

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

ОДАРЧУК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:616.61-002:616.62-008.22-053.4

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЄЛОНЕФРИТУ НА ТЛІ
МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця - 2018

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Токарчук Надія Іванівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
професор кафедри педіатрії №1.

Офіційні опоненти: заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор
Банадига Наталія Василівна,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри педіатрії навчально-наукового
інституту післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор
Сорокман Таміла Василівна,
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»,
професор кафедри педіатрії та медичної генетики.

Захист дисертації відбудеться «14» березня 2018 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

Автореферат розісланий «08» лютого 2018 р.

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

Л.М. Булат

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Інфекції сечових шляхів є однією з найчисленніших груп серед нефрологічних захворювань. Вони займають провідне місце серед інфекцій у дитячому віці (Іванов Д. Д., 2014). Більш як у 2/3 дітей пієлонефрит виявляється тільки при цілеспрямованому дослідженні, що свідчить про велику частоту латентного перебігу запального процесу в нирках у дітей раннього віку (Сорокман Т. В., 2016). Останнє десятиліття відзначилося не лише поширеністю пієлонефриту, а й особливістю перебігу та високим ризиком розвитку фібротичних порушень при даній патології (Olson Patrick D., 2017).

Все більше досліджень підтверджують, що причини розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку змінилися (Okarska-Napierala M., 2016). Слід зазначити, що у дітей віком до 3-х років пієлонефрит нерідко розвивається на тлі аномалій розвитку органів сечової системи, серед яких вагоме місце займає міхурово-сечовідний рефлюкс (MCP), який, крім того, сприяє розвитку фібротичних ушкоджень ниркової паренхіми (Bowen Samantha E., 2013). Зокрема, найбільший ризик формування нефросклерозу спостерігається саме на першому році життя та становить 40% (Разин М. П. 2013; Arlen A. M., 2015).

Оприлюднені наукові дослідження, які вказують на роль трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), галектину-3 у формуванні та прогресуванні фібротичних змін (Дудник В. М., 2016; Oiao Yong-Chao, 2017). Водночас, не вивчена роль TGF- $\beta 1$, галектину-3 сироватки крові, як фібротичних маркерів при пієлонефриті у дітей. Поява аналітичних даних про ген TGF- $\beta 1$ сприяє новому спрямуванню до більш поглибленого патогенетичного вивчення пієлонефриту у дітей. Проте, лише в поодиноких наукових працях вивчався взаємозв'язок між MCP, рівнем TGF- $\beta 1$ та поліморфізмом гену TGF- $\beta 1$ (генотипи -509 CC та +869 TT) у дітей із пієлонефритом. Варто зазначити, що саме визначення ролі окремих генів, їх поліморфізм у прояві індивідуальних фенотипів людини, дозволяє наблизитися до розуміння біологічної сутності захворювання, а одержані при такому підході дані дають можливість виділяти групи ризику розвитку досліджуваної патології (Банадига Н. В., 2016; Ying Wei, 2017).

Залишається актуальним питання оптимізації підходів до діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку, оскільки стандартні маркери запалення при пієлонефриті у дітей раннього віку або негативні, або мають сумнівні рівні (Захарова И. Н., 2017). У зв'язку з цим, перспективним стає питання щодо пошуку маркерів, які здатні при перших проявах захворювання, за короткий проміжок часу визначити активність запального процесу. Зокрема, до таких специфічних маркерів бактеріального запалення відносять прокальцитонін (ПКТ) та моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1 (МХП-1). Останній, крім того, потенціє фібротичні зміни в паренхімі нирки (Масайтис-Загаєвська Анна, 2017, Fang Jian, 2017). Водночас, не вивчений вміст МХП – 1 в сироватці крові, як маркер-ініціатор запального процесу в нирках, та його взаємозв'язок із рівнем ПКТ при пієлонефриті на тлі MCP у дітей раннього віку.

Незважаючи на значні успіхи у вивченні механізмів розвитку пієлонефриту, проблема його перебігу на тлі МСР у ранньому віці, вагомість наслідків, недостатність даних щодо кореляції клінічних проявів патології з сучасними лабораторними маркерами активності запального процесу, фіброзоутворення, значимість показників поліморфізму гену TGF- β 1 привертає увагу з точки зору комплексного їх аналізу при даному захворюванні у дітей раннього віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом, а здобувач - співвиконавцем планової 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» (номер держреєстрації 0109U005503) та «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (номер держреєстрації 0115U007075).

Мета дослідження: удосконалити діагностику пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку шляхом визначення маркерів активності запального процесу, нефросклерозу, ролі поліморфізму гена TGF- β 1.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку.
2. Провести клініко - параклінічну характеристику пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.
3. Визначити роль прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку як маркерів активності запального процесу.
4. Дослідити патогенетичне значення трансформуючого фактора росту В1, галектину - 3 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.
5. Співставити клініко-лабораторні показники пієлонефриту із алельним поліморфізмом гена трансформуючого фактора росту В1 у дітей раннього віку.
6. Обґрунтувати алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

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

Предмет дослідження: чинники ризику та клінічні прояви пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку; вміст показників активності запального процесу, маркерів нефросклерозу та поліморфізму гена TGF- β 1.

Методи дослідження: анкетування, загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження), лабораторні протокольні (аналіз крові клінічний, аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну, сечовини, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, бактеріологічне дослідження сечі, для дівчат - мазок із піхви), лабораторні специфічні (визначення вмісту в сироватці крові ПКТ, TGF- β 1, галектину 3), молекулярно-генетичні (поліморфізм гена TGF β 1), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини з розрахунком

ренально-кортикального індексу (РКІ), мікційна цистографія, екскреторна урографія), методи варіаційної статистики з визначенням вірогідності безпомилкового прогнозу.

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

Вперше доведено патогенетичне значення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну-1 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, як ранніх маркерів активності запального процесу, котрі проявлялися зростанням вмісту прокальцитоніну у 2,5 рази та моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну-1 у 1,3 рази у порівнянні з такими показниками у дітей із первинним пієлонефритом. Встановлено асоціативні зв'язки маркерів запалення із параклінічними показниками пієлонефриту у дітей раннього віку.

