

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

КОНОПЛИЦЬКА АНАСТАСІЯ ПЕТРІВНА

УДК: 616.61-002+616.634.15]-053.2/.6-07

**ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИННИХ МЕМБРАН
НЕФРОТЕЛІО В ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ
НИРОК З СИНДРОМОМ ГЕМАТУРІЇ У ДІТЕЙ**

14.01.10 - педіатрія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

ВІННИЦЯ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Каблукова Олена Кас'янівна,
Вінницький Національний медичний університет
імені М. І. Пирогова МОЗ України,
професор кафедри педіатрії №1.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Багдасарова Інгретта Вартанівна,**
ДУ «Інститут нефрології НАМН України», завідувач
відділення дитячої нефрології;
- доктор медичних наук, професор **Зубаренко Олександр Всеволодович,**
заслужений діяч науки і техніки України,
Одеський національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 3 з післядипломною освітою.

Захист дисертації відбудеться «30 червня» 2015 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий

«27» травня 2015 року.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Незгода І.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поширеність захворювань органів сечової системи у дітей впродовж останніх 5 років в Україні зросла з 40 до 56/1000 дитячого населення. Гематурія часто є єдиним проявом захворювання нирок і сечовидільних шляхів, у зв'язку з чим визначення її походження стає важливим завданням для уточнення діагнозу (Багдасарова І.В., 2013). При скринінгових дослідженнях в популяції дітей гематурія зустрічається з частотою 1-4% і збільшується з віком, досягаючи 12-18%. Нефропатії, які перебігають з синдромом гематурії, складають 1/3 усіх захворювань сечової системи та представляють найбільші диференційно-діагностичні труднощі. Це зумовлено поліморфізмом причин гематурії, також фенотиповою та клінічною схожістю ряду латентно перебігаючих захворювань нирок (Буднік Т.В. 2012; Зубаренко О.В., Стоєва Т.В., 2013).

Діагностика вказаної патології до теперішнього часу ще не достатньо вивчена і саме тому число дітей з цими захворюваннями не тільки не зменшується, але й зростає. Особливо це стосується асимптоматичної гематурії, яка пізно діагностується й може призводити до структурно-функціональних порушень нирок та подальшим розвитком хронічної ниркової недостатності (Bethesda A., 2010; Іванов Д.Д. 2014). Маловивченою проблемою дитячої нефрології є диференційний діагноз захворювань нирок, які супроводжуються синдромом гематурії, у зв'язку з поліетіологічністю розвитку гематурії, важкістю ідентифікації гломерулярного і негломерулярного походження гематурії. В той же час існують випадки прогресуючого перебігу гломерулопатій з гематурією, та розвитком хронічної ниркової недостатності. В сучасних умовах зростає кількість хворих з гломерулонефритами, резистентними до базисної терапії, частота латентних форм і хронічного перебігу гломерулонефриту, гематуричної форми (Борисова Т.П., 2012).

В літературі обговорюється питання про діагностичну значимість гломерулярної чи негломерулярної гематурії. Гломерулярна і негломерулярна гематурія може бути чітко ідентифікована тільки при вираженій протеїнурії, однак, часто нефропатії з гематурією не супроводжуються вираженою протеїнурією і метод діагностики по дослідженні білкового складу сечі не може бути широко використаний в клінічній практиці. Серед неінвазивних методів дослідження хворих з захворюванням нирок значна увага приділяється вивченню екскреції β_2 -мікроглобуліну, що дозволяє ідентифікувати тубулярні захворювання, а також оцінити прогресування гломерулонефриту.

Велике значення в діагностиці нефропатій з гематурією має вивчення реноспецифічних ферментів сечі (Нікуліна Г.Г., 2009; Сенаторова Г.С., 2010). Виявлення активності ферментів в сечі дозволяє оцінити ступінь ураження структурно-функціональних елементів нефрона, з'ясувати переважаючу локалізацію процесу. Деякі ферменти з'являються в сечі тільки при порушенні гломерулярного фільтру –холінестерази (ХЕ), інші ферменти в нормі локалізовані внутрішньоклітинно - в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирок - γ -глутамілтрансфераза (γ -ГТ). Вибір дослідження ферменту ХЕ пов'язаний з тим, що екскреція її відображає ураження клубочкового апарату, тобто для уточнення гломерулярної гематурії (Сафіна А.И., 2012). Як відомо, 2/3 γ -ГТ розташована в

щитинковій облямівці звивистих каналців нефрону, тому ураження цих відділів буде супроводжуватися появою ферментурії та може бути проявом ушкодження епітеліальних клітин вказаних каналців і характеризує тубулярну гематурію (Кудин М.В., 2012). β_2 - мікроглобулін (β_2 -МГ), знаходиться на плазматичній мембрані більшості клітин і є присутнім в нирках і у всіх біологічних рідинах. Встановлено, що у здорової людини β_2 -МГ практично повністю і вільно фільтруються через базальну мембрану клубочків нирок і цілком реабсорбується в проксимальних каналцях нирок, і тому поява його в сечі буде вказувати на залучення в патологічний процес тубулярного апарату нирок (Багдасарова І.В., 2009; Каблукова О.К., 2009).

В походженні еритроцитурії при гломерулонефриті вагоме значення мають зміни перекисного окислення ліпідів, здатність до деформації червоних клітин і підвищення проникливості базальних гломерулярних мембран. Стан ниркових мембран оцінюється по рівню проміжних та кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (Починок Т.В., 2014; Pedzik A., 2010). Зміна концентрації малонового діальдегіду (МДА) в клітинах ниркової тканини односпрямоване, тому цей показник можна використовувати як показник підвищення ліпопероксидації та мембрано-патологічних процесів при нефропатіях (Тедтєва А.И., 2010).

Основним методом діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії залишається пункційна біопсія з наступним електронно-мікроскопічним дослідженням ниркової тканини, але пріоритетним в педіатричній практиці є використання неінвазивних діагностичних методів обстеження (Борисова Т.П. 2012; Freedman B.I., 2010).

Застосування різних методів діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії не завжди дає остаточний результат верифікації діагнозу, що вимагає від нефрологів та практичних лікарів інших спеціальностей вдосконалення вже існуючих методів діагностики з використанням інноваційних технологій.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Робота є результатом комплексних досліджень в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний №0109U005503). Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження - удосконалити диференційну діагностику захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей на основі визначення маркерів ушкодження клітинних мембран нефротелію.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати структуру та клініко-лабораторну характеристику захворювань нирок у дітей з синдромом гематурії.
2. Встановити характер змін та діагностичне значення малонового діальдегіду сироватки крові, β_2 -мікроглобуліну, холінестерази та γ -глутамілтрансферази в сироватці крові і сечі при гломерулонефриті у дітей.
3. Встановити характер змін та діагностичне значення малонового діальдегіду сироватки крові, β_2 -мікроглобуліну, холінестерази та γ -

глутамілтрансферази в сироватці крові і сечі при тубулоінтерстиційному нефриті та дизметаболичній нефропатії у дітей.

4. Оцінити рівень ранніх маркерів ушкодження клітинних мембран нефротелію та встановити їх діагностичне значення при гематурії неуточненій.

5. Уточнити роль гломерулярних і негломерулярних уражень сечової системи в розвитку ниркової патології при синдромі гематурії у дітей.

