Н. І. Перекисне окиснення білків та ліпідів при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у дітей // Соврем. педиатрия. 2016. № 2. С. 36-41.
149. Дорофеев А.Э. Нарушения белкового и аминокислотного метаболизма у больных неспецифическим язвенным колитом и их профилактика // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2003. Т. 7, №2. С. 229-234.
150. Загртдинова Р.М., Шараев П.Н., Колясева Н.А. и соавт. Показатели обмена соединительной ткани при псориатической болезни // Вестн. дерм. и венерол. 2001. №5. С. 47-48 .
151. Chen T. Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Sch nlein purpura / N. Chen, R. Z. Jia, Z. P. Guo [et al.] // Arch. Dermatol. Res. 2012. Vol. 27, N 7. P. 85-87.
152. Raza K. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis / K. Raza, D. M. Carruthers, R. Stevens [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 65, N 7. P. 946-948.

153. Urine endothelin-1 levels as a predictor of renal scarring in children with urinary tract infections A. Yilmaz, A. Gedikbasi, E. Sevketoglu, S. Karyagar, S. Hatipoglu, A. Kiyak, M. Mulazimoglu, G. Aydogan, T.Ozpacaci Clinical Nephrology, Volume 77 (2012) March (219 - 224).
154. Urinary endothellin-1 level in children with pyelonephritis and hydronephrosis. Sharifian M 1, Ahmadi M, Karimi A, Zand RE, Moghadar R, Ahmadi R, Chimeh MD/Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Jul;24(4):731-6.
156. Мартинович Т. Л. Метаболізм сполучної тканини у хворих на хронічні гепатити В і С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / ДУ "Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України". К., 2013. 20 с.
157. Complicated Acute Pyelonephritis With Extrarenal Manifestations: Diagnosis With Sonography Stylianos Megremis, MD, PhD, MSc1 , Maria Chatziioannou, MD1 , Charalampos Lydakis, MD, PhD2 , and Evaggelia Sfakianaki, MD, PhD. Journal of Diagnostic Medical Sonography 29(1) 40–43 © The Author(s) 2013 Reprints and permission: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav> DOI: 10.1177/8756479312466455 <http://jdms.sagepub.com>
158. Journal of Diagnostic Medical Sonography 29(1) 40–43 © The Author(s) 2013 Reprints and permission: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav> DOI: 10.1177/8756479312466455 <http://jdms.sagepub.com> World J Nephrol Urol. 2014;3(2):106-109
159. Клінічні прояви судинних порушень у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, що мешкають у зоні радіаційного контролю / О. А. Ошлянська, Ю. Ю. Гиндич, Т. О. Белінгіо та ін. // Перинатология и педиатрия. 2016. № 4. С. 81-85.
160. Муквич Е.А., Бельская Е.А., Петренко Л.Б., Людвик Т.А. Смешанное заболевание соединительной ткани в практике детского кардиоревматолога. Здоровье ребёнка, №5 (65) 2015, С.119-124.
161. Uhr M., Holsboer F., Müller M.B.Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced

- in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol.* 2002. Sep;14(9):753-9.
162. «Модификация метода определения фракций оксипролина в сыворотке крови» УДК 577.1. Вестник СамГУ Естественнонаучная серия. 2012. № 9(100)211. Модификация метода определения фракций оксипролина в сыворотке крови. 2012 Е.В. Писарева, М.Ю. Власов, Ю.В. Голуб Е.Р. Стадлер3. КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/modifikatsiya-metoda-opredeleniya-fraktsiy-oksiprolina-v-syvorotke-krovi>.
 163. Marshall W.J. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* /W.J. Marshall, SK. Bangert. London : Elsevier Health Sciences, 2008. 986 p.
 164. Омельченко Л. І., Муквіч О. М., Лавренчук О. В. До питання вітамін-Д-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини // Здоров'я ребенка. 2017. № 8. С. 890-894.
 165. Полиморфизм гена *MDR1* и риск развития острого инфаркта миокарда у больных ИБС / О.В. Муслимова, Д.А. Сычев, Е.В. Ших, Р. Е. Козаков / Биомедицина № 4, 2011, С. 109-113
 166. Flens M.J., Zaman G.J., van der Valk P., Izquierdo M.A., Schroeijers A.B., Scheffer G.L., van der Groep P., de Haas M., Meijer C.J., Scheper R. Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *J.Am J Pathol.* 1996. Apr;148(4):1237-47.
 168. Laguens R.P., Lazarowski A.J., Cuniberti L.A., Vera Janavel G.L., Cabeza Meckert P.M., Yannarelli G.G., del Valle H.F., Lascano E.C., Negroni J.A., Crottogini A.J.J. Expression of the MDR-1 gene-encoded P-glycoprotein in cardiomyocytes of conscious sheep undergoing acute myocardial ischemia followed by reperfusion *Histochem Cytochem.* 2007. Feb;55(2):191-7. Epub. 2006. Nov 13.
 169. Robertson S.J., Kania K.D., Hladky S.B., Barrand MAJ. P-glycoprotein expression in immortalised rat brain endothelial cells: comparisons following exogenously applied hydrogen peroxide and after hypoxia-reoxygenation. *Neurochem.* 2009. Oct;111(1):132-41. Epub. 2009. Jul 25. 2, 3, 4.

170. Дончак А.А. Пиелозктазия новорожденных и грудных детей. (Диагностика и тактика): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 1999. 22 с.
171. Does delaying pieloplasty affect renal function in children with a prenatal diagnosis of pelvicultureteric junction obstruction? / B. Chetin, U. Rolle, A. Farkas, P. Puri // BJU Int. 2002. V.90, N1. P. 72-75.
172. Сократительная функция различных форм мегауретера у детей раннего возраста и ее фармакологическая регуляція / И.В. Казанская, И.С. Мудрая, В.И. Кирпатовский и др. // Урология. 2005. №3. С. 58-63.
173. Волошин О. М., Чумак О. Ю. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури) // Здоровье ребенка. 2017. № 6. С. 720-727.
174. Сеймівський, Д. А. Лікування міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей ендоскопічною парауретеральною імплантацією колагену / Д. А. Сеймівський, О. А. Каліщук // Урологія. 2003. №1. С. 75-77.
175. Черненко, В. В. Функціонально-відновний стан нирок у хворих на сечокам'яну хворобу після фітопрепарату «Канефрон-Н». / В. В. Черненко, Н. І. Желтовська, Л. М. Штільвасер // Урологія. 2003. №3. С. 16-19.
176. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов, Г.И. Нечаева, Е.В. Акатова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. №1. С. 2-76.
177. Юрьєва Е.А. Діагностичний довідник нефролога / Е.А. Юрьєва, В.В.Длин.М.: Оверлей. 2002.95 с.
178. Добрик О.О., Няньковський С.Л., Іськів М.Ю. [Пат. 95526 U, МПК G 01 N33/48. Спосіб діагностики дисплазій сполучної тканини / О.О. Добрик, С.Л. Няньковський, М.Ю. Іськів; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. № u 2014 07921; заявл. 14.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. №24.
179. Починок Т. В., Веселова Т. В. Ефективність корекції електролітного