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

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

Комплексно вивчена та доповнена параклінічна характеристика пієлонефриту у дітей залежно від поліморфізму гену TGF-β1. Встановлено, що за наявності генотипу С-509С та Т+869Т гена TGF-β1 спостерігається висока активність запального процесу у нирках та підвищення маркерів фіброзоутворення у 3,2 рази в порівнянні із генотипом Т-509Т та С+869С гена TGF-β1.

Обґрунтовано алгоритм діагностичних заходів та доповнена схема патогенезу при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

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

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

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

Запропоновано спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку за визначенням TGF- β 1, галектину – 3 в сироватці крові (патент України на корисну модель № 106925).

Отримані результати дослідження дозволили виділити критерії ризику розвитку фібротичних порушень при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку залежно від поліморфізму гена TGF- β 1.

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

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначено напрямки наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження пацієнтів та дітей контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації та результати дослідження були представлені на: міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 155-річчю В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», (м. Одеса, 2012 р.); IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця, 2013р.); V міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (м. Вінниця, 2014); науковому симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (м. Київ, 2014р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції та пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 2015р.); LXX Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016" (Беларусь, 2016 г.); XX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2016р.); науково – практичній

конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, 2016р.); XVIII Всеукраїнській науково – практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань) (м. Львів, 2016р.).

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 209 сторінках (основний текст – 163 сторінки) машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (79 кирилицею та 155 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 47 таблицями та 18 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 150 дітей віком від 1 місяця до 3 років: 50 дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (основна група), 50 дітей із пієлонефритом без ознак міхурово-сечовідного рефлюксу (група порівняння), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні. Верифікацію діагнозу у пацієнтів проводили у відповідності до наказу МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Контрольну групу становили 50 практично здорових дітей, які проживали в м. Вінниця, Вінницькій області та у м. Хмельницький, Хмельницькій області (критерії включення дітей у КГ: відсутність гострої соматичної патології, необтяжений спадковий анамнез по захворюванню органів сечовивідної системи). Також було проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей раннього віку, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні за період із 2011 по 2013 рр. та у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні за період із 2013 по 2015 рр. Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 6 від 15.06.2017 року).

Проведено поглиблене клінічне обстеження пацієнтів із вивченням особливостей перебігу перинатального періоду, захворювань у грудному періоді, оцінкою фізичного розвитку. Проведені загальноприйняті (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко, бактеріологічне дослідження

сечі, для дівчат - мазок з піхви, аналіз калу на я/г), біохімічні (аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну, сечовини) та інструментальні (УЗД дослідження органів черевної порожнини, зокрема нирок, мікційна цистографія та екскреторна урографія) дослідження.

У роботі були застосовані спеціальні методи дослідження, а саме: визначення TGF- β 1 (імуноферментним методом (ELISA) за наборами «TGFB1» (Biosource, Europe S.A.) відповідно до інструкції фірми-виробника, галектину 3 (імуноферментним методом за набором «HumanGalectin-3» (PlatinumELISA; eBioscience, Benger MedSystems, Австрія) відповідно до інструкції фірми виробника. Дослідження проводились у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015р.) (завідувач - д.м.н., професор Заїчко Н. В.).

Визначення ПКТ проводилося імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією (ECLIA). Для цього використовувався аналізатор Cobas 6000 (e 601 модуль) та тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення в лабораторії «СІНЕВО Україна»: до 0,5 нг/мл. (Ліцензія МОЗ України № 59965 від 26.12.2011р., свідоцтво про атестацію № ПТ-120/12 від 06.04.2012р.). Визначення моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 проводилося імуноферментним методом за набором «Human MCP-1» (Platinum ELISA; BMS 281, Benger MedSystems, Австрія) відповідно до інструкції фірми-виробника на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015р.) (завідувач - д.м.н., професор Заїчко Н. В.)

Молекулярно-генетичне дослідження передбачало встановлення генотипу за поліморфізмом С>Т в позиції -509 та в позиції +869 Т>С гена трансформуючого фактора росту В1 (С-508Т та Т+869С) шляхом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх за допомогою електрофорезу в 2,5%-му агарозному гелі. Дослідження проводилось у науково-дослідній лабораторії епігенетики інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України (завідувач - д.м.н. Вайсерман А. М.).

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм «STATISTICA» for Windows 8.0.0. (SPSSINC.; 1989-1997), «STATISTICA V.10.0» (StatSoftInc; 1984-1996), «Microsoft Excel». Використані статистичні модулі «Основи статистики», «Кореляційний аналіз», методи біостатистики та клінічної епідеміології.

Результати дослідження та обговорення. З метою визначення причинних факторів розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих на пієлонефрит. Результати ретроспективного аналізу засвідчили, що MCP у більшості випадків є чинником розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку, частота якого збільшувалася з кожним роком. Так, якщо у 2011, 2012 роках кількість дітей, які мали MCP була майже однаковою (70 (29,1±0,12%) та 74 (29,71±0,04 %) випадків відповідно), то з 2013 року відмічалось достовірне

збільшення кількості випадків (92 (30,6±0,34 %)), ($p \leq 0,05$), у 2014 році – вже 101 (31,9±0,17%) випадків, а у 2015 році – 126 (32,3±0,64%) епізодів виявлення даного патологічного стану, ($p \leq 0,01$).

Нами виявлено, що пієлонефрит частіше спостерігався у дітей першого року життя (16-32±1,12%) та дітей віком 2-3р. (23-46±3,18%), що ймовірно пояснюється наявністю недиагностованих обструктивних уропатій, морфо-функціональною незрілістю нирок, значною частотою недиференційованої дисплазії сполучної тканини нирок, дисфункцією імуногенезу. За даними дослідження виявлено, що серед обстежених дітей пієлонефрит переважав у дівчаток (29 - 57,67±2,14%), $p < 0,05$.

Аналіз клінічної картини пієлонефриту показав, що маніфестація захворювання у переважній більшості дітей раннього віку проявлялася сечовим (100 (100%) дітей), інтоксикаційним (84 (84,03±7,17%) дітей) та диспепсичним (35 (35,04±5,12%) дітей) синдромами та їх поєднанням у 37 (37,12±6,05) дітей. Разом із тим, у 10 (20,31±3,15%) дітей основної групи та у 15 (30,02± 4,31%) дітей групи порівняння захворювання проявлялося ізольованим сечовим синдромом, ($p < 0,05$).