6. Розробити і запропонувати в практичну охорону здоров'я діагностичний алгоритм та математичну модель прогнозування захворювань нирок з синдромом гематурії шляхом амбулаторного та стаціонарного обстеження дітей.

Об'єкт дослідження - хвороби нирок з синдромом гематурії у дітей.

Предмет дослідження - клінічні і лабораторні показники захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей, комплексне визначення рівнів β_2 – МГ, ХЕ, γ -ГТ та МДА в сироватці крові та сечі.

Методи дослідження: загальні методи дослідження: анамнез життя і анамнез хвороби дітей; фізикальний огляд дітей; оцінка фізичного розвитку; клініко – лабораторні дані – для верифікації хвороб нирок з синдромом гематурії; УЗД нирок, радіоізотопна ренографія, мікційна цистографія, екскреторна урографія; біохімічні дослідження крові і сечі: показники креатиніну, коефіцієнту фільтрації, сечовини; холестерину, ліпідів, загального білку, рівнів β_2 – МГ, ХЕ та γ -ГТ в сироватці крові та в сечі, вміст МДА в сироватці крові.

Наукова новизна дослідження. Вперше встановлені ранні маркери ураження нирок при синдромі гематурії у дітей. Визначено діагностичне значення екскреції β_2 –МГ, ХЕ, γ -ГТ та вмісту МДА в сироватці крові для ідентифікації гломерулярної і негломерулярної гематурії. При гострому гломерулонефриті з нефритичним синдромом (ГГН) та хронічному гломерулонефриті, гематуричною формою (ХГН) підвищена екскреція ХЕ ($20,5 \pm 0,55$; $9,11 \pm 0,40$ Од/мг креатиніну відповідно) являється маркером гломерулярної гематурії, при тубулоінтерстиційному нефриті (ТІН) та дизметаболичній нефропатії (ДН) з гематурією – підвищення екскреції γ -ГТ ($95,5 \pm 3,92$; $72,9 \pm 3,25$ Од/мг креатиніну відповідно) вказує на негломерулярну гематурию ($p < 0,05$).

Визначено, що гематурія гломерулярного походження корелює з активністю ХЕ в сечі ($r=0,693$) та вмістом МДА в сироватці крові ($r=0,361$), гематурія негломерулярного походження – з активністю γ -ГТ в сечі ($r=0,777$), рівнем β_2 –МГ сечі ($r=0,669$), та вмістом МДА в сироватці крові ($r=0,312$).

Вперше розроблено математичне множинне регресійне рівняння для диференційної діагностики гематурії у дітей: $Y = 0,451 + 0,019 \cdot X_2 - 0,069 \cdot X_1$ (Y - індекс ренальної гематурії - IRG, X_1 - активність ХЕ в сечі, Од/мг креатиніну; X_2 - активність γ -ГТ в сечі, Од/мг креатиніну). Якщо $IRG \leq 0,757$ - з чутливістю 95% та специфічністю 92,3% - гематурія гломерулярного походження, тоді як індекс $IRG \geq 1,186$ з чутливістю 95,8% та специфічністю 95% - негломерулярна (тубулярна) гематурія. Також створена математична модель, яка оснований на співвідношенні γ -ГТ/ХЕ, при γ -ГТ/ХЕ $\leq 8,665$ вказує на гематурию гломерулярного походження, а γ -ГТ /ХЕ $\geq 18,05$ дозволяє прогнозувати наявність гематурії тубулярного походження.

На основі нашого дослідження розроблений алгоритм диференційної діагностики нефропатій з синдромом гематурії у дітей.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані клініко-лабораторні та інструментальні дослідження у дітей із захворюваннями нирок з синдромом гематурії дозволили здобути нові дані щодо типу уражень ниркового апарату на основі виявлення ранніх маркерів порушення клітинних мембран у дітей із захворюваннями нирок з синдромом гематурії, уточненню походження гематурії у дітей. Розроблений діагностичний алгоритм на основі екскреції β_2 -МГ, ХЕ, γ -ГТ та МДА в сироватці крові дозволить лікарям-педіатрам та дитячим нефрологам своєчасно дифенціювати гломерулярну і негломерулярну патологію у дітей з синдромом гематурії.

Результати впровадження. Результати дослідження впроваджено в практику центральної дитячої міської лікарні міста Житомира, Житомирської, Харківської, Вінницької обласних дитячих клінічних лікарнях, Київської (м. Боярка), Закарпатської (м. Мукачево) обласних дитячих лікарнях та Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання (м. Луцьк).

Отримані дані використовуються у навчальному процесі на кафедрі педіатрії №1 у ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук та опрацьована література з проблеми, що вивчалася, обрана тема, визначені мета та завдання дослідження, розроблені його програма та методологія. Автор розробила детальний протокол та етапи дослідження для аналізу анамнестичних, клінічних, біохімічних та інструментальних досліджень обстеження, оволоділа спеціальними методиками біохімічних досліджень, які використовувала під час проведення наукової роботи. Особисто здійснила клінічне обстеження дітей та відповідно до завдань, сформуvala групи обстежених, провела оцінку динаміки клінічних, біохімічних, інструментальних показників. Дисертантом створена комп'ютерна база даних, здійснена обробка результатів дослідження, їх логічний та статистичний аналіз, написані всі розділи дисертації, сформульовані та обґрунтовані висновки та розроблені практичні рекомендації, забезпечене їх впровадження у практику охорони здоров'я у шістьох областях України. Автор підготувала до друку наукові праці, доповіді для виступу на конференціях.

Апробація отриманих результатів. Усна доповідь на II міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених на тему «Клініко-патогенетичне значення стану клітинних мембран при захворюваннях нирок з синдромом гематурії у дітей» 17-18 травня, м. Вінниця, 2011, стендова доповідь на конференції «Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією» на тему «Особливості перебігу захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей та їх вплив на стан клітинних мембран» 22-23 листопада, м. Київ, 2012 р., стендова доповідь на науковому симпозиумі з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної педіатрії» на тему «Абдомінальний больовий синдром у дітей», м. Київ, 14-15 березня, 2013р., усна доповідь на міжрегіональній науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» на тему «Діагностика

захворювань нирок з синдромом гематурії на основі вивчення клініко-лабораторних показників» м. Харків, 28 березня 2013р., усна доповідь на IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених на тему «Значення рівнів β 2-мікроглобуліну та холінестерази в сироватці крові та сечі в диференційній діагностиці захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей» м. Вінниця,- 2013р., стендова доповідь на тему: «Особливості діагностики синдрому гематурії у дітей» на науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» 20-21 березня 2014,м. Київ, усна доповідь Коноплицька А.П., Новікова К.І на тему: «Уточнення джерела гематурії у дітей із захворюваннями нирок» на XVIII міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених який відбувся 28-30 квітня 2014, м. Тернопіль та усна доповідь Коноплицька А.П. на тему: «Удосконалення ранньої діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей» на V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, м. Вінниця, 15-16 травня 2014 р. Отримано патент на корисну модель № 88701 «Спосіб діагностики синдрому гематурії при захворюваннях нирок у дітей» від 25.03.2014р. Винахідники: Яблонь О.С., Каблукова О.К., Коноплицька А.П., Русак С.О., Гумінська Г.С., Демченко М.М.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з яких 5 статей, в тому числі (4 статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК при МОН України, 1 стаття - в іноземному виданні), отримано 1 деклараційний патент на корисну модель та опубліковано 14 тез у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 160 сторінках машинопису, з них основний текст дисертації - на 135 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Робота ілюстрована 39 таблицями, 11 рисунками та 1 додатком. Список використаної літератури містить 199 джерел, з яких 129 робіт кирилицею та 70 латиницею, що становить 21 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження нами було обстежено 131 дитину з хворобами нирок з синдромом гематурії у віці від 3 до 17 років. Середній вік складав $10,39 \pm 0,39$ років. У всіх дітей з хворобами нирок з синдромом гематурії не було виявлено порушення функції нирок та печінки. Контрольну групу склали 20 здорових дітей (середній вік $11,05 \pm 0,93$ років).

