

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616-018.2-007.17-036.1-02:616.61-074:616.151.55+612.412)-053.2:519.23

*Н.С. Лук'яненко***, М.Ю. Іськів*, К.А. Кенс*****ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів****Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***ПОРУШЕННЯ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ І ЙОГО ВІСЦЕРАЛЬНІ МАРКЕРИ
У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПЕРЕБІГУ ПІЄЛОНЕФРИТУ**

Проаналізовано роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), в тому числі природжених вад розвитку органів сечовидільної системи як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у хронізації пієлонефриту в дітей. Обстежено 148 дітей з пієлонефритом від 3 до 18 років: 92 дитини з хронічним рецидивуючим пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії із збереженою функцією нирок (ХрРПн), у катамнезі яких упродовж 2 років діагностували 3 епізоди рецидиву пієлонефриту і більше; 56 дітей з гострим пієлонефритом у стадії стійкої ремісії із збереженою функцією нирок (ГПн), в яких упродовж 2 років не відмічалось рецидивів захворювання. Контрольну групу становили 65 соматично здорових дітей того самого віку. Всім дітям проводили рутинне комплексне клініко-лабораторне обстеження та встановлювали клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу (фенотипові ознаки НДСТ) та екскрецію оксипроліну з сечею. Показано, що у дітей з хронічним рецидивуючим перебігом пієлонефриту достовірно частіше, ніж у дітей з гострим нерцидивуючим пієлонефритом, відмічались фенотипові ознаки НДСТ. Визначено рівень оксипроліну у сечі та встановлено посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97,0 % дітей з хронічним пієлонефритом, що значно перевищує рівень виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10,0 %), вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту, та підтверджує наявність у них НДСТ. Природжені вади розвитку сечовидільної системи діагностовано у 90,52 % пацієнтів із ХрРПн і лише у 8,93 % пацієнтів з гострим нерцидивуючим пієлонефритом. Серед аномалій розвитку сечовидільної системи найчастіше зустрічались одно- або двобічні пієлоектазії (у 42,39 %), подвоєння нирок і сечовивідних шляхів (11,96 %), з однаковою частотою (9,78 %) – нефроптоз одно- або двобічний і міхурово-мисковий рефлюкс II–III ступеня. Лабораторно доведена наявність НДСТ у дітей з ХрРПн дозволяє розглядати діагностовані в них природжені вади розвитку сечовидільної системи як вісцеральні маркери НДСТ. Підтверджено негативну роль НДСТ у перебігу пієлонефриту в дітей. Доведено, що НДСТ у дітей з пієлонефритом проявляється не тільки фенотиповими ознаками, а й вісцеральними, такими як природжені вади розвитку сечовидільної системи, що призводить до хронізації процесу з частими рецидивами.

Ключові слова: діти, порушення фібрилогенезу, дисплазія сполучної тканини, клініко-лабораторні маркери, оксипролін, колаген, пієлонефрит.

Вступ

Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за результатами епідеміологічних досліджень, становить 29,0 на

1000 дитячого населення [1, 2]. Серед них у клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит, оскільки його рання діагностика і лікування бувають успішними не в усіх хворих,

© Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс, 2017

а у 86,0 % дітей епізод загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу.

В останні десятиліття відмічається несприятлива тенденція до зростання в дитячій популяції хронічної патології, лікування ускладнилось унаслідок значного патоморфозу захворювання. У 2,0–2,5 разу зросла частота латентних і безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання [1].

На особливу увагу заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Дані досліджень, які проводились на теренах європейського пострадянського простору, свідчать про поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) від 9,0 до 80,0 % залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження. При цьому у науковців викликає занепокоєння прогресивне збільшення в популяції кількості осіб з диспластичним фенотипом, що розглядається як результат впливу нових мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характеру, які формують збільшення так званого «генетичного вантажу» [4, 5].

Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій і захворювань, викликаних хромосомними та генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають у результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [6]. Окрім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають уроджені аномалії сполучної тканини мультифакторної природи [7, 8].

Дисплазія сполучної тканини може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену у процесі фібрилогенезу, так і зі змінами біодеградації колагену, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню та ін., які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур, в основі яких лежать мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію елементів сполучної тканини [5, 9].