Нами також було проведено аналіз впливу МСР щодо ступеня активності запального процесу при пієлонефриті. Так, виявлено, що у дітей із МСР достовірно частіше розвивається III ступінь активності запального процесу (40,32±4,15%) у порівнянні із I (28,2±2,97%), та II (32,13±4,21%) ступенями активності (OR=4,8, S=0,4, 95% CI: 1.89–12.37), $p < 0,05$, що свідчить про більш важкий перебіг пієлонефриту у даній групі обстежених. Тоді як, при первинному пієлонефриті частіше визначається I (OR= 5,7, S=0,46, 95% CI: 2,32 – 14,43) та II (OR= 2,07, S=0,4, 95% CI: 1,63– 4,61) ступінь активності захворювання.

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

Безперечним є визначення реально-кортикального індексу (РКІ) при патологічних процесах у нирках, які перебігають зі зміною розмірів чашок, мисок та атрофією паренхіми, склерозуванням ниркової тканини, адже значення індексу змінюється раніше, ніж кожна із складових його параметрів виходить за межі норми (R.Z. Akhmetshin, 2010р.). Тому, з метою визначення анатомо-функціонального стану паренхіми нирок у обстежених дітей було проведено визначення у них РКІ. Встановлено підвищення РКІ до показника 0,21 у 23 (46,12±6,72%) дітей основної групи, що може вказувати на зменшення товщини паренхіми нирок, у зв'язку зі зворотнім закидом сечі в миски нирок, підвищеним тиском у них, а також активністю запального процесу.

Варто відмітити, що загальноприйняті показники активності запального процесу мають невисоку специфічність як при вторинному, так і при первинному пієлонефриті. Так, специфічність лейкоцитозу при вторинному пієлонефриті становила $Sp=0,4$ (LR+1,05,+PV=51%,-PV=49%) та при первинному генезі захворювання $Sp=0,56$ (LR+1,12,+PV=40%, -PV=44%, індекс Каппа = -0,02). Специфічність визначення швидкості осідання еритроцитів була також невисокою у дітей як основної групи ($Sp=0,58$; LR+1,32,+PV=44%, -PV=46%, індекс Каппа =-

0,08), так і групи порівняння ($Sp=0,6$; $LR+1,52$, $+PV=55\%$, $-PV=53\%$, індекс Каппа $=0,08$). Специфічність С-реактивного протеїну у обстежених дітей набувала дещо вищих значень (основна група – $Sp=0,66$; $LR+1,72$, $+PV=51\%$, $-PV=50\%$, індекс Каппа $=0,02$ та група порівняння – $Sp=0,64$; $LR+1,52$, $+PV=25\%$, $-PV=42\%$, індекс Каппа $=-0,024$), $p>0,05$.

Вищенаведене сприяло пошуку сучасних діагностичних методів дослідження активності запального процесу при пієлонефриті. У зв'язку з цим, нами було проведено вивчення рівня специфічного маркера бактеріального запалення прокальцитоніну (ПКТ) та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 (МХП-1) у обстежених дітей.

Необхідно зазначити, що у дітей із пієлонефритом на тлі МСР визначалося підвищення активності запального процесу, яке проявлялося достовірним збільшенням рівня ПКТ в сироватці крові (4,21 [95% ДІ 0,93; 4,91] нг/мл), порівняно із показником групи порівняння (1,63 [95% ДІ 1,32; 1,91] нг/мл) та групи контролю (0,12 [95% ДІ, 0,05; 0,19] нг/мл), ($p<0,001$). Крім того, встановлено, що ПКТ, як показник активності запального процесу, у дітей раннього віку із пієлонефритом на тлі МСР мав високу чутливість (Se) 74% та вдвічі нижчу специфічність (Sp) 48%, прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,87 та негативного (-PV) 0,55 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 1,42 та негативного (LR-) 0,54 результатів.

За даними літератури, МХП-1 відіграє роль не лише як маркер бактеріального запалення, а й потенціє фібротичні зміни в паренхімі нирки (Segarra-Medrano Alfons, 2017). Нами встановлено, що у дітей основної групи рівень МХП-1 в сироватці крові становив ($474,6\pm 114,37$ пг/мл) [95% ДІ, 426,45-503,15], що достовірно перевищувало показники дітей групи порівняння ($384,51\pm 106,78$ пг/мл) [95% ДІ, 223,45 - 468,52] та у здорових дітей ($121,1\pm 35,09$ пг/мл) [95% ДІ, 89,87-151,52], ($p<0,001$).

З'ясовано, що в міру зростання ступеня активності запального процесу при пієлонефриті, рівень ПКТ та рівень МХП-1 сироватки крові достовірно підвищувалися незалежно від групи обстеження дітей. Слід зазначити, що при первинному пієлонефриті спостерігалась така ж тенденція, однак показники досліджуваних маркерів були достовірно нижчими від показників дітей основної групи, $p<0,05$, (табл. 1).

Також визначена висока чутливість (85%) та специфічність (78%) прогностична цінність позитивного (+PV) 0,72 та негативного (-PV) 0,36 результатів показника МХП 1 у дітей основної групи.

Проведений кореляційний аналіз підтвердив патогенетичну залежність між показниками активності запального процесу у дітей раннього віку із пієлонефритом. Зокрема, виявлені позитивні кореляційні зв'язки середньої та сильної сили між МХП-1 та ПКТ ($r_{xy}=0,69$; $p<0,01$) а також СРБ ($r_{xy}=0,66$; $p<0,01$) у дітей раннього віку із пієлонефритом.

Таблиця 1 – Показники рівня прокальцитоніну, моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 у обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу

Група обстежених	Основна група (n=50)			Група порівняння (n=50)		
	I (n=14)	II (n=16)	III (n=20)	I (n=20)	II (n=21)	III (n=9)
Рівень ПКТ (нг/мл)	0,96 [95% ДІ 0,62; 1,3]*	3,16 [95% ДІ 2,18;4,14]*	4,26 [95% ДІ 3,14;5,38]*	0,34 [95% ДІ 0,17;0,51]	2,45 [95% ДІ 1,58; 3,32]	3,89 [95% ДІ 2,83; 4,94]
Рівень МХП - 1 (пг/мл)	453,61 [95% ДІ, 417,67; 497,34]*, ^, #	486,15 [95% ДІ, 446,21; 526,59]^	512,06 [95% ДІ, 467,67; 557,34] ^	358,23 [95% ДІ, 323,14; 393,63] **,•	396,35 [95% ДІ, 323,14; 393,63]	471,3 [95% ДІ, 415,36; 527,32]

Примітки: ДІ - 95% довірчі інтервали; * - вірогідні відмінності у порівнянні із показниками ПКТ дітей групи порівняння ($p < 0,05$); # - вірогідні відмінності відносно показників МХП1 III ступеня активності в межах основної групи, $p < 0,01$; ** - вірогідні відмінності відносно показників МХП1 II ступеня активності в межах групи порівняння, $p < 0,05$; • - вірогідні відмінності відносно показників МХП1 III ступеня активності в межах групи порівняння, $p < 0,01$; ^ - вірогідні відмінності відносно показників МХП1 групи порівняння, $p < 0,01$.