- дисбалансу та вегетативних порушень у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини // Журн. клініч. та експерим. мед. дослідж. 2014. Т. 2, № 4. С. 498-507.
180. Рівень фібронектину та ендотеліну-1 у сироватці крові хворих з метаболічним синдромом / Л. А. Могильницька, Б. М. Маньковський // Серце і судини. 2016. №1. С. 63-68. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2016_1_10
 181. Abbot et al. Creatinine kinase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984: 1112-1116.
 182. Gerhardt W et al. Creatine kinase B-Subunit activity in serum after immunohibition of M-Subunit activity. Clin Chem 1979; (25/7): 1274-1280.
 183. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
 184. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 2001.
 185. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
 186. Tiertz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.
 187. Mathieu M. et coll. Recommandation pour la mesure de la concentration catalytique de la creatinine kinase dans la serum humain. Ann. Biol. Clin., 40, (1482), 87.
 188. Brun-Heath I, Ermonval M, Chabrol E, Xiao J, Palkovits M, Lyck R, Miller F, Couraud PO, Mornet E, Fonta C. Differential expression of the bone and the liver tissue non-specific alkaline phosphatase isoforms in brain tissues. Cell Tissue Res. 2011 Mar;343(3):521-36. [PubMed]
 189. Wenger C. et al. Alkaline phosphatase. Kaplan A. Et al. Clin. Chem The C.V. Mosby Co. St. Louis. Toronto. Princeton 1984; 1094-1098.
 190. Rosalki S et al. Clin Chem 1993, 39/4: 648-652.
 191. Braz J Infect Dis. 2012 Jan-Feb;16(1):15-8. Risk factors of renal scars in children with acute pyelonephritis
 192. Kitchener RL and Grunden AM: Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. J Appl Microbiol. 113:233–247. 2012. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI).

193. Farré, P., M.J. Jones, M.J. Meaney, E. Emberly, G. Turecki and M.S. Kobor. 2015. "Concordant and Discordant DNA Methylation Signatures of Aging in Human Blood and Brain." *Epigenetics and Chromatin* 8 (19). doi:10.1186/s13072-015-0011-y
194. O'Donnell, K.J., V. Glover, E.D. Barker, and T.G. O'Connor. 2014. "The Persisting Effect of Maternal Mood in Pregnancy on Childhood Psychopathology." *Development and Psychopathology* 26 (2): 393-403. doi:10.1017/s0954579414000029.
195. Биохимическое исследование мочи у детей / Ю. Е. Вельтищев, А. А. Ананенко, Г. М. Титов и др.: Метод. рекомендации. М., 1979. 51 с.
196. Алгоритм діагностики та медико-генетичного консультування екологічно детермінованої патології у дітей, що постійно проживають в умовах підвищених концентрацій солей металів та фтору [Текст]/Н.С.Лук'яненко, О.З.Гнатейко, Н.Р.Кеч і ін.: Метод.рекомендації. К., 2012. 37с.
197. The Potential of Social Epigenetics for Child Health Policy / MINA PARK MICHAEL S. KOBOR. Canadian Public Policy / Analyse de politiques, November / novembre 2015. doi:10.3138/cpp.2014-081
198. Dilare Adi. / Polymorphisms of *COL4A1* Gene Are Associated with Arterial Pulse Wave Velocity in Healthy Han Chinese and Uygur Subjects./ Dilare Adi, Xiang Xie, Yang Xiang, Yi-Tong Ma, Yi-Ning Yang / *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* / 2015;8(2):2693-2701
199. Adi D, Xie X, Ma Y-T, et al. Association of *COL4A1* genetic polymorphisms with coronary artery disease in Uygur population in Xinjiang, China. *Lipids in Health and Disease*. 2013; 12:153. doi:10.1186/1476-511X-12-153.
200. Boyce, W.T., and M.S. Kobor. 2015. "Development and the Epigenome: The 'Synapse' of Gene-Environment Interplay." *Developmental Science* 18 (1): 1-23. doi:10.1111/desc.12282.
201. Опря А. Т. Статистика (модульний варіант з програмованою формою контролю знань). Навч. посіб. К.: Центр учбової літератури, 2012. 448 с.
202. Каткова Т.І., Попова Н.О. Статистика: Навчально-методичний посібник.

- Донецьк: ТОВ«Юго-Восток, Лтд», 2008. 240 с.
203. Історія статистичної думки: навчально-методичний посібник / О.І. Кущенко. Х: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2015. 88 с.
 204. Гойко О.В. Аналіз сучасного програмного забезпечення для статистичного оброблення й аналізу біомедичних досліджень. О.В.Гойко, С.І.Мохначов. Медична інформатика та інженерія, № 4, 2012.С.49-52.
 205. Мальцев В.И. Методология проведения клинических исследований / В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Д.Ю. Белоусов // Український медичний часопис. 2001. № 5. С. 49-65.
 206. Інформатика: практикум з інформ. технологій / Я. М. Глинський. Тернопіль: Підруч. І посіб., 2014. 302 с.
 207. Інформатика та інформаційні технології : практикум для орг. роботи студентів на прак.та лаборатор. заняттях / Ю. Ю. Білак, В. О. Лавер, Ю. В. Андрашко, І. М. Лях; М-во освіти і науки України, ДВНЗ «Ужгор. нац. ун-т», Ф-т інформ. технологій, Каф. інформатики та фіз.-мат. дисциплін. - Ужгород: Аутдор-шарк, 2015.
 208. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии. / Под ред. Пыкова М.И., Ватолина К.В. – М.: Видар, 1998. – 373 с.
 209. Ошлянська О. А., Вовк В. М. Особливості функціонування місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Укр. мед. часоп. 2018. № 2. С. 23-26.
 210. Протокол по пієлонефриту та Дитяча урологія: протоколи діагностики та лікування дітей зі спеціальності "Дитяча урологія" (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 624 від 29.12.2003 р.).
 211. Синовєрська О. Б. Клінічні особливості різних форм дисплазії сполучної тканини серця у дітей // Архів клініч. медицини. 2005. № 1. С. 63-65.
 212. Epigenetic Vestiges of Early Developmental Adversity: Childhood Stress Exposure and DNA Methylation in Adolescence. Marilyn J. Essex, W. Thomas Boyce, Clyde Hertzman, Lucia L. Lam, Jeffrey M. Armstrong, Sarah M.A. Neumann, and Michael S. Kobor. Child Dev. 2013 Jan; 84(1): 58–75. Published

