

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

СТОЄВА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.61-053.2-08+616.633.461.2-053.2-08

ДИСМЕТАБОЛІЧНІ НЕФРОПАТІЇ ТА КРИСТАЛУРІЇ У ДІТЕЙ:
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ

14.01.10 – педіатрія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант
Зубаренко Олександр Всеволодович
З.д.н.т. України,
доктор медичних наук, професор

Одеса 2012

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ОБМІННИХ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ (ВИРІШЕНІ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ).....	
18	
1.1. Сучасні епідеміологічні та етіопатогенетичні аспекти дисметаболических нефропатій у дітей.....	18
1.2. Проблемні питання діагностики дисметаболических нефропатій у дітей	39
1.3. Сучасні напрямки терапії та профілактики при дисметаболических нефропатіях у дітей.....	45
РОЗДІЛ 2. ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
54	
2.1. Загальна характеристика обстежених дітей	54
2.2. Методи та методики обстеження пацієнтів	57
2.3. Статистичні методи аналізу результатів дослідження	67
2.4. Забезпечення вимог біоетики	69
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОЗНАК ТА ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ОБМІННИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ.....	
71	
3.1. Аналіз факторів ризику розвитку та прогнозу перебігу обмінних нефропатій (ретроспективне дослідження).....	71
3.1. Аналіз факторів ризику розвитку обмінних нефропатій (проспективне дослідження).....	86
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОЗНАК ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ	
92	
4.1. Характеристика клініко-анамнестичних показників дітей з	92

дисметаболическими нефропатиями	
4.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки при дисметаболических нефропатиях у дітей	102
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТИЯХ, ПОЄДНАНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ	
5.1. Клініко-анамнестичні характеристики обстежених дітей з ДМН, поєднаних з патологією травної системи	125
5.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки	138
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТИЯХ, ПОЄДНАНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ	
6.1. Клініко-анамнестичні характеристики обстежених дітей з ДМН, поєднаних з патологією респіраторної системи.....	152
6.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки	160
РОЗДІЛ 7. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТИЯХ, ПОЄДНАНИХ З МІКРОБНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ	
7.1. Клініко-анамнестичні характеристики обстежених дітей з дисметаболическими нефропатиями, поєднаними з патологією сечовивідної системи.....	174
7.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки	183

РОЗДІЛ 8. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ..	195
8.1. Обґрунтування добору диференційованих лікувально- профілактичних схем при ДМН у дітей з урахуванням провідних патогенетичних механізмів.....	195
8.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей під впливом диференційованого лікування.....	198
8.2.1. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН.....	198
8.2.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН з домінуванням клітинно-енергетичних порушень.....	210
8.2.3. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН, асоційованими з мікроекологічними порушеннями, під впливом диференційованої корекції	216
8.2.4. Динаміка клініко-лабораторних та функціональних показників у дітей з ДМН на фоні уродинамічних порушень	229
8.3. Організація системи медичного спостереження при ДМН	236
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	248
ВИСНОВКИ	270
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	274
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	275

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКУЗ	– антикристалутворююча здатність сечі
АОЗ	– антиоксидантний захист
ДІ	– діагностичний інтервал
ДК	– дієнові кон'югати
ДМН	– дисметаболична нефропатія
ІСС	– інфекція сечовивідної системи
КАТ	– каталаза
КНС	– коефіцієнт насичення сечі
ЛК	– лікувальний комплекс
ЛКС	– лазерна кореляційна спектроскопія
МДА	– малоновий діальдегід
МЦК	– мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт
НДСТ	– недиференційована дисплазія сполучної тканини
ОДМН	– оксалатна дисметаболична нефропатія
ОКК	– оксалатно-кальцієва кристалурія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
СКХ	– сечокам'яна хвороба
УДМН	– уратна дисметаболична нефропатія
ФН	– факторне навантаження
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
LR-	– likelihood ratio for negative test result (відношення правдоподібності при негативному результаті)
LR ⁺	– likelihood ratio for positive test result (відношення правдоподібності при позитивному результаті)
NNT	– number needed to be treated (кількість пацієнтів, які потребують лікування, для відвернення одного несприятливого результату)
OxF	– <i>Oxalobacter formigenes</i> (оксалобактер)

PV ⁺	– predictive value positive (прогностичність позитивного результату)
PV ⁻	– predictive value negative (прогностичність негативного результату)
RR	– relative risk (відносний ризик)
RRR	– relative risk reduction (зниження відносного ризику)
RV	–residual volume – об'єм залишкової сечі
SE	– sensitivity (діагностична чутливість)
SP	– specify (діагностична специфічність)
TQ max	–time to maximum flow (час досягнення максимальної швидкості)
Q max	– maximum flow (максимальна швидкість сечовипускання)
Q mid	– average flow (середня швидкість сечовипускання)

ВСТУП

Актуальність роботи. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про неухильне зростання розповсюдженості захворювань органів сечової системи у дітей (І.В. Багдасарова, 2004, В.А. Таболін, 2005, Р. Bloomfield, 2003, В. Норре, 2004). Захворювання органів нирок посідають друге місце у структурі дитячої захворюваності. Значною мірою поширеність нефропатій обумовлено погіршенням екологічних умов, особливо якості питної води та іншими антропогенними й техногенними факторами. У формуванні нефропатій у дітей суттєву роль також відіграють фактори природженого та спадкового генезу. Серед захворювань, що пов'язані зі спадковою схильністю, провідне місце займають обмінні нефропатії (М.С. Ігнатова, 2007), що включають кристалурію, дисметаболічну нефропатію, варіанти тубулоінтерстиціального нефриту, сечокам'яну хворобу. Останнім часом викликають занепокоєння показники темпів приросту нефролітіазу. За даними М.В. Ермана (2008р) кількість хворих з перше встановленим діагнозом сечокам'яної хвороби за 5-річний термін збільшилась з 3,8 до 5 серед дитячого населення, з 15,7 до 28 серед підлітків, та з 75,4 до 113 у дорослих - на 100000 населення відповідного віку.

Різноманітність клінічних форм та проявів дисметаболічного ураження, несприятливі епідеміологічні тенденції визначають складність проблеми та вимагають вивчення широкого кола невирішених остаточно питань.

Перш за все потребують уточнення регіональні особливості щодо розповсюдженості різних форм дисметаболічних уражень нирок у дітей. За результатами досліджень А.Ф. Возіанова, В.Г. Майданника (2002р) рівень оксалатно-кальцієвої кристалурії складає 31,4%, в деяких регіонах Росії частота гіперкальціурії становить 38,6% (Т.А. Ларіна, 2007). За даними французьких дослідників рівень кристалурічних нефропатій у дітей дорівнює 15-20% (М. Daudon, 2005), водночас у Туреччині кристалурічні

нефропатії діагностуються у 2,9% пацієнтів дитячого віку, а в Японії лише у 0,6% дітей (К. Kazunagi, 2002).

Наразі серед нефрологічної патології ознаки дисметаболічного ураження нирок реєструється у 20% дітей (О.О. Добрик, 2006), при гломерулонефритах рівень оксалатно-кальцієвої гіпероксалурії сягає 40% (Є.В. Прохоров, 2007), сечокам'яна хвороба реєструється у 30-40% хворих на урологічну патологію (С.Н. Зоркий, 2005).

Дисметаболічні нефропатії, які дебютують у дитячому віці, реалізуються у сечокам'яну хворобу через деякий час від початку обмінних розладів. Та, якщо на етапі виражених клінічних проявів діагноз нефролітіазу не викликає сумнівів, то рання діагностика обмінних нефропатій викликає певні труднощі.

Слід зазначити, що у теперішній час не існує чітких критеріїв для верифікації діагнозу дисметаболічної нефропатії. Наявні клінічні та лабораторно-інструментальні ознаки відрізняються мінливістю й не завжди чутливі відносно певних фаз дисметаболічних змін. Так, внаслідок розвитку адаптації дитини до порушень функціонального стану нирок дизембріогенної природи спостерігається тривалий латентний період обмінних нефропатій (М.С. Ігнатова, 2007), що ускладнює діагностику на ранній фазі. У періоді клінічних проявів дисметаболічної нефропатії діагностичні ознаки, як то больовий синдром, не є специфічними, та відводять діагностичний пошук до невірному напрямку. Сечовий синдром з тривалою кристалурією є найбільш характерною рисою дисметаболічного ураження, проте наявність кристалів у сечі може відбуватися також за умов запального процесу сечової системи (Н.Н. Смирнова, 2004), іноді носить транзиторний характер при інтеркурентних захворюваннях. У той же час кристали можуть бути відсутні у загальному аналізі сечі у разі підвищення її протикристалізаційної здатності, наприклад в умовах збалансованого дієтичного харчування (М.В. Ерман, 2008). Втім, значення

епізодичних кристалуриї як факторів ризику не знайшло детального вивчення.

Важлива інформація щодо обмінних порушень отримується під час біохімічного дослідження крові та сечі, яке дає можливість виявити певні порушення різних ланок метаболізму (А.В. Малкоч, 2006; М.М. Кассараба, 2007). Але відсутність кристалуриї та порушень екскреції солей із сечею не дозволяє остаточно виключити діагноз обмінної нефропатії. Нормальні показники біохімічного дослідження можуть бути обумовлені коректною дієтою з адекватним питним навантаженням, правильним режимом життя дитини у цей період, у той час як передумови для обмінних порушень зберігаються. Крім того, застосування складних методик біохімічного дослідження зазвичай утруднено на етапах доклінічної діагностики.

Перспективним методом діагностики нефропатій вважається метод лазерної кореляційної спектроскопії (Н.А. Лісова, 2001). Можливість інтегральної оцінки гомеостазу та комплексного аналізу патологічного процесу поряд із високою інформативністю, неінвазивністю і простотою виконання дозволяє використовувати метод ЛКС у діагностиці дисметаболических нефропатій. Висока чутливість методу визначає потенційну ефективність лазерної кореляційної спектроскопії у діагностиці ранніх фаз патологічного процесу. Водночас досліджень ЛК-спектру при дисметаболических нефропатіях у дітей ми не зустріли.

Серед методів інструментального обстеження традиційно у діагностиці дисметаболических нефропатій використовують ультрасонографічне дослідження. Означений метод дає змогу виявити відкладання кальцію у тканинах нирок, присутність мікро- та макролітів. Проте суб'єктивний компонент оцінки ехопозитивних сигналів потребує додаткового підтвердження діагнозу (М.В. Ерман, 2000).

Останні роки значну увагу приділяють вивченню уродинамічних особливостей при захворюваннях органів сечовидільної системи (С.Н. Зоркін, 2008). Доведено значну роль порушень уродинаміки у розвитку

нефролітіазу. В педіатричній практиці уродинамічним розладам сприяють, перш за все, вроджені вади розвитку та аномалії нирок і сечових шляхів. При цьому провідними патогенетичними передумовами патологічного процесу є порушення уродинаміки, уростаз, порушення кровопостачання та лімфатичного дренажу, а також приєднання сечової інфекції. За даними різних авторів частота виникнення уролітіазу при вадах розвитку нирок і сечових шляхів сягає від 13 до 31%, з них при подвоєнні нирок у 13,6% випадків, при нирковій дистопії – у 7%, при полікістозі нирок – у 9,4% випадків (И.С. Колпаков, 2006). Втім, на теперішній час у медичній літературі не зустрічаються результати урофлоуметричних досліджень при дисметаболических нефропатіях у дітей. На нашу думку, вивчення особливостей уродинаміки при обмінних нефропатіях сприятиме не лише виявленню додаткових патогенетичних механізмів, а й надасть можливість здійснювати моніторинг динаміки показників урофлоуграфії для контролю якості лікувально-профілактичних заходів.

Традиційне лікування дисметаболических уражень нирок передбачає проведення специфічної дієтотерапії, адекватного питного режиму та медикаментозних методів лікування (А.В. Малкоч, 2006, І.В. Багдасарова, 2008). З урахуванням вирішальної ролі дієтичного харчування у виникненні, профілактиці та лікуванні вторинних дисметаболических нефропатій важливим є не лише звернення до специфічної дієтотерапії, але й аналіз особливостей сучасного харчового режиму та дієтичних пріоритетів у сім'ях дітей, хворих на обмінні нефропатії, з подальшим створенням індивідуальних програм адекватного повноцінного харчування.

Специфічна терапія при обмінних нефропатіях зазвичай спрямована на попередження кристалоутворення, виведення солей, нормалізацію обмінних та енергетичних процесів. Оскільки однією з ланок патогенезу нефропатій у більшості випадків є мембранопатія, у лікуванні обґрунтовано використання препаратів антиоксидантної та

мембраностабілізуючої дії. Одним з препаратів, що відповідає таким вимогам є ліпосомальна емульсія ліпіну, яка знаходить все більш широке застосування у дитячій нефрології, зокрема в лікуванні різних форм пієлонефритів (Д.Д. Іванов, 2007). Але сьогодні недостатньо даних щодо клініко-лабораторної ефективності при дисметаболических нефропатіях у дітей препаратів антигіпоксичної дії, які завдяки мембрано-протективному ефекту відновлюють процеси клітинного метаболізму.

Привертає увагу роль фітотерапії у лікуванні захворювань нирок. Найбільш часто в нефрології застосовують готові лікарські фітопрепарати, як-то канефрон, цистон, уролесан (В.В. Длін, 2005; Д.Д. Іванов, 2006). Призначення цих препаратів важливо не тільки на етапі лікування дисметаболических нефропатій, але і під час профілактичних заходів. Втім остаточно не вивчено ефективність етапного послідовного застосування фітопрепаратів у диференційованих профілактичних програмах.