Враховуючи профібротичну направленість запального процесу при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку, нами було проведено визначення галектину 3 та TGF- β 1, як маркерів фіброзоутворення в нирках.

Аналіз профібротичних маркерів показав, що рівень галектину – 3 сироватки крові у дітей із пієлонефритом на тлі МСР був достовірно вищим ($8,59 \pm 1,03$ нг/мл) [95% ДІ, 6,49-10,69] порівняно із показником дітей із первинним пієлонефритом ($2,97 \pm 0,94$ нг/мл) [95% ДІ, 1,77-4,17] та у практично здорових обстежених ($1,5 \pm 0,19$ нг/мл) [95% ДІ, 0,82-2,21], $p < 0,01$.

За даними літератури, саме TGF- β 1 відіграє ключову роль у формуванні та прогресуванні нефросклерозу при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу, за рахунок активації проліферації гладком'язових елементів ниркових артерій та як наслідок стимулює зміну структури ниркової паренхіми, її ремоделювання (Kronbichler A, 2016, Miklós M. Mózes, 2017).

Враховуючи вище наведене, нами проведено визначення TGF- β 1 у обстежених дітей. Встановлено достовірно вищий показник TGF- β 1 у дітей із пієлонефритом на тлі МСР ($8,72 \pm 0,94$ нг/мл) [95% ДІ, 7,16-10,28] у порівнянні із дітьми, які хворіли на первинний пієлонефрит ($5,67 \pm 0,65$ нг/мл) [95% ДІ, 3,42-7,92], $p < 0,05$. Водночас серед дітей контрольної групи показник TGF β 1 був

достовірно нижчим ($1,51 \pm 0,82$ нг/мл) [95% ДІ, 0,65-2,37] від рівнів при вторинному та первинному пієлонефриті, $p < 0,01$.

Отримані результати свідчать на користь того, що збільшення активності запального процесу у нирках характеризується підвищеним вмістом показників фіброзоутворення. Так, при III ступені активності пієлонефриту реєструвались достовірно вищі показники галектину 3 ($11,92 \pm 1,67$ нг/мл [95% ДІ, 8,75-12,09]) та TGFB1 ($9,23 \pm 1,48$ нг/мл [ДІ, 6,83-11,38]), аніж при II ст. ($8,23 \pm 1,32$ нг/мл [95% ДІ, 4,83-9,62] та $8,22 \pm 1,26$ нг/мл [95% ДІ, 7,03-9,78] відповідно) та I ст. активності ($5,63 \pm 0,78$ нг/мл [95% ДІ, 3,49-5,79] та $4,63 \pm 0,49$ нг/мл [95% ДІ, 2,83-6,45] відповідно), $p < 0,05$.

Необхідно зазначити, що у дітей основної групи із III ступенем активності запального процесу галектин 3 та TGFB1 мали найвищу чутливість (89% та 89% відповідно) та специфічність (75% та 81% відповідно), прогностичну цінність позитивного (+PV) 0,79 та 0,84 відповідно) та негативного (-PV) 0,43 та 0,35) результатів, діагностичну точність (0,87 та 0,92 відповідно) та показник Каппа Коена (K) 0,84 та 0,90 відповідно). Такі дані вказують на узгодженість між показниками досліджуваних маркерів при запальному процесі та доводять необхідність їх визначення у дітей із важким перебігом пієлонефриту з метою встановлення процесів фіброзоутворення у даної групи хворих.

Важливим є і те, що рівень як галектину – 3, так і трансформуючого фактора росту В1 достовірно збільшувався серед дітей основної групи, у яких РКІ був вище нормативних значень. Так, при РКІ вище 0,17 рівень галектину 3 у дітей із ВПН ($9,67 \pm 1,92$ нг/мл) [95% ДІ, 8,17-11,23] достовірно перевищував даний показник дітей ($4,36 \pm 1,17$ нг/мл) [95% ДІ, 3,42-5,3], у яких показник РКІ був у межах норми, ($p < 0,01$).

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

На нашу думку, така залежність продукції галектину 3 і TGF- β 1 від показника РКІ свідчить про гіперпродукцію профібротичних факторів у обстежених дітей.

Отримані нами результати дослідження вказують також на зростання профібротичних показників із тривалістю захворювання. Зокрема, у дітей, які мали запальний процес у нирках 6 міс. та більше, рівень як галектину - 3 ($12,46 \pm 4,21$ нг/мл) [95% ДІ, 8,37-16,92], так і TGFB1 ($9,02 \pm 2,04$ нг/мл) [95% ДІ, 6,98-11,06] був достовірно вищим, ніж у обстежених, тривалість захворювання яких була три місяці та менше, ($p < 0,05$).

Натомість, найнижчими були рівні досліджуваних маркерів на початку захворювання (відповідно рівень галектину – 3 становив ($5,67 \pm 1,64$ нг/мл) [95% ДІ, 3,08-7,22] та рівень TGFB1 - ($4,01 \pm 1,03$ нг/мл) [95% ДІ, 2,98-5,04], ($p < 0,01$), рис.1.