- online 2011 Sep 2. doi: [10.1111/j.1467-8624.2011.01641.x]
213. Epigenetic correlates of neonatal contact in humans / Sarah R. Moore (a1) (a2), Lisa M. McEwen (a1) (a2), Jill Quirt (a1), Alex Morin (a1) // <https://doi.org/10.1017/S0954579417001213> Published online: 22 November 2017. Cited by 3 Get access Volume 29, Special Issue 5 (Biological and Behavioral Effects of Early Adversity on Multiple Levels of Development) December 2017, pp. 1517-1538.
 214. Тканинна гіпоксія паренхіми нирок у дітей раннього віку в періоді повної ремісії гострого неускладненого пієлонефриту без порушення функції нирок. Лук'яненко Н.С., Кенс К.А., Петріца Н.А. Нирки. 2016. С.33-39.
 215. Імуногістохімічні особливості хронічних гастродуоденітів у дітей із дисплазією сполучної тканини / О. М. Муквіч, Т. Д. Задорожна, О. В. Лавренчук та ін. // Патологія. 2017. Т. 14, № 3. С. 305-309.
 216. Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury. Richard A. Zager'Correspondence information about the author Richard A. ZagerEmail the author Richard A. Zager, Ali C.M. Johnson, Dennis Andress, Kirsten Becker [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)56025-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)56025-0/fulltext).
 217. Ошлянська О. А., Вовк В. М. Вплив вітаміну D3 на частоту гострих респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Перинатология и педиатрия. 2018. № 2. С. 83-88.
 218. The biological embedding of early-life socioeconomic status and family adversity in children's genome-wide DNA methylation Nicole R Bush, Rachel D Edgar, Mina Park, Julia L MacIsaac, Lisa M McEwen, Nancy E Adler, Marilyn J Essex, Michael S Kobor & W Thomas Boyce Published Online: 23 Oct 2018<https://doi.org/10.2217/epi-2018-0042>.
 219. Природжені вади розвитку сечовидільної системи в дітей раннього віку та синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Н. С. Лук'яненко, К. А. Кенс, Н. А. Петріца, О. Я. Короляк // Почки. 2015. № 1. С. 12-17.

220. Nebert, D.V. "Polymorphisms in drug metabolizing enzymes: /what is their clinical relevance and why do they exist?" Am J Hum Genet, 1997; 60: 265–271.
221. Uhr M., Holsboer F., Müller M.B. Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. J Neuroendocrinol. 2002. Sep;14(9):753-9.
222. Серцеві прояви синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей / А. Б. Волосянко, О. Б. Синовська, Л. Я. Іванишин та ін. // Архів клініч. медицини. 2010. № 1. С. 25-29.
223. Лук'яненко Н.С. Екологічно детермінована патологія у дітей: клініко-генетичний поліморфізм та принципи медико-генетичного консультування: автореф. дисерт. на здобуття ступеня доктора мед. наук, Львів. 2011.
224. Ошлянська О. А. Передумови та імунopatологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / ДУ "Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України". К., 2012. 31 с.
225. Витяг з Гельсинської декларації з біомедичних досліджень, Белтмонської доповіді та GCP ICH.
226. Ефективність корекції ліпідного обміну у дітей з дисплазією сполучної тканини / Т. В. Починок, Т. В. Веселова, В. В. Мельничук, О. В. Чернишова // Сімейна медицина. 2014. № 2. С. 143-147.

ДОДАТОК А

Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України»

ІНДИВІДУАЛЬНА ТЕМАТИЧНА КАРТА № _____
обстеження дитини з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

1. Прізвище, ім'я, по батькові _____
2. Домашня адреса _____
3. Дата народження _____, вік _____
4. Від якої по рахунку вагітності дитина _____, як протікала вагітність: (нормально, ні), захворювання під час вагітності (так, ні), які: _____
5. Токсикоз першої (так, ні) половини вагітності, його прояви: нудота, блювота, набряки, підвищення артеріального тиску, головні болі, анемія, білок в сечі _____
6. Загроза викидню: так, ні. Захворювання в першій половини вагітності: грип, ГРЗ, краснуха та інш. _____, в другій половині вагітності _____
7. Стан дитини при народженні: задовільний, середньої важкості, важкий.
8. Вага при народженні _____, Група крові _____, Резус-фактор _____
9. Годування на першому році життя: грудне до ____ міс., змішане ____ міс., штучне
10. Вік появи перших зубів _____ міс., скільки зубів в даний час _____
11. Дані про розвиток дитини: сидить з ____ міс., ходить з ____ міс.
12. Розвиток на першому році життя: нормальний, відставання у вазі, рості, моторному та психічному розвитку, перенесені захворювання _____
13. Перенесені захворювання до даного обстеження: рахіт, ексудативний діатез, часті розлади стільця, кір., вітряна віспа, паротит, скарлатина, коклюш, краснуха, гепатит, часті простуди та ГРЗ, бронхіти, часті пневмонії, часті ангіни, повторні отити, набряк Квінке, ларінгіти, бронхіальна астма, нейродерміт, гастрит, гепатит, холецистит, ревматизм, артрит, судоми, пієлонефрит, гломерулонефрит, перенесені операції _____ інші захворювання _____
14. Наявність нічного (денного) нетримання сечі: так, ні, до _____ років.
15. Побутові та матеріальні умови сім'ї: незадовільні, задовільні, добрі.
16. Умови харчування дитини: незадовільні, задовільні, добрі.
17. Скільки ще дітей в сім'ї _____, чим хворіли _____
18. Стан здоров'я матері: здорова, хворіє (чим) _____
19. Мати дитини: вік _____ років, освіта _____, професія _____
20. Мати дитини: курить – так, ні, вживає алкоголь – так, ні.
21. Професійні шкідливості у батьків: мати - хімічні, солі важких металів, гіпотермія, гіпертермія, вібрація, неіоніз. радіація, ультразвук, промисл. шум, промисл. пил, важкий фізичний труд, рентгенівське ви промін., інші _____
22. Стан здоров'я батька: здоров, хворіє (чим) _____
23. Батько дитини: вік _____ років, освіта _____, професія _____
24. Батько дитини: курить – так, ні, вживає алкоголь – так, ні.
25. Професійні шкідливості у батьків: батько - хімічні, солі важких металів, гіпотермія, гіпертермія, вібрація, неіоніз. радіація, ультразвук, промисл. шум, промисл. пил, важкий фізичний труд, рентгенівське ви промін., інші _____
26. Які захворювання наявні в сім'ї по лінії матері та батька: нирок, шлунка, печінки, серця, гіпертонія, цукровий діабет, хвороби щитовидної залози, стан зубів _____
27. Шлюб родинний (кривний): так, ні, ступінь спорідненості _____

28. Чи була виявлена вада розвитку нирок у плода при УЗД під час вагітності _____, якщо так, то на якому тижні вагітності _____, яка динаміка УЗ-даних протягом спостереження плода _____

29. Найчастіші клініко-морфофункціональні порушення, характерні для недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що наявні у дитини (**необхідне підкреслити**)