Слід наголосити на специфічних рисах профілактики обмінних нефропатій. Перш за все раціональні профілактичні заходи передбачають не лише профілактику нефропатій, але що найбільш важливо, профілактику прогресування дисметаболических процесів, де кінцевим етапом є розвиток сечокам'яної хвороби. Враховуючи основні причини обмінних порушень, важливе місце у профілактиці посідає нормалізація образу життя, раціональне харчування, питний режим. Проте в умовах незрілості та нестабільності механізмів регуляції, лабільності обмінних процесів, підвищеної проникності бар'єрних тканин, що притаманні дитячому віку, вирішальним завданням є складання програм первинної профілактики. У даному випадку йдеться про врахування та вирізнення ступеня значущості численних факторів розвитку метаболічних уражень. Комплексна оцінка клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних дозволить виявити метаболічні порушення ще на доклінічному етапі, а відповідні комплексні програми профілактики дадуть змогу запобігти прогресуванню «дисметаболического маршу».

Таким чином, з огляду на сучасний стан проблеми, зростання поширеності дисметаболических нефропатій, наявність ряду остаточно не вирішених питань щодо ранньої діагностики, етапної інтегрованої терапії та профілактики, поглиблення знань з патогенетичних особливостей дисметаболического ураження нирок, створення програм раннього виявлення, комплексного лікування та профілактики обмінних нефропатій у дітей являє важливу актуальну проблему педіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування етапної терапії і профілактики при соматичних захворюваннях у дітей» (№ держреєстрації 0105U008880).

Мета дослідження. Розробка патогенетично-обґрунтованої програми інтегрованого ведення хворих на дисметаболическі нефропатії з урахуванням фаз розвитку обмінних порушень, метаболічних, мікроекологічних та уродинамічних особливостей для оптимізації лікувальних заходів і профілактики прогресування патологічного процесу при нефропатіях у дітей.

Завдання досліджень:

1. Визначити сучасні клініко-анамнестичні особливості перебігу і виокремити значущі фактори розвитку та прогресування дисметаболических нефропатій і кристалурій у дітей для використання на амбулаторному етапі при формуванні групи ризику.

2. Вивчити субфракційні, кристалометричні та метаболічні характеристики сечі дітей з дисметаболическими нефропатіями, проаналізувати наявність кореляційних зв'язків між ними та визначити їх діагностичну значущість.

3. Проаналізувати стан метаболічних процесів і клітинної енергетики при дисметаболических нефропатіях та кристалуріях у дітей з урахуванням

коморбідних станів і типу обмінних порушень та обґрунтувати напрямки їх корекції.

4. Дослідити мікроекологічні особливості при дисметаболических нефропатіях і кристалуріях у дітей на підставі мікробіологічного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції і обґрунтувати шляхи корекції виявлених порушень.

5. Проаналізувати урофлоуметричні особливості у дітей з дисметаболическими нефропатіями і кристалуріями для оцінки стану уродинаміки та визначення шляхів корекції виявлених порушень.

6. Розробити диференційовані патогенетично-спрямовані лікувальні комплекси при дисметаболических нефропатіях у дітей з урахуванням коморбідних станів та оцінити їх ефективність.

7. Обґрунтувати і розробити програму діагностики та ведення дітей, хворих на дисметаболическу нефропатію, оцінити її ефективність за даними віддалених результатів.

Об'єкт дослідження – перебіг дисметаболических нефропатій і кристалурій у дітей

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні показники; біохімічні та біофізичні параметри гомеостазу, системні та топічні показники елементного гомеостазу, процесів ПОЛ/АОЗ, мікроекологічні характеристики та параметри урофлоуметрії у динаміці перебігу дисметаболических нефропатій.

Методи дослідження – клінічні, біофізичні, біохімічні, мікробіологічні, уродинамічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вивчено регіональну структуру, визначено та систематизовано інформативні медико-соціальні фактори ризику розвитку та прогресування обмінних нефропатій у дітей.

Вперше вивчено стан енергообміну за комплексом показників і визначено його роль у патогенетичному ланцюзі ДМН.

Вперше вивчено стан процесів уродинаміки нижніх сечових шляхів при дисметаболических нефропатіях у дітей.

Поширено уявлення щодо патофізіологічних ланок при оксалатно-кальцієвій кристалурії : доведено особливості метаболічної функції легень, роль інтестинальних мікроекологічних зрушень у якості додаткових патогенетичних механізмів.

Визначено діагностичну інформативність неінвазивних методів (кристаломорфометрія, ЛКС, урофлоуметрія) та їх місце у процесі діагностики та моніторингу ефективності терапії.

Встановлено патофізіологічну спряженість та визначено кореляційні зв'язки клінічних, метаболічних (вільно-радикальних, клітинно-енергетичних, мікроелементних, лазерно-спектроскопічних), функціональних показників при дисметаболических нефропатіях у дітей, виділено окремі клініко-патогенетичні форми з урахуванням коморбідного фону.

Наведено обґрунтування та доведено ефективність диференційованої патогенетично-спрямованої корекції на підставі урахування провідних патофізіологічних механізмів при ДМН.

Представлено наукове обґрунтування концепції дисметаболического маршу. Вперше з позиції концепції дисметаболического маршу розроблено патогенетично-обґрунтовану програму спостереження та ведення пацієнтів з дисметаболическими нефропатіями, яка включала алгоритми поетапної діагностики (скринінговий, загальноклінічний, спеціалізований нефрологічний етапи), визначення прогнозу перебігу, диференційованої тактики лікування та профілактики з урахуванням клініко-патогенетичних форм ДМН.

Новизна наукових положень підтверджена 3 деклараційними патентами.

Практичне значення отриманих результатів.

Для практичної охорони здоров'я запропоновано програму, яка містить алгоритм діагностики (з урахуванням факторного аналізу, методів лазерної кореляційної спектроскопії, кристаломорфометрії, кальцифілаксії) і прогнозування перебігу ДМН у дітей на амбулаторно-поліклінічному та стаціонарному етапах із забезпеченням інформаційної підтримки, що дозволяє раціонально використовувати наявні ресурси педіатричної служби, підвищити якість надання медичної допомоги. Впровадження методичних рекомендацій та інформаційного листа, які містять результати дисертаційної роботи, дає змогу практичним лікарям оптимізувати лікувально-профілактичну тактику ведення пацієнтів з нефропатіями.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність КУ «Дитяча міська лікарня № 2» Одеси, Дорожньої дитячої клінічної лікарні Одеської залізниці, КУ «Дитяча міська поліклініка № 6», ДУ «Український медичний Центр реабілітації матері та дитини МОЗ України» Одеси, дитячих лікувально-профілактичних закладів Криму, Чернівців, Харкова, Луганська.

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету, кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертація є індивідуальною роботою автора, яким самостійно опрацьовано ідею, визначено мету та завдання дослідження, здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтовано напрямки дослідження, виконано набір та обробку фактичного матеріалу. Усі клініко-лабораторні дослідження проведені автором особисто або за його безпосередньої участі. Особисто розроблено

лікувально-профілактичні схеми. Статистична обробка результатів, їх інтерпретація, узагальнення та висновки здійснені самостійно. Власноручно написані всі розділи дисертації і основна частина в опублікованих працях.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації доповідалися на VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті професора В.М. Сідельнікова «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2006), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей» (Київ, 2008), Українській науково-практичній конференції «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2008), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна нутриціологія в педіатрії : фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2008), XI всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Запоріжжя, 2009), III Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я» (Луганськ, 2009), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2010), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2011), міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 10-річчю ДУ «Інститут нефрології НАМН України «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки» (Одесса, 2011), засіданнях асоціації педіатрів Одеської області (2007 – 2011 рр.).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедр педіатрії № 1, неонатології та біоетики, педіатрії № 2, пропедевтики педіатрії і проблемної комісії «Здоров'я матері та дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету.

Публікації.

Результати дисертаційної роботи викладено у 41 публікації, з яких розділи у двох монографіях, 22 статті у провідних фахових виданнях, 3 деклараційні патенти України, 14 тез у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, а також методичні рекомендації МОЗ України, інформаційний лист.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ
ОБМІННИХ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ
(ВИРІШЕНІ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ)

У зв'язку неухильним зростанням рівня обмінних нефропатій у дітей, збільшенням випадків несприятливого перебігу з трансформацією у тубулоінтерстиціальний нефрит, сечокам'яну хворобу, хронічну хворобу нирок, наявністю дискусійних та остаточно невіршених питань відносно термінології, методів діагностики, тактики ведення і профілактики, у даному розділі проаналізовано висвітлені у літературних джерелах дані щодо сучасних епідеміологічних, етіопатогенетичних особливостей та лікувально-діагностичних заходів при дисметаболических нефропатіях у дітей.

1.1. Сучасні епідеміологічні та етіопатогенетичні аспекти дисметаболических нефропатій у дітей

Останніми роками у структурі захворювань сечової системи у дітей переважає патологія вродженого та спадкового генезу, серед якої особливе місце посідають обмінні нефропатії різного походження.

Питома вага обмінних нефропатій серед захворювань сечовивідної системи у дітей сягає від 27 до 64% [43, 117, 128, 178, 193, 201]. За популяційними дослідженнями рівень захворюваності на дисметаболическу нефропатію у дітей РФ складає 1,4%, що відповідає третьому за частотою місцю у структурі ниркової патології (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Частота захворювань сечової системи у дітей (Ігнатова М.С., 2003)

Нозологічна форма	Частота, %
Інфекція сечової системи (у тому числі пієлонефрит)	18,0
Гломерулонефрит	3,3
<i>Дисметаболическа нефропатія (у тому числі сечокам'яна хвороба)</i>	1,4
Тубулоінтерстиційний нефрит	1,0
Анатомічні аномалії органів сечової системи	1,3

Епідеміологічний аналіз з урахуванням екологічних факторів, проведений у роботі професора М.С. Ігнатової (Росія), показав суттєвий вплив екологічно-несприятливих умов на рівень дисметаболічної нефропатії. У роботі показано, що за умов екологічного неблагополуччя відбувається зростання розповсюдженості дисметаболічних нефропатій у дітей з 7,3% («чисті» території) до 20% (екологічно-забруднені території) [75].

По регіонах України рівень поширеності дисметаболічних нефропатій становить від 21% (східні області) до 31,4% (центральні області) у дитячій популяції [51,172].

Отже звертає на себе увагу розбіжність показників захворюваності на дисметаболічну нефропатію, до речі у монографіях минулого сторіччя (1986-1998рр) продемонстровано більш сталі показники - близько 25% у популяційних дослідженнях. Імовірно нечисленні, але загальноприйняті в минулому діагностичні методики дозволяли одержувати схожі епідеміологічні результати [49]. Нині спостерігається протилежна ситуація: широкі діагностичні можливості та відсутність єдиних уніфікованих критеріїв діагностики призводять до розмаїття результатів.

Важливо, що незважаючи на різнорідність епідеміологічних показників відносно дисметаболічних нефропатій, дані щодо поширеності у дитячому віці сечокам'яної хвороби, в основі якої лежать схожі з ДМН патофізіологічні механізми, збігаються у дослідників України, Росії, Білорусі, Німеччини, Індії, США та інших країн світу [33, 48, 71, 180, 282, 283, 272, 317, 328, 364]. Поширеність СКХ у дитячому віці складає 19 – 20 випадків на 100 тис. населення, у підлітків – 80 – 82 випадки, а у дорослих – 450-460 випадків на 100тис населення [130]. Але сьогодні визначається загальна тенденція неухильного зростання рівня СКХ у дітей усіх вікових категорій [7, 9].

З урахуванням односпрямованості обмінних порушень у роботі Т.С. Шевельова (2003) наведено порівняльний аналіз частоти зустрічаємості ДМН та сечокам'яної хвороби у дітей та дорослих [257]. Отримані автором результати показали, що у пацієнтів дитячого віку суттєво переважають

дисметаболичні нефропатії (ДМН – 81,25% та СКХ – 18,75%), із віком ситуація змінюється, і у дорослих за рахунок прогресування обмінних порушень зростає рівень сечокам'яної хвороби (ДМН – 58,30% та СКХ – 41,70%). Тобто представлені дані з одного боку демонструють високу імовірність трансформації дисметаболичної нефропатії у сечокам'яну хворобу, а з іншого боку доводять, що прийняті сьогодні відокремлені ізольовані підходи до диспансерного нагляду дітей та дорослих з обмінними нефропатіями позбавляють можливості простежувати динаміку дисметаболичних процесів та вчасно профілакувати їх прогресування.

Наразі одним з дискусійних питань є термінологічні аспекти дисметаболичної нефропатії. Термін дисметаболична нефропатія був започаткований у минулому сторіччі академіком Ю.Є. Вельтіщевим для позначення великої кількості захворювань нирок, що пов'язані з патологією обміну речовин. У вітчизняній літературі найчастіше зустрічається термін дисметаболична нефропатія, в роботах російських авторів поряд із дисметаболичною нефропатією використовуються поняття обмінна нефропатія, оксалатний, сечокислий та фосфатурічний діатез, сольовий діатез, еконефропатія, обмінний тубулоінтерстиціальний нефрит оксалатно-кальцієва кристалурія, в іноземних роботах описані оксалатна нефропатія, гіпероксалурія [16, 23, 26, 40, 94, 108, 147, 154, 169, 185, 286, 308, 319, 356].