У практичній діяльності частіше за все доводиться стикатися з недиференційованими

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

Природжені дефекти колагенотворення лежать в основі формування різноманітних патологічних змін з боку нирок і сечовивідних шляхів у вигляді полікістозу, дивертикулозу сечового міхура, нефроптозу, атопії чашково-мискової системи, подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів, множинних аневризм ниркових судин. За деякими даними, патологія нирок і сечовивідної системи за частотою виявлення прирівнюється до аномалій серця при ДСТ [12, 13]. Відмічається тенденція до зростання частоти вроджених вад. Якщо у 1990-х роках цей показник дорівнював 14,0–17,5 %, то на початку 2000-х, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, досягає 23,0–29,0 % [14, 15]. При цьому аномалії розвитку органів сечовидільної системи становлять від 5,0 до 30,0 % усіх випадків природжених вад [16].

Мета даного дослідження – аналіз ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини, в тому числі природжених вад розвитку органів сечовидільної системи як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у хронізації пієлонефриту в дітей.

Матеріал і методи

Обстежено 148 дітей у віці від 3 до 18 років, які поступали на стаціонарне лікування з діагнозом гострий пієлонефрит в активній стадії у І педіатричне відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2015–2017 роках. За результатами подальшого спостереження за хворими в катамнезі 1–3 років вони були розподілені на дві групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок упродовж 3 років: 1-ша – 92 дитини з хронічним рецидивуючим перебігом пієлонефриту в стадії нестійкої ремісії із збереженою функцією нирок (ХрРПн), у яких упродовж 2 років діагностувалось 3 епізоди рецидиву пієлонефриту і більше; 2-га – 56 дітей, у яких був діагностований гострий нерезидивуючий пієлонефрит у період повної ремісії (ГПн), а впродовж

3 років катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання. Діти, які увійшли до обох груп обстеження, поступали у стаціонар з діагнозом гострий пієлонефрит, і їм проводилось звичайне обстеження, передбачене «Протоколом діагностики і лікування пієлонефриту у дітей» (наказ МОЗ України від 20.07.05 № 365).

Біоетика. Під час проведення дослідження було дотримано біоетичні норми, пацієнти (батьки, опікуни) добровільно підписали інформовану згоду про проведення дослідження та обробку персональних даних.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 65 соматично здорових дітей того ж віку (3-тя, контрольна група), які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи. Щодо розподілу по гендерних і вікових показниках серед дітей 1-ї групи переважали 7–12-річні (43,48%), а у 2-й групі – діти 4–6 років (41,07%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (67,39 та 78,57%), тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (58,46%), рівномірно розподілені щодо всіх вікових груп (табл. 1).

- ретельне опитування дітей та їхніх батьків за спеціально розробленою анкетною для уточнення необхідних анамнестичних даних;

- клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини;

- визначення рутинних клінічних, лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові); інструментальні обстеження (УЗД нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія);

- за Брайтонівськими та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева визначення фенотипових ознак НДСТ [18];

- для лабораторного підтвердження діагнозу НДСТ визначення рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Е.О. Юрьєвої, В.В. Длин [19] у модифікації О.О. Добрик, С.Л. Няньковського, М.Ю. Іськів [20].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням програми Microsoft Excel та прикладного пакета Statistica 5,0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовували статистичний метод з вираховуванням середньої арифметичної (M),

Таблиця 1. Розподіл дітей обстежених груп за віком і статтю

Показник	Групи дітей					
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)		3-тя (n=65)	
	n	%	n	%	n	%
Вік, років						
4–6	30	32,61	23	41,07#	22	33,85
7–12	40	43,48*	18	32,14#	22	33,85
12–16	22	23,91*	15	26,79	21	32,30
Стать						
хлопчики	30	32,61*	12	21,43**	38	58,46
дівчатка	62	67,39*	44	78,57**	27	41,54

Примітка. $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між даними дітей: * з пієлонефритом і групи контролю; # з різним перебігом пієлонефриту.

Усім дітям проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [17].

При надходженні дітей до лікарні проводили:

стандартного відхилення (SD). Основні статистичні величини розраховували за загальноприйнятими формулами [21].

Результати дослідження

Проаналізовано клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок у дітей з пієлонефритом на момент їхнього надходження на стаціонарне лікування (табл. 2).