Системи організму	Клініко-морфофункціональні та вісцеральні порушення
Клініко-морфологічні відхилення	
Фізичний розвиток	Відставання у фізичному розвитку астенічна конституція, дефіцит маси тіла;
Шкіра	Ніжна, оксамитова , формування псевдопухлинних утворень, витончення підшкірного шару , в'ялість, підвищена еластичність, симптом «сигаретного паперу», геморагічні прояви;
Нігті	Крихкі, розщеплюються на пластинки , з ділянками вогнищевої аплазії, аноніхія, пахіоніхія, лейконіхія
Волосся	Тонке , крихке, тускле, ділянки алопеції або гіпотрихозу
Зуби	Мікроаномалії: гіподентія, парадонтоз, карієс, мікроденти́зм , олігодентія, тремі
Вушні раковини	М'які, звертаються в трубочку , відвисла мочка, збільшені у розмірах
Органи зору	Міопія, гіперметропія, астигматизм, порушення рефракції, дистопія кришталика; відшарування сітківки; дегенеративні зміни очного дна; макрокорнеа, плоска рогівка; іридодонез райдужної оболонки; стафілома; блакитні склери
М'язова система	Порушення статури; аплазія, атрофія; діастаз м'язів черевної стінки ; килеві випинання; гіпотонія м'язів ; атонія; збільшення обсягу пасивних рухів
Скелетні аномалії	Подовження та витончення кінцівок; деформації грудної клітки, хребта, кінцівок; різні кістково-хрящові дисплазії ; патологія кінцівок — арахнодактилія, гіпермобільність суглобів, деформація та викривлення кінцівок (вальгусна та варусна деформація); деформація стоп (кінська, п'ятова, еквіновальгусна, еквіноварусна, плоска, плосковальгусна, кальканеовальгусна, кальканеоварусна); плоскостопість (поздовжня та поперечна);
Кістково-хрящові дисплазії	Епі-, метафізарні, фізарні, спондилоепіметафізарні; укорочення дистальних відділів нижніх кінцівок (акромелія), середніх відділів (мезомелія) і проксимальних (ризомелія)
Вісцеральні порушення	
Нервова система	Вегетосудинна дистонія, вроджені мальформації судин головного мозку, гемікранія, енурез, міатонічний синдром
Система крові	Гемоглобінопатія, тромбоцитопатія, підвищена кровоточивість
Сечовидільна система	Анатомічні аномалії органів сечовивідної системи, аномалії формування ниркової тканини з дефіцитом паренхіми, аномалії диференціації (структури) нирок , природжені та спадкові гломерулопатії
Серцево-судинна система	Проплапси клапанів, хибні хорди , розширення кореня аорти та легеневої артерії, дистопія папілярних м'язів, порушення серцевого ритму та провідності, вегетосудинна дистонія,
Органи дихання	Вроджені трахеобронхомегалія та трахеобронхомаліяція; бронхоектатична емфізема Лешке; Вільямса — Кемпбела; гіпоплазія легень; аномалія поділу бронхіального дерева; рецидивуючі ателектази легень; ідіопатичний спонтанний пневмоторакс та ін.
Шлунково-кишковий тракт	Езофагіт; хронічний гастрит, що супроводжується дуоденогастральним, гастроєзофагеальним рефлюксом; гастроптоз; панкреатизм; дискінезія жовчовивідних шляхів; функціональні та анатомічні дефекти жовчного

Системи організму	Клініко-морфофункціональні та вісцеральні порушення
Клініко-морфологічні відхилення	
	міхура (мембрани, перегини); синдром подразненої товстої кишки; мегаколон, доліхосигма та ін.
ЛОР-органи	Нейросенсорна туговухість, отосклероз

30. Генеалогічне дерево:

31. Скарги дитини протягом життя: блідість, знижений апетит, нудота, періодичні блювоти, відставання у масі тіла, неспокій, головні болі, болі в животі, закрепи, нестійкий стілець, в'ялість, швидка втомлюваність, прояви діатезу, алергії, періодичні підвищення температури тіла, інші _____

32. Скарги дитини на момент огляду: гарячка, відставання у масі тіла, зміни при УЗД нирок, зміни в аналізах сечі, блідість, «синьці» під очима, алергічні висипання, неспокій, болі в животі, нудота, знижений апетит, закрепи, нестійкий стілець, нічне нетримання сечі, болі при сечовипусканні, затруднення при сечовипусканні
інші _____

33. Дані анамнезу _____

34. Дані клінічного огляду :

Шкіра – бліда, рожева, алергічні висипання _____

Зів - _____

Лімфовузли - _____

Легені - _____

Серце - _____

Пальпація живота - _____

Пальпація печінки - _____

С-м Пастернацького - _____

Сечовипускання - _____

Стілець - _____

Частота дихання _____

Частота серцебиття _____

Маса тіла _____

Артеріальний тиск _____

35. Ультразвукове дослідження внутрішніх органів: _____

36. Інші дослідження: _____

37. Результати спеціальних лабораторних досліджень:

Інформована згода батьків на обстеження дитини:

Я, _____

погоджуюсь взяти участь в дослідженні функціонального стану нирок у моєї дитини.

Я розумію, що взірець сечі, взятий у моєї дитини буде використаний для встановлення ступеню порушення функції нирок та розвитку ниркової недостатності, обумовленої наявністю природженої вади розвитку сечовивідної системи для подальшої розробки методів профілактики та лікування можливих відхилень у функції нирок.

Результати дослідження будуть доведені до мого відома. Результати всіх аналізів є таємними, ознайомитись з ними можуть лише медичні працівники.

Участь в проведенні досліджень є добровільною. Я розумію, що можу відмовитись від подальших досліджень в будь-який момент. У випадку відмови всі особисті дані та результати аналізів учасника будуть знищені.

Особистий підпис батьків обстежуваної дитини _____

Заключення лікаря: Я пояснив даній особі мету та зміст досліджень, що проводитимуться, обмеження у доступі до результатів та відповів на всі запитання.

Лікар _____ (_____) _____ 201 р.

(підпис)

(П.І.П.)

Виконавець НДР _____

(підпис)

Дата заповнення « _____ » _____ 201 р.

ДОДАТОК Б (ПАТЕНТ УКРАЇНИ № 95526)



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95526** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 07921	(72) Винахідник(и):
(22) Дата подання заявки: 14.07.2014	Добрик Ольга Олександрівна (UA),
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2014	Няньковський Сергій Леонідович (UA), Іськів Мар'яна Юріївна (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2014, Бюл.№ 24	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики дисплазії сполучної тканини включає лабораторне дослідження продуктів метаболізму колагену у сечі. До 1 мл сечі (з повної порції ранішньої сечі) додають 0,1 мл 2 % водного розчину купруму сульфату, за результатами реакції візуально визначають ступінь помутніння та в залежності від нього встановлюють наявність дисплазії сполучної тканини у хворих та ступінь її важкості.

UA 95526 U

ДОДАТОК В (ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ)

МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 75- 2018

Випуск 3 з проблеми
«Педіатрія»
Підстава: рецензія експерта з групи
Експертів МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕНИХ:
ПЕДІАТРІЯ

**СПОСІБ ПОЄДНАНОЇ ДІАГНОСТИКИ МАРКЕРІВ ПОРУШЕННЯ
ФІБРИЛОГЕНЕЗУ (ПДМПФ) ТА ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ
(ІЧО) ДО ЧИННИКІВ ЕКОЛОГІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ У ДІТЕЙ
(ЧЕЗД).**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДУ «ІНСТИТУТ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ
АМН УКРАЇНИ»

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

Гнатейко О.З.
Лук'яненко Н.С.
Іськів М.Ю.
Кеч Н.Р.
Чайковська Г. С.
Петріца Н.А.
Кенс К.А.

Суть впровадження: призначено для підвищення ефективності медико-генетичного консультування дітей з пієлонефритом, асоційованим з порушенням фібрилогенезу, що проживають на екологічно забруднених територіях шляхом оцінки маркерів індивідуальної чутливості дитячого організму до чинників екологічного забруднення.

Пропонується для впровадження в лікувально-профілактичних закладах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) педіатричного профілю.

Пропонується новий комплексний спосіб поєднаної діагностики маркерів порушення фібрилогенезу та індивідуальної чутливості організму до чинників екологічного забруднення у дітей з еконефропатіями, що асоційовані з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Для покращення діагностики поєднаної нефрологічної патології та НДСТ в умовах екологічного неблагополуччя рекомендовано проведення додаткового скринінгового обстеження процесів колагеноутворення, метаболічних процесів в паренхімі нирок, з метою раннього виявлення означеної патології.

