

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

МОРОЗОВА ОКСАНА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.62-009.1:616.61-036.12-053.1-07-084(043.3)

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК У ДІТЕЙ З ВЕЗИКОУРЕТЕРАЛЬНИМ
РЕФЛЮКСОМ ТА ХРОНІЧНИМ ПІСЛОНЕФРИТОМ**

14.01.10–педіатрія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Макєєва Наталія Іванівна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 2

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Борисова Тамара Петрівна,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії 2

доктор медичних наук, професор
Стоєва Тетяна Вікторівна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії №2

Захист відбудеться «10» квітня 2019 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.02 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул.Амосова,58).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул.Амосова,58).
Автореферат розісланий « _____ » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.64.609.02
кандидат медичних наук, доцент

В.М. Савво

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В останнє десятиліття відзначається неухильне зростання частоти вроджених вад органів сечовивідної системи (ОСВС) серед причин формування хронічного захворювання нирок (ХЗН) та хронічної ниркової недостатності (ХНН) вже в дитячому віці (Стоєва Т.В., 2016). Однією найбільш частою формою вроджених обструктивних уропатій у дітей є везикоуретеральний рефлюкс (ВУР), який спостерігається в 1-2 % дитячої популяції, а його частота при інфекції сечовивідних шляхів сягає 70 % (Борисова Т.П., 2012; Arena S., 2016). ВУР призводить до розвитку вторинних ускладнень у вигляді інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема рецидивуючого пієлонефриту з високим ризиком формування нефросклерозу та ХНН (Painci E., 2013; Becknell B., 2015). За даними Міжнародного комітету з вивчення рефлюксу, частота розвитку нефросклерозу при ВУР серед дітей європейської популяції становить 48% і призводить до розвитку термінальної стадії ХНН у 25-60 % пацієнтів (International reflux study committee, 2012). Близько 25 % дітей із рубцюванням ниркової паренхіми внаслідок ВУР потребують проведення гемодіалізу та трансплантації нирки (Багдасарова І.В., 2015).

Науковцями з'ясовано, що всі діти з вродженою аномалією ОСВС мають недиференційований варіант дисплазії сполучної тканини, яка є основою для їх формування (Няньковський С.Л., 2016). Поєднання високої стигматизації з патологією органів сечової системи в сімейному анамнезі свідчить про захворювання нирок у дітей в 90 % випадків (Гнусаєва Т.И., 2013). У 35% дітей з дисплазією сполучної тканини діагностується ВУР, у той час як у дітей без ознак дисплазії сполучної тканини - лише в 9,4 % (Іванова І.И., 2012).

Соціальна значущість ВУР обумовлена його широкою поширеністю, часто інвалідизуючим характером перебігу, труднощами діагностики, за рахунок його малосимптомного клінічного перебігу, лікування та реабілітації хворих (Никольская И.Г., 2017).

За останні 50-60 років було встановлено зв'язок між ВУР, інфекцією сечовивідних шляхів і рубцюванням ниркової тканини, накопичено чимало робіт щодо пошуку ранніх маркерів пошкодження нирок у дітей з ВУР (Lee H., 2015; Вітракі Е., 2017). Експериментальні та нечисленні клінічні дослідження показали, що у формуванні рубцювання ниркової паренхіми беруть участь імунно-запальні механізми за участю прозапальних та профібротичних цитокінів, що виражається в неспецифічному запаленні інтерстицію абактеріального і бактеріального походження із залученням каналців та кровоносних судин з подальшим ремоделюванням тубулоінтерстиціальної тканини нирки, що призводить до фіброзу паренхіми та атрофії каналців (Bitsori M., 2011; Yilmaz S., 2016).

На сьогодні залишаються маловивченими особливості цитокінового профілю, метаболізму сполучної тканини в дітей з різним ступенем ВУР залежно від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми. У зв'язку з викладеним, особливої актуальності набувають наукове обґрунтування, розробка та впровадження нових підходів щодо діагностики прогресування ХЗН у дітей з ВУР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-біологічна адаптація дітей

із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393).

Мета дослідження: Удосконалити ранню діагностику формування та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом за допомогою вивчення цитокінового профілю, метаболітів обміну сполучної тканини, структурно-функціональних та гемодинамічних змін нирок.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз клініко-анамнестичних даних та визначити фактори ризику формування рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом.
2. Визначити рівень біологічних маркерів запалення (інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8)), фіброгенезу (трансформуючий фактор росту-бета 1 (TGF- β 1)) та ангіогенезу (васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF)) в сечі дітей з різним ступенем ВУР та хронічним пієлонефритом, залежно від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми.
3. Дослідити рівень сечової екскреції показників обміну сполучної тканини (оксипролін вільний, білково-зв'язаний та пептидо-зв'язаний) у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом і з'ясувати особливості метаболізму сполучної тканини залежно від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми.
4. Визначити ультразвукові та гемодинамічні параметри нирок у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом, що свідчать про формування нефросклерозу та прогресування ХЗН.
5. На основі комплексного аналізу встановити діагностично-прогностичні показники формування рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом.

Об'єкт дослідження: ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом.

Предмет дослідження: прозапальні (IL-6, IL-8) та профібротичні (TGF- β 1, VEGF) цитокіни; показники метаболізму сполучної тканини (оксипролін вільний, оксипролін білково-зв'язаний, оксипролін пептидо-зв'язаний); ультразвукові ренальні показники, доплерографічні ренальні показники.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, клініко-аналітичні, інформаційні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Набули подальшого розвитку питання прогресування ХЗН у пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом залежно від ступеня рефлюксу та наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми.

Уперше запропоновано дослідження показників сечової екскреції TGF- β 1 та VEGF в дітей з III-IV ступенем ВУР, і при рівні TGF- β 1, вищому ніж 105,5 пг/мл, та при рівні VEGF, нижчому ніж 223,1 пг/мл діагностують рубцювання ниркової паренхіми.

Доповнено наукові дані щодо визначення факторів ризику формування рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом, якими є високий ступінь ВУР (III-IV, V) (RR = 8,00, 95 % CI [1,16; 55,44]), рецидивуючий перебіг пієлонефриту (RR = 1,81, 95 % CI [1,50; 2,18]), наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (RR = 33,87, 95 % CI [4,78; 239,82]).

Доведено, що в дітей з ВУР триває запалення в тубулоінтерстиціальній тканині нирок навіть при доведеній клініко-лабораторній ремісії пієлонефриту, що підтверджено вірогідно вищими рівнями екскреції з сечею IL-6 та IL-8 у пацієнтів без ознак рубцювання ниркової паренхіми.

Визначено, що в пацієнтів без ознак рубцювання ниркової паренхіми підвищення рівнів сечової екскреції TGF- β 1 та VEGF відображує розвиток склерозування паренхіми нирок та ремоделювання ниркового кровотоку, яке триває навіть після корекції ВУР.

Набули подальшого розвитку питання порушення метаболізму сполучної тканини в дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом. З'ясовано залежність рівнів показників обміну сполучної тканини від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми, так що рівень пептидо-зв'язаного оксипроліну в сечі з найбільшою вірогідністю передбачає розвиток рубцювання ниркової паренхіми у пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом.

Доповнено наукові дані щодо існування відмінностей структурно-функціональних змін нирок залежно від ступеня ВУР та наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми. Визначено існування дуже сильного зв'язку між такими ехоскопічними ознаками, як зменшення розмірів нирки, зменшення товщини паренхіми нирки, деформація та нерівність контурів нирки та склерозуванням ниркової паренхіми.