Таблиця 2. Стан дітей із пієлонефритом за даними клінічного й ультразвукового обстеження

Клінічні прояви	Групи дітей			
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)	
	n	q	n	q
Блідість шкірних покривів	48	0,52*	18	0,32
Періорбітальний ціаноз	39	0,43*	13	0,23
Гіпертрофія мигдаликів	37	0,40	19	0,34
Мікрополіаденіт	13	0,14	9	0,16
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	19	0,21	12	0,21
Гіпоплазії емалі зубів II–III ступеня	17	0,18	10	0,18
Наявність карієсу зубів	31	0,34	14	0,15
Приглушеність тонів серця	14	0,15	8	0,14
Нудота і біль при пальпації епігастрію	24	0,26*	6	0,11
Біль під час пальпації живота	54	0,58*	23	0,41
УЗД ознаки дисметаболічної нефропатії	49	0,53*	24	0,43
УЗД ознаки запального процесу нирок	86	0,93	52	0,39

Примітка. * $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між двома групами дітей.

Клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації реєструвались у більшості дітей 1-ї групи: блідість шкірних покривів відмічалась у 1,63 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи, періорбітальний ціаноз відмічався у 1,9 разу частіше, ніж у пацієнтів 1-ї групи, ознаки дисметаболічної нефропатії за даними УЗД теж діагностувались у 1,23 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи, ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались у 93,0 % дітей 1-ї групи та у 93,0 % дітей 2-ї групи. Відомо, що при первинному гострому пієлонефриті за даними УЗД визначають збільшення нирки внаслідок запального процесу зі зниження її ехогенності, набряк та ущільнення паренхіми нирки [22, 23].

Достовірної різниці показників приглушеності тонів серця, гіпоплазії емалі зубів у дітей груп спостереження не відмічалось (табл. 2).

З метою вивчення можливої ролі НДСТ як причини більш тяжкого перебігу пієлонефриту в катамнезі у дітей і схильності до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих рецидивів пієлонефриту у дітей було проаналізовано характер і частоту фенотипових проявів НДСТ (табл. 3).

У дітей 1-ї групи фенотипові прояви порушень фібрилогенезу частіше за все відмічались у вигляді поєднаних аномалій розвитку: гіпермобільність суглобів спостерігалась у 9,6 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи,

Таблиця 3. Характер і частота фенотипових проявів НДСТ у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Групи дітей					
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)		3-тя (n=65)	
	n	%	n	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	48	52,0**	3	5,4	2	3,07
Астенічна тілобудова	54	59,0**	15	26,78*	8	12,3
Порушення зору	78	84,8**	18	32,14*	5	7,69
Арахнодактилія	21	22,8**	—	—	—	—
Деформація грудної клітки	39	42,4**	5	8,9*	3	4,62
Плоскостопість	24	26,09#	—	—	—	—
Сколіотична постава	48	52,17**	6	10,7*	3	4,62
Схильність до кровотеч	4	4,34**	—	—	—	—
Пупкова кила	9	9,78**	3	3,33*	—	—

Примітка. $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між даними дітей: * з пієлонефритом і групи контролю; # з різним перебігом пієлонефриту.

астенічна тілобудова – у 2,3 разу частіше, порушення зору – у 2,6 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи, деформація грудної клітки відмічалась у 42,4 % пацієнтів 1-ї групи, що в 4,8 разу перевищувало частоту цієї ознаки у дітей 2-ї групи (8,9 %) та дітей групи контролю (4,76 %), сколіотична постава відмічалась більш ніж у половини дітей 1-ї групи (52,17 %) та тільки у 10,7 % дітей 2-ї групи (у дітей групи контролю – 4,62 %), у 9,78 % дітей 1-ї групи відмічалась пупкова кила, тоді як у дітей 2-ї групи ця аномалія розвитку мала місце лише у 3,33 %. Фенотипові ознаки: арахнодактилія (22,8 %), плоскостопість (26,09 %), схильність до кровотеч (4,34 %) – відмічались лише у дітей 1-ї групи.

З метою верифікації діагнозу НДСТ у дитини, а також для вивчення процесів деградації колагену у дітей обох груп спостереження методом якісної реакції (за ступенем помутніння) було визначено рівень оксипроліну в сечі як показника зміненого метаболізму колагену в результаті порушення процесу фібрилогенезу. Результати визначення екскреції оксипроліну з добовою сечею в дітей з піелонефритом обох груп спостереження у порівнянні з даними здорових дітей подано в табл. 4.

При лабораторному дослідженні сечі у 97,0 % пацієнтів 1-ї групи виявлено наявність

вільного оксипроліну, що значно перевищувало вказані показники у дітей 2-ї групи (10 %) та дітей групи контролю (0,08 %) як за частотою, так і за середньоарифметичними даними (табл. 4).

Результати визначення рівня оксипроліну у сечі дітей з піелонефритом свідчать про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97,0 % обстежених дітей 1-ї групи, що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини у практично всіх дітей з хронічним рецидивуючим піелонефритом та підтверджує наявність у цих дітей НДСТ.