Зокрема рекомендується дітям з екологічно неблагополучних територій проводити визначення показників реакції лейкоцитолізу до найбільш розповсюджених солей важких металів (хрому, цезію, заліза, магнію та титану), недиференційованої дисплазії сполучної тканини (метаболізм вільного та зв'язаного оксипроліну в крові та оксипроліну в сечі), а також визначення показників гломерулярної функції нефрону (рівень креатиніну та глікозаміногліканів у сечі), антикристалутворюючої здатності сечі і добової екскреції солей, вміст продуктів мембранолізу (екскреція продуктів реакції перекисного окислення ліпідів та полярних ліпідів) та середньомолекулярних сполук в добовій сечі.

Для обґрунтування даного способу було обстежено 207 дітей у віці від 1-го до 17 років, які з народження проживали у екологічно забруднених районах Львівської області, що склали три групи дітей:

I група – 52 дитини з Золочівського району, зокрема з с.Червоне, яке розташоване на відростках Гологірського масиву на «автодорозі» Львів-Золочів-Тернопіль, ґрунти якого забруднені солями Mn, Cr, Ti, Zr, Ni, Ba та Cu.

II група – 90 дітей з м.Миколаїв, повітря, вода та ґрунти якого забруднені у зв'язку з виробництвом цементу солями важких металів, в тому числі талієм та ртуттю, CO₂, SO₂, NO₂, діоксинами, фуранами, леткими органічними сполуками.

III група – 65 дітей з м.Новий Розділ, повітря, води, ґрунти якого забруднені накопиченими обсягами фосфогіпсів на Роздільському ДГЗП «Сірка».

Порівняння проводили з групою дітей того ж віку з умовно екологічно-чистого регіону м.Львів – (IV –ЕЧР- Львів) – 40 дітей, вибраних за методом випадкової вибірки, які склали групу загальнопопуляційного контролю для Львівської області – IV група – ЕЧР – Львів.

Проведені дослідження показали, що у дітей, які живуть на території забрудненій солями важких металів (I, II, III групи), наявна екогенетична реакція організму на вплив ксенобіотиків. Провідними для даного екодетермінованого симптомокомплексу є синдроми екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації із залученням у патологічний процес різних систем організму. Одним з основних, мажорних проявів даного симптомокомплексу є дизметаболічна нефропатія з парціальною нирковою недостатністю, асоційованою з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

У половини обстежених дітей з екологічно забруднених районів (ЕЗР) на основі вивчення анамнестичних, клінічних, ультразвукових та лабораторних даних була встановлена наявність дизметаболічної нефропатії із залученням у патологічний процес не тільки проксимальних каналців, але й гломерулярного

апарату нефронів (48,0%;50,0%;46,0% відповідно до районів, у дітей групи контролю – 7,5%). У майже 1/3 дітей основних груп (32,0%, 37,8%; 30,8%) встановлено наявність гіпоплазії емалі зубів різних ступенів тяжкості, тоді як у дітей групи контролю – 0,0%, хронічного тонзиліту (35,0%;30,0%;32,3%) у дітей з ЕЗР, тоді як у дітей контрольної групи – 25,0%. Значна кількість дітей була віднесена до контингенту часто хворіючих (більше 5 гострих респіраторних захворювань впродовж року) – 31,0%; 40,0%; 36,9% обстежених, частота всіх встановлених захворювань була достовірно вище частоти тої ж патології, діагностованої у дітей загальнопопуляційної групи контролю (19,0%), тобто екопатологія у дітей з ЕЗР перебігала з ураженням різних систем організму і мала полісистемний характер, що відповідає синдрому ксеногенної інтоксикації та синдрому зниженої імунологічної резистентності організму, а також синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Отже, аналіз результатів клінічного та ультразвукового огляду, частоти захворюваності обстежених дітей вказує на те, що у дітей з ЕЗР екопатологія носила неспецифічний полісистемний характер, проявляючись синдромами екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації мажорними проявами яких були ураження сечовидільної та імунної системи.

Як показали дослідження, лабораторно-діагностичними маркерами доказу проживання у забрудненому генотоксичними чинниками регіоні, є легкий у виконанні, дешевий та інформативний скринінг-тест: реакція специфічного “лейкоцитолізу” до солей важких металів.

В групі дітей, що мешкають в ЕЗР виявлено коливання рівнів реакції лейкоцитолізу – (від 54,0 до 74,87%; від 16,7% до 83,3%; від 6,15% до 29,19% відповідно) до всіх важких металів, магнію та титану, у дітей групи контролю – від 2,5% до 12,5%, а помірно висока та висока індивідуальна чутливість організму виявилась у більшості обстежених дітей, зокрема до солей хрому (59,8%; 20,0%; 29,19% обстежених основних груп та 12,5% групи контролю), до цезію (74,97%; 16,7%; 16,93% основних груп та 12,5% дітей групи контролю), до заліза (55,9%; 30,0%; 23,34% основних груп та 2,5% дітей групи порівняння), до

магнію (55,9%; 43,4%; 16,7% і в 0,0% дітей групи порівняння) та титану (54,0%; 16,7%; 6,15% основної групи і в 0,0% дітей групи контролю), що підтверджує наявність відповідного забруднення на даній території і доводить високу сенсibilізацію дітей з цих районів до солей даних металів внаслідок тривалого поступлення їх в організм.

Показники процесів мембранодеструкції ниркового епітелію – наявність сумарних продуктів реакції ПОЛ в сечі та поява у добовій сечі полярних ліпідів (ПЛ) відмічалась у більшості дітей з забрудненого району. Сумарні продукти ПОЛ – у 100,0% обстежених, а ПЛ – у 68%; 48,0%; 54% та у 13,0% дітей групи контролю відповідно, що вказує на посилення процесів перекисного окислення ліпідів в організмі дітей з ЕЗР внаслідок токсичної дії на нирковий епітелій ксенобіотиків, що потрапляють в організм дітей.

Практично у всіх обстежених дітей з ЕЗР антикристалутворююча здатність сечі (АКЗС) до оксалатів кальцію ($0,13 \pm 0,03$ ум. од., $q=0,95$; $0,35 \pm 0,03$ ум. од., $q=0,95$; $0,26 \pm 0,02$ ум. од., $q=0,95$), до фосфатів Са ($0,09 \pm 0,02$ ум. од., $q=0,90$; $0,19 \pm 0,02$ ум. од., $q=0,91$; $0,09 \pm 0,02$ ум. од., $q=0,92$) до трипельфосфатів ($0,21 \pm 0,03$ ум. од., $q=1,00$; $0,19 \pm 0,02$ ум. од., $q=0,94$; $0,19 \pm 0,02$ ум. од., $q=0,94$) була достовірно знижена у порівнянні з групою ЕЧР ($0,08 \pm 0,03$ ум. од., $q=0,18$; $0,05 \pm 0,01$ ум. од., $q=0,10$; $0,02 \pm 0,01$ ум. од., $q=0,05$).