Набули подальшого розвитку питання щодо існування відмінностей швидкісних показників (V_{max} , V_{min}) та показників індексів судинного опору (RI, PI) залежно від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми на рівні магістральної ниркової артерії, сегментарних та міждольових ниркових артерій, так що в пацієнтів з ознаками рубцювання ниркової паренхіми показники V_{max} , V_{min} , RI, PI вірогідно знижувалися.

Визначено показники V_{max} , V_{min} , RI, PI на рівні магістральної ниркової артерії, сегментарних та міждольових артерій з точки зору імовірності розвитку рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН.

Практичне значення одержаних результатів. За допомогою моніторингу показників прозапальних та профібротичних цитокінів, визначення структурних параметрів нирок, показників ренальної гемодинаміки, вивчення показників обміну сполучної тканини обґрунтовано доцільність ранньої діагностики формування рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом.

З метою оптимізації системи моніторингу дітей з ВУР рекомендується визначати показники ренальної гемодинаміки, а саме V_{max} , V_{min} , RI на рівні магістральної ниркової артерії та V_{max} на рівні сегментарних ниркових артерій з точки зору імовірності розвитку рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН.

Обґрунтовано та запропоновано неінвазивні методи ранньої діагностики розвитку склерозування ниркової паренхіми у пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом. Для діагностики розвитку рубцювання ниркової паренхіми у хворих з ВУР та хронічним пієлонефритом рекомендується використовувати показники рівнів сечової екскреції IL-6 < 9,3 пг/мл, IL-8 < 8,2 пг/мл, TGF- β 1 > 109,9 пг/мл,

VEGF < 207,6 пг/мл, вільного оксипроліну > 1,74 мкг/мл, пептидо-зв'язаного оксипроліну > 5,92 мкг/мл, білково-зв'язаного оксипроліну < 0,18 мкг/мл.

За результатами дослідження отримано деклараційний патент України на корисну модель (№124873, МПК G01N 33/53 (2006.01). Спосіб діагностики рефлюкс-нефропатії у дітей з везикоуретеральним рефлюксом. Макеєва Н.І., Ярова К.К., Головачова В.О., Морозова О.О.; виданий 25.04.2018, Бюл. № 8.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради (акти впровадження від 19.11.2018 р.), КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня «ДОР»» (акти впровадження від 20.04.2018 р.), Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави (акти впровадження від 10.09.2018 р.), Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні (акти впровадження від 24.10.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробила карти дослідження, сформуvala групи обстежених, виконала клінічне обстеження, проаналізувала отримані результати лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні матеріали дисертації були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах: Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14 - 15 березня 2017 р.), 54-ому міжнародному конгресі нефрологів ERA-EDTA (Мадрид, 3 - 6 червня 2017 р.), Обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої нефроурології» (15 листопада 2017 р.), Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», (Харків, 22 - 23 березня 2018 р.), 3-ій щорічній науково-практичній конференції молодих вчених з актуальних питань педіатрії, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України "Проблеми сьогодення в педіатрії" (Харків, 29 березня 2018 р.), 10-ій щорічній Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті", присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резника (Одеса, 12 - 13 квітня 2018 р.), International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC 2018) (Kharkiv HNМУ, 23 - 25 May 2018), XX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченій 90-річчю члена кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Харків, 19 - 21 вересня 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей, у тому числі 4 статті (1 - одноосібно) в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття в закордонному журналі; 5 тез у матеріалах конференцій та конгресів; 1 деклараційний патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 171 сторінці (131 - основного тексту) машинопису й складається зі вступу, п'яти розділів власних досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Робота

ілюстрована 52 рисунками, 22 таблицями. Перелік використаної літератури містить 184 джерела, із яких – 100 кириличною графікою і 84 – латинською графікою, що нараховує 21 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань було обстежено 141 дитину (38 хлопчиків та 103 дівчинки) віком від 6 місяців до 17 років з ВУР та хронічним пієлонефритом у періоді клініко-лабораторної ремісії (у термін понад 3 місяці після останнього епізоду загострення). Із урахуванням ступеню ВУР та залежно від наявності чи відсутності ознак рубцювання ниркової паренхіми обстежені діти були розподілені на групи: до 1-ої групи (n = 24) увійшли пацієнти з I-II ступенем ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми, до 2-ої групи (n = 69) - діти з III-IV ступенем ВУР: 2А (n = 69) - без ознак рубцювання ниркової паренхіми, 2Б (n = 18) – з ознаками рубцювання ниркової паренхіми, до 3-ої групи (n = 30) – хворі з V ступенем ВУР: 3А (n = 9) - без ознак рубцювання ниркової паренхіми, 3Б (n = 21) – з ознаками рубцювання ниркової паренхіми. До групи контролю включено 16 практично здорових дітей аналогічного віку, що не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого хронічного захворювання або вродженої вади розвитку ОСВС.

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень (протокол засідання № 8 від 03 жовтня 2018 р.).

З метою з'ясування причинно-значущих чинників розвитку, формування й прогресування ХЗН детально вивчався анамнез шляхом опитування дітей та їх батьків. Оцінка стану пацієнта передбачала повне медичне обстеження та лабораторно-інструментальне дослідження. Для верифікації діагнозу використовувалися методи обстеження в нефрології згідно з наказом МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія», локальними клінічними протоколами нефрологічного відділення КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харкова та нефрологічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 16». Для клінічної характеристики хворих користувалися класифікаціями, що наведені в тих самих нормативних документах. Діагностика ХЗН проводилася за критеріями KDIGO 2012. Ступінь ВУР визначали залежно від рівню закидання рентгеноконтрастної речовини з сечового міхура до сечоводу й ступеню розширення сечоводу та збиральної системи нирки за класифікацією Heikel-Parkkulainen, що були виявлені під час проведення мікційної цистоуретерографії. Для клінічної характеристики пацієнтів користувалися класифікаціями, наведеними в тих самих нормативних документах.

Визначення рівня сечової екскреції прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8) в добовій сечі визначали за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» (Україна), профібротичних цитокінів (TGF-β1, VEGF) - за допомогою набору Platinum ELISA (Австрія) методом імуноферментного аналізу.

З метою вивчення особливостей обміну сполучної тканини в дітей з ВУР та хронічним піелонефритом визначали вміст вільного, пептидо-зв'язаного та білково-зв'язаного оксипроліну в разовій сечі з використанням методу П.Н. Шараєва.

Розміри нирок, форму, розташування, взаємовідношення з сусідніми органами та внутрішню структуру (ехогенність і рівномірність паренхіматозного шару, наявність кортико-медулярного диференціювання, стан чашково-мискової системи) визначали за допомогою ультразвукового дослідження в В-режимі з використанням ультразвукового діагностичного апарату DP-3300 (фірма «Mindray», Китай).