З метою пошуку вісцеральних маркерів НДСТ і вивчення можливої ролі НДСТ як причини більш тяжкого перебігу піелонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу, було проаналізовано характер і частоту виявлення природжених аномалій розвитку сечовидільної системи (табл. 5).

У дітей 1-ї групи аномалії розвитку сечовидільної системи відмічались у 90,52 % пацієнтів, тоді як у дітей 2-ї групи – лише у 8,93 % випадків та зовсім не відмічались у дітей групи контролю. Серед аномалій сечовивідних шляхів найчастіше зустрічались уроджені піелоектазії (42,39 %) та подвоєння нирок і сечовивідних шляхів (11,96 %).

Таблиця 4. Вміст оксипроліну в сечі дітей з хронічним і гострим піелонефритом, у. о. ($M \pm m$)

Оксипролін в сечі (+)	Групи дітей		
	1-ша (n=92)	2-га (n=56)	3-тя (n=65)
$M \pm m$	0,70±0,02**	0,13±0,01**	0,06±0,01
q	0,97*	0,10	0,08

Примітка. $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між даними дітей: * з піелонефритом і групи контролю; # з різним перебігом піелонефриту.

Таблиця 5. Характер і частота ПВР ОСС та аномалій нирок у обстежених дітей

Виявлені ПВР ОСС та аномалії нирок	Групи дітей			
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)	
	n	%	n	%
Одно- або двобічні піелоектазії	39	42,39#	3	5,36
Подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів	11	11,96#	2	3,57
Нефроптоз одно- або двобічний	9	9,78#	–	–
Міхурово-мисковий рефлюкс II–III ступеня	9	9,78#	–	–
Агенезія однієї нирки	6	6,52#	–	–
Полікістозна хвороба нирок, аутосомно-рецесивний тип успадкування	6	6,52#	–	–
Аневризми ниркових судин	2	3,57#	–	–

Примітки: 1. ПВР ОСС – природжені вади розвитку органів сечовидільної системи.

2. # $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між групами дітей з різним перебігом піелонефриту.

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей з різним перебігом пієлонефриту, ми дійшли висновку, що НДСТ, яку було діагностовано у 97,0 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії без порушення функції нирок і тільки у 10,0 % дітей з гострим його перебігом, відіграє важливу роль у хронізації пієлонефриту у дітей, а діти з проявами НДСТ мають тяжчий перебіг захворювання з частими рецидивами, тому наявність ознак НДСТ є прогностично неблагополучною ознакою та предиктором більш тяжкого перебігу захворювання зі схильністю до частих рецидивів. Висока частота аномалій і природжених вад розвитку органів сечовидільної системи в дітей, в яких доведено наявність НДСТ, змушує змінити погляд на природжені вади розвитку органів сечовидільної системи не тільки як на прояв тератогенезу, а й як на вісцеральний маркер НДСТ. Це спонукає задуматись над необхідністю призначення нефропротекторної і метаболічної терапії, направленої на покращання обмінних процесів колагену, вже при перших епізодах виникнення пієлонефриту у дітей за наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Висновки

1. У дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії без порушення функції нирок достовірно частіше, ніж у дітей з гострим нерцидивуючим пієлонефритом зі збереженою функцією нирок, відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини: гіпермобільність суглобів – у 9,6 разу частіше, астенична тілобудова – у 2,3 разу, порушення зору – у 2,6 разу, деформація грудної клітки – у 4,8 разу, сколіотична постава мала місце у 52,17 %, арахнодактилія та схильність до кровотеч – лише у дітей з рецидивуючим пієлонефритом (22,8 та 4,43 % відповідно).

2. Результати визначення рівня оксипроліну у сечі свідчать про посилення розпаду й екскрецію продуктів обміну колагену у 97,0 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом, що значно і достовірно перевищує рівень

виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10,0 %) і вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту і підтверджує наявність у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

3. У 90,52 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом зі схильністю до частого рецидивування встановлено аномалії та природжені вади розвитку органів сечовидільної системи, тоді як у дітей з гострим пієлонефритом природжені вади спостерігались лише у 8,93 % пацієнтів. Серед аномалій розвитку сечовивідних шляхів найчастіше зустрічались пієлоектазії (42,39 %) та подвоєння нирок та сечовивідних шляхів (11,96 %).