У дітей із захворюваннями нирок з синдромом гематурії збирали анамнез, оцінювали функціональний стан нирок, із використанням лабораторних та інструментальних методів. До лабораторних обстежень увійшли загально-клінічні та біохімічні дослідження. Інструментальні методи дослідження включали: УЗД нирок, радіоізотопну ренографію, мікційну цистографію та екскреторну урографію.

Отримані дані анамнезу, об'єктивного огляду та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту, яку було спеціально розроблено для даної роботи.

Критерії включення в основну групу:

- 1) Діти з наявністю гострого гломерулонефриту з нефритичним синдромом, без порушення функції нирок.
- 2) Діти з хронічним гломерулонефритом, гематуричною формою, ННО.
- 3) Діти з гострим та хронічним тубулоінтерстиційним нефритом, що супроводжувався синдромом гематурії.
- 4) Діти з дизметаболічною нефропатією, що супроводжувалась синдромом гематурії.
- 5) Діти з асимптоматичною гематурією.

Критеріями виключення з основної групи:

- 1) Діти з хворобами нирок, що не супроводжувались синдромом гематурії.
- 2) Діти з гострим гломерулонефритом з нефротичним синдромом; з нефротичним синдромом, гематурією, артеріальною гіпертензією.
- 3) Діти з хронічним гломерулонефритом з нефротичною та змішаною формами.
- 4) Діти з вродженими вадами розвитку сечової системи.
- 5) Діти із коагулопатіями.
- 6) Діти із порушеною функцією печінки.
- 7) Діти з порушенням функції нирок.

До основної групи увійшли 131 дитина, які були поділені на наступні групи:

1. Гострий гломерулонефрит з нефритичним синдромом склали 25 (19,10%) дітей – 1 група.
2. Хронічний гломерулонефрит, гематурична форма, період загострення, становив 30 (22,90%) дітей – 2 група.
3. Гострий та хронічний тубулоінтерстиційний нефрит, період загострення, що супроводжувався синдромом гематурії, склали 23 (17,50%) дітей – 3 група.
4. Дизметаболічна нефропатія, що супроводжувалась синдромом гематурії, становила 25 (19,10%) дітей – 4 група.
5. Гематурія неуточнена – 28 (21,40%) дітей – 5 група.

Діагноз хвороб нирок з синдромом гематурії у дітей формулювався згідно класифікації МКХ-10 та відповідно до протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.08. та Наказ від 31.08.2004 № 436 Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей зі спеціальності "Дитяча нефрологія".

Спеціальні методи дослідження: вміст β_2 -МГ в сироватці крові та сечі визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми "Orgentec", Німеччина (у відповідності до інструкції фірми-виробника). Активність ХЕ (КФ 3.1.1.8) в сироватці крові та сечі визначали кінетичним методом з використанням бутирилтіохолініодідом та активність γ -ГТ (КФ 2.3.2.2) з використанням γ -L-(+)-глутаміл-3-карбокси-4-нітроаніліда за допомогою

комерційних наборів реагентів фірми «Pliva-Lachema Diagnostika» (Чехія) на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 405 нм. Вміст МДА в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою при довжині хвилі 532 нм.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакета програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний номер № AXXR910A374605FA) Цифрові дані всіх клінічних досліджень обробляли з обчисленням середньої величини (M), її помилки (m). Оцінка достовірності різниці між двома середніми величинами визначалась за критерієм Стюдента (t), між двома відносними величинами - за методом кутового перетворення Фішера (f). Для ствердження достовірності різниці враховувалася загальноприйнята в медичних наукових дослідженнях величина вірогідності безпомилкового прогнозу (p). Достовірність різниці між порівнюваними середніми величинами вважалась суттєвою у випадку $p < 0,05$. Для встановлення зв'язку між досліджуваними показниками використовувався кореляційний аналіз з обчисленням рангової кореляції Спірмена (r). За результатами аналізу виведене регресійне рівняння.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами було обстежено 55 дітей з гломерулонефритом. В залежності від перебігу захворювання були виділені наступні групи: 1 група - 25 (45,45%) склали діти з ГГН, 2 група - 30 (54,55%) дітей з ХГН. У дітей з ГГН переважала виражена гематурія – $68,00 \pm 9,52\%$ та помірна - $20,00 \pm 8,16\%$, незначна складала $12,00 \pm 6,63\%$, у дітей з ХГН виражена гематурія – $40,00 \pm 8,94\%$, незначна гематурія у $40,00 \pm 8,94\%$, помірна гематурія становила $20,00 \pm 7,30\%$ ($p < 0,05$). Проаналізувавши структуру гематурії у дітей, можна стверджувати, що у дебюті ГГН переважає наявність вираженої (масивної) гематурії, за рахунок глибокого ураження цитомембран клубочків.

При ГГН показник екскреції холінестерази у 6,7 разів вищий, при ХГН у 3 рази вищий, порівняно з контролем. Процеси ліпопероксидації виражались у підвищенні рівня кінцевого продукту – малонового діальдегіду в сироватці крові на 23,9% – при ГГН та на 18,2% – при ХГН у порівнянні з даним показником у дітей контрольної групи (табл.1).

При ГГН спостерігалась підвищена екскреція з сечею ХЕ - $20,5 \pm 0,55$ Од/мг креатиніну в порівнянні із здоровими дітьми - $3,02 \pm 0,18$ Од/мг креатиніну ($p < 0,05$). При ХГН екскреція ХЕ складала $9,11 \pm 0,40$ Од/мг креатиніну в порівнянні із здоровими дітьми - $3,02 \pm 0,18$ Од/мг креатиніну ($p < 0,05$). При ГГН величина змін вмісту МДА в сироватці крові значно більша $4,60 \pm 0,20$ мкмоль/л, ніж при ХГН $4,28 \pm 0,25$ мкмоль/л, при даному показнику в контрольній групі дітей - $3,50 \pm 0,14$ мкмоль/л, що свідчить про більший вплив продуктів ПОЛ на руйнування базальної мембрани клубочків нирок при ГГН, наслідком чого є підвищення вмісту ХЕ в сечі хворих ($p < 0,05$).