Структуру артеріального рисунка нирок, показники регіональної ренальної гемодинаміки, а саме: максимальну швидкість кровотоку в систолу (V_{max}), мінімальну швидкість кровотоку в діастолу (V_{min}) визначали за допомогою дуплексного доплерівського картування (ДДК) з використанням ультразвукового апарату "AU 3 Partner" фірми "Esaote Biomedica" (Італія). Одержані показники використовували для обчислення пульсаційного індексу (PI), індексу резистентності (RI). Оцінювання одержаних кількісних показників проводили шляхом порівняння їх із величинами, які були визначені в здорових дітей Ю.І. Шарковською (2008).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів „Excellfor Windows” та „Statistica 7.0. for Windows”. Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою одного з критеріїв: Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. Як характеристики групи для ознак з розподілом, який відповідає закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку (S), стандартне відхилення ($S_{\bar{x}}$). Для вибірок з розподілом, який відрізняється від нормального, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса (KW) використовували при порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше 2 точок, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні. Ураховуючи закономірні вікові зміни розмірів нирок у дітей, для проведення порівняльного аналізу рівнів V_{max} , V_{min} , RI, PI на рівні магістральної, сегментарних та міждольових ниркових артерій використовували Z-оцінки. Для чинників, що мали статистичну значущість ($p < 0,05$), проаналізовано співвідношення шансів (Odds ratio, OR) виникнення події, визначено 95 % інтервал надійності, критерій χ^2 , який використовується для порівняння спостережуваних результатів з тими, що очікуються, для вирішення питання: чи була вихідна гіпотеза обґрунтованою. Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використано процедуру ROC-аналізу. За допомогою нормованого значення коефіцієнту Пірсона (C') проведено оцінювання сили зв'язку між фактором ризику та виходом. Інтерпретацію одержаних значень статистичних критеріїв здійснено за рекомендаціями Rea & Parker.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Під час аналізу вікових особливостей встановлено переважання серед загальної кількості обстежених з ВУР та хронічним пієлонефритом дітей молодшого віку, порівняно з відносною кількістю пацієнтів молодшого шкільного віку та пацієнтів пубертатного періоду ($59,7 \pm 4,1$ %, $25,5 \pm 3,6$ %, $14,9 \pm 2,9$ %, $p < 0,001$), що відповідає загальносвітовим статистичним показникам. При розподілі за статтю визначено, що серед обстежених із ВУР та хронічним пієлонефритом у всіх вікових групах дівчаток вірогідно більше, ніж хлопчиків ($p < 0,001$).

За результатами аналізу анамнезу життя з'ясовано, що несприятливий перебіг вагітності та пологів мали 48 матерів обстежених дітей, що становить одну третину всіх випадків ($34,04 \pm 3,9$ %), 23 ($16,31 \pm 3,11$ %) дитини народилися з низькою масою тіла (менше ніж 2500 гр.), 82 ($58,16 \pm 4,15$ %) дитини мали рекурентні захворювання дихальних шляхів. Аналіз даних стану здоров'я батьків та близьких родичів обстежуваних дітей виявив, що в 55 ($39,01 \pm 9,95$ %) пацієнтів найближчі родичі мали захворювання нирок. Найчастіше мав місце хронічний пієлонефрит ($p = 0,004$), у незначній кількості - вроджені вади нирок та сечокам'яна хвороба. Звертало увагу, що $26,95 \pm 3,74$ % батьків обстежених дітей страждали на АГ. Для визначення ролі спадковості в розвитку ХЗН визначено клінікогенеалогічний індекс, який склав 0,4 та засвідчував високу обтяженість за нефрологічною патологією в родинях обстежених.

У більшості хворих ($78,01 \pm 8,45$ %), без міжгрупових відмінностей дебют пієлонефриту відбувся до 6-річного віку ($p < 0,0001$). У дітей з V ступенем ВУР пієлонефрит маніфестує на першому році життя частіше, ніж у дітей з I-II та III-IV ступенем ВУР ($p < 0,05$).

У 39 ($27,66 \pm 3,77$ %) дітей з ВУР та пієлонефритом спостерігалися ознаки рубцювання ниркової паренхіми. Ризик виникнення рубцювання ниркової паренхіми у дітей з високим ступенем ВУР (III, IV, V) у вісім разів вищий, ніж у дітей з ВУР I-II ступеня ($RR = 8,00$, 95 % CI [1,16; 55,44]). Ризик формування рубцювання ниркової паренхіми у пацієнтів з V ступенем ВУР у 3,8 раза вищий, ніж у дітей з III-IV ступенем ($RR = 3,38$, 95 % CI [2,11; 5,43], $p < 0,05$). Залежно від ступеня ВУР виявлено відмінності перебігу пієлонефриту. Епізодичний перебіг пієлонефриту частіше спостерігався в дітей з I-II ступенем ВУР ($p < 0,0001$). У пацієнтів з III-V ступенем ВУР пієлонефрит мав переважно рецидивуючий перебіг. Привертає увагу, те що в 100 % пацієнтів, які мали ознаки рубцювання паренхіми нирок, пієлонефрит мав рецидивуючий перебіг. При рецидивуючому перебігу пієлонефриту ризик рубцювання ниркової паренхіми в 1,8 раза ($RR = 1,81$, 95 % CI [1,50; 2,18]) вищий, ніж при епізодичному перебігу запалення. Ризик рецидивуючого перебігу пієлонефриту в дітей з високим ступенем рефлюксу в 2,6 раза ($RR = 2,55$, 95 % CI [1,35; 4,80]) вищий, ніж у дітей з ВУР I-II ступенів.

Більш ніж половина пацієнтів ($53,90 \pm 4,26$ %) мала фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини. У дітей без ознак рубцювання ниркової паренхіми виявлено поодинокі ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини (гіперрухливість суглобів, гіпереластичність шкіри, епікант, сандалоподібна щілина), без міжгрупових відмінностей ($p_1-p_2 = 0,2876$, $p_1-p_3 = 0,1132$, $p_2-p_3 = 0,3012$). Вірогідно частіше

($p < 0,001$) ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігалися в пацієнтів з ознаками рубцювання ниркової тканини. У 100 % дітей з ознаками рубцювання ниркової паренхіми виявлено 5 та більше ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що свідчить про наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Розрахунки довели, що в дітей з ВУР високих ступенів та пієлонефритом, які мають ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, ризик виникнення рубцювання ниркової паренхіми у 33,9 раза вищий ($RR = 33,87$, 95 % CI [4,78; 239,82]).

Задовільні показники рівня швидкості клубочкової фільтрації зареєстровано в усіх пацієнтів 1-ої групи, у 45 ($51,72 \pm 5,00$ %) дітей 2-ої та в 8 ($26,67 \pm 8,37$ %) пацієнтів 3-ої групи. Зниження швидкості клубочкової фільтрації спостерігалось в 36 ($41,38 \pm 5,17$ %) пацієнтів 2-ої групи та 17 ($56,67 \pm 9,04$ %) хворих 3-ої групи. З яких 22 дитини (8 ($9,19 \pm 3,42$ %) 2-ої групи та 14 ($46,67 \pm 9,11$ %) 3-ої групи) мали ознаки рубцювання ниркової паренхіми. Ураховуючи, що в дітей 1-ої групи не було діагностовано порушення функціонального стану нирок, але захворювання нирок тривало більш ніж 3 місяці, в усіх дітей цієї групи встановлено діагноз ХЗН I. Пацієнти 2-ої та 3-ої груп, які не мали ознак рубцювання паренхіми нирок, переважно мали ХЗН I ($p < 0,001$), незначна частина дітей цих груп мала ХЗН II. Вірогідно більша частина дітей 2-ої та 3-ої груп з ознаками рубцювання ниркової паренхіми, мали ХЗН II та ХЗН III ($p < 0,05$). 3 ($14,28 \pm 7,63$ %) хворих 3-ої групи з ознаками рубцювання ниркової паренхіми мали ХЗН IV.