У дітей з ЕЗР спостерігалась достовірно підвищена добова екскреція фосфору до наступних значень $25,66 \pm 2,9$ моль/добу, $q=0,90$; $14,36 \pm 1,04$ моль/добу, $q=0,75$; $10,39 \pm 1,12$ моль/добу, $q=0,89$; у порівнянні дітей з ЕЧР $11,5 \pm 0,05$ моль/добу, $q=0,08$ в (90,0%; 75,0%; 89,0%) обстежених та уратурія до наступних значень $5,44 \pm 0,77$ ммоль/добу, $q=0,55$; $5,08 \pm 0,45$ ммоль/добу, $q=0,58$; $4,04 \pm 0,54$ ммоль/добу, $q=0,56$; в (55,0%; 58,0%; 56,0%) дітей у порівнянні з результатами дітей з ЕЧР $4,5 \pm 0,01$ ммоль/добу; $q=0,1$.

У дітей з ЕЗР визначалась кальційурія (69,0%; 58,0%; 37,0%), глюкозурія (44,0%; 35,0%; 28,0%) та значна екскреція редукованих цукрів (50,0%; 35,0%; 28,0%), протеїнурія (56,0%; 10,0%; 18,0%) і гіпераміноацидурія (15,0%; 15,0%;

11,0%). У дітей групи порівняння з ЕЧР ці показники становили 13,0%; 3,0%; 3,0% та 5,0% відповідно.

Аналіз екскреції глікозаміногліканів (ГАГ) показує, що у дітей з ЕЗР вона була достовірно підвищена діти 6 - 8 р. ($221,67 \pm 10,54$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,67$; $204,11 \pm 20,55$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,77$; $223,17 \pm 11,64$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,65$), в дітей 9 -12 р. $260,9 \pm 20,08$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,81$; $218,3 \pm 24,29$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,82$; $254,5 \pm 23,15$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,78$), в дітей 13-17 р. ($229,25 \pm 18,40$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=1,00$; $201,23 \pm 27,93$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,86$; $223,45 \pm 19,20$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,92$), тобто у більшості дітей (77,0%-86,0%) що свідчить про початок процесу склерозування ниркової тканини у дітей з забрудненого району, у порівнянні з даними дітей з ЕЧР, в яких екскреція ГАГів не відрізнялась від референтних значень ($114 \pm 68,5$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,00$; $101 \pm 54,5$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,02$; $82 \pm 36,75$ Од.ЦПХ/на 1 г Кр, $q=0,02$) у відповідності до вікових груп.

У третини дітей з ЕЗР рівень екскреції креатиніну з сечею ($1,45 \pm 0,18$ г/л; $0,80 \pm 0,05$ г/л; $0,29 \pm 0,16$ г/л) був достовірно нижче референтних значень у дітей з ЕЧР ($1,25 \pm 0,75$ г/л, $q=0,03$), що дозволяє стверджувати, що в великій кількості обстежених вже почався процес склерозування гломерулярної частини нефрону, який призводить до формування ниркової недостатності при клінічній картині інтерстиціального нефриту.

За даними літератури в дітей старшого віку референтної групи рівень вільного та зв'язаного оксипроліну в плазмі крові дорівнює $12,2 \pm 0,49$ мкмоль/л і $8,6 \pm 0,34$ мкмоль/л, відповідно. Чим вища цифра показника, тим більше посиленням вважається обмін колагену.

У практично всіх обстежених дітей груп спостереження показники підвищеного метаболізму колагену були достовірно вище за дані здорових дітей ($47,14 \pm 0,03^*$, ** ; $33,78 \pm 0,03^*$, ** ; $17,65 \pm 0,01^*$ проти $12,64 \pm 0,38$). Проте, в дітей основних груп підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові діагностовано в більшій кількості дітей (78,0% та 48,0% відповідно), за середньоарифметичними даними достовірно відрізняючись від даних дітей IV

групи (12,0% та 16,0% відповідно), що свідчить про посилений обмін колагену у дітей з хронічним перебігом та частими рецидивами пієлонефриту.

З метою вивчення процесів деградації колагену у дітей обох груп спостереження усім дітям методом якісної реакції (за ступенем помутніння) було визначено рівень оксипроліну в сечі, як показника метаболізму колагену та порушення фібрилогенезу.

Визначення рівня оксипроліну у сечі дітей з пієлонефритом свідчить про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97,0% обстежених дітей основної групи, що значно перевищує рівень виділеного оксипроліну з сечею у здорових дітей (10,0%), що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини у практично всіх дітей з хронічним пієлонефритом.

Отже, для покращення ранньої діагностики поєднаної нефрологічної патології та НДСТ в умовах екологічного неблагополуччя рекомендовано проведення у дітей, що проживають в екологічно забруднених регіонах, недороговартісних, неінвазивних, легких за виконанням та дуже інформативних методик:

- визначення реакції лейкоцитолізу до солей важких металів, зокрема до хрому, цезію, заліза, магнію та титану,
- встановлення вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в сироватці крові та сечі,
- визначення антикристалутворюючої здатності сечі до оксалатів та фосфатів,
- добова екскреція оксалатів, уратів та фосфатів,
- екскреція продуктів перекисного окислення ліпідів та полярних ліпідів,
- вміст креатиніну та глікозоаміногліканів у сечі,
- проведення тестів уринолізису (фосфатурія, аміноацидурія, глюкозурія, кальційурія),
- вміст середньомолекулярних сполук в сечі.

Виконання аналізів за цими методиками – легке, не вимагає спеціального обладнання і підготовки лаборантів, реактиви дешеві, методики неінвазивні і не передбачають забору крові, можуть бути налагоджені в умовах центральної районної лікарні.

Застосування запропонованого способу дозволяє покращити діагностику наявності порушень функціонального стану паренхіми нирок у дітей з екологічно детермінованими нефропатіями, асоційованими з НДСТ, вчасно призначати дітям необхідну стимуляцію біоенергетичних процесів тканини нирок, мати достовірний контроль її ефективності та знизити показники дитячої захворюваності та інвалідизації, уповільнити процес розвитку хронічної хвороби нирок, що має виражений медико-соціальний та економічний ефект.

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Роль алельного поліморфізму генів системи біотрансформації кусенобіотиків в патогенезі порушень обмінних процесів при екопатології у дітей», № держреєстрації 0114U001550, термін виконання 204-2016 рр.

За додатковою інформацією звертатися до авторів листа: Іськів М. Ю., тел. (032) 275-21-22 ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31а, м.Львів, 79000.

ДОДАТКИ Д (АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ)

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
від 12.03.86 р. № 143

ЗАТВЕРДЖУЮ
Романюк Є.В.
(підпис) (підпис)
« 21 » 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією
найменування пропозиції для впровадження
2. Державна установа «Інститут спадкової патології АМН України»,
79000, м. Львів, МСП-169, вул. М. Лисенка, 31 а,
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології /С.Л. Няньковський, О.О. Добрик, М.Ю. Іськів// Современная педиатрия. – 2016.- №1(73).- с.131-136.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено в Буській ЦРЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: листопад 2016-листопад 2017
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі	20%	15%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із екологічно несприятливих регіонів.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з охорони
материнства і дитинства Грабар В.І.

« 21 » 2016 р.

Автор:

Аспірант відділення епідеміології вродженої та спадкової патології «ІНСТІТУТ АМНУ», к. м. н.