Показники ферментів, β_2 -МГ та МДА у дітей хворих на гострий та хронічний гломерулонефрит ($M \pm m$)

Біохімічні показники сироватки крові та сечі	Контрольна група	ГГН	ХГН
	n=20	n=25	n=30
Загальний білок сироватки крові, г/л	71,5 \pm 2,23	65,6 \pm 3,70	69,2 \pm 3,79
МДА сироватки крові, мкмоль/л	3,50 \pm 0,14	4,60 \pm 0,20*	4,28 \pm 0,25*
ХЕ сироватки крові, мкмоль/л*с	186 \pm 14,1	192 \pm 15,9	180 \pm 16,8
ХЕ сечі, Од/мг креатиніну	3,02 \pm 0,18	20,5 \pm 0,55*	9,11 \pm 0,40*
γ -ГТ сироватки крові, Од/л	24,9 \pm 1,22	26,5 \pm 1,57	26,2 \pm 1,52
γ -ГТ сечі, Од/мг креатиніну	37,9 \pm 2,27	38,1 \pm 2,34	40,8 \pm 2,89
Креатинін сироватки крові, ммоль/л	0,034 \pm 0,001	0,042 \pm 0,005	0,0038 \pm 0,003
Креатинін сечі, ммоль/л	7,75 \pm 0,60	7,10 \pm 0,64	7,30 \pm 0,47
β_2 -МГ сироватки крові, мкг/мл	2,40 \pm 0,04	2,26 \pm 0,08	2,30 \pm 0,09
β_2 -МГ сечі, нг/мл	29,4 \pm 1,22	32,5 \pm 1,73	31,4 \pm 1,66

Примітка. * - достовірна різниця показників відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

У 13,33% випадках ХГН відмічалось підвищення рівню β_2 -МГ в сечі (57,6 \pm 1,61 нг/мл), що значно перевищував цей показник у контрольній групі дітей 29,4 \pm 1,22 нг/мл ($p < 0,05$). Тривалість захворювання на ХГН у цих дітей була більше 7 років. Можна стверджувати, що у даних дітей відбулося приєднання тубулоінтерстиційного компонента, що може свідчити про хронізацію патологічного процесу, що співпадає з дослідженнями Каблукової О.К., Багдасарової І.В., Фоміної С.П., Сергєєвої Т.В. та їх співав.

Підвищена екскреція з сечею ХЕ та підвищений вміст МДА в сироватці крові у дітей з синдромом гематурії вказує на пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирки та є маркером гломерулярної гематурії у дітей. Наші спостереження підтверджують результати досліджень Нікуліної Г.Г, Сафіної А.І, Старостіної В.К., Дзугкоєва С.Г. та співав.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити специфічні метаболічні маркери, які асоціюються з розвитком гломерулярної гематурії у дітей з хворобами нирок. Показники гематурії гломерулярного походження корелюють з активністю ХЕ в сечі $r=0,693$, також нами зафіксовано наявність помірної сили прямих зв'язків між показниками гломерулярної гематурії й вмістом МДА в сироватці крові $r=0,361$.

Нами було обстежено 48 дітей, і виділені наступні групи: 3 група - 23 (47,92%) склали діти з ТІН, 4 група - 25 (52,08%) діти з ДН, що супроводжувались гематурією. У дітей з ТІН переважала незначна гематурія – 52,17 \pm 10,65% виражена склала - 39,13 \pm 10,41%, помірна - 8,70 \pm 6,01%, у дітей з ДН незначна гематурія склала – 72,00 \pm 9,17%, виражена гематурія - 20,00 \pm 8,16%, тоді як помірна становила 8,00 \pm 5,54%. У дітей з ТІН і з ДН у дебюті захворювання переважала незначна гематурія. Аналіз показників екскреції β_2 – МГ, ферментів та МДА в сироватці

крові показав, що при ТІН та ДН спостерігалась підвищена екскреція з сечею γ -ГТ в 2,5 та 1,5 разів відповідно, рівень β_2 -МГ також був підвищений у 2,6 та 1,9 разів відповідно, у порівнянні з даними показниками дітей контрольної групи, що свідчить про ураження проксимальних відділів каналців. Вміст МДА при ТІН та ДН в сироватці крові перевищував показники контрольної групи на 20,6% та 17,6% відповідно (табл. 2).

При ТІН спостерігалась підвищена екскреція з сечею γ -ГТ $95,5 \pm 3,92$ Од/мг креатиніну в порівнянні із здоровими дітьми $37,9 \pm 2,27$ Од/мг креатиніну ($p < 0,05$). При ДН γ -ГТ сечі складала $72,9 \pm 3,25$ Од/мг креатиніну, що достовірно перевищує нормальні показники у здорових дітей $37,9 \pm 2,27$ Од/мг креатиніну ($p < 0,05$). Також рівень β_2 -МГ сечі у дітей з ТІН був $77,6 \pm 1,64$ нг/мл достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою ($29,4 \pm 1,22$ нг/мл) ($p < 0,05$). Що стосується екскреції β_2 -МГ сечі при ДН, його рівень становив $44,1 \pm 1,37$ нг/мл, що теж достовірно переважав над аналогічним показником дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень β_2 -МГ сечі у дітей з ТІН був майже удвічі вищим, ніж у дітей з ДН, що свідчить про більш глибоке ураження нефротелію при ТІН. При ТІН та ДН вміст МДА в сироватці крові значно збільшений $4,41 \pm 0,34$ мкмоль/л та $4,22 \pm 0,29$ мкмоль/л відповідно, в порівнянні з показниками МДА в контрольній групі дітей ($3,50 \pm 0,14$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Ці дані свідчать про вплив продуктів ПОЛ на руйнування мембран клітин нефротелію проксимальних каналців нирок, наслідком чого є підвищення вмісту γ -ГТ, β_2 -МГ в сечі хворих дітей та є маркерами негломерулярної (тубулярної) гематурії у дітей з ТІН і ДН.

Таблиця 2

Показники ферментів, β_2 -МГ та МДА у дітей хворих на тубулоінтерстиційний нефрит та дизметаболічну нефропатію (М \pm м)

Біохімічні показники сироватки крові та сечі	Контрольна група	ДН	ТІН
	n=20	n=25	n=23
Загальний білок сироватки крові, г/л	71,5 \pm 2,23	72,6 \pm 2,83	73,2 \pm 2,89
МДА сироватки крові, мкмоль/л	3,50 \pm 0,14	4,22 \pm 0,29*	4,41 \pm 0,34 *
ХЕ сироватки крові, мкмоль/л*с	186 \pm 14,1	190 \pm 16,6	182 \pm 18,4
ХЕ сечі, Од/мг креатиніну	3,02 \pm 0,18	2,88 \pm 0,24	3,21 \pm 0,31
γ -ГТ сироватки крові, Од/л	24,9 \pm 1,22	25,8 \pm 1,54	26,4 \pm 1,73
γ -ГТ сечі, Од/мг креатиніну	37,9 \pm 2,27	72,9 \pm 3,25*	95,5 \pm 3,92*
Креатинін сироватки крові, ммоль/л	0,034 \pm 0,001	0,035 \pm 0,002	0,0040 \pm 0,004
Креатинін сечі, ммоль/л	7,75 \pm 0,60	7,54 \pm 0,41	7,39 \pm 0,48
β_2 -МГ сироватки крові, мкг/мл	2,40 \pm 0,04	2,39 \pm 0,08	2,43 \pm 0,06
β_2 -МГ сечі, нг/мл	29,4 \pm 1,22	44,1 \pm 1,37*	77,6 \pm 1,64*

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників контрольної групи.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити специфічні метаболічні маркери, які асоціюються з розвитком негломерулярної гематурії у дітей з хворобами нирок. Показники гематурії негломерулярного походження корелюють з активністю γ -ГТ $r=0,777$ та рівнем β_2 -МГ сечі $r=0,669$, також нами

зафіксовано наявність помірної сили прямих зв'язків між показниками негломерулярної гематурії і вмістом МДА в сироватці крові $r=0,312$.