Міжнародна класифікація хвороб X перегляду не передбачає виділення обмінної нефропатії в окрему нозоформу, але при цьому в класифікації вирізняється чимало станів, які супроводжуються накопиченням кристалів солей у нирках (табл. 1.2).

Зазвичай при діагностуванні дисметаболичної нефропатії автори різних робіт пропонують використовувати такі рубрики: N 11.9 – хронічний дисметаболичний піелонефрит; N 15.8 – тубулоінтерстиціальні хвороби нирок (уточнені); E 74.8 – оксалурія; R 82 – кристалурія [50, 203]. Втім сьогодні все частіш у публікаціях зустрічається термін дисметаболична нефропатія з оксалатно-кальцієвою кристалурією (ОКК).

Деякі хвороби, які можуть супроводжуватися кристалурією або
накопиченням солей у нирках (МКХ-10)

Рубрика	Код	Нозологія
Хвороби нирок	N 11.9	Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит неуточнений
	N 15.8	Інші уточнені тубулоінтерстиціальні хвороби нирок
	N 16.3	Тубулоінтерстиціальне ураження нирок при порушенні обміну речовин
	N 20	Сечокам'яна хвороба
Порушення обміну речовин, ендокринні захворювання	E 74.8	Інші уточнені порушення вуглеводного обміну - оксалоз - оксалурія
	E 79.0	Гіперурикемія (безсимптомна) Інші порушення обміну пуринів
	E 83.5	Порушення обміну кальцію - ідіопатична гіперкальціурія
	E 83.8	Інші порушення мінерального обміну
Відхилення від норми, які виявляються при дослідженні сечі за відсутності діагнозу	R 82 R 82.9	Інші неуточнені відхилення при дослідженні сечі (клітини, кристали)

Слід підкреслити, що незважаючи на відсутність одностайної думки щодо термінологічних аспектів обмінних уражень нирок, не викликають сумнівів несприятливі прогнози виходів обмінної нефропатії [82, 152, 243, 273, 237]. Незворотні пошкодження у результаті обмінних тубулоінтерстиційних процесів, у тому числі нефролітіазу за даними National Kidney Foundation K/DOQI входять до складу ризик-факторів, що ініціюють розвиток хронічної хвороби нирок [145, 258, 280, 293].

У центрі рідкісних ниркових захворювань (Тулуза, Франція) вважають, що підвищення концентрації оксалатів крові та сечі з відкладенням тубулоінтерстиційних оксалат-депозитів та уролітіазом є ознаками несприятливого прогнозу та найвпливовішими факторами виникнення ренальної недостатності [332].

Важливо підкреслити, що за рекомендаціями Американської національної асоціації нефрологів наявність сольових включень у нирках, як чинник хронізації ренальних захворювань, відноситься до групи модифікованих факторів, тобто потребує активного дослідження та терапевтичної корекції.

За останнє десятиріччя досягнуто значного прогресу у вивченні етіології та патофізіології обмінних нефропатій [45, 55, 68, 72, 76, 83, 86, 100, 127, 137, 141, 149, 163, 184, 255, 287, 322, 363]. За визначенням, відповідно до сучасних уявлень, дисметаболічні нефропатії – це велика група захворювань нирок із різними етіологією та патогенезом, в основі яких лежать порушення обміну речовин, що спричиняють функціональні та структурні зміни на рівні різних елементів нефрону.

З огляду на дефініцію ДМН треба зазначити, що насправді провести чітку грань між етіологією та патогенезом досить важко. Взагалі етіопатогенетичні механізми обмінних нефропатій характеризують фактори ендогенної та екзогенної природи (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Деякі причинні фактори розвитку обмінних нефропатій

Ендогенні фактори	Екзогенні фактори
Гіперфункція парацитоподібних залоз	Особливості харчування
Гіпер – та гіповітамінози	
Порушення електролітного гомеостазу (К, Са, Mg)	Особливості питного режиму
Цукровий діабет	Екопатогени
Уратна нефропатія	
Оксалатна нефропатія	Ліки
Порушення обміну цистину	
Порушення обміну триптофану	Кліматичні особливості регіону мешкання
Генетична детермінованість	
Нирковий дизембріогенез	

Значення наведених у таблиці 1.3 факторів не тотожне у дітей та дорослих. Так, перелік метаболічних розладів, що зумовлюють розвиток обмінної нефропатії з виходом у хронічну хворобу нирок переважно у

дорослому віці включає цукровий діабет, амілоїдоз, подагру, цистіноз, сечокам'яну хворобу та ін. [5, 15, 41, 81, 84, 144, 151, 240]. У такому випадку ураження нирок спричиняють різноманітні продукти порушеного обміну внаслідок їх накопичення у нирковій паренхімі, а також у результаті безпосереднього токсичного впливу на структурно-функціональні відділи нефрону [5, 77, 113, 132, 139, 143, 148, 157, 206, 224, 256, 261].

Функціональний стан нирок при патології обміну значною мірою визначається тубулоінтерстиційними розладами, а порушення функції канальцевого апарату, відповідного за підтримку гомеостазу, проявляється розладами процесів концентрування, реабсорбції та секреції [90, 142, 151].

Залежно від типу обмінних порушень канальцеві дисфункції характеризуються порушенням діурезу та відносної густини сечі, зміною реакції сечі, глюкозурією, гіпо – або гіперкаліємією, урікозурією, канальцевою протеїнурією. У педіатричній практиці у структурі обмінної патології, пов'язаної з порушенням функціонального стану нирок, превалюють гіпероксалурія, урікозурічна нефропатія, фосфатурія [47, 53, 54, 114, 119, 129, 188, 191]. Тому термін дисметаболична нефропатія у педіатрії має більш конкретний смисл і позначає полігенно - успадковану мультифакторіальну патологію, яка у першу чергу пов'язана із нестабільністю клітинних мембран [50, 124, 136, 160, 189].

Традиційно в клінічній практиці використовують класифікацію, запропоновану у 1985 р. Т.М. Твороговою та Ю.Е. Вельтищевим (табл.1.4).

Таблиця 1.4

Генез	Вид сольового осаду	Фази патологічного процесу
Первинні Вторинні	Оксалатні Фосфатні Уратні Змішані	<ul style="list-style-type: none"> – Доклінічна (сольовий діатез) – Клінічна (дисметаболична нефропатія) – Трансформація в інтерстиційний нефрит, вторинний пієлонефрит – Нефролітіаз (сечокам'яна хвороба)

Відповідно до класифікації розрізняють первинні та вторинні форми дисметаболических нефропатій.

Первинні ДМН зустрічаються нечасто, зазвичай характеризуються швидко-прогресуючим перебігом та мають несприятливий прогноз. Вторинні ДМН представляють численну групу вторинних тубулярних синдромів, що супроводжуються кристалуріями. Саме вторинні форми дисметаболических нефропатій найбільш часто трапляються у клінічній практиці та залежно від виду сольового осаду позначаються як гіпероксалурія, оксалатно-кальцієва кристалурія, урікозурія, фосфатурія.

Сучасні дослідження з проблеми обмінних нефропатій створили підстави для розширення класифікації ДМН. Так пропонується виділення в окрему групу дисметаболическої нефропатії, яка виникає у дітей на фоні самостійного захворювання сечової системи (гломерулонефрит, інтерстиційний нефрит, пієлонефрит) [20, 24, 34, 36, 56, 88, 105, 173, 174, 232, 233]. У даному випадку йдеться про вторинний мембрано-патологічний процес, який може бути зумовлений окислювальним стресом, активацією моноамінооксидаз, порушенням місцевого антиоксидантного захисту, активацією фосфоліпаз, що спричиняє порушення обміну мембранних фосфоліпідів та призводить до нестабільності цитомембран.

Нарешті, ще одна група обмінних нефропатій, які значною мірою є маркером сьогодення – це дисметаболическі нефропатії, що розвиваються під впливом несприятливих екологічних факторів – еконефропатія. В основі еконефропатій лежать ниркові мембранопатії, які клінічно проявляються сечовим синдромом різного ступеня виразності у вигляді персистуючої гематурії та протеїнурії [73, 116, 132, 142, 146, 154, 185, 198, 222].

Слід зазначити, що перелічені патофізіологічні механізми ДМН повною мірою правоможні й для процесів літогенезу. Тому, враховуючі єдність патогенетичних механізмів при різних формах обмінних нефропатій, доцільно зупинитися на сучасних поглядах відносно патофізіології нефролітіазу та встановити певні паралелі з ДМН.

У зв'язку із постійним збільшенням кількості хворих на сечокам'яну хворобу, серйозними наслідками, як-то хронічна хвороба нирок, нині триває активне дослідження механізмів літогенезу у дітей.

Епідеміологічні дослідження останніх років, проведені у різних країнах, показали, що оксалатно-кальцієві камені становлять 60 – 90% конкрементів у дітей, далі за складом йдуть фосфати кальцію (10 – 20%), струвіти (1–14%), урати (5 – 10%), найменшу частоту мають цистинові (1 – 5%) та змішані (4%) уроліти [10, 46, 102, 159, 211, 316, 364].

Різноманітність складу конкрементів відбиває участь численних конституційних, середових та генетичних факторів літогенезу. Взагалі існує більш 100 теорій каменеутворення. Втім більшість авторів додержується єдиної думки щодо *трьох основних причин каменеутворення*: суперсатурація літогенних субстанцій, особливі фізико-хімічні властивості сечі, які промотують утворення конкрементів, та нестача інгібіторів каменеутворення (цитрат, уропонтін, нефрокальцин, пірофосфат, магній) [179, 201, 216, 235, 241, 249, 276, 278, 299, 309, 311, 318, 321, 324, 342, 344].

Сеча являє собою біологічно активне середовище, що містить білки, ферменти, гормони, солі різних кислот. Ця біологічна система знаходиться у метастабільному стані. Білки у сечі перебувають у стані золю, що підтримується протеолітичними ферментами, кристалізація солей стримується інгібіторами кристалоутворення [33, 65, 66, 67, 101].

Встановлено, що концентрація водневих іонів (показник рН) визначає мінеральний склад конкременту: седиментація солей сечової кислоти проходить у кислому середовищі при значенні рН 4,5 – 5,8; кальцієвих солей щавлевої кислоти (оксалатів) – у зоні рН 5,8 – 6,8; фосфорнокислих конкрементів – при рН вище 7,0 тобто у лужному середовищі [179]. Аналогічні закономірності кислотно-лужних зсувів супроводжують кристалоутворення при ДМН [263].

Отже ініціація кристалоутворення внаслідок суперсатурації біологічного розчину та змін концентрації водневих іонів є першим кроком

літогенезу, який є спільним як для сечокам'яної хвороби, так і для дисметаболическої нефропатії.

Наступний патофізіологічний крок пов'язаний із фіксацією кристалів до уротелію. Припускається, що субепітеліальні інтерстиціальні кальцієві депозити (бляшки Рендалла) виступають у ролі нуклеаторів у формуванні каменів. Локалізація бляшок Рендалла у тонкому сегменті петлі Генле, саме там, де вища локальна концентрація іонів, з'ясовує можливість їх поступового зростання. Збільшення розмірів бляшок спричиняє порушення папілярного епітелію протоків, наслідком чого являється інтратубулярна адгезія оксалатно-кальцієвих кристалів та їх зростання [170, 269, 273].

На нашу думку, теорія літогенезу внаслідок утворення бляшок Рендалла значною мірою відповідає патофізіологічним процесам при оксалатно-кальцієвій дисметаболическій нефропатії. Це пояснюється як безпосередньою участю іонів кальцію та оксалату, так і топікою патологічного процесу в одному з найбільш функціонально-активному місці нефрону [138]. Саме нестабільність мембранних структур, патогенетична роль якої доведена при ОКК, спричиняє порушення функціонування епітеліоцитів тонких каналців, які розташовані у відділах найвищої іонної концентрації.

З урахуванням значущості мембранопатій у патогенетичному ланцюзі літогенезу, доцільно докладно зупинитися на результатах сучасних експериментальних досліджень.

Доведено, що ознаки деструкції мембран супроводжують численні патологічні процеси в організмі, незалежно від причинних факторів [6, 22, 27, 33, 85, 110, 161, 166, 181, 190, 218, 254, 259]. Тому цікавим є вивчення структурних та функціональних особливостей клітинних мембран елементів нефрону в умовах оксалатно-кальцієвого літогенезу.

На моделі експериментального нефролітіазу у роботі В.В. Длин було показано, що введення кальцифікуючих агентів спричиняє ураження щіткових смуг каналцієвого епітелію, сприяє відкладенню коспозитивної

речовини у клітинах дистальних та проксимальних каналців, деструкцію апікальної мембрани, інфільтрацію інтерстицію. Згодом в апікальній частині клітин епітелію проксимальних каналців збільшується поперечний переріз ворсин щіткових смуг, відбувається їх розмитість, зменшення кількості, зниження осмофільності поряд із відкладенням кальцієвих депозитів у цитозолі та інтерстиційній тканині [54].

Більш докладне описання характеру кальцієвих депозитів наведено в експериментальній роботі Н.В. Мотиної та співавторів, які спостерігали відкладення сполук кальцію в епітелії каналців та збиральних трубок, в інтерстиції мозкової речовини, отворі збиральних трубок у складі білкових циліндрів. Автори звертають увагу на характерну локалізацію сполук кальцію – переважно у ділянці основи та середньої третини ниркового соску. Більшість кальцієвих депозитів мала розміри близько 16,5мкм та брала участь в інкрустації збиральних трубок, великі депозити (розміром 30-35мкм) obtурували отвір збиральних трубок. Саме в місцях відкладення кальцію спостерігалось розростання сполучної тканини з формуванням перитубулярного та періваскулярного фіброзу, що відбивалося різким зниженням функції епітеліоцитів [22].