Під час аналізу стану ниркової паренхіми за результатами ультразвукового дослідження у пацієнтів з пієлонефритом та ВУР було визначено існування відмінностей залежно від ступеня ВУР. У пацієнтів з ознаками рубцювання ниркової паренхіми відмічались такі ехоскопічні ознаки, як зменшення розмірів та товщини паренхіми нирок, деформація та нерівність контурів нирки, дифузне підвищення ехогенності паренхіми нирок вірогідно частіше, ніж у пацієнтів без ознак рубцювання ниркової паренхіми (усі $p < 0,0001$). Визначено існування дуже сильного зв'язку між такими ехоскопічними ознаками, як зменшення розмірів нирки ($C'_{2A-2B} = 0,963$; $C'_{3A-3B} = 0,910$), зменшення товщини паренхіми нирки ($C'_{2A-2B} = 0,960$; $C'_{3A-3B} = 0,910$), деформація та нерівність контурів нирки ($C'_{2A-2B} = 0,842$; $C'_{3A-3B} = 0,910$) та виходом (рубцюванням ниркової паренхіми). Також визначено, що серед пацієнтів 2-ої групи з наявністю ехоскопічних ознак зменшення розмірів нирки ризик склерозування ниркової паренхіми в 65,2 раза вищий ($RR_{2A-2B} = 65,167$, 95 % CI [9,281; 457,564]), а серед пацієнтів 3-ої групи в 8,6 раза вищий ($RR_{3A-3B} = 8,571$, 95 % CI [1,347; 54,533]), ніж серед пацієнтів відповідних груп без ознак зменшення розмірів нирки. При виявленні зменшення товщини паренхіми нирок серед пацієнтів 2-ої групи ризик зморщування паренхіми в 8,3 раза вищий ($RR_{2A-2B} = 8,33$, 95 % CI [2,60; 26,69]), а серед пацієнтів 3-ої групи в 8,6 раза вищий ($RR_{3A-3B} = 8,571$, 95 % CI [1,347; 54,533]), ніж у пацієнтів без зменшення товщини паренхіми. Наявність такої ехоскопічної ознаки, як деформація та нерівність контурів нирки, підвищує ризик рубцювання в 42,2 раза серед пацієнтів 2-ої групи ($RR_{2A-2B} = 42,160$, 95 % CI [5,923; 300,098]) та в 8,6 раза - у пацієнтів 3-ої групи ($RR_{3A-3B} = 8,571$, 95 % CI [1,347; 54,533]). У пацієнтів 2-ої групи наявність дифузного підвищення ехогенності паренхіми нирок підвищує ризик рубцювання в

8,1 раза ($RR_{2A-2B} = 8,068$, 95 % CI [1,13; 57,62]), а серед пацієнтів 3-ої групи - у 0,5 раза ($RR_{3A-3B} = 0,523$, 95 % CI [0,284; 0,965]), ніж у пацієнтів без наявності цієї ехоскопічної ознаки.

За результатами ДДК визначено, що асиметрія гемодинамічних показників та деформація судинного рисунка зустрічалася вірогідно частіше у хворих з ознаками рубцювання ниркової паренхіми та зовсім не зустрічалися серед дітей з I-II ступенем ВУР ($p_{2A-2B} = 0,000$, $p_{3A-3B} = 0,008$) і ($p_{2A-2B} = 0,011$, $p_{3A-3B} = 0,038$), відповідно). Дифузне збіднення васкуляризації нирки з однаковою частотою спостерігалось у хворих з III-IV та V ступенем ВУР, незалежно від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми ($p_{2A-2B} = 0,062$, $p_{3A-3B} = 0,386$). Тенденція до гіперперфузії мала місце як у пацієнтів з ознаками рубцювання ниркової паренхіми, так і без ознак рубцювання, без міжгрупових відмінностей. У більшості ($64,52 \pm 8,59$ %, $p < 0,0001$) хворих з ВУР та ознаками рубцювання ниркової паренхіми спостерігалася різка гіперперфузія в зморщеній нирці, у 2 ($6,45 \pm 4,41$ %) пацієнтів зафіксована повна відсутність кровообігу в зморщеній нирці.

Аналіз показників ДДК обстежених хворих встановив істотні міжгрупові відмінності ($p < 0,05$) швидкісних показників V_{max} та V_{min} залежно від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми на рівні магістральної ниркової артерії, сегментарних та дольових артерій, а саме, підвищення показників V_{max} та V_{min} на рівні магістральної ниркової артерії, порівняно з нормативними в пацієнтів 1-ої, 2А та 3А груп. На рівні сегментарних та міждольових артерій у пацієнтів 1-ої групи показники V_{max} та V_{min} не відрізнялися від нормативних. У хворих 2Б та 3Б групи на боці нирки з проявами фіброзу визначалося істотне зниження показників V_{max} та V_{min} , як порівняно з нормативними показниками, так і з відповідними показниками хворих без ознак рубцювання. Виявлено істотні міжгрупові відмінності між показниками V_{min} на рівні магістральної ниркової артерії в пацієнтів без ознак зморщування ниркової паренхіми, які дають змогу зробити припущення, що рівень V_{min} залежить від ступеня рефлюксу і при високому рівні рефлюксу відображає порушення мікроциркуляції в нирках та підтверджує залежність гемодинамічних порушень не тільки від наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми, а й від ступеня рефлюксу.

У пацієнтів з ознаками рубцювання ниркової паренхіми на усіх рівнях ниркової мікроциркуляції спостерігалось вірогідне зниження показників індексів судинного опору (RI, PI), що, вочевидь, свідчить про прогресуюче склерозування судин нирок. На відміну від хворих з ознаками рубцювання в пацієнтів без ознак рубцювання ниркової паренхіми спостерігалось підвищення зазначених показників, що свідчить на користь гіперфільтрації.

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,99$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$. Результати аналізу показників V_{max} на рівні магістральних ниркових судин демонструють, що рівень V_{max} нижчий, ніж 74,32 см/с, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 100,0 % (95 % CI 89,40 – 100,00), специфічністю 97,20 % (95 % CI 85,50 – 99,90) ($AUC = 0,99$ [0,94; 1,00]).

Ураховуючи наявність вірогідного зв'язку між рівнем V_{\max} на магістральній нирковій артерії та рубцювання ниркової паренхіми у пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом, для з'ясування взаємозв'язку між рівнем V_{\min} та формуванням рубцювання ниркової паренхіми проведено процедуру ROC-аналізу. Результати аналізу демонструють, що рівень V_{\min} на рівні магістральної ниркової артерії нижчий, ніж 23,9 см/с, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 100,0 % (95 % СІ 89,40 - 100,00), специфічністю 97,2 % (95 % СІ 85,50 - 99,90) ($AUC = 0,99 [0,94; 1,00]$). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,99$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Результати ROC-аналізу показників V_{\max} на рівні сегментарних ниркових артерій демонструють, що рівень V_{\max} нижчий, ніж 42,1 см/с, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 96,8 % (95 % СІ 83,30 - 99,90), специфічністю 80,6 % (95 % СІ 62,50 - 92,50) ($AUC = 0,91 [0,81; 0,97]$). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,91$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Результати ROC-аналізу показників RI на рівні магістральних ниркових судин демонструють, що рівень RI нижчий, ніж 0,77 ум. од., передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 93,6 % (95 % СІ 78,6 - 99,2), специфічністю 53,3 % (95 % СІ 26,6 - 78,7) ($AUC = 0,82 [0,68; 0,92]$). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,82$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Програма обстеження включала визначення в добовій сечі рівнів екскреції прозапальних та профібротичних цитокінів (табл.1, табл.2).