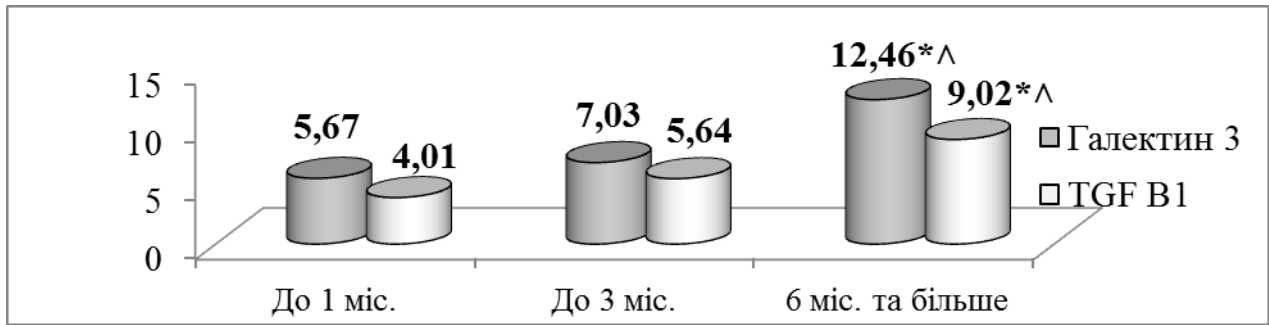


Рис. 1 - Показники галектину 3 та TGFβ1 (нг/мл) залежно від тривалості захворювання у дітей основної групи.

Примітки: * - вірогідні відмінності щодо показників галектину 3 та TGFβ1 у дітей із тривалістю захворювання до 3 міс., $p < 0,05$; ^ - вірогідні відмінності щодо показників галектину 3 та TGFβ1 у дітей із тривалістю захворювання до 1 міс., $p < 0,01$.

Встановлені також сильні кореляційні зв'язки між рівнем TGF-β1 та тривалістю запального процесу при ВПН ($r_{xy} = 0,78$) [95% ДІ, 0,63-0,88] та між показниками галектину-3 і TGFβ1 ($r_{xy} = 0,87$), [95% ДІ, 0,79-0,94], $p < 0,001$. Окрім того, нами встановлений прямий сильний зв'язок між TGFβ1 та МХП-1 ($r_{xy} = 0,86$), [95% ДІ, 0,78-0,94], $p < 0,001$ та зв'язок середньої сили між TGFβ1 і ПКТ ($r_{xy} = 0,52$), [95% ДІ, 0,41-0,63], $p < 0,01$.

З метою визначення генетичних факторів, що впливають на виникнення незворотніх змін у нирках нами було визначено поліморфізм гена TGF-β1 у позиціях -509 та +869 у обстежених дітей.

Характеристика генотипів поліморфного варіанта-509 гена TGF-β1, у хворих на пієлонефрит дітей засвідчила, що у структурі даного захворювання гомозиготи мутантного алеля С склали найбільшу питому частку, яка була достовірно вищою, ніж частота гетерозигот та гомозигот по алелю Т ($p < 0,05$).

При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи порівняння виявлено, що у дітей, хворих на ППН, питома вага мінорного алеля Т була вищою, ніж у когорті дітей із ВПН ($64,26 \pm 6,3\%$ проти $25,97 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$). Тоді як, частота мажорного алеля С зі значною перевагою спостерігалась в основній групі, ніж у групі порівняння ($74,03 \pm 7,5\%$ та $35,74 \pm 4,2\%$ відповідно), $p < 0,05$.

При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи порівняння відмічено, що у дітей, хворих на ВПН, питома вага мінорного алеля С була нижчою, ніж у когорті дітей із ППН ($32,21 \pm 3,05\%$ проти $61,93 \pm 6,12\%$, $p < 0,05$). Тоді як, частота мажорного алеля **Т зі значною** перевагою спостерігалася в основній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в групі порівняння ($67,79 \pm 6,24\%$ проти $38,07 \pm 4,01\%$, $p < 0,05$).

Аналіз ступеня тяжкості пієлонефриту залежно від поліморфізму С>Т в позиції -509 гена TGF – β1 у дітей основної групи виявив, що частота вторинного пієлонефриту III ступеня важкості у гомозигот мутантного алеля ($80,1 \pm 11,12\%$, 95% ДІ: 65,79 - 87,68) була достовірно вищою, ніж у гомозигот основного алеля

(10,01±4,46%, 95% ДІ: 5,25 – 13,23) та гетерозигот (9,9±2,51%, 95% ДІ: 5,13 – 14,67), $p < 0,01$. Також реєструвалась достовірно частіше II ступінь активності запального процесу серед дітей основної групи у носіїв генотипу СС (81,25±15,24%, 95% ДІ: 66,01 – 96,49), аніж серед гетерозигот (6,25±1,67%, 95% ДІ: 4,58 – 8,92) та гомозигот алеля ТТ (12,5±3,24%, 95% ДІ: 9,01 – 16,74), $p < 0,01$. Разом з тим, I ступінь активності реєструвався у практично однакової кількості дітей та не мала достовірної різниці між носіями генотипу ТТ, гетерозиготами і гомоносіями СС, $p > 0,05$.

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

Аналіз поліморфізму С>Т в позиції +869 гена TGF – В1 у дітей основної групи виявив, що III ступінь активності запального процесу достовірно частіше мали носії генотипу ТТ (65,02±6,74%, 95% СІ: 52,72 – 74,81%) у порівнянні із гетерозиготами (19,97±4,28%, 95% СІ: 13,62 – 24,95%), та гомоносіями алелю С (15,03±2,71%, 95% СІ: 8,59 – 19,42%), $p < 0,01$. Також II ступінь активності запального процесу реєструвалась достовірно частіше серед дітей основної групи у носіїв генотипу ТТ (50,02±11,51%, 95% ДІ: 38,51 – 61,53), аніж серед гетерозигот (31,52±8,17%, 95% ДІ: 23,35 – 39,69) та гомозигот алеля С (18,75±4,31%, 95% ДІ: 14,04 – 23,06), $p < 0,05$. Разом із тим, I ступінь активності достовірно частіше реєструвався у носіїв генотипу ТТ (57,14±11,82%, 95% ДІ: 45,32 – 68,96%) у порівнянні із гетерозиготами (28,57±8,63%, 95% ДІ: 19,94 – 37,2) ($p < 0,05$) та гомоносіями алеля СС (14,28±4,13%, 95% ДІ: 10,15 – 18,41), $p < 0,01$.

При вивченні розподілу генотипів серед дітей групи порівняння залежно від ступеня активності запального процесу при пієлонефриті встановлено, що III ступінь активності достовірно частіше визначалася у гомоносіїв алеля С (55,55±11,46%, 95% ДІ: 42,09 – 67,01), аніж серед гетерозигот (22,22±5,76%, 95% ДІ: 16,47 – 27,98) та носіїв мутантного алеля Т (22,22±5,76%, 95% ДІ: 16,47 – 27,98), $p < 0,05$.