Імовірно виразна патогістологічна перебудова тканин, яка реєструється у зонах розташування мікролітів, дає змогу вважати, що морфологічна дезорганізація створює локальні передумови для подальшого розвитку нефролітіазу [170].

Означені мікроструктурні порушення супроводжуються морфологічними змінами у вигляді деформації ниркових тілець, розширення капілярних петель судинних клубочків, локального потовщення та деструкції зовнішнього листку капсули клубочку [167]. Зрозуміло, що такі зміни призводять до зниження функціональної активності каналців. Ознаки каналцієвих дисфункцій характеризують як дисметаболічні нефропатії (вторинний тубулярний синдром), так і нефролітіаз.

Є посилання на роль ензимів у патології сечової системи [59, 60, 64, 133, 220], у тому числі у процесах каменеутворення. Вивчення маркерних ферментів, які віддзеркалюють функціональний стан ниркового епітелію, проводилось у роботі А.Б. Батько. Автором показана динамка селективної ензимурії за умов експерименту: підвищення рівня цитозольного ферменту лактатдегідрогенази у 7,5 разів (тобто пошкодження клітин ниркових каналців) з одночасним зростанням екскреції мембрано-асоційованого ферменту глютамілтрансферази у 3,5 рази (пошкодження клітинних мембран) [18].

Отже наявні дані можуть свідчити за єдність та взаємозалежність морфологічних та біохімічних процесів літогенезу.

Односпрямованість патогенетичних ланок при нефрокальцинозі, вторинній оксалурії та сечокам'яній хворобі доведена на моделі експериментального нефрокальцинозу (вітамін Д₂ – інтоксикація). Так, при введенні поміченого ¹⁴С серину автори виявили, що основним шляхом біосинтезу ¹⁴С-оксалату є перетворення в нього серину та етаноламіну. Паралельно відбувається руйнування фракції фосфатидилетаноламіну у щіткових смугах ниркового епітелію, переважно у корковому шарі, де саме розташовані проксимальні каналці [50]. Лабільність фосфоліпідного шару цитомембран спричиняє порушення гомеостазу внутріклітинного кальцію, що проявляється патологічною кальцифікацією [129].

З позицій мембранопатології у дослідженнях *in vitro* було продемонстровано утворення токсичних форм кисню під впливом кристалів оксалату кальцію. Вивчення процесів вільно-радикального окиснення у роботі Я. Ф. Зверева, підтвердили роль оксидативного стресу при оксалатному експериментальному нефролітіазі. Отримані автором результати свідчили про збільшення концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів у 1,8 разів в епітеліоцитах каналців нефрону, збиральних трубок, перехідного епітелію та клітин інтерстицію [163].

В останні роки все більше уваги приділяється ролі мітохондріальних енергетичних процесів у виникненні патологічних станів [37, 58, 78, 79, 80].

Пошук механізмів токсичної дії оксалатів на культивовану клітину ренального епітелію проведений дослідниками Масачусетського університету. Вчені довели, що пошкоджуюча дія оксалатів пов'язана із генерацією елементів реактивного кисню. Точкою прикладання токсичної активності оксалатів є мітохондрія [297]. Саме ізольована ренальна мітохондрія реагує на оксалат підвищенням акумуляції реактивних форм кисню, ліпідною пероксидацією та окисненням тіолових протеїнів. Крім того, дослідники вважають, що мітохондрія є ключовим медіатором при оксалат-індукованій загибелі клітин. Процеси апоптозу та некрозу віддзеркалюють мітохондріальну дисфункцію, перш за все через зниження мітохондріального мембранного потенціалу клітин ренального епітелію [93]. На думку дослідників Урологічного інституту Мічиганського університету одним з провідних механізмів оксалат-індукованого пошкодження клітин тубулярного епітелію є активація NADPH – оксидази дихального ланцюга мітохондрій мембран-асоційованою протеїнкіназою-С [359].

Слід зазначити, що у певній мірі прогресування мембрано-деструктивних та енергодефіцитних станів спричиняє розвиток хронічної ниркової патології [8, 93, 215, 271, 292, 312, 323, 327].

Зниження активності α - кетоглутарата та пригнічення окиснення гліюксилату в ході біохімічних реакцій зареєстровано при гіпероксалурії на тлі магнієвої недостатності [62]. Дефіцит магнію також спричиняє відокремлювання дихання та окислювального фосфорилування у мітохондріях, знижує біосинтез АТФ, підвищує кисневе голодування клітин [109]. Недоокиснення гліюксилату призводить до його перетворення в оксалат та зумовлює гіпероксалурію.

Ознаками мітохондріальної дисфункції за умов експериментального метаболічного тубулоінтерстиціального нефриту признають: дезорганізацію мітохондрій епітелію звитих каналців нефрону, дистопію мітохондрій із

хаотичним розташуванням або концентруванням поблизу ядра, дезорганізацію інтрамітохондріальних елементів (потовщення крипт, матриксу, формування мієліноподібних структур [62, 348].

Зменшення кількості мітохондрій та порушення їх структури більшістю авторів вважається головною причиною розладу іонного транспорту [123, 125, 140, 150, 205, 210, 225, 226, 227, 228, 229, 234, 239, 252].

З урахуванням функції дихального ланцюга цитохромів мітохондрій у процесах ПОЛ/АОЗ також було проведено вивчення концентрацій кінцевого продукту окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) та ферменту антиоксидантного захисту супероксиддисмутази (СОД) у тварин з індукованим нефролітіазом. Отримані результати показали підвищення експресії тканинами нирок МДА, поряд із статистично значущим зменшенням (на 7,5%) експресії СОД-2, при цьому встановлено, що найбільші зміни ПОЛ/АОЗ відбуваються поблизу мікролітів, тобто в зонах максимальної патогістологічної реорганізації тканин [22].

У піддослідних тварин з кристалурією, мікрогематурією і мікропротеїнурією при дослідженні енергетичного обміну встановлено пригнічення поглинання та окислення малата та сукцината у циклі Кребса. При цьому було доведено, що порушення енергообміну спричиняє підсилення перекисного окиснення ліпідів та внутріклітинній секвестрації кальцію з формуванням мікролітів щавлевокислого кальцію у нирках. За наявності масивної кристалурії у нефробіоптатах м'язів спостерігається поліморфізм мітохондрій та утворення гігантських форм. Експериментальні щурі, яки отримували дієту з високим вмістом літогенних продуктів, екскретували із сечею b2-мікроглобулін у підвищеній концентрації. При мікроскопічному дослідженні спостерігалось утворення гігантських форм лізосом із відкладенням кальцію, відкладення гідроксиapatиту в мітохондріях проксимальних каналців [50, 62, 93].

Підсумовуючі дані експериментальних досліджень, можна дійти висновку щодо провідної ролі оксалат-іонів у каскаді багатокomпонентних

літогенних процесів: з одного боку це здатність реагувати з іонами кальцію та формувати нерозчинні біомінерали, з іншого боку – спроможність метаболітів щавлевої кислоти безпосередньо спричиняти деструкцію та дисфункцію уротелію, мембранних структур мітохондрій, порушення функціонування системи ПОЛ/АОЗ.

Аналогічні дані відносно біохімізму щавлевої кислоти та мембрано-патологічних процесів простежуються й за результатами клінічних досліджень. У роботах Ф.І. Костєва при обстеженні пацієнтів на рецидивний щавлево-оксалатний уролітіаз показано, що на фоні підвищення концентрації ендогенної щавлевої кислоти та її солей у сечі відбувається зниження рівня глутатіону відновленого крові та концентрації водорозчинних антиоксидантів, одночасно збільшується гемоліз еритроцитів, підвищується рівень продуктів пероксидації за МДА [83, 109].

У процесах каменеутворення, не зменшуючи ролі дисметаболических процесів обміну щавлевої кислоти, важливе місце відводять фізико-хімічним властивостям сечі при обмінних літогенних процесах [33, 65, 66, 120].

Доведено, що сеча є динамічним середовищем, яке містить як інгібітори так і активатори каменеутворення [30, 48, 102]. Саме ці фактори пригнічують, або провокують процеси кристалізації солей.

Перш за все, хімічні літогенні властивості сечі визначаються рівнем водневого показнику рН [101, 263, 277]. Так, рівень рН сечі 5,5 – 5,7 ініціює агрегацію оксалат-кристалів, навпаки його підвищення у межах 6,0 – 6,8 – припиняє кристалізацію. Якщо йдеться про кристалізацію фосфатів, то активація кристалоутворення відбувається при рН сечі $> 6,9$ (у результаті підвищення амоніогенезу), а її пригнічення настає при рН $< 6,5$. Сечокислому каменеутворенню сприяє рН сечі $< 5,6$, а стримує підвищення рН $> 6,0$. При цьому автори додержуються єдиної думки, що ізольовано кислотність сечі не має особистого значення в процесах кристало - та каменеутворення, а літогенез підпорядковується загальному сумарному впливу фізичних та хімічних факторів.

Вагому роль при каменеутворенні надають елементному дисбалансу крові та сечі. З огляду на те, що найважливішим патофізіологічним компонентом при дисметаболических нефропатіях є дисфункція тубулярного відділу нефрону, який у значній мірі відповідає за електролітний гомеостаз, зрозуміло зв'язок та значення диселектролітних зсувів [90].

Загально визнано, що у дорослому віці за умов оксалатного каменеутворення підвищується рівень іонів кальцію та знижується рівень магнію, цитратів у сечі. Фосфатний тип каменеутворення характеризується підвищенням концентрації фосфатів, кальцію, магнію. Процеси сечокислового літіазу виникають при порушенні ниркової екскреції натрію, калію, цитратів, карбонатів, гідрокарбонатів, амонію.

Вивчення зв'язків дисбалансу мікроелементного статусу із патологією сечовивідної системи у дітей (при пієлонефриті та гломерулонефриті) проведено у роботі В.П. Евсеевой (2009). Автором продемонстровано зв'язок мікроелементного дисбалансу з обміном речовин (за показниками Mn, Se), хронізацією перебігу запального процесу (зниження I, Cu, Se, підвищення Mn, Co, Pb), з мембрано-патологічними порушеннями, зокрема у системі ПОЛ/АОЗ (дефіцит Fe, Zn, Mn, Zn) та зроблено висновок щодо значущості недостатнього функціонування есенціальних елементів у складі ензимів та металолігандних комплексів [57]. У дослідженні І.В. Красюк (2008) доведено, що у хворих на хронічний гломерулонефрит має місце дисмікроелементемія, чітко залежна від стадії, форми і активності захворювання [111]. Зрушення мікроелементного складу виявлено у дітей з пієлонефритами [197]. За даними Ю.В. Одинця (2010), зміни елементного складу крові дітей із різними варіантами ураження нирок пов'язані з дією несприятливих екологічних факторів зовнішнього середовища [165]. Слід також зазначити, що дисбалансу мікро- та макроелементів відводиться маркерна роль у діагностиці донозологічних станів у дітей [207].

Поряд із цим, досліджень, присвячених вивченню електролітного складу сечі при обмінних нефропатіях в дітей, замало. За доступними нам

джерелами отримано суперечливі результати щодо залежності екскреції натрію, калію, кальцію та інших іонів.

У роботі А.М. Мазо та співавторів (2010) дослідники намагалися визначити інтегрований показник електролітурії у дітей з уролітіазом. За наведеними результатами у 10 % обстежених пацієнтів виявлено гіперкальціурію, у 5% - вторинну гіпероксалурію, у 7,5% - цистинурію, у 12,5% гіпомагнезіурію. При цьому у всіх пацієнтів, незалежно від виду обмінних порушень та складу виділених конкрементів відбувалось підвищення фракційної екскреції натрію. Наявність кореляційних зв'язків із вмістом літогенних речовин дало змогу авторам свідчити, що фракційна екскреція натрію відбиває ступінь сатурації сечі та вказує на порушення транспорту в ниркових каналцях при уролітіазі в дітей [241].

За наявності дисметаболічної нефропатії у дітей встановлено зниження концентрації іону магнію з одночасним підвищенням концентрації кальцію на фоні зниження антикристалутворювальної здатності сечі [223].

Сьогодні серед факторів літогенезу певна роль відводиться колоїдному складу сечі [120, 204, 213, 260, 350]. Так захисними колоїдами вважають високомолекулярні мукополісахариди та глікозаміноглікани. Активаторами кристалоутворення виступають гідрофобні колоїди – низькомолекулярні (< 20000 при оксалатному та < 60000 – при сечокиислому уролітіазі) мукопротеїди та мукополісахариди [101].

Неабиякий вплив на біофізичні властивості сечі при усіх формах літогенезу оказує сечова інфекція та органічні продукти запалення [25, 199, 273, 329, 303, 340, 342]. Бактеріальний амоніогенез вважається провідним фактором серед активаторів фосфатного каменеутворення [102, 279, 329].

Отже фізико-хімічні властивості сечі значною мірою розкривають патофізіологію обмінних нефропатій. Втім, наявність суперечливих поглядів у відношенні певних факторів літогенезу ставить ряд питань, які потребують подальшого вивчення.