Таблиця 1 - Статистичні характеристики показників екскреції ІЛ-6 та ІЛ-8 із сечею в дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом

Me (Lq; Uq)

Діти з ВУР	Показник сечової екскреції	
	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл
1 група (n=9)	3,3 ^k (2,7; 9,3)	12,8 ^k (8,4; 15,1)
2А група (n=34)	10,3 ^k (5,4; 21,3)	14,2 ^k (8,8; 22,6)
2Б група (n=16)	5,8 ^k (4,1; 7,2)	3,5 (2,8; 7,5)
3А група (n=8)	18,5 ^k (12,3; 23,8)	18,8 ^k (13,7; 22,2)
3Б група (n=10)	7,2 ^k (2,4; 12,4)	4,5 (3,4; 5,9)
Група контролю (n=16)	1,8 (1,4; 1,8)	3,2 (2,9; 4,1)

^k - вірогідна відмінність від показників групи контролю

Високочаучий за всіма параметрами критерій Краскела-Уолліса (H) ІЛ-6 (H = 62,758; $p < 0,0000$), ІЛ-8 (H = 64,218; $p < 0,0000$), TGF- β 1 (H = 30,721; $p < 0,0001$), VEGF (H = 43,134 $p < 0,0003$) дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівень лабораторних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів усіх груп, які не мали ознак рубцювання ниркової паренхіми, спостерігалось вірогідне підвищення екскреції з сечею ІЛ-6 та ІЛ-8, порівняно з відповідними показниками дітей контрольної групи (($p_{1-к} = 0,0004$, $p_{2А-к} = 0,0000$, $p_{3А-к} = 0,0009$) та ($p_{1-к} = 0,0004$, $p_{2А-к} = 0,0000$, $p_{3А-к} = 0,0009$) відповідно), що свідчить про наявність латентного запального процесу в тубулоінтерстиціальній тканині нирок при доведеній клініко-лабораторній ремісії пієлонефриту. У хворих 2Б групи показники екскреції ІЛ-6 у сечі, порівняно з пацієнтами 2А групи, були вірогідно нижчими ($p = 0,0032$), однак перевищували рівні групи контролю ($p = 0,0000$). Між показниками рівня сечової екскреції ІЛ-6 у пацієнтів 3А та 3Б груп також спостерігалась вірогідна різниця ($p = 0,0019$).

Показники рівня сечової екскреції ІЛ-8 у дітей 2Б групи не відрізнялися від показників групи контролю ($p = 0,4286$), що можна розцінити як псевдонормалізацію та були статистично значущо нижчими, ніж рівень цього маркера в пацієнтів 2А групи ($p = 0,0000$). У пацієнтів 3Б групи показники сечової екскреції ІЛ-8 були вірогідно нижчими від показників пацієнтів 3А групи ($p = 0,0022$), але статистично відрізнялися від показників групи контролю ($p = 0,0000$).

Для більш детального вивчення зв'язку між рівнями прозапальних цитокінів та наявністю ознак рубцювання ниркової паренхіми використано процедуру ROC-аналізу. Результати ROC-аналізу показників ІЛ-6 демонструють, що рівень ІЛ-6 у сечі менший, ніж 9,3 пг/мл, передбачає розвиток рубцювання ниркової паренхіми з чутливістю 92,3 % (95 % СІ 74,90 - 99,10), специфічністю 71,2 % (95 % СІ 56,90 - 82,90) (AUC = 0,85 [0,75; 0,92]). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,85 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Результати ROC-аналізу показників ІЛ-8 демонструють, що рівень ІЛ-8 у сечі менший, ніж 8,2 пг/мл, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 92,3 % (95 % СІ 74,90 - 99,10), специфічністю 80,8 % (95 % СІ 67,50 - 90,40) (AUC = 0,93 [0,84; 0,97]). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,93 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Аналіз результатів дослідження профібротичних цитокінів виявив вірогідно значуще підвищення показників сечової екскреції TGF- β 1 та VEGF у всіх хворих з ВУР, порівняно з відповідними показниками дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Рівень екскреції TGF- β 1 як основного індуктора розвитку фіброзу в сечі хворих 2Б та 3Б груп вірогідно вищий ($p_{2А-2Б} = 0,0067$, $p_{3А-3Б} = 0,0057$) порівняно з пацієнтами 2А та 3А груп відповідно. Отримані тенденції дають можливість

припустити наявність зв'язку рівня профіброгенного медіатора TGF- β 1 з виразністю склеротичного процесу в тубулоінтерстиціальній тканині нирок та підтвердити наявність прогресуючого перебігу склерозування ниркової паренхіми навіть у період ремісії пієлонефриту та після проведення корекції ВУР.

Таблиця 2 - Статистичні характеристики показників сечової екскреції TGF- β 1 та VEGF у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом

Me (Lq; Uq)

Діти з ВУР	Показник сечової екскреції	
	TGF- β 1, пг/мл	VEGF, пг/мл
1 група (n = 9)	77,5 ^k (26,7; 140,1)	206,6 ^k (126,5; 265,7)
2А група (n = 34)	70,2 ^k (28,7; 105,5)	222,0 ^k (150,6; 358,6)
2Б група (n = 16)	139,5 ^k (117,2; 215,9)	178,4 ^k (137,3; 203,2)
3А група (n = 8)	30,7 ^k (29,1; 40,5)	244,2 ^k (189,3; 295,8)
3Б група (n = 10)	108,6 ^k (56,2; 133,5)	124,9 ^k (104,9; 152,6)
Група контролю (n = 16)	14,0 (3,1; 29,2)	40,9 (27,2; 59,3)
^k - вірогідна відмінність від показників групи контролю		

Показники сечової екскреції VEGF у хворих 2Б та 3Б груп, порівняно з показниками пацієнтів 2А та 3А груп, були вірогідно нижчими ($p_{2A-2B} = 0,0354$, $p_{3A-3B} = 0,0101$), однак перевищували дані показників дітей контрольної групи ($p_{2B-k} = 0,0000$, $p_{3B-k} = 0,0003$).

Для більш детального вивчення зв'язку між рівнями профібротичних цитокінів та наявністю ознак рубцювання ниркової паренхіми використано процедуру ROC-аналізу. Результати ROC-аналізу демонструють, що рівень TGF- β 1 в сечі менший, ніж 109,9 пг/мл, передбачає розвиток рубцювання ниркової паренхіми з чутливістю 88,5 % (95 % CI 69,80 - 97,60), специфічністю 89,1 % (95 % CI 76,40 - 96,40) (AUC = 0,91 [0,81; 0,96]). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,91 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Результати ROC-аналізу рівнів VEGF демонструють, що рівень VEGF в сечі менший, ніж 207,6 пг/мл, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 100 % (95 % CI 86,8 - 100,0), специфічністю 74,4 % (95 % CI 58,8 - 86,5) (AUC = 0,93 [0,85; 0,98]). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,93 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$.

Результати дослідження показників обміну сполучної тканини демонструють, що вміст метаболітів, які вивчалися, вірогідно відрізняється у пацієнтів різних груп та в дітей групи контролю (табл.3).

Під час дисперсійного аналізу KW з'ясовано, що статистичні характеристики показників вільного оксипроліну ($H = 49,8549$, $p = 0,0001$), пептидо-зв'язаного оксипроліну ($H = 45,6955$, $p = 0,0001$), білково-зв'язаного оксипроліну ($H = 30,8822$,

$p = 0,0001$) вірогідно відрізняються в дітей порівнюваних груп. Критерій Н за всіма параметрами високозначущий. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень лабораторних показників, які досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи, тобто від ступеня ВУР та факту наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми.