4. Прямий зв'язок між частотою аномалій і природжених вад розвитку органів сечовидільної системи та високою екскрецією оксипроліну з сечею і значною частотою фенотипових проявів порушення фібрилогенезу у дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом вказує на природжені вади розвитку органів сечовидільної системи не тільки як на прояв тератогенезу, а й як на вісцеральні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини, яка й зумовлює тяжчий перебіг пієлонефриту у цих дітей.

5. Наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини відіграє важливу роль у процесі хронізації пієлонефриту, а діти з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини мають тяжчий перебіг захворювання з частими рецидивами в катамнезі. У зв'язку з цим наявність ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини є прогностично неблагополучною ознакою і предиктором більш тяжкого перебігу пієлонефриту у дітей, що диктує необхідність призначення метаболічної терапії, направленої на покращання обмінних процесів колагену, вже при перших епізодах виникнення захворювання за наявності клініко-лабораторних проявів даної супутньої патології.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної публікації.

Список літератури

1. Протирецидивна терапія хронічної інфекції сечової системи у дітей / О. В. Лавренчук, В. Е. Дряньська, І. В. Багдасарова, О. П. Петрина // Современная педиатрия. – № 4 (52). – 2013. – С. 157–161.

2. Особенности нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бедный, И. В. Багдасарова. – К. : Книга-плюс, 2002. – 348 с.
3. Класифікація хвороб сечової системи / М. Колесник, І. Дудар, І. Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 4 (56). – С. 3–16.
4. Дисплазии соединительной ткани : [материалы симпозиума / под ред. Г. И. Нечаевой]. – Омск : ОПМА, 2002. – 168 с.
5. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду / Л. Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
6. Заремба Є. Х. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, Н. О. Рак // Acta Medica Leopoliensia. – 2015. – Т. XXI, № 2. – С. 14–18.
7. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога / В. К. Казимирко, Л. М. Іваницька, А. Г. Дубкова [та ін.] // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 53 (3). – С. 96–100.
8. Тимочко-Волошин Р. До питання дисплазії сполучної тканини у дітей: засоби фізичної реабілітації / Р. Тимочко-Волошин, В. Мухін // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2014. – № 1 (15). – С. 46–53.
9. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування: [навчальний посібник] / О. В. Солейко, Н. А. Рикало, І. П. Осипенко, Л. П. Солейко. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 166 с.
10. Kuprienko N. V. Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children / N. V. Kuprienko, Z. V. Svetlova, N. N. Smirnova // The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 22–27. – DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.
11. Лук'яненко Н. С. Оцінка діагностичної цінності маркування тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з міхурно-мисковим рефлюксом / Н. С. Лук'яненко, К. А. Кенс, Н. А. Петрица // Здоров'я ребенка. – 2016. – № 6 (74). – С. 86–92.
12. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З. В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (5). – С. 17–23.
13. Осипенко І. П. Вісцеральні маркери дисплазії сполучної тканини у чоловіків з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана / І. П. Осипенко, О. В. Солейко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2 (36), ч. 2. – С. 78–81.
14. Филипенко П. С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани / П. С. Филипенко, Е. М. Драпеза, И. Н. Долгова, Ю. С. Малоокая // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 16–18.
15. Muller R. F. Emery's elements of medical genetics / R. F. Muller, I. D. Jong // Churchill Livingstone, 2001.
16. Макеева Н. І. Особливості метаболізму сполучної тканини в дітей з єдиною ниркою / Н. І. Макеева, Н. А. Підвальна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 4 (452). – С. 30–33.
17. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубуло-інтерстиціальним нефритом : Наказ МОЗ України від 03.11.08 № 627. – К., 2008. – 24 с. – Режим доступу : <http://babykrok.com.ua/upload/intext/pediatric/627.pdf>.
18. Beighton P. International nosology of heritable disorders of connective tissue / P. Beighton, A. Raеre, B. Steinmann // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 77, № 2. – P. 31–37.
19. Юрьева Э. А. Диагностический справочник нефролога / Э. А. Юрьева, В. В. Длин. – М. : Оверлей, 2002. – 95 с.
20. Няньковський С. Л. Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології / С. Л. Няньковський, О. О. Добрик, М. Ю. Іськів // Современная педиатрия. – 2016. – № 1 (73). – С. 131–136.
21. Боровиков В. П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

22. Шуляк О. В. Інфекції сечостатевого шляху: пієлонефрит / О. В. Шуляк // Український медичний часопис. – 2014. – № 4 (102). – С. 32–40.

23. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство / Гюнтер Шмидт ; [пер. с англ. ; под общ. ред. проф. А. В. Зубарева]. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 560 с.