По-перше, інформативність метаболічних порушень, які виявляють при сечокам'яній хворобі та дисметаболичній нефропатії у дітей, не є однозначною. По-друге, різноспрямований характер фізико-хімічних зсувів, що залежить від багатьох чинників (вік дитини, особливості харчування та питного режиму, типу обмінних порушень та наявності супутньої патології та ін.) створює певні труднощі у виборі провідних або інтегральних показників літогенних процесів. По-третє, фізико-хімічний аналіз сечі не дає інформації відносно фази обмінних порушень (фаза дисметаболичної нефропатії або нефролітіазу), не визначає їх прогноз.

Можливо припустити, що складність та різноспрямованість патофізіологічних процесів при дисметаболичних нефропатіях обумовлюється не лише фізико-хімічними властивостями сечі або відокремленими зсувами метаболізму, а у значній мірі віддзеркалює складні міжсистемні зв'язки та залучення численних гомеостатичних механізмів. З цієї позиції при дисметаболичних нефропатіях доцільно проводити вивчення процесів метаболізму з урахуванням супровідних патологічних процесів та станів.

Поліорганна патологія за даними різних авторів зустрічається у 50 - 75% дітей з дисметаболичними нефропатіями [34]. Характер інтеркурентних захворювань представлений перинатальною патологією, порушеннями фізичного розвитку, патологією ШКТ, алергічними проявами, ознаками дисплазії сполучної тканини, неврологічними порушеннями, тощо [13, 52, 72, 91, 135, 155, 214, 251]. Втім, особливості ДМН залежно від коморбідного стану наведено у поодиноких роботах.

За даними В.Н. Лучанінової у дітей із дисметаболичною нефропатією у 20,7% випадків зустрічається порушення фізичного розвитку за індексом Кетле [124]. Залежно від типу обмінних порушень в роботі Г.В. Румянцевої показано наявність порушень фізичного розвитку у 46,0% дітей з уратною кристалурією та у 47,3% - при оксалатній кристалурії [202].

Деякі автори вказують на наявність асоціацій порушень обміну при ДМН із патологією нервово-вегетативної системи. Прояви неврологічної патології реєструються у 67,5% дітей з оксалатною нефропатією [200]. Ознаками вегетативного дисбалансу при ДМН були сухість шкіри (у 4,2 рази вище ніж в умовно здорових дітей), зниження систолічного артеріального тиску (у 1,5 рази порівняно із здоровими дітьми) [124].

Майже одностайної думки відносно значущості супутньої патології із боку травної системи додержуються автори робіт, присвячених вивченню клінічних особливостей ДМН. Втім, патогенетичні механізми одночасного залучення в процеси метаболічних зсувів досі остаточно не з'ясовані. Існуючі припущення доволі широкі: від неповноцінного харчування у процесах дисметаболізму до складних ензиматичних порушень [19, 31, 92, 115, 130, 244, 245, 285, 289, 290, 305, 314, 330, 345, 357, 365].

Результати досліджень відносно значення особливостей харчування при різних формах нефролітіазу наведено в роботі F. Grases та співавторів. При оксалатному літіазі важливу роль відіграє підвищення у раціоні оксалогенних продуктів (ревінь, шпинат, портулак, петрушка, листяні овочі, зелений чай), вітаміну С, зниження цитратів та фітатів (пророщені зерна, висівки, боби, горіхи). При сечокислому літіазі звертається увага на обмеження вживання морепродуктів, консервів, ліверу та м'ясних екстрактів та соусів [304]. Автори рекомендують брати до уваги умови та методи приготування їжі, а також величину порцій.

У літературі є повідомлення про зв'язок високого споживання тваринного білку та розвитку нефролітіазу [339]. Тваринні протеїни завдяки вмісту оксіпроліну та ароматичних амінокислот спричиняють розвиток гіпероксалурії. При надмірному споживанні такого білку відбувається зсув сечі у кислий бік, підвищується екскреція сечової кислоти, яка є промотором кристалоутворення. Надлишок у раціоні сахарози та лактози збільшує ризик гіпероксалурії, завдяки тому, що вуглеводи можуть брати участь у процесі біосинтезу оксалатів та підвищувати екскрецію кальцію [198].

Патофізіологічними механізмами розвитку гіпероксалурії на тлі порушень тонкого кишечника вважають зниження концентрації кальцію у просвіті кишки з-за стеатореї та підвищеного його всмоктування, збільшення проникності слизової в умовах дефіциту кальцію, вплив естрогенів, дефіцит вітамінів А, В6 та малеїнової кислоти, зменшення виділення цитратів, дефіцит магнію та цинку, втрата іонів натрію, калію та бікарбонатів, мальабсорбція амінокислот та витрачання білкових молекул внаслідок ексудативної ентеропатії [135].

У спектрі супутньої при ДМН патології із боку системи травлення зустрічаються синдром подразненого кишечника, функціональні біліарні розлади, дуодено-гастральний рефлюкс, які сягають 59% [200].

Зв'язок патології травного тракту та ДМН визначають єдиною функціональною організацією систем виділення, а саме загальний план будови, спільні фізіологічні (всмоктування/реабсорбція, секреція, моторна активність) та патологічні (порушення всмоктування/реабсорбції, секреції, моторних, мікробіологічних та імунних процесів) [223]. За наявності оксалатної та уратної кристалурії у пацієнтів віком від 5 до 16 років у 37,3% випадків зареєстровано супутню патологію травної системи у вигляді хронічного гастриту зі збереженою кислотоутворювальною функцією (47,7%), гастродуоденіту (13,6%), дискінезії жовчовивідних шліхів за гіпомоторним типом (38,6%)[223].

Слід зазначити, що клінічні прояви ентеро-оксалурічного синдрому можуть з'являтися вже у ранньому віці. Клінічні ознаки характеризуються нападами кишкової кольки, метеоризмом, періодичною діареєю. У випадку діареї рідкі калові маси містять блідо-золотисті піщинки з гострими гранями, розміром від 0,3 до 0,5мм, які при хімічному дослідженні ідентифікуються як щавлевокислий кальцій. Надана клінічна картина пояснюється синдромом вторинної панкреатичної недостатності, що обумовлена відкладанням оксалату кальцію в ацінарній тканині підшлункової залози та кристалізацією солей у її вивідних протоках. Морфологічно у зонах відкладень

спостерігається пошкодження залозистої тканини, дегенеративні процеси, фіброз[135].

Дослідження, проведені у відділенні Центру рідкісних ренальних захворювань (Тулуза, Франція), показали наявність зв'язку між оксалатною нефропатією та хронічним панкреатитом у дорослих пацієнтів. Дослідниками встановлено, що поряд із ренальними тубулоінтерстиціальними процесами (зниження добового діурезу, мікрогематурія, протеїнурія, кристалурія) реєструються ознаки патології підшлункової залози у вигляді екзокринної панкреатичної недостатності із синдромом мальабсорбції, екстремальним зниженням рівня фекальної еластази, кальцифікацією підшлункової залози. Вчені дійшли висновку, що мальабсорбція ліпідів підвищує рівень інтралюмінарних вільних жирних кислот, які конкурентно інгібують преципітацію кальцію з оксалатом [332].

У дитячому віці розлади екоболічної функції підшлункової залози та синдром панкреатогенної мальабсорбції маніфестуються рідкими випорожненнями, метеоризмом, затримкою темпів приросту маси тіла, гіповітамінозами, затримкою фізичного розвитку, шкірними проявами алергії. Означені процеси призводять до виникнення кишкового дисбіозу [135].

Сьогодні велике значення надають порушенням якісного складу кишкової мікрофлори при обмінних нефропатіях. Зарубіжними дослідниками проводиться ідентифікація специфічної кишкової мікрофлори, що бере участь у регуляції процесів метаболізму оксалатів. Відсутність в інтестинальному тракті бактерії *Oxalobacter formigenes* вважається фактором ризику рецидивного кальцій-оксалатного нефролітіазу [270, 300, 310, 315, 333, 343] у дорослих пацієнтів. Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між колонізацією оксалобактер та виникненням нефролітіазу [291, 355]. Цікавим є хронологічні дослідження оксалобактерної колонізації у дітей різного віку. Встановлено, що колонії *Oxalobacter formigenes* формуються у дітей після 5 років життя, втім, до 8 років кількість

колонізованих дітей різко зменшується, а у віці 11-12 років лише у 70% дітей ідентифікується дана флора. Такі вікові особливості спробують пов'язувати з використанням повторних курсів антибактеріальної терапії, що призводить до різних порушень кишкового біоценозу [198]. Щодо педіатричних аспектів дані поодинокі.

У літературі повідомляється про зв'язок ДМН із алергічними захворюваннями. За даними Т.А. Ларіної при гіперкальційурії перше місце серед фонових станів посідає atopічний дерматит (37,1%) [117]. Рівень алергічної супутньої патології майже не залежить від типу дисметаболічної нефропатії. Так, при ОКК її частота становить 80,2%, а при уратній кристалурії, відповідно, 82,5% [200]. Характерно, що перші ознаки алергії з'являються вже у ранньому віці у вигляді ексудативно-катаральної аномалії конституції, а взагалі клінічні прояви atopії реєструються частіше у дітей з дисметаболічною нефропатією (21,3%), ніж у пацієнтів із сечокам'яною хворобою (18,2%). Автори припускають, що саме ці перші прояви алергії запускають механізми прелітіазу [204].

Можливо поліморбідність пояснюється екологічно-детермінованими станами. У ряді робіт показано, що у районах, які забруднені пестицидами, виразна ОКК сполучається із гастритом та гастродуоденітом. У регіонах із постійним впливом важких металів велика кількість дітей має різноманітні аномалії розвитку органів сечової системи та жовчовивідних шляхів [206]. У роботах М.С. Ігнатової цілком переконливо показана екозалежність дисметаболічних нефропатій: загальна розповсюдженість ОКК складає 1,4:1000, а у регіонах із екологічним навантаженням сягає 187:1000 дитячого населення.

Серед несприятливих екологічних факторів при патології сечової системи особливу роль відводять якості питної води [32, 89, 164, 281, 352], а саме вмісту кальцію, магнію, цитратів.

Останніми роками увагу приділяють дизембріогенетичним процесам при соматичній патології у дітей [76, 196, 219, 230, 247]. Ознаки дисплазії

сполучної тканини реєструються у 46 % дітей з ДМН (в 45,1% випадків при ОКК та у 30% випадків при сечокислий кристалурії) [200]. Диспластикозалежні стани в певній мірі з'ясовують поєднані морфофункціональні порушення систем та органів при нефропатіях [1, 12, 35, 52, 87, 96, 105, 131]. Загальними причинами диспластичних процесів вбачають сучасний спосіб життя, техногенні впливи, стресові стани, шкідливі звички, медикаментозну інтеракцію та поліпрагмазію, а також порушення ендогенної цитоенергетики [17, 104, 97, 156, 209, 231].

Отже, інтегроване вивчення обмінних процесів у багатофакторному патогенезі дисметаболических нефропатій повинне засновуватися на поглибленому вивченні коморбідної патології. Втім дотепер не здійснена спроба інтегрального розгляду міжсистемної патології при дисметаболических нефропатіях.

1.2. Проблемні питання діагностики дисметаболических нефропатій у дітей

Відсутність чітких специфічних клінічних критеріїв ДМН робить основним діагностичним методом обмінних порушень лабораторно-інструментальне дослідження.

Протягом багатьох років основними методиками, що використовуються для визначення ДМН є наступні: наявність кристалурії, мікроеритроцитурії, мікропротеїнурії, підвищення ниркової екскреції кальцію, оксалатів, уратів, фосфатів тощо [33, 128, 153, 169, 298, 301, 337, 351, 354, 362] .

Внаслідок мінливості процесів гомеостазу, їх залежності від багатьох ендо- та екзогенних чинників (питний режим, фізичне навантаження, особливості харчування, індивідуальні біологічні ритми та супутні патологічні стани) наведені традиційні методи діагностики не завжди цілком відображують особливості метаболізму при ДМН. У зв'язку із чим останнім

часом триває пошук інформативних критеріїв діагностики при обмінних нефропатіях (табл.1.5).