Наявність генотипу С-509С поліморфізму гена TGF – В1 у хворих на ВПН достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання у 5,56 рази порівняно з генотипом СТ (OR=5,56, S=0,69, 95% ДІ: 1,92 – 13,23). Встановлено, що генотип СС достовірно підвищує вірогідність виникнення пієлонефриту у 2,52 рази порівняно з генотипом ТТ (OR=2,52, S=0,66, 95% ДІ: 0,98 – 10,6). Наявність генотипу ТТ-509 при ВПН у дітей достовірно збільшує вірогідність розвитку пієлонефриту у 1,84 рази (OR=1,84, S=0,61, 95% ДІ: 0,53 – 5,8). Встановлено, що у носіїв генотипу Т+869Т поліморфізму гена TGF – В1 ризик розвитку запального процесу у 3,82 (OR=3,82, S=0,6995% ДІ: 1,43 – 12,01) рази вищий, ніж у дітей гетерозигот С/Т+869. А наявність генотипу СС+869 достовірно збільшує вірогідність розвитку пієлонефриту у 1,03 рази (OR=1,03, S=0,58, 95% ДІ: 0,46 – 5,5).

Проаналізовано вплив алельних варіантів поліморфного маркера -509 гена TGF – В1 на рівень трансформуючого фактора росту В1. Так, більшість дітей

основної групи - гомозиготи мутантного алеля С (34 (68±7,63%) випадків) - мали достовірно вищий рівень TGF – В1 (11,15±2,24 нг/мл), ніж гетерозиготи (7 дітей (14±2,15%)), у яких рівень TGF – В1 становив 8,16±1,98 нг/мл, $p < 0,05$ та гомоносії (18±3,45%) основного алеля Т із рівнем TGF – В1 (4,56±1,03 нг/мл, $p < 0,01$). Натомість достовірно нижчі показники TGF – В1 (40±6,35% - 3,12±0,98 нг/мл) були зафіксовані серед 20 носіїв генотипу ТТ дітей групи порівняння, аніж у 7 (14±2,15%) гомоносіїв алеля С (рівень TGF – В1 становив 5,58±1,76 нг/мл) ($p < 0,05$), та у 23 (46±6,95%) гетерозигот (рівень TGF – В1 становив - 4,56±1,56 нг/мл).

Також аналіз середніх значень TGF-β1 залежно від алельних варіантів поліморфного маркера гена TGF – В1 у позиції +869 показав, що 29 (58±7,43%) осіб, які були носіями мутантного алеля Т мали достовірно вищий рівень TGF-β1 (8,62±2,31 нг/мл), ніж 13 (26±4,58%) гетерозигот (рівень TGF – В1 становив 7,03±1,92 нг/мл, $p < 0,05$) та 8 (16±3,01) гомоносіїв алеля С (рівень TGF – В1 становив 5,74±1,71 нг/мл), $p < 0,05$. Отримані дані свідчать про можливість формування склеротичних змін у нирках дітей, які є носіями генотипів С-509С та Т+869Т.

На підставі власних досліджень та даних літератури нами доповнена схема патогенезу та алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі МСР у дітей (рис.2).

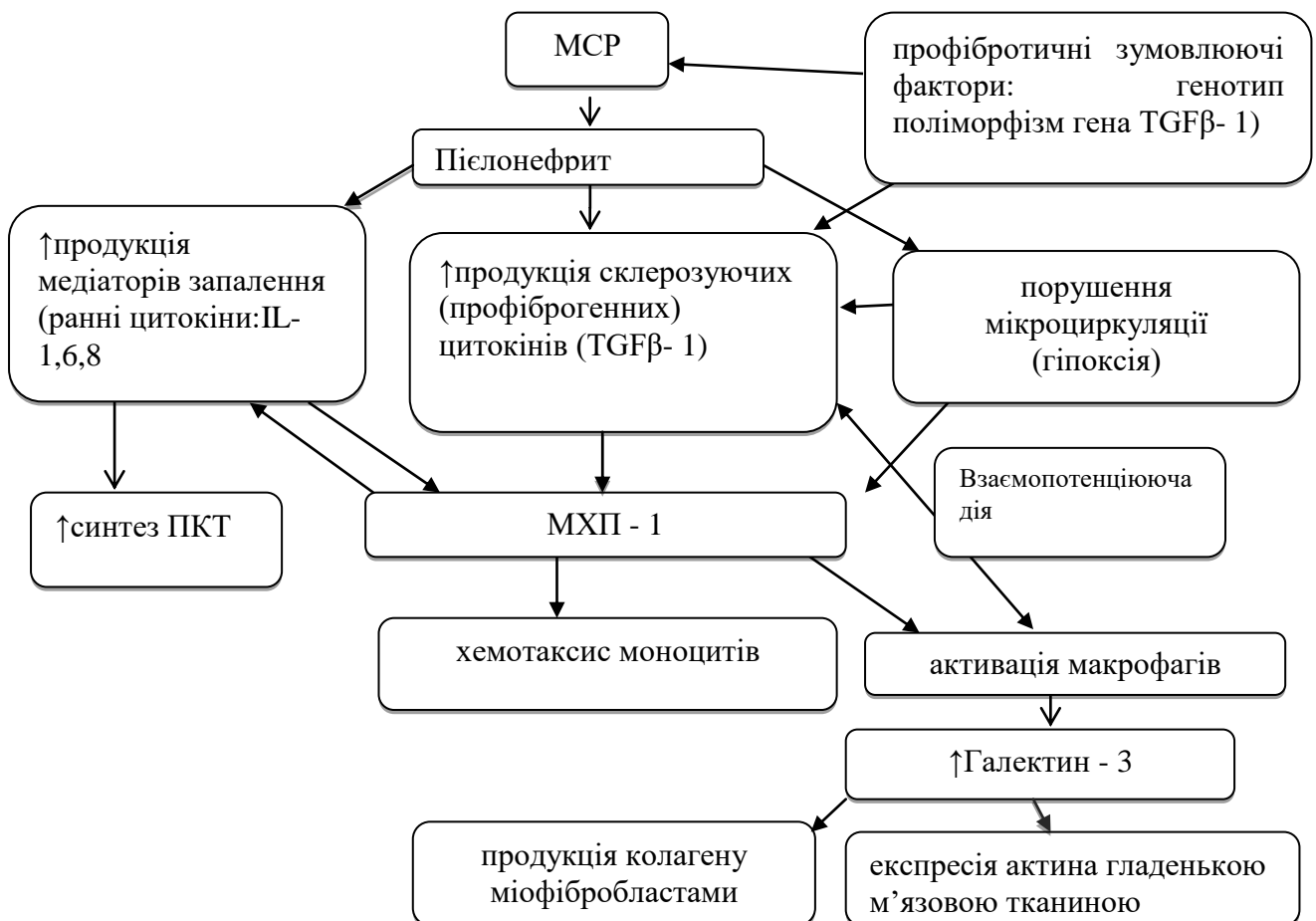


Рис. 2. Схема патогенезу та алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей

ВИСНОВКИ

1. Пієлонефрит є одним із поширених захворювань дітей раннього віку (частота коливається в межах від 47,1% до 72,3%), що має тенденції до ранньої маніфестації та труднощів у досягненні ремісії. Провідною патогенетичною ланкою пієлонефриту є міхурово-сечовідний рефлюкс, та пов'язаний із ним нефросклероз. Проте, й досі залишаються не з'ясованими питання ролі ранніх маркерів фіброзу, показників активності запального процесу на розвиток, перебіг хвороби. Крім того, фактором, що визначає ризик розвитку фібротичних змін при пієлонефриті, є також поліморфізм гену TGF- β 1. Все це зумовлює необхідність пошуку нових діагностичних маркерів активності запального процесу та фіброзування пієлонефриту на тлі МСР у дітей раннього віку.

2. Міхурово-сечовідний рефлюкс є одним із факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку ($76,32 \pm 10,27\%$). Пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку відрізняється достовірно малосимптомними клінічними проявами та вищою активністю запального процесу (III ступінь), (OR= 4,8, S=0,4, 95% CI: 1.89–12.37) порівняно з первинним пієлонефритом, ($p < 0,05$). Маніфестація пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку частіше проявлялася переважанням і поєднанням сечового ($79,45 \pm 12,04\%$), та інтоксикаційного ($31,17 \pm 6,07\%$) синдромів, ніж при первинному пієлонефриті ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей загальноприйнятих показників активності запального процесу при первинному та вторинному пієлонефриті не виявлено.

3. Пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу супроводжується вищою активністю запального процесу зі зростанням рівня прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 в сироватці крові хворих, що у 2,5 та 1,2 рази, відповідно, вище, порівняно із показниками дітей із первинним пієлонефритом. Має місце достовірний взаємозв'язок між рівнем моноцитарного хемоаттрактантного протеїну – 1 та рівнем прокальцитоніну ($r_{xy} = 0,69$, $p < 0,01$), СРБ ($r_{xy} = 0,66$, $p < 0,01$) у дітей раннього віку при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

4. Пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку супроводжується зростанням рівня трансформуючого фактора росту В1, галектину – 3 в сироватці крові хворих, що в 1,53 та 2,8 рази, відповідно, вище, порівняно із показниками дітей, хворих на первинний пієлонефрит. Профібротичні маркери збільшувалися по мірі наростання ступеня активності захворювання. При збільшенні ренально-кортикального індексу відбувається підвищення рівня трансформуючого фактора росту В1 на 38% та галектину-3 на 45%.

5. У дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, за наявності генотипу С-509С та Т+869Т ($65,02 \pm 6,74\%$) гена трансформуючого фактора росту В1, як і підвищеного рівня сироваткового TGF-В,1 збільшувалася вірогідність розвитку захворювання III ступеня активності

запального процесу у 4,48 рази порівняно із генотипом T-509T та C+869C і у 3,03 рази порівняно із генотипом C-509T та T+869C.

6. На підставі встановлених клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання розроблено алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою встановлення ступеня активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку рекомендовано визначення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 в сироватці крові.

Підвищення вмісту трансформуючого фактора росту В1 вище $1,51 \pm 0,82$ нг/мл, галектину – 3 - $1,5 \pm 0,19$ нг/мл в сироватці крові та збільшення показника ренально-кортикального індексу (0,21 та вище) є інформативними ознаками фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Для ранньої діагностики фібротичних змін з боку ниркової паренхіми у дітей раннього віку при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу із III ступенем активності запального процесу та підвищеним вмістом трансформуючого фактора росту В1, галектину 3 рекомендовано включати молекулярно – генетичні дослідження з визначенням поліморфізму гена трансформуючого фактора росту В1 і в разі виявлення генотипу C-509C та T+869T діагностувати фіброз паренхіми нирок.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

2. Токарчук Н. І., Одарчук І. В., Заїчко Н. В. Аналіз показників фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 2015. №. 6. С. 93-96. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

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

4. Tokarchuk N. I., Odarchuk I. V. The comparative characteristic of indicators of activity of inflammatory process with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. Journal of Education, Health and Sport.

2016. Т. 6. №. 8. Р. 734-746. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

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

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

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

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

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

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

11. Одарчук І. В. Клінічні та діагностичні особливості гострого пієлонефриту у дітей раннього віку. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05.2013 р.). Вінниця,

2013. С. 77. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних).*

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

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

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

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

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

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

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

матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).

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

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

21. Токарчук Н. И., Одарчук И. В. Характеристика показателей активности воспалительного процесса при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Материалы VIII съезда детских врачей Республики Казахстан. (Алмата, 6-7.10 2016г.). Алмата, 2016. С. 203-205. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

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

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клінічних особливостей та параклінічних показників активності запального процесу, маркерів фіброзоутворення, поліморфних варіантів гена TGFB1 у позиціях -509СТ та +869СТ при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку. Згідно проведеного ретроспективного дослідження встановлено, що міхурово-сечовідний рефлюкс є одним із основних факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку. Визначено, що основу клінічної картини запалення нирок у дітей раннього віку склали сечовий (100 (100%) дітей), інтоксикаційний (84 (84,03±7,17%) дітей) та диспепсичний (35 (35,04±5,12%) дітей) синдроми. Визначено, що загальноприйняті показники активності запального процесу не мають достовірних відмінностей при первинному та вторинному пієлонефриті. Натомість пієлонефрит на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу супроводжується активністю запального процесу зі зростанням рівня

ПКТ, МХП-1 в сироватці крові хворих, що у 2,5 та 1,2 рази, відповідно, вище, порівняно із показниками дітей із первинним пієлонефритом.