Таблиця 3 - Статистичні характеристики показників обміну сполучної тканини у сечі дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом

Показник	1 група (n = 9)	Діти з ВУР та пієлонефритом				Група контролю (n = 16)
		2А група (n = 38)	2Б група (n = 16)	3А група (n = 5)	3Б група (n = 10)	
Оксипролін вільний, мкг/мл	1,61 ^k	1,61 ^k	1,84 ^k	1,51 ^k	1,95 ^k	1,12
	1,43	1,43	1,44	1,46	1,75	1,04
	1,75	1,75	2,05	1,55	2,33	1,16
Оксипролін пептидо-зв'язаний, мкг/мл	5,01 ^k	4,92 ^k	6,30 ^k	3,47 ^k	6,18 ^k	3,05
	4,87	3,92	5,13	3,07	6,02	2,88
	6,11	5,47	7,02	5,29 ^k	6,89	3,27
Оксипролін білково-зв'язаний, мкг/мл	0,12 ^k	0,17 ^k	0,10 ^k	0,13 ^k	0,09 ^k	0,27
	0,11	0,12	0,09	0,11	0,09	0,25
	0,19	0,24	0,17	0,21	0,02	0,33

^k - вірогідна різниця, порівняно із показниками групи контролю

Дослідженні рівні показників сечової екскреції вільного оксипроліну були вірогідно вищими у хворих усіх обстежуваних груп, порівняно з показниками дітей контрольної групи ($p_{k-1} = 0,0005$, $p_{k-2A} = 0,0000$, $p_{k-2B} = 0,0002$, $p_{k-3A} = 0,0009$, $p_{k-3B} = 0,0003$). У пацієнтів 2Б та 3Б груп показники сечової екскреції вільного оксипроліну були вірогідно вищими, ніж показники пацієнтів 2А та 3А груп ($p_{2A-2B} = 0,0043$, $p_{3A-3B} = 0,0373$, відповідно).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,86$ (відмінна модель), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$. Результати аналізу демонструють, що рівень вільного оксипроліну сечі, вищий ніж 1,74 мкг/мл, передбачає розвиток рубцювання ниркової паренхіми з чутливістю 79,17 % (95 % CI 57,80 - 92,90), специфічністю 85,48 % (95 % CI 74,20 - 93,10) ($AUC = 0,86$ [0,77; 0,92]).

Дослідження вмісту пептидо-зв'язаної фракції оксипроліну в сечі визначило статистично значуще підвищення його рівня, порівняно з контролем, у дітей усіх груп ($p_{k-1} = 0,0008$, $p_{k-2A} = 0,0001$, $p_{k-2B} = 0,0003$, $p_{k-3A} = 0,0008$, $p_{k-3B} = 0,0005$, відповідно), що, вочевидь, свідчить про порушення обміну сполучної тканини, а саме: підвищений синтез колагену. У пацієнтів 2Б та 3Б груп рівні показників

сечової екскреції пептидо-зв'язаної фракції оксипроліну були вірогідно вищими, порівнюючи з показниками пацієнтів 2А та 3А груп ($p_{2А-2Б} = 0,0012$, $p_{3А-3Б} = 0,0448$). Таким чином, підвищення рівнів сечової екскреції вільної та пептидо-зв'язаної фракцій оксипроліну в обстежених пацієнтів доводить виразність процесів фіброгенезу в обстежених хворих. А вірогідне підвищення сечової екскреції цих фракцій у пацієнтів з ВУР та ознаками рубцювання ниркової паренхіми на відміну від хворих з ВУР без ознак рубцювання відображає прогресуючий перебіг процесів ремоделювання паренхіми нирок.

Ураховуючи наявність вірогідного зв'язку між рівнем вільного оксипроліну в сечі хворих з ВУР та належністю пацієнта до тієї чи іншої групи (тобто від наявності чи відсутності рубцювання ниркової паренхіми), для з'ясування взаємозв'язку між рівнем пептидо-зв'язаного оксипроліну сечі та формуванням рубцювання ниркової паренхіми проведено процедуру ROC-аналізу. Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,88$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$. Результати аналізу демонструють, що рівень пептидо-зв'язаного оксипроліну сечі більший, ніж 5,92 мкг/мл, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 75,00 % (95 % СІ 53,30 - 90,20), специфічністю 85,48 % (95 % СІ 74,20 - 93,10) ($AUC = 0,88 [0,79; 0,94]$).

Рівні сечової екскреції білково-зв'язаної фракції оксипроліну були статистично значуще нижчими у хворих усіх досліджуваних груп, порівняно з показниками дітей контрольної групи ($p_{к-1} = 0,0015$, $p_{к-2А} = 0,0002$, $p_{к-2Б} = 0,0004$, $p_{к-3А} = 0,0421$, $p_{к-3Б} = 0,0005$). Показники рівнів білково-зв'язаної фракції оксипроліну в пацієнтів 2Б групи були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів 2А групи ($p_{2А-2Б} = 0,0233$), що доводить порушення процесів розпаду колагену та може свідчити про переважання процесів фіброгенезу (синтезу колагену) в пацієнтів з рубцюванням ниркової паренхіми. Однак показники даної фракції оксипроліну в пацієнтів 3А груп майже не відрізнялися від показників хворих 3Б групи ($p_{3А-3Б} = 0,4874$), що можливо є ознакою більш суттєвого зниження процесів дегградації колагену в пацієнтів 3А групи на відміну від пацієнтів 2А групи.

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,77$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$. Результати аналізу демонструють, що рівень білково-зв'язаного оксипроліну в сечі менший, ніж 0,18 мкг/мл, передбачає розвиток склерозування ниркової паренхіми з чутливістю 91,67 % (95 % СІ 73,00 - 99,00), специфічністю 54,84 % (95 % СІ 41,70 - 67,50) ($AUC = 0,77 [0,67; 0,85]$).

Проведене дослідження показало, що розвиток рубцювання ниркової тканини характеризується порушенням рівноваги між синтезом та розпадом колагену, що виражається у збільшенні екскреції з сечею вільної та пептидо-зв'язаної фракції оксипроліну, а також зниженням сечової екскреції білково-зв'язаної фракції.

ВИСНОВКИ

У роботі подано нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: удосконалення ранньої діагностики формування й прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом, на підставі дослідження стану ниркової паренхіми, визначення структурно-функціональних та гемодинамічних параметрів нирок, вивчення показників цитокінового профілю та обміну сполучної тканини.

1. Факторами ризику формування рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом є високий ступінь ВУР (III-IV, V) (RR = 8,00, 95 % CI [1,16; 55,44]), рецидивуючий перебіг пієлонефриту (RR = 1,81, 95 % CI [1,50; 2,18]), наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (RR = 33,87, 95 % CI [4,78; 239,82]).

2. У пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом у стадії ремісії без ознак рубцювання ниркової паренхіми виявлено вірогідне підвищення та зростання при збільшенні ступеня ВУР рівнів сечової екскреції IL-6 та IL-8, що є маркером триваючого запалення в тубулоінтерстиціальній тканині нирок. Вірогідно нижчі показники сечової екскреції IL-6 та IL-8 в дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом з ознаками рубцювання ниркової паренхіми відображають формування нефросклерозу.

3. Підвищення рівнів сечової екскреції TGF- β 1 та VEGF ($p < 0,05$) у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом свідчить про процеси склерозування паренхіми та ремоделювання судин нирок. При наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми рівні екскреції з сечею TGF- β 1 найвищі, а VEGF нижчі в порівнянні з відповідними показниками пацієнтів без ознак рубцювання ниркової паренхіми, що додатково підтверджує існуючий нефросклероз.