Таблиця 1.5

Діагностичні підходи при обмінних нефропатіях у хронології

ДМН		СКХ	
Мельник В.А., 1998	Кристали оксалату в калових масах, трипсиноліпидостеаторея при порушенні обміну щавлевої кислоти	Дасаєва Л.А., 2003	Тест на здатність до ацидифікації сечі для визначення дисфункції дистальних відділів нефрону
Мухін Н.А., 1998	МАУ та НАГ для раннього виявлення уратної нефропатії	Laube N, 2004	Розрахунок Бонського індексу кристалізації для визначення ризику каменеутворення
P. Jouvét, 1998	Кристалографічний аналіз	Дзеранов Н.К., 2005	Мінералогічний аналіз видалених конкрементів
Ні А.Н., 2004	Іонний гомеостаз, екскреція фосфору – маркер енергетичної забезпеченості нирок	Казеко Н.И., 2005	Вміст ліпідів у мембранах ниркових тканин при мембрано-патологічних процесах
Ігнатова М.С., 2005	УЗД з навантаженням для прогнозування перебігу нефропатії	Залеський М.Г., 2005	Літос - система для оцінки фізико-хімічних параметрів сечі
Сафіна А.І., 2005	Обмін колагену та екскреція ГАГ при визначенні парціальних функцій нефрону	Залеський М.Г., 2005	Роль муцину у формуванні літогенності сечі
		Лісова Н.А., 2006	Кінематична в'язкість сечі - показник її колоїдної структури
Бритов А.Н., 2006	Моніторинг АТ при уратній нефропатії для прогнозування метаболічного синдрому	Лісова Н.А., 2006	Екскреція макромолекулярних інгібіторів каменеутворення (протеїн Тамм-Хорсфалла, уропонтін, нефрокальцин)
Османов И.М. Малоч А.В., 2006	Визначення АКУЗ сечі	Зорін І.В., 2006	Внутришньониркова гемодинаміка – ранній критерій нефролітіазу
Міхайлова Т.В., 2006	Етаноламін сироватки крові та у сечі – маркер нестабільності клітинних мембран	Лісова Н.А., 2006	Електропровідність сечі для моніторингу каменеутворення

Продовження таблиці 1.5

Міхайлова Т.В., 2006	Залежність ШКФ від виразності метаболічних порушень	Новгородцева Т.П., 2006	Мембранні ліпіди еритроцитів – маркер мембранодеструктивних процесів
Ларіна Т.А., 2007	Тест на кальцифілаксію для діагностики мембранопатій	Вощула В.И., 2006	Розрахунок співвідношення екскретуємих речовин та креатиніну
Папиж С.В., 2011	Мутації генів AGXT та GRHPR при первинній гіпероксалурії	Кабак Ю.А., 2010	Визначення рівня гліколату гліцерату та Д-гліцератдегідрогенази при рецидивному уролітіазі
		Sikora P., 2009	Колонізація <i>Oxalobacter formigenes</i> при ідіопатичному уролітіазі у дітей
		Черненко В.В., 2010	Лізосомальна ензімурія при нефролітіазі
		Мотіна Л.В., 2011	ПОЛ при оксалатному нефролітіазі
		Мотін Ю.Г., 2011	Мітохондріальні ферменти при експериментальному нефролітіазі

Отже представлені діагностичні підходи свідчать про необхідність залучення широкого кола біохімічних, цитохімічних, мікробіологічних, генетичних та інших лабораторних досліджень для діагностування дисметаболічної нефропатії. Більшість лабораторних методів, що використовується для визначення механізмів обмінних нефропатій, передусім спрямовані на з'ясування характеристик промоторів та інгібіторів каменеутворення, при цьому не всі з них відображують активність літогенезу, не оцінюється тривалість впливу різних факторів (постійно чи тимчасово), не розглядається можливість їх комбінації, більше уваги приділяється вивченню метаболічних показників за умов кінцевої стадії ренальних обмінних порушень, тобто активного нефролітіазу, та у меншій мірі доклінічній діагностиці дисметаболізму.

Спроба провести паралелі між діагностичними методиками, які традиційно використовують для діагностики дисметаболических нефропатій та фазами обмінних порушень надана у таблиці 1.6.

Таблиця 1.6

Лабораторні ознаки різних фаз обмінних порушень при ДМН

Фаза обмінних порушень	Лабораторний аналіз сечі
Сольовий діатез	Кристалурія, підвищення екскреції ліпідів, етаноламіну, фосфоетаноламіну, збереження парціальних функцій нирок
Дисметаболическа нефропатія	До ознак сольового діатезу приєднується сечовий синдром (мінімальна еритроцитурія, протеїнурія, абактеріальна лейкоцитурія), порушення АКУЗ сечі, гіперстенурія
Тубуло-інтерстиційний нефрит	Гематурія та протеїнурія (тубулярний тип протеїнограми) еозинофілурия, неселективна гіпераміноацидурия, гіперекскреція ферментів із сечею, мікроальбумінурия, гіпостенурія
Сечокам'яна хвороба	Відходження дрібних конкрементів, гематурія, лейкоцитурія, підвищення екскреції фосфоліпідів

Варто зазначити, що жоден з наведених методів не надає належної інтегральної оцінки гомеостатичних зсувів. Разом із цим важливість міжсистемних та міжорганних взаємодій при обмінних нефропатіях визначає доцільність аналізу не лише ізольованих показників метаболізму, але й консолідованого підходу у вивченні патофізіологічних механізмів, а також урахування фаз дисметаболических порушень.

Метод, який дозволяє реалізувати інтегральний підхід у діагностиці, заснований на вивченні структурно-оптичних властивостей біологічних рідин. Аналіз багатопараметрових зсувів у інтегральній системі гомеостазу дозволяє здійснювати лазерно-кореляційна спектроскопія [14]. Даний метод заснований на змінах спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання гелій-неонового лазера в результаті світлорозсіювання при проходженні крізь дисперсне середовище.

Синонімами лазерної кореляційної спектроскопії, які використовуються у медичній практиці, є доплеровська спектроскопія, спектроскопія оптичного зміщення, квазіпружне світлорозсіювання. Тобто це методи, які вже знайшли застосування у біофізичних дослідженнях та передбачають визначення гідродинамічних розмірів біологічних субстратів.

Багатокомпонентні біологічні рідини потребують спеціальної обробки спектрів методом регуляризації. У результаті розрахунків можна отримувати функцію розподілу світлорозсіюючих часток за розміром у вигляді гістограми, де вісь ординат показує відсотковий внесок часток, а вісь абсцис – їх розмір у нанометрах (рис 1.1).

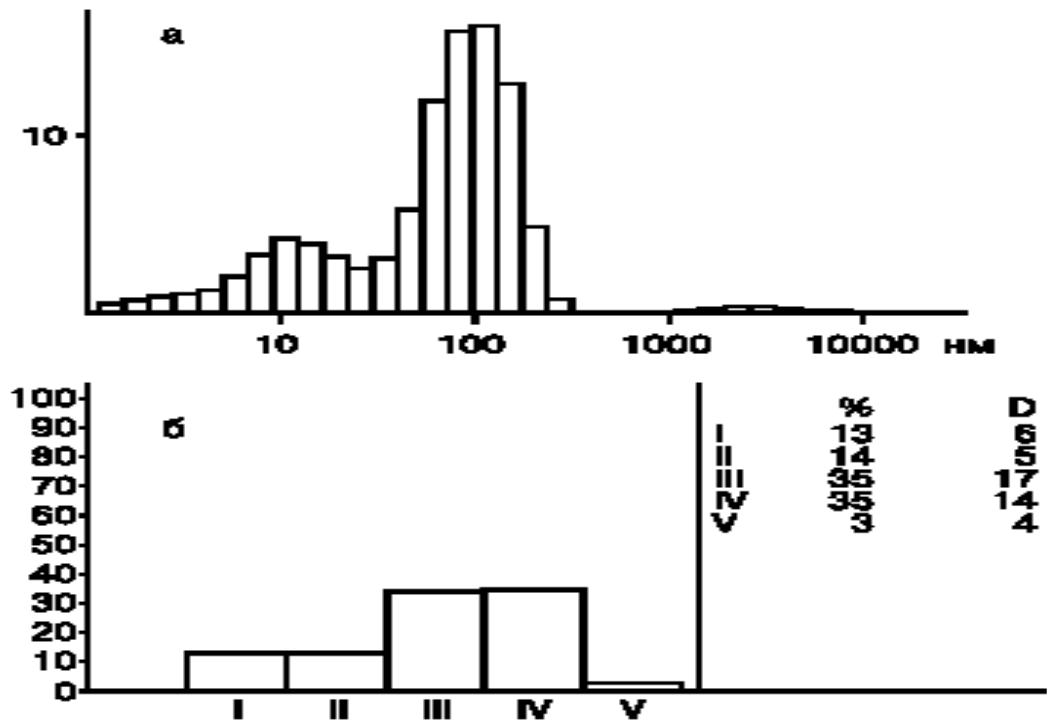


Рис. 1.1. Сумарна гістограма розподілу світлорозсіювальних часточок за розміром після регуляризації ЛК – спектру сироватки крові та її семіотична обробка (Лісова, 2001).

Кількість стовпчиків віддзеркалює число субфракцій молекул при обробці кореляційної функції. Ширина стовпчиків збільшується при пересуванні від дрібних діаметрів часток до крупних у межах логарифмічної

шкали [121]. Задля об'єктивної характеристики гомеостатичних зсувів використовують «семіотичний класифікатор» з визначенням дискретних зон.

У термінологічному відношенні поняття «семіотичний класифікатор» пасує визначенню гідродинамічних розмірів крові. Так різноманітність трансформацій ЛК-спектрів при дослідженні крові з урахуванням нозології було зведено до наступної класифікації: переважання анаболічних процесів (сенсibiliзація та автоімунна алергізація) супроводжується біоінгредієнтами з розміром від 70 до 150нм, при нозологіях з катаболічними зсувами (інтоксикація, дистрофія) підвищується внесок часток від 10 до 70нм. Взагалі залежно від вкладу часток тієї чи іншої фракції семіотична класифікація ЛКС сироватки крові розподіляється на вісім основних напрямків зсувів обміну речовин (табл.1.7).

Після визначення спрямованості зсувів встановлюється ступінь їх виразності: початковий, помірний, виразний. При одночасному виявленні зсувів як у високомолекулярних, так і у низькомолекулярних фракціях сироватки можна свідчити про складне сполучене залучення до патологічного процесу інтоксикаційних та/або дегенеративних порушень, які мають зв'язок із імуннокомпетентними фракціями [120].

Таблиця 1.7

Спрямованість спектральних зсувів при ЛКС (Лісова Н.А., 2001)

Спрямованість	Тип семіотичних зсувів	Характер перерозподілу серед дискретних зон
Гідролітично - спрямовані	Інтоксикаційно-подібні	↑II фракції (11-30 нм) ↑III фракції (31-70 нм)
	Катаболічно - подібні	↑II фракції (11-30 нм)
	Дистрофічно- подібні	↑I фракції (до 10 нм)
Синтетично - спрямовані	Алерго-подібні	↑IV фракції (від 71 до 150 нм)
	Автоімунно - подібні	↑V фракції (>150 нм)
Змішані зсуви	Алерго-інтоксикаційно - подібні	↑ IV фракції ↑II фракції
	Автоімунно-інтоксикаційно - подібні	↑ V фракції ↑II фракції
	Алерго-дистрофічно – подібні	↑ V фракції ↑I фракції

Отже, ЛК-спектри сироватки крові дозволяють вивчати багатопараметровий симптомокомплекс, який характеризує функцію анаболічних та катаболічних систем та надає інтегральну оцінку параметрів гомеостазу, як-то зміни водно-сольового обміну, кислотно-лужної рівноваги, активність ферментів, концентрація протеїнів, співвідношення білкових фракцій, ліпопротеїдів, наявність імунних комплексів, накопичення продуктів деградації білку, токсичних речовин, тощо.

Визначення характеру семіотики віддзеркалює певні зсуви в організмі, що притаманні тим чи іншим захворюванням та об'єктивізує клінічний статус хворого завдяки можливості чіткого з'ясування важкості патологічного процесу та прогнозування його перебігу[14, 121].

Важливо підкреслити, що доведена у багатьох дослідженнях висока диференційна чутливість методу дозволяє встановлювати схильність до певних видів патології ще на доклінічному рівні, а за наявності маніфестації об'єктивно відображує динаміку патологічних процесів[120].

Концентраційна чутливість ЛКС відносно білкових компонентів біологічних рідин складає $< 1 \text{ мкг/мл}$, що значно перевищує будь-який спосіб індикації та дозволяє проводити аналіз не лише сироватки крові але й сечі. Тобто за допомогою даного методу можна встановлювати не лише системні гомеостатичні зсуви, а досліджувати топічні процеси сечовивідної системи.

1.3. Сучасні напрямки терапії та профілактики при дисметаболічних нефропатіях у дітей

Визначення тактики лікування при обмінних нефропатіях є складним завданням та вимагає врахування багатьох етіопатогенетичних механізмів захворювання, залежить від варіанту клінічного перебігу та фази обмінних порушень. До того ж тривалий перебіг обмінних порушень потребує визначення термінів проведення лікувальних та профілактичних заходів.

Майже усі стартові рекомендації відносно лікування дисметаболических нефропатій в існуючих посібниках базуються на організації дієтичного харчування з вилученням літогенних продуктів [38, 53, 89, 119, 235]. Такі підходи є цілком обґрунтованими, оскільки певні обмеження в раціоні дітей з обмінними нефропатіями дозволяють знизити навантаження на нефрон. Так, при ОКК основні дієтичні рекомендації відповідають лікувальній дієті №5 та стосуються вилучення з раціону продуктів, що містять більше 50 мг/100г оксалату, та обмеження продуктів з вмістом щавлевої кислоти від 5 до 50 мг/100г. З урахуванням того, що близько 30% загального балансу щавлевої кислоти в організмі пов'язано із екзогенним надходженням оксалатів, лімітування оксалогенних продуктів дозволяє знизити добову екскрецію цих солей. Загальні рекомендації щодо харчування у разі уратної дисметаболическої нефропатії відповідають лікувальній дієті № 6. Наявність обмінних порушень сечової кислоти передбачає вилучення з харчового раціону продуктів, які містять пурини. Наголос робиться на обмеження білкової компоненти харчового раціону, оскільки ендогенне виділення сечової кислоти максимальне в умовах білкового навантаження. При фосфатній дисметаболическій нефропатії дієтичні рекомендації відповідають лікувальному столу № 14, перевага надається продуктам, які містять кислотні валентності, а обмеженню підлягають кальцієвмісні продукти.

Такі рекомендації є незмінними вже тривалий час та певною мірою обґрунтовані [273, 285, 289, 291, 295, 296, 302, 306, 329, 339, 347, 349, 353]. Втім, з урахуванням складності патофізіологічних механізмів метаболічних порушень ізолюване призначення дієтичних обмежень не в змозі надавати стійкий коригуючий ефект.