У ході роботи виявлено високі показники таких профібротичних маркерів, як галектин-3 та TGF В1 при наявності міхурово-сечовідного рефлюксу у малюків, що в 2,8 та 1,53 рази, відповідно, вище, порівняно із показниками дітей, хворих на первинний пієлонефрит. Також реєструвались високі показники профібротичних маркерів у обстежених із ВПН, у яких РКІ був вище за 0,17 у порівнянні із дітьми у яких показник РКІ був в межах норми. Діти-носії генотипу С-509С та Т+869Т гена трансформуючого фактора росту В1 мають важчий перебіг захворювання та гіперпродукцію сироваткового TGF-В1 аніж гетерозиготи та гомозиготи Т-509Т та С+869С. На підставі отриманих досліджень розроблено алгоритм діагностичних заходів, які спрямовані на виявлення розвитку фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

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

АННОТАЦІЯ

Одарчук И. В. Клинико-патогенетические особенности пиелонефрита на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, МОЗ Украины, Винница, 2018.

Диссертационная работа посвящена исследованию клинических особенностей и параклинических показателей активности воспалительного процесса, маркеров фиброобразования, полиморфных вариантов гена TGFB1 в позициях -509 СТ и + 869СТ при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Согласно проведенного ретроспективного исследования установлено, что пузырно-мочеточниковый рефлюкс является одним из основных факторов риска развития пиелонефрита у детей раннего возраста. Определено, что основу клинической картины воспаления почек у детей раннего возраста составили мочевого (100 (100%) детей), интоксикационный (84 (84,03 ± 7,17%) детей) и диспепсический (35 (35,04 ± 5,12 %) детей) синдромы. Определено, что общепринятые показатели активности воспалительного процесса не имеют достоверных различий при первичном и вторичном пиелонефрите. Зато пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса сопровождается активностью воспалительного процесса с ростом уровня ПКТ, МХП-1 в сыворотке крови больных, в 2,5 и 1,2 раза, соответственно, выше по сравнению с показателями детей с первичным пиелонефритом.

В ходе работы выявлено высокие показатели таких профибротичных маркеров, как галектин-3 и TGF В1 при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, что в 2,8 и 1,53 раз соответственно выше по сравнению с показателями детей, больных первичным пиелонефритом. Также регистрировались высокие показатели профибротичных маркеров у обследованных

с ВПН, у которых РКИ был выше 0,17 по сравнению с детьми у которых показатель РКИ был в пределах нормы. Дети-носители генотипа С-509С и Т + 869Т гена трансформирующего фактора роста В1 имеют более тяжелое течение заболевания и гиперпродукцию сывороточного TGF-В1 чем гетерозиготы и гомозиготы Т-509Т и С + 869С. На основании полученных исследований разработан алгоритм диагностических мероприятий, направленных на выявление развития фибротичных изменений при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста.

Ключевые слова: пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, трансформирующий фактор роста В1, галектин 3, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, прокальцитонин, полиморфизм гена трансформирующего фактора роста В1.

ANNOTATION

Odarchuk I. V. Clinico-pathogenetic peculiarities of pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in young children. – Manuscript copyright.

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

The dissertation is devoted to the investigation of the clinical peculiarities and paraclinical activity indicators of the inflammatory process, markers of fibro formation, polymorphic variant of the TGFB1 gene in the at positions -509 CT and + 869 CT in case of pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in young children.

The conducted research has identified the main risk factors for the development of pyelonephritis in young children. So, a retrospective analysis showed that in most (64,68 ± 5,83%) of hospitalized children, pyelonephritis arose on the background of congenital malformations of the urinary system, among which the vesicoureteral reflux was significantly more commonly observed (76,32 ± 5,27% of cases).

Analysis of the clinical picture of pyelonephritis showed that the main symptoms of the disease in young children were urinary (79,45 ± 12,04%) (OR = 1,35, S = 0,78, 95% CI: 0,86 - 4,9) and intoxication syndromes (31,17 ± 6,07%) (OR = 1,08, S = 0,58, 95% CI: 0,36 - 5,1). However, isolated urinary tract syndrome was observed in 10 (20,31 ± 3,15%) children of the main group and in 15 (30,02 ± 4,31%) children of the comparison group (p < 0,05).

The conducted research showed that pyelonephritis in the background of vesicoureteral reflux in young children is accompanied by a significant increase in the activity of the inflammatory process (PCT - 4.21 [95% ДІ 0.93, 4.91] and MCP-1 - 474.6 pg / ml) [95% ДІ, 426.45-503.15 pg / ml], (p < 0.05), which indicates a more severe course of the disease in this anomaly.

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

The combination of growth in the inflammatory process activity was found in complex with increased content of the fibrosis formation indicators (TGF-В1 (8.72 ±

0.94) [95% ДІ, 7.16-10.28] ng/ml) and the galectin 3 (8.59 ± 1.03) [95% ДІ, 6.49-10.69] ng/ml) in children with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux, which have II and III degrees of the inflammatory process activity, shows the possibility of formation of irreversible changes in the kidney parenchyma.

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

Determination of the polymorphism of the TGF β 1 gene at positions -509 CT and + 869 CT was undertaken in the dissertation. It has been established that young children who are carriers of the genotype C-509C ($34-68 \pm 4.86\%$) and T + 869T ($29-58 \pm 4.46$) are more likely to suffer from pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux than heterozygotes C-509T ($7-14 \pm 1.13\%$) and T + 869T ($13-26 \pm 1.92\%$), as well as homozygotes T-509T ($9-18 \pm 1.89\%$) and C + 869C ($8-16 \pm 1.86\%$), $p < 0.01$, which indicates the genetic determinism of the reflux nephropathy.

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

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

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

TGF – B1 – трансформуючий фактор росту B1
 ВВР – вроджені вади розвитку
 ВВРСВС – вроджені вади розвитку сечовидільної системи
 ВПН – вторинний пієлонефрит
 ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
 ІСС – інфекції сечової системи
 МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс
 МХП 1- моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1
 МЦ – мікційна цистографія
 ОСС – органи сечовидільної системи
 ПКТ – прокальцитонін
 ПН – пієлонефрит
 ППН – первинний пієлонефрит
 СРБ – С-реактивний білок

СС – сечовидільна система

УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

Підписано до друку 01.02.2018 р. Замовл. №063.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

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