References

1. Lavrenchuk O.V., Driianska V. Ye., Bahdasarova I.V., Petrina O.P. (2013). Protyretydyvna terapiia khronichnoi infektsii sechovoi systemy u ditei [Anti-relapse treatment of chronic urinary tract infection in children]. *Sovremennaia pediatriia – Modern Pediatrics*, № 4 (52), pp. 157–161 [in Ukrainian].

2. Vozianov O.F., Maidannik V.H., Biednyi V.H., Bahdasarova I.V. (2002). *Osobennosti nefrolohii detskoho vozrasta [Features of childhood nephrology authors]*. Kiev: Knyha-plus, 348 p. [in Russian].

3. Kolesnik M., Dudar I., Stepanova I., Fomina S., Velichko M., Shifris I. et al. (2017). Klyasyfikatsiia khvorob sechovoi systemy [Classification of diseases of the urinary system]. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, № 4 (56), pp. 3–16 [in Ukrainian].

4. Nechaieva H.I. (Eds.). (2002). *Displazii soiedinitelnoi tkani: Materialy simpoziuma [Connective tissue dysplasia. Proceeding of the Symposium]*. Omsk: OPMA, 168 p. [in Russian].

5. Nazarenko L.P. (2010). Dysplaziiia spoluchnoi tkanyny: rol v patolohii liudyny i problemakh hestatsiinoho periodu [Dysplasia of connecting work: the role of elimination and gestational problems]. *Zhinochyi likar – Women's Doctor*, № 1, pp. 42–48 [in Ukrainian].

6. Zaremba Ye.Kh., Rak N.O. (2015). Proiavy nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny z boku sertsevo-sudynnoi systemy u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [The manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia on the part of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension]. *Acta Medica Leopoliensia*, vol. XXI, № 2, pp. 14–18 [in Ukrainian].

7. Kazymyrko V.K., Ivanytska L.M., Dubkova A.H., Silantieva T.S., Ivanova H.P., Poludnenko M.F. et al. (2013). Trudnoshchi diahnostyky nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny u praktytsi likaria-revmatoloha [Diagnostic difficulties in undifferentiated connective tissue dysplasia in rheumatologists clinical practice]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Rheumatology*, № 53 (3), pp. 96–100 [in Ukrainian].

8. Tymochko-Voloshyn R., Mukhin V. (2014). Do pytannia dysplazii spoluchnoi tkanyny u ditei: zasoby fizychnoi reabilitatsii [On the problem of connective tissue dysplasia in children: means of physical rehabilitation]. *Fizychna aktyvnyist, zdorovia i sport – Physical Activity, Health and Sport*, № 1 (15), pp. 46–53 [in Ukrainian].

9. Soleiko O.V., Rykalo N.A., Osypenko I.P., Soleiko L.P. (2014). *Syndrom nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny: vid kontseptsii patohenezu do stratehii likuvannia. Navchalnyi posibnyk [The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia: from the concept of pathogenesis to the treatment strategy. Tutorial]*. Vinnytsia: Nova Knyha, 166 p. [in Ukrainian].

10. Kuprienko N.B., Svetlova Z.V., Smirnova N.N. (2017). Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, vol. 24, № 1, pp. 22–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.

11. Lukianenko N.S., Kens K.A., Petritsa N.A. (2016). Otsinka diahnostychnoi tsinnosti markuvannia tkanynnoi hipoksii, membranodestruktsii ta nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny u ditei z mikhurno-myskovym refliuksom [Evaluating the diagnostic value of the tissue hypoxia, membrane destruction and undifferentiated connective tissue dysplasia markers in young children with vesicourethral reflux]. *Zdorovie rebenka – Child's Health*, № 6 (74), pp. 86–92. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.6.74.2016.82138> [in Ukrainian].

12. Nesterenko Z.V. (2012). Displaziiia soiedinitelnoi tkani – mediko-sotsialnyi fenomen XXI veka [Connective tissue dysplasia – medico-social phenomenon of the 21st century]. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik – Pain. Joints. Spine*, № 1 (5), pp. 17–23 [in Russian].

13. Osipenko I.P., Soleiko O.V. (2011). Vistseralni markery dysplazii spoluchnoi tkanyny u cholovikiv z idiopatychnym prolapsom mitralnogo klapana [Visceral markers of connective tissue dysplasia in men with idiopathic mitral valve prolapse]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, vol. 10, № 2 (36), path 2, p.78–81 [in Ukrainian].