До того ж сьогодні багато дослідників повідомляють про недоцільність строгих дієтичних обмежень з низки причин. По-перше, обмінні порушення довгочасні, відповідно і тривалість дієти пролонгована, а повне виключення деяких харчових інгредієнтів не завжди сприятливо позначається на розвитку зростаючого організму. По-друге, рекомендації, що надаються пацієнтам та

їх батькам відносно дієти з виключенням широкого кола продуктів, іноді важко здійснені та можуть призводити до зниження комплайєнтності. По-третє, обмеження різного роду не завжди справляють позитивний вплив на психологічний стан дитини.

У зв'язку із цим основними рекомендаціями при дисметаболических нефропатіях є створення раціонального повноцінного різноманітного харчування з урахуванням вікових потреб зростаючого організму, особливостей порушеного обміну з виключенням навантаження на тубулярний апарат нирок.

Дієтичні рекомендації, що мають доказову базу, стосуються у більшості випадків сечокам'яної хвороби у дорослому віці [285, 294, 347, 357]. Серед них звертають на себе увагу наступні:

- вживання цитратів поряд із впливом на рН сечі сприяє їх екскреції; власно цитрати сечі пригнічують сатурацію кальцію завдяки формуванню комплексів з іонами кальцію [290, 302, 331];

- фітати інгібують кальцієву кристалізацію; за даними крупних епідеміологічних досліджень виявлено зворотній зв'язок між вживанням фітатів (висівки, квасоля та бобові, цільні злаки) та ризиком формування каменів у жінок [274];

- надмірне споживання оксалатів, а саме сої, горіхів, шпинату, шоколаду та зеленого чаю спричиняє формування конкрементів моногідрату оксалата кальцію; при цьому на формування конкрементів впливає інтестинальна гіперабсорбція оксалату та наявність кальцію у кишечнику [275];

- виявлено зворотню асоціацію між екскрецією оксалатів та споживанням кальцію, а також прямий зв'язок між оксалурією та вживанням аскорбінової кислоти; призначення 2000мг аскорбінової кислоти на добу демонструвало підвищення екскреції оксалату у 40% обстежених;

- дієта, збагачена тваринними протеїнами, асоціюється із зниженням рН сечі та пропорційна екскреції сечової кислоти [339];

- вегетаріанська дієта, вживання цитратних газованих напоїв помітно підвищує рН сечі [353]; при досягненні рН близько 6,0 знижується розчинність фосфатів кальцію та призводить до агрегації кристалів як фосфатів, так і оксалатів;

- підвищення екскреції кальцію у більшій мірі асоціюється із споживанням натрію (харчової солі) та м'яса, ніж із вживанням кальцієвмісних продуктів;

- рівень фосфатурії пов'язаний із вживанням фосфору, але при оксалатному літіазі дієтичне обмеження фосфору підвищує екскрецію кальцію; зниження фосфору в раціоні (молоко, сир, риба, сосиски, напої з фосфорною кислотою) має проводитись на фоні обмеження кальцію та призначатися за умов гіперфосфатурії;

- за наявності рецидивних інфекцій сечового тракту слід підтримувати рН сечі на рівні 6,0 (зниження тваринних протеїнів, збагачення лимонною кислотою);

- рекомендації при уратних конкрементах стосуються контролю рН сечі завдяки збільшенню добового діурезу до 2л та алкалізації сечі (6,2 – 6,5) за допомогою цитратів і бікарбонатів та перевагою вегетаріанської дієти; не зловживати морепродуктами та алкогольними напоями; приділяти увагу розміру порцій; не допускати виразної алкалізації сечі, що може спричиняти літогенез гідроксиапатитів;

- за наявності комбінованого літіазу (оксалат-уратного) доцільне утримання рН сечі близько 5,5 завдяки цитрат-вмісним продуктам;

- підвищення рівня калію та магнію з одночасним обмеженням споживання солі є виправданим при уратному літіазі та досягається за допомогою середземноморської дієти, яка рекомендована концепцією DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension);

- при цистінових конкрементах рекомендується підвищення об'єму споживаємої рідини до 4л на добу та алкалізація сечі за допомогою цитрату калію; пропонується також призначення дієти з низьким вмістом метіоніну

(м'ясо, риба, яйця, соя, пшениця, кокосові горіхи), втім її профілактична ефективність досі не має достатньої доказової бази;

- диференційовані рекомендації відносного питного режиму базуються на особливостях літогенних процесів, залежно від типу метаболічних зсувів [335].

Отже, наведені дані свідчать, що майже всі рекомендації відносно дієтотерапії при СКХ базуються на постійному моніторингу властивостей сечі (а саме її добового об'єму та рН), а харчові обмеження не такі широкі, як при ДМН у дітей.

У продовження теми слід також зупинитися на загальних сучасних особливостях харчування дітей. За даними різних досліджень сьогодні відхилення від рекомендованих норм фізіологічного харчування у дитячому віці реєструються у великій кількості випадків та проявляються виникненням гіповітамінозів, мікроелементозів, зниженням імунітету, погіршенням показників фізичного і розумового розвитку, зростанням захворюваності на обміну патологію. Відмічається порушення складання меню, розподіл добового раціону та неправильне чергування і поєднання страв протягом дня (тижня). Зокрема, дефіцит риби становить 30-60%, яєць – 16-52%, овочів – 19-34%, фруктів – 66-91%. Надходження в організм дітей вітамінів і мінеральних речовин значно нижче рекомендованих норм: дефіцит вітаміну А становив 42-70 %, В1 – 11-28 %, РР – 7-29 %, С – 10-63 %, каротину – 12-26%, фосфору від 17% до 49%, кальцію – від 16,3% до 58, 9%, заліза – від 18% до 45 %, міді – від 6,7% до 35 %, цинку – від 15% до 51% [92].

Поряд з цим, відмічається надлишкове споживання легкозасвоюваних вуглеводів, кількість яких в 1,3-1,5 рази перевищує рекомендовані величини [92]. Реєструється надмірне вживання солі, спецій, високожирових продуктів, ароматизаторів, барвників, консервантів, понадокислених жирів. Наголошується, що лише 3% дітей отримують достатню кількість кальцію.

Характерно, що порушення харчового раціону починається вже у ранньому віці [245], що без сумніву чинить несприятливий вплив як на

функціонування систем організму, так і на формування адекватних харчових пріоритетів у дітей.

Втім, незважаючи на чіткий зв'язок неадекватного харчування з розвитком обмінної патології, сьогодні не приділяється достатньої уваги вивченню особливостей та корекції раціону при обмінних нефропатіях.

Застосування медикаментозної корекції при дисметаболических нефропатіях проводиться з метою спрямованого патогенетичного впливу на обмінні процеси і задля зниження концентрації літогенних речовин у сечі.

З огляду на провідну роль мембрано-патологічних процесів у виникненні нефропатій дисметаболического генезу в дітей схеми лікування передбачають застосування препаратів мембранотропної дії, у межах якої використовуються вітамінні, макро- та мікроелементні препарати.

Для активації транспорту амінокислот, зниження рівня ендогенної щавлевої кислоти, а також для підвищення діурезу призначають вітамін В6 (1-3 мг/кг/доб, у загальній добовій дозі < 400мг). Для відновлення тканинного дихання та нормалізації окисно-відновних реакцій використовують вітамін В2 (2-10мг/доб залежно від віку). Мембраностабілізуюча дія вітаміну А (у добовій дозі 1000 МО/рік життя дитини) підвищує захисні властивості сечі, припиняє процеси кристалізації. Виразний антиоксидантний ефект, вплив на процеси тканинного дихання, а також підвищення біологічної активності вітаміну А відбувається при використанні вітаміну Е (1-1,5мг/кг/доб, у загальній добовій дозі 15мг/доб). Пропонується широке використання комплексних вітамінних препаратів, як-то Мультитабс, тощо [53, 235].

Роль елементних зрушень у процесах метаболізму визначає доцільність проведення спрямованої корекції [3, 4, 24, 39, 57, 112, 187]. Показано необхідність використання препаратів магнію при оксалатних нефропатіях для активації антикристалутворювальної здатності сечі [126,129, 320, 334]. Слід зазначити, що при обмінних нефропатіях відновлення елементного балансу магнію ставить за мету не лише гальмування процесів кристалізації у сечі, але й нормалізацію клітинного метаболізму, антиоксидантного стану,

функціональної активності сполучної тканини. Досліджень такого плану при дисметаболических нефропатіях у дітей небагато.

При уратній нефропатії необхідним є підтримання рН сечі на рівні 6 – 7 за рахунок лужних напоїв, бікарбонату натрію, цитратних препаратів. При переважанні гіперурикурії над урікемією призначають урікозуричні засоби. Та якщо рівень сечової кислоти сироватки перевищує 0,5 ммоль/л вживають патогенетичні засоби, які пригнічують синтез пуринів, тобто урікодепресанти.

При фосфатурії призначають препарати, що перешкоджають утворенню фосфатів (метіонін) та гальмують всмоктування в кишечнику фосфору і кальцію (альмагель) [53].

З урахуванням патогенетичної ролі інтестинальних механізмів при оксалатних нефропатіях до комплексу лікування включають ензімотерапію (фестал, креон, мезім - у вікових дозах) [53], ентеросорбенти з метою уповільнення абсорбції щавлевої кислоти з кишечника (лактофільтрум), препарати пробіотичної дії [288, 315, 361].

Ефективність корекції порушень клітинного метаболізму при обмінних нефропатіях показна у роботах експериментального та клінічного напрямку [22, 63, 136, 161, 195, 201, 358]. У дослідженні С.В. Кушниренко обґрунтовано використання Омега кислот для лікування дітей з дисметаболическими нефропатіями [115].

Незважаючи на доведену патогенетичну роль порушень біоенергетики, роботах відносно напрямків її корекції при обмінних нефропатіях у дітей замало [62, 93], хоча у педіатричній практиці показано високу ефективність енерготропної терапії при мітохондріальній дисфункції на фоні соматичної патології [61, 98, 99, 106, 182, 183, 215, 238, 248, 262, 266, 284, 313, 341, 360] у тому числі із використанням препаратів карнітину та коензиму [70, 107, 118, 158, 162, 186, 265].

У лікуванні обмінних нефропатій не втрачає свої значущості фітотерапія [28, 54, 74, 176, 208, 221, 336, 338]. Найбільш широку доказову

базу, отриману на підставі численних клінічних та експериментальних досліджень, має фітоніринговий препарат канефрон [69, 264]. Також доведена висока ефективність цистону при оксалатно-кальцієвий кристалурії.

Методи немедикаментозної терапії при обмінних нефропатіях у дітей, нажаль, не знайшли широкого застосування, втім їх ефективність при нефрологічній патології є доведеною [29, 164, 175, 269], а використання з метою впливу на процеси уродинаміки, які відіграють певну патофізіологічну роль [2, 11, 95, 168, 268], цілком доцільне.

Взагалі, аналіз літературних джерел та власний досвід відносного терапевтичних підходів при ДМН, дозволяє виділити деякі складні питання та намітити можливі шляхи їх вирішення (табл. 1.8).

Таблиця 1.8

Проблемні питання терапії при обмінних нефропатіях у дітей

Проблемні особливості ДМН	Можливі шляхи вирішення
Багаторівневі патогенетичні зсуви	Необхідність комплексної метаболічної корекції
Не уявляється можливим провести чітку границю між етіологією та патогенезом ДМН внаслідок комплексності обмінних порушень	Відсутність розмежування на етіотропну та патогенетичну терапію
Неспецифічність клінічних проявів та характерологічна відмінність патофізіологічних зсувів	Індивідуалізовані підходи в кожному конкретному випадку
Динамічність метаболічних процесів та можливість трансформації метаболічних зсувів	Необхідність постійного контролю та корекції на підставі моніторингу
Єдність метаболічних зсувів та одночасне розмаїття обмінних процесів залежно від типу ДМН	Диференційоване застосування як специфічної терапії, так і неспецифічних методів впливу
Персистенція метаболічних порушень	Тривала пролонгована терапія та профілактика
Збереження метаболічних зсувів протягом тривалого часу	Доцільність широкого залучення та перевага немедикаментозної терапії

Підсумовуючі дані проведеного огляду літературних джерел, слід зазначити, що одноставно наразі підкреслюється висока розповсюдженість обмінних нефропатій у дітей. Актуальність проблеми також зумовлюють

негативні віддалені наслідки, як-то трансформація у тубулоінтерстиціальний нефрит, приєднання інфекційних ускладнень, розвиток сечокам'яної хвороби

Поряд із цим виникають дискусійні остаточно не вирішені питання щодо патофізіологічних механізмів формування та перебігу обмінних порушень при різних фазах дисметаболізму. Дотепер відсутнє чітке уявлення щодо ролі та прогностичної значущості порушень у системах пероксидації та мембранного транспорту, не повною мірою вивчено патогенетичний зв'язок коморбідних станів та їх впливу на перебіг захворювання. Потребують подальшого дослідження особливості елементного гомеостазу, енергетичного обміну, мікроекології, мембрано-патологічних процесів, уродинамічних характеристик при обмінних нефропатіях у дітей.

Недостатня чутливість та низька інформативність стандартних лабораторних тестів ускладнюють моніторинг гомеостатичних процесів у різні фази захворювання.

Недосконалість системи диспансерного нагляду у певній мірі пов'язана із відсутністю єдиного бачення проблеми серед лікарів «дитячої ланки» – педіатрів, дитячих нефрологів, урологів та спеціалістів «дорослого профілю». Бракує системи етапної діагностики та спостереження, що призводить до пізнього виявлення обмінних порушень вже на фазі сечокам'яної хвороби. Недостатньо уваги приділяється доклінічному напрямку діагностики обмінних порушень та їх профілактики.