Окремо в нашому дослідженні було обстежено 28 дітей з гематурією неуточненою (ГН) – 5 група. У дітей з ГН переважала виражена – $39,28 \pm 9,40\%$ та незначна – $35,71 \pm 8,83\%$ гематурія, помірна склала $25,00 \pm 8,33\%$.

Аналіз екскреції β_2 – МГ, ферментів та МДА в сироватці крові показав, що у 10 дітей з ГН було виявлено достовірне підвищення рівнів ХЕ сечі $17,79 \pm 1,68$ Од/мг креатиніну та МДА сироватки крові $4,85 \pm 0,19$ мкмоль/л у порівнянні із групою контролю $3,02 \pm 0,18$ Од/мг креатиніну, $3,50 \pm 0,14$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Зважаючи на те, що така біохімічна картина притаманна ураженню базальної мембрани клубочків, можна стверджувати, що у цих дітей гематурія мала гломерулярне походження. У 13 дітей з ГН було виявлено підвищення екскреції з сечею γ -ГТ $85,14 \pm 2,77$ Од/мг креатиніну, рівень β_2 -МГ сечі $55,9 \pm 2,56$ нг/мл та МДА сироватки крові $4,56 \pm 0,21$ мкмоль/л та було достовірним у порівнянні з показниками дітей контрольної групи: $37,9 \pm 2,27$ Од/мг креатиніну, $29,4 \pm 1,22$ нг/мл, $3,50 \pm 0,14$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Достовірне підвищення даних показників у дітей з ГН порівняно з групою контролю свідчить про ураження клітинних мембран проксимальних каналців, та вказує на негломерулярне (тубулярне) походження гематурії. У 5 дітей з ГН екскреція ХЕ склала $9,2 \pm 0,127$ Од/мг креатиніну в порівнянні із здоровими дітьми $3,02 \pm 0,18$ Од/мг креатиніну, рівень β_2 -МГ сечі $44 \pm 2,18$ нг/мл, що являється достовірно вищим у порівнянні з показниками контрольної групи дітей $29,4 \pm 1,22$ нг/мл. ($p < 0,05$). Показники МДА в сироватці крові значно вищі $4,59 \pm 0,13$ мкмоль/л, ніж в контрольній групі дітей $3,50 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Про цей відсоток випадків можна сказати, що у цих дітей відбулося ураження як клубочкового так і каналцевого апарату нирок.

Виділена група хворих високого ризику по розвитку і прогресуванню ХГН – обтяжений анамнез, початок захворювання в ранньому віці і виражене підвищення екскреції холінестерази з сечею при ГГН і ХГН в період загострення. Ці зміни асоціюються з процесами ліпопероксидації. Виражені метаболічні та мембранопатологічні порушення свідчать про зниження в організмі дітей антиоксидантного захисту, підвищеній проникності базальної мембрани клубочків, ендогенній інтоксикації у хворих з гломерулярною патологією і можуть мати велике прогностичне значення, в тому числі і в прогресуванні гломерулонефриту. Таким чином, причинами гематурії при ГГН і ХГН в основному є гломерулярні ураження. При тривалому перебігу ХГН спостерігається приєднання тубулоінтерстиційного компоненту, що є прогностично несприятливим.

Тоді, як підвищена екскреція з сечею γ -ГТ, β_2 –МГ та підвищений вміст МДА в сироватці крові у дітей з синдромом гематурії вказує на пошкодження клітинних мембран нефротелію проксимальних каналців нирок та є раннім маркером негломерулярної (тубулярної) гематурії у дітей при ГГН. Підсумовуючи викладені вище дані, можна констатувати, що незалежними біохімічними параметрами для топічної діагностики ниркової гематурії є активність ХЕ та γ -ГТ в сечі. Виведене нами регресійне рівняння: $Y = 0,451 + 0,019 \cdot X_2 - 0,069 \cdot X_1$ (Y - індекс ренальної гематурії IRG, X_1 - активність ХЕ в сечі, Од/мг креатиніну; X_2 - активність γ -ГТ в сечі, Од/мг креатиніну), дозволяє описати 83 % дисперсії величини Y (IRG).

Встановлено, що індекс $IRG \leq 0,757$ з чутливістю 95% та специфічністю 92,3% дозволяє прогнозувати наявність гематурії гломерулярного походження, тоді як індекс $IRG \geq 1,186$ з чутливістю 95,8% та специфічністю 95% дозволяє прогнозувати наявність гематурії тубулярного походження.