4. У дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом рівні сечової екскреції вільної та пептидо-зв'язаної фракції оксипроліну вищі, а рівні білково-зв'язаної фракції оксипроліну нижчі, що доводить наявність порушення метаболізму сполучної тканини. Найвищі показники вільного та пептидо-пов'язаного оксипроліну та вірогідно нижчі рівні білково-зв'язаного оксипроліну в пацієнтів з наявністю рубцювання ниркової паренхіми порівняно з пацієнтами без ознак рубцювання ниркової паренхіми відображають прогресування ХЗН із формуванням склерозу.

5. Ультразвуковими параметрами нирок, що свідчать про формування нефросклерозу та прогресування ХЗН у дітей з ВУР III-IV, V ступенів та хронічним пієлонефритом є зменшення розмірів нирки (RR_{2A-2B} = 65,17, 95 % CI [9,28; 457,56]), (RR_{3A-3B} = 8,57, 95% CI [1,35; 54,53]), зменшення товщини паренхіми нирки (RR_{2A-2B} = 8,33, 95 % CI [2,60; 26,69]), (RR_{3A-3B} = 8,57, 95 % CI [1,35; 54,53]), деформація та нерівність контурів нирки (RR_{2A-2B} = 42,16, 95% CI [5,92; 300,09]), (RR_{3A-3B} = 8,57, 95% CI [1,35; 54,53]).

6. Аналіз даних доплерографічного дослідження нирок встановив зниження швидкісних показників (V_{max}, V_{min}) та показників індексів судинного опору (PI, RI) у пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом з ознаками рубцювання ниркової паренхіми, що віддзеркалює важкі гемодинамічні зміни в нирковій паренхімі та свідчить про прогресування ХЗН.

7. Діагностично-прогностичними показниками формування рубцювання ниркової паренхіми та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом з високим показником чутливості та специфічності ознаки є рівні сечової екскреції ІЛ-6 < 9,3 пг/мл (AUC = 0,85 [0,75; 0,92]), ІЛ-8 < 8,2 пг/мл (AUC = 0,93 [0,84; 0,97]), TGF- β 1 > 109,9 пг/мл (AUC = 0,91 [0,81; 0,96]), VEGF < 207,6 пг/мл (AUC = 0,93 [0,85; 0,98]), вільного оксипроліну > 1,74 мкг/мл (AUC = 0,86 [0,77; 0,92]), пептидо-зв'язаного оксипроліну > 5,92 мкг/мл (AUC = 0,88 [0,79; 0,94]), білково-зв'язаного оксипроліну < 0,18 мкг/мл (AUC = 0,77 [0,67; 0,85]), V_{max} на рівні магістральної ниркової артерії < 74,32 см/с (AUC = 0,99 [0,94; 1,00]), V_{min} на рівні магістральної ниркової артерії < 23,9 см/с (AUC = 0,99 [0,94; 1,00]), RI на рівні магістральної ниркової артерії < 0,77 ум.од. (AUC = 0,82 [0,68; 0,92]) та V_{max} на рівні сегментарних ниркових артерій < 42,1 см/с (AUC = 0,91 [0,81; 0,97]).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення формування нефросклерозу та прогресування ХЗН у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом до стандартів обстеження рекомендується ввести визначення рівнів сечової екскреції цитокінового профілю (ІЛ-6, ІЛ-8, TGF- β 1, VEGF) та показників обміну сполучної тканини (вільний, пептидо-зв'язаний та білково-зв'язаний оксипролін).
2. Для ранньої діагностики рубцювання ниркової паренхіми в дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом рекомендується використовувати такі показники сечової екскреції: ІЛ-6 < 9,3 пг/мл, ІЛ-8 < 8,2 пг/мл, TGF- β 1 > 109,9 пг/мл, VEGF < 207,6 пг/мл, вільний оксипролін > 1,74 мкг/мл, пептидо-зв'язаний оксипролін > 5,92 мкг/мл, білково-зв'язаний оксипролін < 0,18 мкг/мл.
3. Для оптимізації системи моніторингу дітей з ВУР та ідентифікації прогресування ХЗН рекомендується застосовувати такі показники ренальної гемодинаміки: V_{max} на рівні магістральної ниркової артерії < 74,32 см/с, V_{min} на рівні магістральної ниркової артерії < 23,9 см/с, RI на рівні магістральної ниркової артерії < 0,77 ум.од та V_{max} на рівні сегментарних ниркових артерій < 42,1 см/с.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Макеева Н.І., Морозова О.О., Макаренко Р.І., Туренко І.А. Рівень біологічних маркерів запалення (ІЛ-6, ІЛ-8) в сечі дітей з хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом. Современная педиатрия. 2018. № 1(89). С. 80-83. *(Здобувач провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження інтерлейкінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
2. Макеева Н.І., Морозова О.О. Предиктори формування нефросклерозу в дітей з хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом. Современная

педиатрія. 2018. №4(92). С. 40-44. *(Здобувач провела літературний огляд, визначила актуальність проблеми, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

3. Макеєва Н.І., Морозова О.О. Рівень біологічних маркерів фіброгенезу та ангіогенезу в сечі дітей з везико-уретеральним рефлюксом. *Здоров'є ребенка*. 2018. № 5(13). С. 83-87. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

4. Макеєва Н.И., Морозова О.О. Уровень биологических маркеров фиброгенеза и обмена коллагена в моче детей с разными вариантами коррекции везико-уретерального рефлюкса. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018. № 5(16). С. 581-584. *(Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів та оксипроліну, підготувала статтю до друку).*

5. Morozova O. Features of formation and progression of chronic kidney disease in children with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Inter Collegas*. 2018. Vol. 3(5). P. 132-136. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Макеєва Н.І., Морозова О.О. Рівень біологічних маркерів запалення (ІЛ-6, ІЛ-8) в сечі дітей з хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» м. Харків, 14-15 березня 2017 р. Харків, 2017. С. 132-133. *(Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, написала тези).*

7. Morozova O., N. Makieieva. Urinary TGF- β 1 excretion in children with vesicoureteral reflux // 54-th ERA-EDTA Congress, Madrid, Spain. 3 - 6 June 2017. P. 745. *(Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, написала тези).*

8. Макеєва Н.І., Ярова К.К., Морозова О.О. Рівень біологічних маркерів ангіогенезу та (VEGF) та фіброгенезу (TGF β 1) в сечі дітей з хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» м. Харків, 22-23 березня 2018 р. Харків. С. 132-133. *(Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, написала тези).*

9. Макеєва Н.І., Морозова О.О. Маркери формування нефросклерозу в дітей з хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом // "Проблеми

сьогодення в педіатрії": Матеріали 3-ї щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з актуальних питань педіатрії, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України м. Харків, 29 березня 2018 р. Харків. С. 25-26. (Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, написала тези).

10. Morozova O.O. Early diagnosis of renal scarring in children with vesico-ureteral reflux / O.O. Morozova // ASIC 2018, Kharkiv, 23-25 May 2018. P. 224-225. (Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

11. Спосіб діагностики рефлюкс-нефропатії у дітей з везикоуретеральним рефлюксом / Макєєва Н.І., Ярова К.К., Головачова В.О., Морозова О.О. // Патент на корисну модель №124873, МПК G01N 33/53 (2006.01) Україна. Опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

АНОТАЦІЯ

Морозова О.О. Оптимізація діагностики прогресування хронічного захворювання нирок у дітей з везикоуретеральним рефлюксом та хронічним пієлонефритом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – педіатрія. – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2019.