М. Ю. Іськів

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Лук'яненко Н.С., Кеч Н.Р., Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Роль середовищних факторів у виникненні та перебігу нефрологічної патології у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. /Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кеч Н.Р., Гнатейко О.З./ Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. - 2017. - Том 11. - №2. - С.19-27.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. **Впроваджено: в Буська ЦРЛ**
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з січня 2017 по грудень 2017
6. **Загальна кількість спостережень:** 40
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважаємо за доцільне використання способу у дітей з пієлонефритом та недиференційованою дисплазією сполучної тканини із екологічно несприятливих регіонів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

Буської ЦРЛ

Автор:

Завідувач відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

Н.С. Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

«30» *серпня* 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Лук'яненко Н.С., Кеч Н.Р., Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Роль середовищних факторів у виникненні та перебігу нефрологічної патології у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. // Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кеч Н.Р., Гнатейко О.З. // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. - 2017. - Том 11. - №2. - С.19-27.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. **Впроваджено:** в Миколаївська ЦРЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з січня 2017 по грудень 2017
6. **Загальна кількість спостережень:** 40
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважаємо за доцільне використання способу у дітей з пієлонефритом та недиференційованою дисплазією сполучної тканини із екологічно несприятливих регіонів.

Відповідальний за впровадження:

Держиню О.Є.
Миколаївської ЦРЛ

Автор:

Завідувач відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

Лук'яненко Н.С.

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

Іськів М.Ю.
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

« 15 » березня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а. Іськів М.Ю., Лук'яненко Н.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу при запальних захворюваннях нирок у дітей з екологічно несприятливих регіонів/ Іськів М.Ю., Лук'яненко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. – 2017. – С. 91-92./ 14-15 березня 2017 року, м. Харків, Україна.
4. Впроваджено: в Миколаївська ЦРЛ
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
5. Термін впровадження: з травня 2017 по грудень 2017
назва лікувально-профілактичного закладу
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей з пілонефритом та порушенням фібрилогенезу із екологічно несприятливих регіонів.

Відповідальний за впровадження:

Якимир О.Є.
заст. з медичних справ
Миколаївської ЦРЛ

Автор:

Завідувач відділення епідеміології і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»
Лук'яненко Н.С.

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»
Іськів М.Ю.

«22» березня 2017 р.

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

ЗАТВЕРДЖУЮ



Завідуючий лікар Буської ЦРЛ
(підписав у встановленій формі в акті впровадження пропозицій)

С.В.Романюк
2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю., Лук'яненко Н.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу при запальних захворюваннях нирок у дітей з екологічно несприятливих регіонів/ Іськів М.Ю., Лук'яненко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. – 2017. – С. 91-92./ 14-15 березня 2017 року, м. Харків, Україна.
4. **Впроваджено:** в Буська ЦРЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з травня 2017 по грудень 2017
6. **Загальна кількість спостережень:** 40
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організацій, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважасмо за доцільне використання способу у дітей з пієлонефритом та порушенням фібрилогенезу із екологічно несприятливих регіонів.

Відповідальний за впровадження:

Автор:


Буської ЦРЛ

Завідувач відділення епідеміології і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»
Н.С.Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

«19» травня 2017 р.

М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КЗ ЛОР "Західноукраїнський
спеціалізований дитячий медичний центр"
(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)

А.В. Синюта
М.П. «14» 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології /Няньковський С.Л., Добрик О.О., Іськів М.Ю. // Сучасна педіатрія. – 2016. – №1(72). – С. 131-136.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КЗ ЛОР "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр"
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження
заслужений лікар медичного
школа з мед. освіти

КЗ ЛОР "Західноукраїнський спеціалізований
дитячий медичний центр"

О. Козлов

Автор:

Аспірант відділення епідеміології вродженої і
спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»



М.Ю. Іськів
Роб.: 096 36 54 99, моб.: 096 139 49 80

«14» 05 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Головний лікар КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» Дементьєва Н.А.
(підпис) *Дементьєва Н.А.*

правильно 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології /Няньковський С.Л., Добрик О.О., Іськів М.Ю. // Сучасна педіатрія. – 2016. – №1(72). – С. 131-136.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР»
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 80
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри педіатрії 2
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України», к.мед.н. Вакуленко Л.І.

Вакуленко Л.І.
« 15 » *травня* 2018 р.

Автор:

Аспірант відділення епідеміології вродженої і
спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»



М.Ю. Іськів

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту/Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. – 2018. – №2, том 7. – С. 100-106.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сечі та тестування генотипів AA і AG поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Автори:

Доцент кафедри педіатрії 2
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України», к.мед.н. Вакуленко Л.І.

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Н.С.Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і
спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

М.Ю. Іськів

«15» травня 2018 р.

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Clinical-laboratory markers of fibrillogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children /Lukyanenko Natalia, Iskiv Mariana // "Eureka:Health Sciences". – 2018. – №2, – Р. 30-38.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. **Впроваджено:** в Буська центральна районна лікарня
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з травня 2018 по грудень 2018
6. **Загальна кількість спостережень:** 148
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Іванцов М.Б.
завідуючий відділенням
Буської центральної районної лікарні

Автор:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Н.С.Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

М.Ю. Іськів
Роб.: 032 245 49 99, моб.: 096 139 49 80

«16» травня 2018 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Буської центральної районної лікарні
С.В. Романюк

М.П. «16» травня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту/Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. – 2018. – №2, том 7. – С. 100-106.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. **Впроваджено:** в Буської центральної районної лікарні
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з травня 2018 по грудень 2018
6. **Загальна кількість спостережень:** 102
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сечі та тестування генотипів AA і AG поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1.	80%	75%

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Іванчук М.Б.
Завідувач пульмонологічним відділенням
Буської центральної районної лікарні

Автор:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»



Н.С. Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»



М.Ю. Іськів

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

«16» травня 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КЗ ЛОР "Львівська обласна дитяча клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"
(вартість запропонованої впровадження пропозиції)

М.П. «21» травня 2018 р. М.В. Возниця

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту/Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. – 2018. – №2, том 7. – С. 100-106.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КЗ ЛОР "Львівська обласна дитяча клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-anamnestичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сечі та тестування генотипів AA і AG поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Автор:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Заступник головного лікаря
Бірюк О.В.

Лук'яненко Н.С. Н.С. Лук'яненко

КЗ ЛОР "Львівська обласна дитяча клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

Іськів М.Ю. М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

«21» травня 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
Бродівської центральної районної
лікарні І.А.Бець
(керівник установи, в якій впроваджується пропозиція)
М.П. «29» грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а. Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту/Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. – 2018. – №2, том 7. – С. 100-106.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в Бродівська центральна районна лікарня
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сечі та тестування генотипів AA і AG поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач первісним відділенням

Бродівської центральної районної лікарні

«29» грудня 2018 р.

Автор:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Н.С.Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар Бродівська центральна
районна лікарня І.А.Бец
(керівник установи, який запроваджує пропозиції)
М.П. «29» травня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Clinical-laboratory markers of fibrillogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children /Lukyanenko Natalia, Iskiv Mariana // "Eureka:Health Sciences", – 2018. – №2, – Р. 30-38.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. **Впроваджено:** в Бродівська центральна районна лікарня
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з травня 2018 по грудень 2018
6. **Загальна кількість спостережень:** 148
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними в джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач підділення
Бродівська центральна районна лікарня

Бродівської центральної районної лікарні

«29» травня 2018 р.