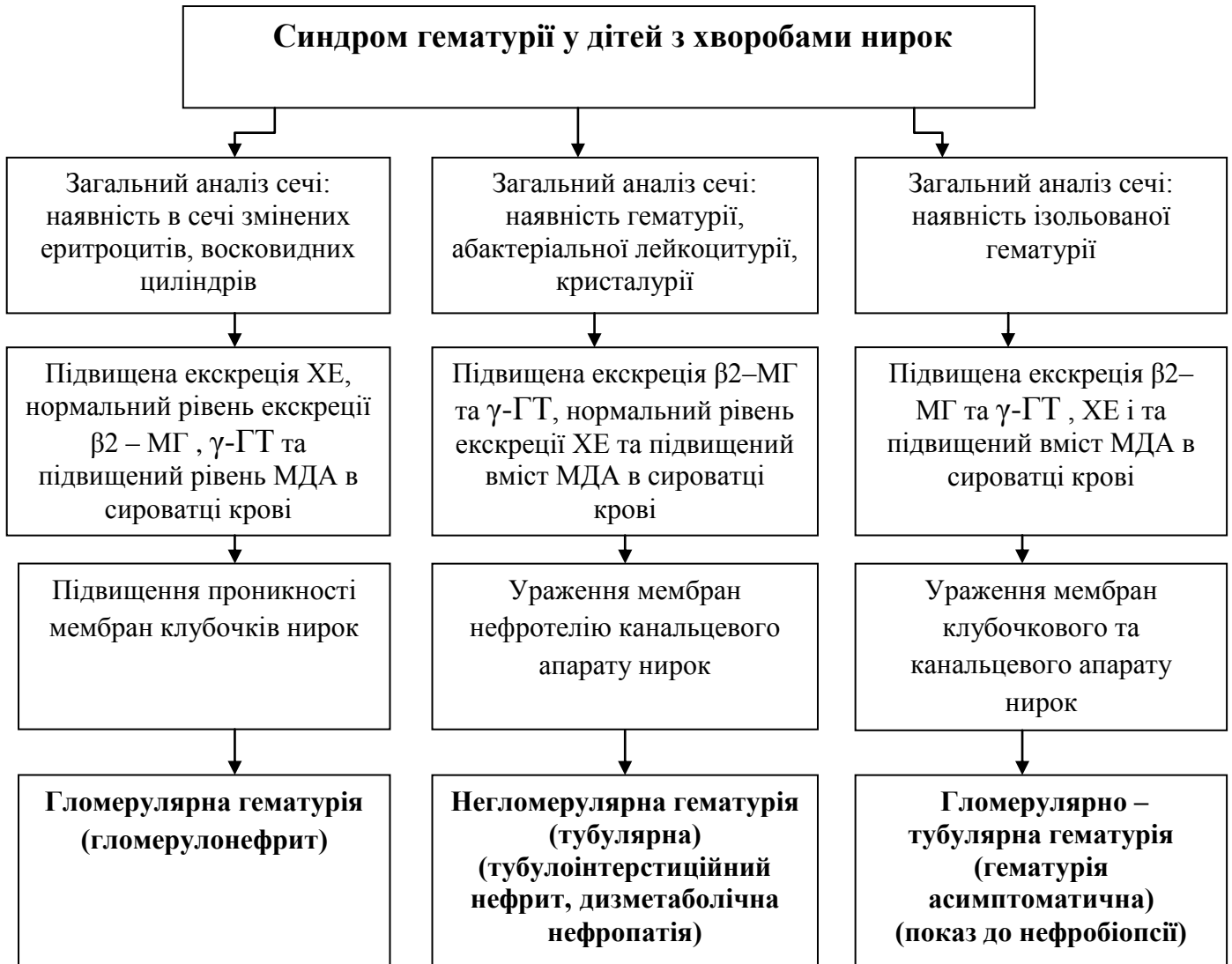


Рис. 1. Діагностичний алгоритм при захворюваннях нирок з синдромом гематурії у дітей.

Ми показали, що створена в процесі регресійного аналізу модель прогнозування локалізації ниркової гематурії, умовна названа IRG, має відмінну прогностичну якість, про що свідчить AUROC, та може слугувати надійним методом диференційної діагностики гематурії клубочкового та канальцевого походження. Доповнено наукові дані про те, що створена нами ще одна модель прогнозування з високою прогностичною якістю на основі використання співвідношення активностей ензимів ХЕ та γ -ГТ в сечі (γ -ГТ /ХЕ). З'ясувалось, що співвідношення γ -ГТ /ХЕ $\leq 8,665$ з чутливістю 95% та специфічністю 94,5% дозволяє прогнозувати наявність гематурії гломерулярного походження, тоді як

співвідношення γ -ГТ /ХЕ $\geq 18,05$ з чутливістю 93,8% та специфічністю 95% дозволяє прогнозувати наявність гематурії тубулярного походження.

На основі нашого дослідження був розроблений алгоритм диференційної діагностики нефропатій з синдромом гематурії на основі дослідження екскреції $\beta 2$ -МГ, γ -ГТ та ХЕ сечі та МДА в сироватці крові (рис. 1)

Таким чином, приєднання тубулоінтерстиційного компонента до ураження гломерулярного відділу нирок свідчить про генералізований мембрано-патологічний процес, який може бути вродженим чи набутиим, або хронізацію патологічного процесу, в подальшому потребують проведення нефробиопсії для уточнення морфологічного діагнозу та вирішення подальшої тактики лікування.

Проведені дослідження дадуть змогу поліпшити диференційну діагностику хвороб нирок з синдромом гематурії у дітей, на тому рівні, коли ще лабораторно функція нирок є непорушеною, за допомогою визначення ранніх маркерів ушкодження клітинних мембран нефротелію.

ВИСНОВКИ

1. Захворювання нирок з синдромом гематурії представляє собою труднощі в плані диференційної діагностики. Синдром гематурії тісно пов'язаний зі змінами клітинних мембран нефротелію, тому пошук ранніх маркерів їх ураження є актуальним в дитячій нефрології. Серед захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей за 5 років переважають випадки гострого та хронічного гломерулонефритів (69,9%), інших тубулопатій (16,6%), дизметаболических нефропатій (10,4%). Найнижчий показник у структурі захворювань нирок, належить тубулоінтерстиційному нефриту (3,1%). Тому пошук нових ефективних методів діагностики синдрому гематурії є актуальним у клінічній нефрології.

2. Виділена група хворих високого ризику по розвитку гострого і прогресуванню хронічного гломерулонефриту: обтяжений спадковий анамнез та захворювання в ранньому віці асоціюється з підвищенням екскреції холінестерази при цих захворюваннях. При гострому та хронічному гломерулонефриті між показниками екскреції холінестерази відмічався прямий кореляційний зв'язок середньої сили зі ступенем гематурії ($r=0,41$). При гострому гломерулонефриті показник екскреції холінестерази у 6,7 разів вищий, при хронічному у 3 рази вищий, ніж у дітей контрольної групи, що свідчить про ураження гломерулярного апарата нирок. Процеси ліпопероксидації виражались у підвищенні рівня кінцевого продукту – малонового діальдегіду в сироватці крові на 23,9% – при гострому гломерулонефриті та на 18,2% – при хронічному гломерулонефриті у порівнянні з даним показником у дітей контрольної групи, що свідчить про генералізоване ураження клітинних мембран при гломерулонефриті.

3. При тубулоінтерстиційному нефриті та дизметаболическій нефропатії спостерігалась підвищена екскреція з сечею γ -глутамілтрансферази в 2,5 та 1,5 разів відповідно, рівня $\beta 2$ -мікроглобуліну у 2,6 та 1,9 разів відповідно, у порівнянні з даними показниками дітей контрольної групи, що свідчить про ураження нефротелію проксимальних відділів каналців. Вміст малонового діальдегіду при

тубулоінтерстиційному нефриті та дизметаболичній нефропатії в сироватці крові перевищував показники контрольної групи на 20,6% та 17,6% відповідно.

4. Серед дітей з гематурією неуточненою у 37,71% випадків гематурія мала гломерулярне походження, у 46,43% дітей – негломерулярне (тубулярне). У 17,86 % дітей були підвищені рівні холінестерази, γ -глутамілтрансферази та β 2-мікроглобуліну в сечі, що вказує на підвищену проникність клітинних мембран клубочкового та каналцевого апарату нирки. Відсутність екстраренальних проявів при асимптоматичній гематурії може свідчити про можливість дисплазії нирок, що діагностується за допомогою морфобіопсії.

5. Підвищення екскреції з сечею холінестерази у дітей з синдромом гематурії в 3 рази в порівнянні з дітьми контрольної групи, вказує на пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирок та є раннім маркером гломерулярної гематурії у дітей. Підвищення екскреції з сечею γ -глутамілтрансферази в 1,5 рази та рівня β 2-мікроглобуліну в 1,9 разів у дітей з синдромом гематурії, в порівнянні з даними показниками дітей контрольної групи, вказує на пошкодження клітинних мембран нефротелію проксимальних каналців нирок - є ранніми маркерами негломерулярної (тубулярної) гематурії у дітей.