14. Filipenko P.S., Drapeza Ye.M., Dolhova I.N., Malookaia Yu.S. (2004). Patolohiia vnutrennikh orhanov u lits molodoho vozrasta s sindromom displazii soiedinitelnoi tkani [Pathology of internal organs in young people with connective tissue dysplasia syndrome]. *Fundamentalnyie issledovaniia – Fundamental Research*, № 5, pp. 16–18 [in Russian].
15. Muller R.F., Jong I.D. (2001). *Emery's elements of medical genetics*. Churchill Livingstone.
16. Makeieva N.I., Pidvalna N.A. (2012). Osoblyvosti metabolizmu spoluchnoi tkanyny v ditei z yedynoiu nyrkoiu [Features of metabolism of connective tissue in children with a single kidney]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, № 4 (452), pp. 30–33 [in Ukrainian].
17. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03.11.08 № 627 «Pro zatverdzhennia protokolu likuvannia ditei z infektsiamy sechovoi systemy i tubulo-interstytialnym nefrytom» [The Order of the Ministry of Health of Ukraine of November 3, 2008 № 627 «About approving the protocol of treatment children with infections of the urinary system and tubulo-interstitial nephritis»]. (2008). Kiev, 24 p. Retrieved from <http://babykrok.com.ua/upload/intext/pediatric/627.pdf> [in Ukrainian].
18. Beighton P., Paepe A., Steinmann B. (1998). International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am. J. Med. Genet.*, vol. 77, № 2, pp. 31–37. PMID: 3287925. DOI: 10.1002/ajmg.1320290316.
19. Yurieva E.A., Dlin V.V. (2002). *Diahnosticheskii spravochnik nefroloha [Diagnostic guide for nephrologist]*. Moscow: Overley, 95 p. [in Russian].
20. Niankovskii S.L., Dobryk O.O., Iskiv M.Yu. (2016). Metabolichna terapiia ta rol u kompleksnomu likuvanni dysplazii spoluchnoi tkanyny u dytiachii nefrolohii [Metabolic therapy and its role in the complex treatment of connective tissue dysplasia in Pediatric Nephrology]. *Sovremennaia pediatria – Modern Pediatrics*, № 1 (73), pp. 131–136. DOI: 10.15574/SP.2016.73.131 [in Ukrainian].
21. Borovikov V. *Statistika: iskusstvo analiza dannykh na kompiutere. Dlia professionalov [Statistics: The art of data analysis on a computer. For Professionals]*. St. Petersburg: Piter, 656 p. [in Russian].
22. Shuliak O.V. (2014). Infektsii sechostatevykh shliakhiv: pielonefryt [Genito-urinary tract infections: pyelonephritis]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, № 4 (102), pp. 32–40 [in Ukrainian].
23. Schmidt G. (2009). *Ultrazvukovaia diahnostika. Prakticheskoe rukovodstvo [Ultrasound diagnosis. Practical guidance]*. A. Zubarev (Ed.). (translation from English). Moscow: MEDpress-inform, 560 p. [in Russian].

Н.С. Лукьяненко, М.Ю. Иськив, К.А. Кенс

МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ФИБРИЛОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

Проанализирована роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), в том числе врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы как висцеральных маркеров нарушения фибриллогенеза, в хронизации пиелонефрита у детей. Обследовано 148 детей с пиелонефритом от 3 до 18 лет: 92 ребенка с хроническим рецидивирующим пиелонефритом в стадии нестойкой ремиссии с сохраненной функцией почек (ХрРПн), в анамнезе которых в течение 2 лет диагностировали 3 эпизода рецидива пиелонефрита и более; 56 детей с острым пиелонефритом в стадии стойкой ремиссии с сохраненной функцией почек (ГПн), у которых на протяжении 2 лет не отмечалось рецидивов заболевания. Контрольную группу составили 65 соматически здоровых детей того же возраста. Всем детям проводили рутинное комплексное клинико-лабораторное обследование и устанавливали клинико-лабораторные маркеры нарушения фибриллогенеза (фенотипические признаки НДСТ) и экскрецию оксипролина с мочой. Показано, что у детей с хроническим рецидивирующим течением пиелонефрита достоверно чаще, чем у детей с острым нерезицидивирующим пиелонефритом, отмечались фенотипические признаки НДСТ. Определен уровень оксипролина в моче и установлено усиление распада и выведение продуктов обмена коллагена в детском организме у 97,0 % детей с хроническим пиелонефритом, что значительно превышает уровень выделения оксипролина с мочой у детей с острым течением пиелонефрита (10,0 %), указывает на выраженное нарушение катаболизма коллагена у детей, склонных к рецидивам пиелонефрита, и подтверждает наличие у них НДСТ. Врожденные пороки развития мочевыделительной системы диагностированы у 90,52 % пациентов с ХрРПн и только у 8,93 % пациентов с острым нерезицидивирующим пиелонефритом. Среди аномалий развития мочевыделительной систе-