Автор:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Н.С.Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

М.Ю. Іськів
Роб.: 032 326 34 99, моб.: 096 139 49 80



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Ісєв М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Clinical-laboratory markers of fibrilogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children /Lukyanenko Natalia, Iskiv Mariana // "Eureka:Health Sciences". – 2018. – №2. – Р. 30-38.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в Комунальна міська дитяча клінічна лікарня
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 148
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважасмо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

*Заступник головного лікаря
з медичної частини
Д.Р.Берега*

Комунальної міської дитячої клінічної лікарні

Автор:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Н.С.Лук'яненко

Аспірант відділення епідеміології вродженої і
спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»

М.Ю. Ісєв

Роб.: 032 248 34 99, моб.: 096 139 49 80

«*24*» *листопада* 2018 р.


 Головний лікар Комунальної міської дитячої
 клінічної лікарні Д.І.Квіт
 (керівник установи, в якій впроваджується пропозиція)
 М.П. «02» липень 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу післонефриту/Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. – 2018. – №2, том 7. – С. 100-106.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в Комунальній міській дитячій клінічній лікарні
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну в сечі та тестування генотипів AA і AG поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважасмо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Автор:
Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Заступник головного лікаря
з мед. частини Д.І.Квіт
Комунальної міської дитячої клінічної
лікарні Д.І.Квіт

Н.С.Лук'яненко
Аспірант відділення епідеміології вродженої і
спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»
М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

«02» липень 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Комунальної міської дитячої
клінічної лікарні №1 І. І. Квіт
(керівник установи, в якій впроваджується пропозиція)

М.П. *[підпис]* 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології /Няньковський С.Л., Добрик О.О., Іськів М.Ю. // Сучасна педіатрія. – 2016. – №1(72). – С. 131-136.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в Комунальна міська дитяча клінічна лікарня
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 80
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

*Заступник головного лікаря
з медичної частини Р.Р. Ільєга*

Комунальної міської дитячої клінічної лікарні

[підпис]

Автор:

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»



М.Ю. Іськів

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

«02» *липень* 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головного лікаря Комунальної міської дитячої
 клінічної лікарні Д.І.Квіт
 (керівник установи, яка запропозитована пропозиція)
 М.П. 2018 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
 найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології /Няньковський С.Л., Добрик О.О., Іськів М.Ю. // Сучасна педіатрія. – 2016. – №1(72). – С. 131-136.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в Комунальна міська дитяча клінічна лікарня
 назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по грудень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 80
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря
 загальної райони Ільченко

Комунальної міської дитячої клінічної лікарні

Автор:

Аспірант відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ «ІСП НАМН України»



М.Ю. Іськів

Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

«20 листопада» 2018 р.

«Затверджую»
процес навчальної роботи
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
В. О. Катрич



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

Найменування пропозиції для впровадження: клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту.

Установа-розробник: відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», д.м.н., с.н.с. Лук'яненко Н.С., м.н.с. Іськів М.Ю.,

Джерело інформації: Lukianenko Natalia, Iskiv Mariana Clinical-laboratory markers of fibrilogenesis disorders in the severity of pyelonephritis in children // In "EUREKA: Health Sciences". 2018. Vol. 2 (14), pp. 30-38. 7-634, Narva mnt, Tallin, Eesti Harju maakond, 10117 Publisher OU "Scientific Route" European Union.

Місце впровадження: кафедра педіатрії Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна.

Термін впровадження: з вересня 2018 року

Форма впровадження: впроваджено в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна.

Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії

Чернуський В.Г.

Декан медичного факультету
професор

Белозьоров І.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор КНП Стебницька МЛ

(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)

А.С. КОЦЮБА

М.П. «13» травня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики та лікування недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології / Нянковський С.Л., Добрик О.О., Іськів М.Ю. // Сучасна педіатрія. 2016. №1(72). С. 131-136.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КНП Стебницька МЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по травень 2019
6. Загальна кількість спостережень: 80
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Рівень вільної фракції оксипроліну в сироватці крові та сечі.	80%	75%

8. Зауваження, пропозиції: Вважасмо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

КНП Стебницька МЛ

«13» травня 2019 р.

Автор:

М. н. с. відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

 М.Ю. Іськів
Роб.: 03 267 49 99, моб.: 096 139 49 80



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП Стебницька МЛ

(керівник установи, що впроваджує пропозицію)

М.П. « 13 »

2019 р.

А.С. КОЦЮБА

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з нефрологічною патологією.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу післонефриту / Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. // Нирки. 2018. Том 7, № 2, С. 100-106.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КНП Стебницька МЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по травень 2019
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення оксипроліну та глікозоаміногліканів в сечі, активності лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові.	95%	78%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Автори:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

Стебницька М.Л.

Н.С. Лук'яненко

КНП Стебницька МЛ

М. н. с. відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

« 13 » травня

2019 р.

М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

Асистент каф. дитячої хірургії ЛНМУ

К.А. Кенс



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП Стебницька МЛ

(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)

А.С. КОЦЮБА

М.П. «13» травня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб оптимізації лікування післонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини у дітей.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Порушення фібрилогенезу та його вісцеральні маркери у дітей з різними варіантами перебігу післонефриту / Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс // Медицина: сьогодні і завтра. 2017. № 3(76). С. 53-73.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено: в КНП Стебницька МЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з травня 2018 по травень 2019
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, біохімічне визначення в сечі оксипроліну, активності лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові	97%	85%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із нефрологічною патологією на фоні порушення фібрилогенезу.

Відповідальний за впровадження:

Автори:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

КНП Стебницька МЛ

Н.С. Лук'яненко

М. н. с. відділення клінічної генетики
ДУ «ІСП НАМН України»

«13» травня

2019 р.

 М.Ю. Іськів
Роб.: 032 276 54 99, моб.: 096 139 49 80

Асистент каф. дитячої хірургії ЛНМУ

К.А. Кенс



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП Стебницька МЛ

(керівник установи, який впроваджує пропозицію)

А.С. КОЦЮБА

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики природжених вал розвитку органів сечовидільної системи у дітей з післонефритом на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини.
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Іськів М.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Вісцеральні маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу післонефриту / Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс // Сучасна педіатрія. 2018, №3(91). С.27-32.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с.
4. Впроваджено: в КНП Стебницька МЛ
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з червня 2018 по травень 2019
6. Загальна кількість спостережень: 72
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Клініко-анамнестичні дані, фенотипічні та вісцеральні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини, біохімічне визначення оксипроліну, глікозаміногліканів та креатиніну в сечі	93%	78%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання способу у дітей із післонефритом та фенотипічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Відповідальний за впровадження:

Автори:

Завідувач відділення клінічної генетики
ДУ «ІСГ НАМН України»

Н.С. Лук'яненко

М. н. с. відділення клінічної генетики
ДУ «ІСГ НАМН України»

М.Ю. Іськів

Роб.: 032 276 4499, моб.: 096 139 49 80

Асистент каф. дитячої хірургії ЛНМУ

К.А. Кенс

КНП Стебницька МЛ

«13» травня

2019 р.