Дисертаційна робота присвячена питанням ранньої діагностики прогресування хронічного захворювання нирок у дітей з везикоуретеральним рефлюксом та хронічним пієлонефритом шляхом вивчення цитокінового профілю, показників обміну сполучної тканини, структурно-функціональних та гемодинамічних змін нирок.

У пацієнтів з ВУР та хронічним пієлонефритом в стадії ремісії без ознак рубцювання ниркової паренхіми виявлено вірогідне підвищення та зростання при збільшенні ступеня ВУР рівнів сечової екскреції ІЛ-6 та ІЛ-8, що є маркером триваючого запалення в тубулоінтерстиціальній тканині нирок при доведеній клініко-лабораторній ремісії пієлонефриту. У дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом з ознаками рубцювання ниркової паренхіми встановлено вірогідно нижчі показники сечової екскреції ІЛ-6 та ІЛ-8, що відзеркалює розвиток та прогресування нефросклерозу, який є закономірним виходом запалення.

Визначено вірогідне підвищення сечової екскреції TGF- β 1 та VEGF у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом, незалежно від ступеня рефлюксу та наявності ознак рубцювання ниркової паренхіми, що свідчить про процеси склерозування паренхіми та ремоделювання судин нирок. Рівень сечової екскреції TGF- β 1 в дітей з ознаками рубцювання ниркової паренхіми вірогідно вищий порівняно з

показниками пацієнтів без ознак рубцювання. Показники сечової екскреції VEGF в дітей з ознаками рубцювання ниркової паренхіми, порівняно з показниками пацієнтів без ознак рубцювання, були вірогідно нижчими.

Виявлено глибокі порушення метаболізму сполучної тканини в обстежених дітей.

З'ясовано, що факторами ризику формування рубцювання ниркової паренхіми є зменшення розмірів та товщини ниркової паренхіми, деформація та нерівність контурів нирки, дифузне підвищення ехогенності паренхіми нирки.

Запропоновано додаткові діагностично-прогностичні маркери формування рубцювання ниркової паренхіми з високим рівнем чутливості та специфічності.

Ключові слова: везикоуретеральний рефлюкс, хронічний пієлонефрит, нефросклероз, цитокіни, оксипролін, діти.

АННОТАЦІЯ

Морозова О.О. Оптимизация диагностики прогрессирования хронического заболевания почек у детей с везикоуретеральным рефлюксом и хроническим пиелонефритом. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, Харьков, 2019.

Диссертация посвящена вопросам ранней диагностики прогрессирования хронического заболевания почек у детей с везикоуретеральным рефлюксом и хроническим пиелонефритом путем изучения цитокинового профиля, показателей обмена соединительной ткани, структурно-функциональных и гемодинамических изменений почек.

У пациентов с ВУР и хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии без признаков рубцевания почечной паренхимы выявлено повышение при увеличении степени ВУР уровней мочевого экскреции IL-6 и IL-8, что является маркером продолжающегося воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек при доказанной клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита. У детей с ВУР и хроническим пиелонефритом с признаками рубцевания почечной паренхимы установлено достоверно более низкие показатели мочевого экскреции IL-6 и IL-8, что отражает развитие и прогрессирование нефросклероза, который является закономерным исходом воспаления.

Определено повышение мочевого экскреции TGF- β 1 и VEGF у детей с ВУР и хроническим пиелонефритом, независимо от степени рефлюкса и наличия признаков рубцевания почечной паренхимы, что свидетельствует о процессах ремоделирования сосудов и паренхимы почек. Уровень мочевого экскреции TGF- β 1 у детей с признаками рубцевания почечной паренхимы был достоверно выше, по сравнению с показателями пациентов без признаков рубцевания. Показатели мочевого экскреции VEGF у детей с признаками рубцевания почечной паренхимы по сравнению с показателями пациентов без признаков рубцевания, были достоверно ниже.

Обнаружено глубокие нарушения метаболизма соединительной ткани у обследованных детей.

Установлено, что факторами риска формирования рубцевания почечной паренхимы являются: уменьшение размеров и паренхимы почек, деформация и неровность контуров почки, диффузное повышение эхогенности паренхимы почки.

Предложено дополнительные диагностически-прогностические маркеры формирования рубцевания почечной паренхимы с высоким уровнем чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: везикоуретеральный рефлюкс, хронический пиелонефрит, нефросклероз, цитокины, оксипролин, дети.

ABSTRACT

Morozova O.O. Improvement of diagnosis of the progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux and chronic pyelonephritis. - The manuscript.

The dissertation for the degree of the candidate of medical sciences on specialty 14.01.10 - pediatrics. - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The dissertation is devoted to issues the early diagnostics of the formation and progression of chronic kidney disease in children with VUR and chronic pyelonephritis by assessing the cytokine profile, metabolic rate, structural and hemodynamic changes in the kidneys.

Patients with VUR and chronic pyelonephritis in the stage of remission without renal scarring in high degrees of VUR had a significant increase in the levels of urinary excretion of IL-6 and IL-8, which marks persisting inflammation in tubulointerstitial kidney tissue in confirmed clinical and laboratory remission. Children with VUR and chronic pyelonephritis with renal scarring showed a significantly lower incidence of urinary excretion of IL-6 and IL-8, which signifies the development and progression of nephrosclerosis - a natural outcome of inflammation.

Assessment of the results of the study of pro-fibrotic cytokines revealed a statistically significant increase in urinary excretion of TGF- β 1 and VEGF in children with VUR and chronic pyelonephritis, regardless of the degree of reflux and the presence of signs of renal scarring, indicating remodeling processes in parenchyma and renal vessels. The level of urinary excretion of TGF- β 1, as the main factor for the development of fibrosis in children with renal scarring was significantly higher than that of patients without renal scarring. VEGF urinary excretion values in children with renal scarring were significantly lower than those of patients without renal scarring, but were higher than those of control group children signifying further confirmed existing of nephrosclerosis.

Deep disorders of connective tissue metabolism have been detected in the examined children.

Assessment of findings obtained by kidneys ultrasound showed that the risk factors of renal scarring were reduced kidney size, reduced thickness of the renal parenchyma,

deformation and unevenness in the renal margins, diffuse echogenicity increase of the renal parenchyma.

Additional diagnostic and prognostic markers of the formation of renal scarring with a high level of sensitivity and specificity are suggested.

Keywords: vesicoureteral reflux, chronic pyelonephritis, renal scarring, cytokines oxyproline, children.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВУР	–	везикоуретеральний рефлюкс
ДДК	–	дуплексне доплерівське картування
ОСВС	–	органи сечовивідної системи
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХЗН	–	хронічне захворювання нирок
ХХН	–	хронічна хвороба нирок
AUC	–	площа під кривою
C'	–	коефіцієнт Пірсона
CI	–	довірчий інтервал
H	–	критерій Краскела-Уолліса
IL-6	–	інтерлейкін-6
IL-8	–	інтерлейкін-8
Lq	–	нижній кuartиль
KW	–	Краскела-Уолліса тест
Me	–	медіана
MW	–	Мана-Уїтні тест
PI	–	пульсаційний індекс
RI	–	індекс резистентності
ROC	–	операційні характеристичні криві
RR	–	відносний ризик
S	–	стандартне відхилення
$S_{\bar{x}}$	–	статистична похибка середньої арифметичної
TGF- β 1	-	трансформуючий фактор росту – бета 1
Uq	–	верхній кuartиль
VEGF	-	васкулоендотеліальний фактор росту
Vmax	–	максимальна швидкість кровотоку в систолу
Vmin	–	мінімальна швидкість кровотоку в діастолу
\bar{x}	–	середнє арифметичне
χ^2	–	критерій Пірсона