мы чаще всего встречались одно- или двусторонние пиелоктазии (в 42,39 %), удвоение почек и мочевыводящих путей (11,96 %), с одинаковой частотой (9,78 %) – нефроптоз одно- или двусторонний и пузыре-лоханочный рефлюкс II–III степени. Лабораторно доказанное наличие НДСТ у детей с ХрРПн позволяет рассматривать диагностированные у них врожденные пороки развития мочевыделительной системы как висцеральные маркеры НДСТ. Подтверждена негативная роль НДСТ в течении пиелонефрита у детей. Доказано, что НДСТ у детей с пиелонефритом проявляется не только фенотипическими признаками, но и висцеральными, такими как врожденные пороки развития мочевыделительной системы, что приводит к хронизации процесса с частыми рецидивами.

Ключевые слова: дети, нарушения фибриллогенеза, дисплазия соединительной ткани, клинико-лабораторные маркеры, оксипролин, коллаген, пиелонефрит.

N.S. Lukyanenko, M.Yu. Iskiv, K.A. Kens

MARKERS OF FIBRYLOGENESIS DISORDER IN CHILDREN WITH VARIOUS VARIATION OF PYELONEPHRITIS COURSE

The frequency of birth defects in the development of organs of the urinary system, as a visceral marker of violation of the fibrillogenesis, was analyzed in children with different variants of pyelonephritis. 148 children with pyelonephritis from 3 to 18 years were examined: 92 children with pyelonephritis, in which catamnesis was diagnosed 3 or more episodes of recurrence of pyelonephritis in 2 years; 56 children with pyelonephritis, in which for 2 years no relapse of the disease was noted. The control group consisted of 65 somatically healthy children of the same age. All children had a routine comprehensive clinical and laboratory examination and clinical and laboratory markers of fibrillogenic disorder (phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, UCTD), excretion of oxyproline with urine were established. It is shown, that in children with recurrent pyelonephritis, compared with the data of children with acute non-recurrent pyelonephritis, phenotypic signs of UCTD were significantly more marked. Determination of the level of oxyproline in urine indicates an increase in the decomposition and excretion of collagen metabolism products in a child's body in 97,0 % of children with chronic pyelonephritis, which significantly exceeds the level of excretion of oxyproline in urine in children with acute pyelonephritis (10,0 %) and indicates marked disturbance of catabolism of collagen in children prone to recurrence of pyelonephritis and confirms the presence of UCTD in them. In 90,52 % of patients with recurrent pyelonephritis, the presence of congenital abnormalities in the urinary tract system was diagnosed, whereas in children with acute pyelonephritis they were diagnosed only in 8,93 % of patients. Among the anomalies of urinary tract development, pyeloectasia (42,39 %) and duplication of kidneys and urinary tract (11,96 %) were most commonly encountered. Laboratory proved the presence of UCTD in children with recurrent pyelonephritis can be seen diagnosed in them BD US as visceral markers of UCTD. The negative role of UCTD in the course of pyelonephritis in children has been confirmed. It has been shown that UCTD in children with pyelonephritis is manifested not only by phenotypic features, but also by visceral, such as BD US, which leads to the chronization of the process with frequent relapses.

Keywords: children, violations of fibrillogenesis, dysplasia of a connective tissue, clinical and laboratory markers, oxiprolin, collagen, pyelonephritis.

Надійшла 11.03.17

Відомості про авторів

Лук'яненко Наталія Сергіївна – доктор медичних наук, завідувач відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»;

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Тел.: +38(067)943-88-34.

Факс: +38(032)275-38-44.

E-mail: nslukyanenko@gmail.com.

<http://orcid.org/0000-0003-4847-1488>.

Іськів Мар'яна Юріївна – аспірант відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Тел.: +38(096)139-49-80.

Факс: +38(032)275-38-44.

E-mail: iskivmarjana20@gmail.com.

<http://orcid.org/0000-0002-7991-685X>.

Кенс Константин Андрійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Тел.: +38(097)466-98-99.

E-mail: konstantinkens@gmail.com.

<http://orcid.org/0000-0002-5613-3078>.