6. Незалежними лабораторними маркерами топіки ураження апарату нирок у хворих дітей із захворюваннями нирок з синдромом гематурії є γ -глутамілтрансферази та ХЕ в сечі (коефіцієнт регресії $\beta = - 0,533; 0563$ відповідно, $p < 0, 005$). Створена на основі цих пре дикторів модель має високу діагностичну цінність (AUROC=0,988). Встановлено, що індекс $IRG \leq 0,757$ з чутливістю 95,0% та специфічністю 92,3% дозволяє прогнозувати наявність гематурії гломерулярного походження, тоді як індекс $IRG \geq 1,186$ з чутливістю 95,8% та специфічністю 95,0% дозволяє прогнозувати наявність гематурії тубулярного походження. З'ясували, що співвідношення γ -глутамілтрансферази /Холінестераза $\leq 8,665$ з чутливістю 95,0% та специфічністю 94,5% дозволяє прогнозувати наявність гематурії гломерулярного походження, тоді як співвідношення γ -глутамілтрансферази /Холінестераза $\geq 18,05$ з чутливістю 93,8% та специфічністю 95,0% дозволяє прогнозувати наявність гематурії тубулярного походження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої диференційної діагностики ураження клітинних мембран нефротелію у дітей з хворобами нирок з синдромом гематурії необхідно використовувати ранні маркери: визначення вмісту холінестерази, γ -глутамілтрансферази та β 2-мікроглобуліну в сечі пацієнтів.

2. На підставі виявлених змін біохімічних показників, наводимо алгоритм диференційної діагностики захворювань нирок з гематурією.

При наявності в загальному аналізі сечі змінених еритроцитів, восковидних циліндрів рекомендовано визначити екскрецію ХЕ, γ -ГТ та β 2 – МГ з сечею. Підвищена екскреція ХЕ та нормальні рівні екскреції γ -ГТ та β 2 – МГ вказують на підвищення проникності мембран клубочків нирок і характеризує наявність у хворого гломерулярної гематурії.

При наявності в загальному аналізі сечі гематурії, абактеріальної лейкоцитурії, кристалурії рекомендовано визначити екскрецію ХЕ, γ -ГТ та β_2 – МГ. Підвищена екскреція β_2 –МГ та γ -ГТ з сечею при нормальному рівні екскреції ХЕ вказують на ураження мембран каналцевого апарату нирок та є проявом у пацієнта негломерулярної (тубулярної) гематурії.

При асимптоматичній гематурії поєднання підвищеної екскреції ХЕ, γ -ГТ та β_2 –МГ може свідчити про гломерулярно-тубулярний генез гематурії і є показом до проведення прижиттєвої біопсії нирок для морфологічної верифікації діагнозу.

3. Співвідношення γ -ГТ/ХЕ $\leq 8,665$ дозволяє прогнозувати наявність гематурії гломерулярного походження, тоді як співвідношення γ -ГТ /ХЕ $\geq 18,05$ дозволяє прогнозувати наявність гематурії тубулярного походження.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Каблукова О. К. Особливості перебігу захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей та їх вплив на стан клітинних мембран / О. К. Каблукова, А. П. Коноплицька // Хірургія дитячого віку. - 2011. - № 3. - С. 48-52. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).*

2. Каблукова О. К. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки та діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей. (огляд літератури) / О.К. Каблукова, Г.С. Гумінська, А.П. Коноплицька // Хірургія дитячого віку. - 2011. - № 4. - С. 74-80. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).*

3. Каблукова О.К. «Клініко-діагностичне значення β_2 – мікроглобуліну і холінестерази у дітей із захворюваннями нирок із синдромом гематурії» / О.К. Каблукова, А.П. Коноплицька, Г.С. Гумінська // Современ. Педиатрия. – 2013. - № 8. - С. 150-153. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).*

4. Коноплицкая А.П. Изучение состояния клеточных мембран почки с последующим уточнением источника гематурии у детей с заболеваниями почек / А.П. Коноплицкая / Педиатрия. Восточная Европа. -2014. - №4. - С. 43-49.

5. Коноплицька А.П. Клініко-лабораторні особливості діагностики синдрому гематурії у дітей / А.П. Коноплицька / Вісник наукових досліджень. - 2014. - № 4. - С. 21-22.

6. Русак А.П. Клініко-патогенетичне значення стану клітинних мембран при захворюваннях нирок з синдромом гематурії у дітей / А.П. Русак // Мат. І наук. конф. молодих вчених з міжнар. участю. – Вінниця, 2010. - С. 80.

7. Каблукова О. К. Клініко-патогенетичне значення стану клітинних мембран при захворюваннях нирок з синдромом гематурії у дітей / О. К. Каблукова, А. П. Коноплицька // Педиатрія, акушерство та гінекологія. - 2011. - Т. 73, № 4. - С. 63. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).*

8. Коноплицька А.П. Клініко-патогенетичне значення стану клітинних мембран при захворюваннях нирок з синдромом гематурії у дітей / А.П.

Коноплицька // Мат. II міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. – Вінниця, 2011. - С. 77.

9. Каблукова Е.К. Клинико-патогенетическое значение состояние клеточных мембран в дифференциальной диагностике заболеваний почек с синдромом гематурии у детей / Е.К.Каблукова, О.С. Яблонь, А.П. Коноплицкая [и др.] // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : XI Росс. Конгресс, 25-26 окт. 2012 г. : тезисы докл. – Москва, 2012. – С. 155-156. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).*

10. Коноплицька А.П. Клініко-патогенетичне значення стану клітинних мембран в диференційній діагностиці захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей / А.П. Коноплицька // Мат. III міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. – Вінниця, 2012. - С. 50-51.

11. Коноплицька А.П. Особливості перебігу захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей та їх вплив на стан клітинних мембран нирки / А.П. Коноплицька // Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією : Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю : тези доп. – Київ, 2012. - С. 185-186.

12. Каблукова О.К. Діагностика захворювань нирок з синдромом гематурії на основі вивчення клініко-лабораторних показників / О.К. Каблукова, А.П. Коноплицька, Г.С. Гумінська [та ін.] // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : Мат. міжрегіональної наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю : тези доп. – Харків, 2013. – С. 42-43. *(Здобувачем проведено аналіз джерел літератури, здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, підготовку до друку).*

13. Каблукова Е.К. Значение β 2-микроглобулина и холинэстеразы в диагностике заболеваний почек с синдромом гематурии у детей./ Е.К.Каблукова, А.П. Коноплицкая, Г.С. Гуминская // Актуальные вопросы детской хирургии : Мат. VI науч.-практ. конф. по детской хирургии с междунар. участием. - Минск, 2013. – С. 221-225. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).*

14. Коноплицька А.П. Значення рівнів β 2-мікроглобуліну та холінестерази в сироватці крові та сечі в диференційній діагностиці захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей / А.П. Коноплицька // Мат. IV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. - Вінниця, 2013р. - С. 46.

15. Коноплицька А.П. Стан клітинних мембран при захворюваннях нирок з синдромом гематурії у дітей / А.П. Коноплицька // Український науково-практичний молодіжний журнал. - 2013. - № 3 (спец. випуск). - С. 59.

16. Каблукова О.К. Диференційна діагностика гломерулярного та негломерулярного походження гематурії у дітей із захворюваннями нирок / О.К. Каблукова, А.П. Коноплицька, Г.С. Гумінська / Мат. IV з'їду нефрологів України, 17-18 жовтня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 92. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).*

17. Каблукова О.К. Визначення етіології гематурії у дітей із захворюваннями нирок / О.К. Каблукова, А.П. Коноплицька // Актуальні питання

медицини та невідкладних станів : наук. симпозіум з між нар. участю, 1-2 квітня 2014 р. : тези доп. – Київ, 2014. - С. 60-61. *(Здобувачем особисто здійснено підбір літературних джерел, проведений збір та статистична обробка даних).*

18. Коноплицька А.П. Уточнення джерела гематурії у дітей із захворюваннями нирок / А.П. Коноплицька, К.І. Новікова // XVIII міжнар. мед. конгрес студентів і молодих вчених, 28-30 квітня 2014 р. : тези доп. – Тернопіль, 2014. - С. 102. *(Здобувачем обрано напрямок дослідження, проведено аналіз джерел літератури, здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку до друку).*

19. Коноплицька А.П. Удосконалення ранньої діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей / А.П. Коноплицька // Мат. V міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. – Вінниця, 2014. - С. 71.

20. Пат. № 88701 Україна МПК (2014.01) А61В5/145. Спосіб діагностики синдрому гематурії при захворюваннях нирок у дітей / Яблонь О.С., Каблукова О.К., Коноплицька А.П., Русак С.О., Гумінська Г.С., Демченко М.М. ; заявник та патентовласник Яблонь О.С., Каблукова О.К., Коноплицька А.П., Русак С.О., Гумінська Г.С., Демченко М.М.. - №и 2013 12967 ; заявл.08.11.2013; опубл. 25.03.2014, Бюл. № 6. *(Здобувачем особисто здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведений збір та статистична обробка даних).*

АНОТАЦІЯ

Коноплицька А.П. Значення маркерів пошкодження клітинних мембран нефротелію в диференційній діагностиці захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Дисертація присвячена питанням диференційної діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей на підставі оцінки ушкодження клітинних мембран нефротелію з вивченням біохімічних маркерів гломерулярної і негломерулярної гематурії. Визначено діагностичне значення екскреції β_2 -МГ, ХЕ та γ -ГТ та вмісту МДА в сироватці крові для ідентифікації гломерулярної та негломерулярної патології у дітей із захворюваннях нирок з синдромом гематурії.

Доведено, що підвищена екскреція ХЕ та підвищений вміст МДА в сироватці крові у дітей з синдромом гематурії вказує на пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирок та є маркером гломерулярної гематурії у дітей. Підвищена екскреція γ -ГТ, β_2 -МГ з сечею та підвищений вміст МДА в сироватці крові у дітей з синдромом гематурії вказує на пошкодження клітинних мембран нефротелію проксимальних каналців нирок та є маркером негломерулярної (тубулярної) гематурії у дітей. Вивчення даних лабораторних показників у дітей з асимптоматичною гематурією дозволить встановити, у якому відділі нефрона відбулося пошкодження клітинних мембран.

Розроблені і запропоновані в практичну охорону здоров'я алгоритм диференційної діагностики та математична модель прогнозування ниркової гематурії для обстеження дітей з гематуричним синдромом.

Ключові слова: діти, гематурія, β_2 -мікроглобулін, холінестераза, γ -глутамілтрансферази, малоновий діальдегід.

АНОТАЦІЯ

Коноплицкая А.П. Значение маркеров повреждения клеточных мембран нефротелия в дифференциальной диагностике заболеваний почек с синдромом гематурии у детей. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - «Педиатрия». - Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2015.

Диссертация посвящена вопросам дифференциальной диагностики заболеваний почек с синдромом гематурии у детей на основании оценки повреждения клеточных мембран нефротелия с изучением биохимических маркеров гломерулярной и негломерулярной гематурии. С помощью комплексного определения значения экскреции β_2 -МГ, ХЭ, γ -ГТ и содержания МДА в сыворотке крови стала возможной идентификация гломерулярной и негломерулярной патологии у детей с заболеваниями почек с синдромом гематурии.

Доказано, что повышение экскреции с мочой ХЭ у детей с синдромом гематурии в 3 раза по сравнению с детьми контрольной группы, указывает на повреждение клеточных мембран клубочкового аппарата почек и является ранним маркером клубочковой гематурии у детей. Повышение экскреции с мочой γ -ГТ в 1,5 раза и уровня β_2 -МГ в 1,9 раз у детей с синдромом гематурии, по сравнению с данными показателями детей контрольной группы, указывает на повреждение клеточных мембран нефротелия проксимальных канальцев почек - являются ранними маркерами негломерулярной (тубулярной) гематурии у детей. При асимптоматической гематурии сочетание повышенной экскреции ХЭ и β_2 -МГ может свидетельствовать о гломерулярно-тубулярной гематурии. Присоединение тубулоинтерстициального компонента к поражению гломерулярного отдела почек свидетельствует о генерализованном мембранно-патологическом процессе, который может быть врожденным или приобретенным, либо указывает на хронизацию патологического процесса и в дальнейшем требует проведения нефробиопсия для уточнения морфологического диагноза и решения дальнейшей тактики лечения. Установлено, что соотношение γ -ГТ / ХЭ $\leq 8,665$ позволяет прогнозировать наличие гематурии гломерулярного происхождения, тогда как соотношение γ -ГТ / ХЭ $\geq 18,05$ позволяет прогнозировать наличие гематурии тубулярного происхождения.

Изучение данных лабораторных показателей у детей с асимптоматической гематурией позволит установить, в каком отделе нефрона произошло повреждение клеточных мембран.

Разработаны и предложены в практическое здравоохранение алгоритм дифференциальной диагностики и математическая модель прогнозирования почечной гематурии для обследования детей с гематурическим синдромом.

Ключевые слова: дети, гематурия, β 2-микроглобулин, холинэстераза, γ -глутамилтрансфераза, малоновый диальдегид.

SUMMARY

Konoplitska A. P. The meaning of markers of cell membrane damage nephrothelial in the differential diagnosis of kidney disease with hematuria syndrome in children. - As manuscript.

The dissertation for obtaining the research degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.10 - "Pediatrics." - Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnytsia, 2015.

The thesis is dedicated to the differential diagnosis of renal diseases with hematuria syndrome in children based on the determination of cell's membranes damage in nephrothelii with the study of biochemical markers of glomerular and nonglomerular hematuria. Diagnostic value of urinary β 2 -MG, ChE, γ -GT and MDA content in serum of blood was defined to identify the glomerular and nonglomerular pathology in children with renal diseases with hematuria syndrome.

It is proved that the increased excretion of ChE and increased MDA content with the serum of blood of children with the syndrome hematuria indicates the damage to the cell's membranes of the glomerular apparatus of the kidney and is a marker of glomerular hematuria in children. Increased excretion of γ -GT, the level of β 2 -MG urine and increased content of MDA in the serum of blood of children with the hematuria syndrome indicates damage to the cell's membranes of nephrothelii proximal tubules and is a marker nonglomerular (tubular) hematuria in children. The study of these laboratory parameters in children with unspecified hematuria helps to determine in what parts of cell's membranes exactly nephron damage happened.

Developed and offered in practical health algorithm of differential diagnosis and a mathematical model of predicting renal hematuria for examination of children with hematuria syndrome.

Key words: children, hematuria, β 2-microglobulin, cholinesterase, γ -glutamyltransferase, malondialdehyde.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

β2-МГ	– β2- мікроглобулін
ГН	– гематурія неуточнена
ГГН	– гострий гломерулонефрит
γ-ГТ	- γ-глутамілтрансфераза
ДН	– дизметаболична нефропатія
МДА	– малоновий діальдегід
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ТІН	– тубулоінтерстиціальний нефрит
ХГН	– хронічний гломерулонефрит
ХЕ	– холінестераза

Підписано до друку 22.05.2015 р. Замовл. №172.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