Важливою лишається проблема терапевтичних підходів при ДМН у дітей. Певні патогенетичні особливості ДМН вочевидь потребують використання комплексної етіопатогенетичної метаболічної корекції з урахуванням індивідуальних особливостей дитячого організму.

Все вищенаведене обумовлює доцільність подальшого вивчення проблеми ДМН у дітей, розробки науково-обґрунтованих заходів, що дозволяють впливати на пато- та саногенез, та оптимізувати схеми терапії та профілактики при обмінних нефропатіях.

РОЗДІЛ 2

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному розділі наведена загальна характеристика групи обстежених дітей з дисметаболічними нефропатіями, особливості перебігу яких склали об'єкт дослідження, обґрунтовано застосування методів дослідження (клінічні, функціональні, біофізичні, біохімічні, мікробіологічні, кристалографічні, функціональні, статистичні) та поданий їх опис.

2.1. Загальна характеристика обстежених дітей

Для вирішення поставлених завдань дослідження робота складалась з двох основних етапів: ретроспективного та проспективного. Дослідження проводилось на базах лікувальних установ міст Одеси та Києва. Загальна кількість пацієнтів з обмінними нефропатіями, яких було включено у дослідження, складала 1070 осіб (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Клінічні бази та обсяг ретроспективних та проспективних досліджень

№	Клінічні бази	Кількість обстежених	
		ретроспектива	проспектива
1	Відділ дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ	100	-
2	Урологічне відділення КУ «Міська клінічна лікарня №10», м. Одеса	200	-
3	Дитяча міська лікарня №2, м. Одеса	200	400
5	Дитяча дорожня клінічна лікарня, м. Одеса	100	70

На ретроспективному етапі для ідентифікації факторів ризику обмінних нефропатій та побудови моделі прогнозу їх перебігу було проведено формування баз даних з аналізом складових елементів.

Структурними компонентами ретроспективного етапу були такі:

- аналіз факторів ризику розвитку дисметаболічних нефропатій у дітей на підставі вивчення клініко-анамнестичних та лабораторних параметрів.
- аналіз факторів ризику розвитку сечокам'яної хвороби у дітей та дорослих молодше 30 років на підставі вивчення клініко-анамнестичних та лабораторних параметрів.

Усі параметри, що вивчалися, були внесені до єдиної бази даних. Під час статистичної обробки зберігалась конфіденційною інформація щодо персональних даних пацієнтів.

Проспективний етап дослідження передбачав проведення динамічного лонгітудинального спостереження задля визначення особливостей перебігу захворювання на підставі клініко-лабораторних показників та аналізу ефективності лікувально-профілактичних заходів.

За дизайном дослідження відбір пацієнтів на проспективному етапі здійснювали на підставі відповідності критеріям включення/виключення.

Критерії включення:

- діагностована на підставі клініко-лабораторних ознак дисметаболічна нефропатія;
- вік дитини від 3 до 18 років;

Критерії виключення:

- вік дитини до 3 років;
- наявність органічної обструкції сечових шляхів (за результатами УЗД та/або рентгенурологічного обстеження);
- гостра супутня патологія;
- вагітність у дівчаток.

У ході дослідження з урахуванням мети та завдань роботи для отримання референтних показників також було передбачено обстеження практично здорових дітей. Всього було обстежено 200 практично-здорових дітей віком від 3 до 18 років. При роботі з даним континентом дітей були виключені будь-які інвазивні діагностичні методики.

Мета та обсяг обстежень контрольної групи практично-здорових дітей наведені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Мета та обсяг обстежень групи умовно-здорових дітей

Обґрунтування проведення обстеження	Обстеження	Кількість
Отримання референтних показників ЛКС	аналіз сечі	50
Ідентифікація <i>Oxalobacter formigenes</i>	аналіз калу	20
Вивчення інформативності прогностичного алгоритму	анкетування аналіз сечі	100

Загальна характеристика обстежених дітей.

Всього у проспективному етапі дослідженні взяли участь 470 дітей з дисметаболічними нефропатіями. На етапі планування роботи визначали оптимальну чисельність обстежуваної групи пацієнтів.

Розрахунок мінімальної кількості пацієнтів, яких необхідно було включити у дослідження для отримання вірогідних даних, проводили за формулою:

$$ss = Z^2 \times p \times (1-p) / C^2, \text{ де} \quad (1)$$

ss – розмір вибірки,

Z – Z -фактор (1,96 для 95% ДІ)

p – очікувана частота результату в десятинній формі,

Коректування для малої генеральної сукупності розраховували за формулою:

$$CSS = SS / 1 + (ss - 1) / pop, \text{ де} \quad (2)$$

ss – розмір вибірки,

css – коректована вибірка,

pop – генеральна сукупність.

Проведений розрахунок показав, що з довірчою вірогідністю 95% мінімальний розмір вибірки має налічувати 241 пацієнта, для того щоб зробити адекватні висновки та інтерполювати їх на генеральну сукупність.

2.2. Методи та методики обстеження пацієнтів

Клінічний етап передбачав оцінку факторів ризику, аналіз скарг, даних анамнезу захворювання, проведення об'єктивного обстеження за загальноприйнятою методикою.

Детальне вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу дисметаболических нефропатій проводили із застосуванням анкетно-опитувального методу:

- для визначення та оцінки факторів ризику розвитку обмінних нефропатій у дітей з дисметаболическими нефропатіями застосовано розроблений опитувальник. Спосіб збору інформації експедиційний;
- для визначення суб'єктивного стану здоров'я та з'ясування особливостей способу життя використовували розроблену анкету. Спосіб збору інформації самореєстраційний, кореспондентський.

З урахуванням генетичної детермінованості при дисметаболических нефропатіях у всіх пацієнтів проводився *розрахунок індексу обтяженості* щодо обмінних захворювань та патології нирок. Індекс обтяженості спадковості визначався за формулою:

$$J = A/B, \text{ де} \quad (3)$$

J – індекс спадкової обтяженості,

A – загальна кількість встановлених у родині захворювань обмінного генезу (цукровий діабет, ожиріння, подагра, гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, жовчнокам'яна хвороба та ін.) та патології сечовивідної системи (гломерулопатії, тубулопатії, тубулоінтерстиційні процеси, прояви дизембріогенезу, інфекції сечової системи, уролітіаз, хронічна хвороба нирок),

B – загальна кількість родичів, які мають об'єктивні дані про стан свого здоров'я.

Для оцінки фізичного розвитку дітей застосовували *розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) Кетле-2* за формулою:

$$ІМТ = M / P^2, \text{ де} \quad (4)$$

M – маса тіла (кг),

P – довжина тіла (м).

Результати розрахунків оцінювали за відповідними номограмами.

При визначенні фенотипових особливостей обстежених також реєстрували *ознаки морфо-функціональних порушень сполучної тканини*. Недиференційовану дисплазію сполучної тканини діагностували на підставі локомоторних (патологія хребта, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів, плоскостопість, м'язова гіпотонія) та вісцеральних і шкірних проявів (збільшена розтяжність шкіри її пігментація та депігментація, виразний судинний рисунок, пролапс клапанів серця, дисвегетатизм, дискінезії жовчовивідних шляхів, дистопія нирок, патологія зору, викривлення носової перетинки [Абакумова, 2006]).

Задля верифікації типу обмінних порушень всім обстеженим хворим проводили *визначення метаболічного профілю* на підставі комплексу досліджень:

- біохімічний аналіз сироватки крові (загальний білок, сечовина, холестерин, в-ліпопротеїди із оцінкою за відповідними номограмами, глюкоза, креатинін, розрахунок ШКФ; мікроелементний склад – Ca, K, Na, P, Mg;

- загальний аналіз сечі (об'єм, питома вага, рН, протеїн, глюкоза, кількість лейкоцитів, еритроцитів, наявність кристалів);

Біохімічний аналіз сечі (у разових порціях антикристалуюча здатність сечі до оксалатів, фосфатів, розрахунок індексу Ca/Cr; Mg/Cr; Ca/Mg; тест на перекиси сечі, тест на кальцифілаксію);

- біохімічний аналіз сечі, зібраної за 24 години (мікроелементний склад – Ca, P, Mg, оксалати);

Функціональні тести (за Зимницьким, розрахунок коефіцієнту насичення сечі (КНС):

$$\text{КНС} = \rho_{\text{max}} \times (\rho_{\text{max}} - \rho_{\text{min}}) / V, \text{ де} \quad (5)$$

ρ_{\max} – максимальне значення питомої щільності за 24 години

ρ_{\min} – мінімальне значення питомої щільності за 24 години

V – добовий діурез (мл).

Для детального вивчення характеру кристалурії у дітей та моніторингу метаболічних процесів у роботі використано *кристаломорфометричний аналіз*. Метод було застосовано у дітей з оксалатно-кальцієвою кристалурією.

З урахуванням поліморфності оксалатних кристалів за формою та розмірами для стандартизації оцінки сольового осаду сечі було застосовано кристаломорфометричний аналіз.

В основу методу покладено розрахунок об'ємів кристалів оксалатів за методикою, запропонованою Ф. Жуве, 1997р [287].

Методика передбачає роздільне вивчення моногідратних (МГО) та дигідратних кристалів (ДГО) оксалатів сечі.

Вимірювались геометричні параметри (розмір L - для МГО та розміри a, b, d - для ДГО) кристалів (рис.2.1 та 2.2).

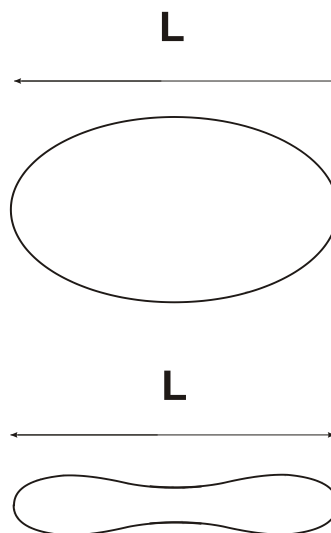


Рис 2.1. Геометричні параметри моногідратної фази кристалів оксалатів

Загальний об'єм кристалів МГО та ДГО оксалатів розраховувався на основі середнього об'єму кристалів (з урахуванням їх морфології та розміру), що містяться у 1мм^3 сечі. Для аналізу проводили вимірювання 20 кристалів.

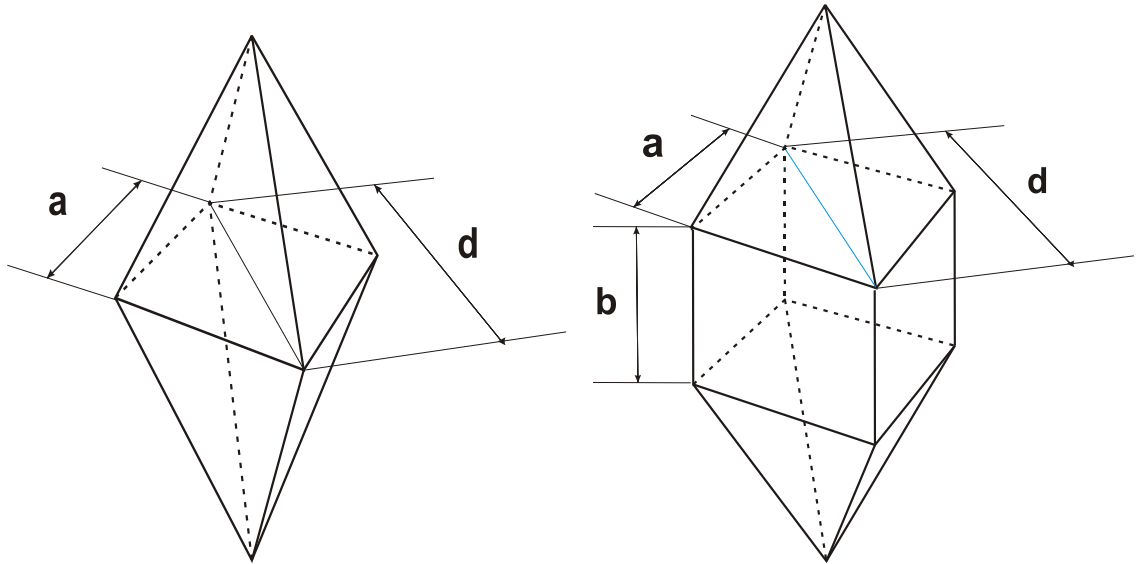


Рис. 2.2. Геометричні параметри дигідратної фази кристалів оксалатів

Відповідно до геометричної структури кристалу використані специфічні формули розрахунку його об'єму.

- Для кристалів МГО використовували формулу :

$$V(\text{МГО}) = 0,19 \times L^3, \text{ де} \quad (6)$$

L – довжина кристалу.

- З урахуванням поліморфності кристалів дигідратів оксалатів використовували розрахунок об'єму за кількома формулами залежно від геометрії кристалу.

Якщо форма кристалу наближалася до октаедру ($b=0$), використовували формулу:

$$V1(\text{ДГО}) = 0,082 \times d^3, \text{ де} \quad (7)$$

d - довжина діагоналі основи піраміди.

Якщо форма кристалу відповідала додекаедру, використовували наступні рівняння:

При відстані між двома пірамідами (b) близько $\frac{1}{4}$ від висоти основи піраміди ($b < a/4$)

$$V_2 = 0,17 \times d^3, \text{ де} \quad (8)$$

d - довжина діагоналі основи піраміди.

Тобто об'єм кристалу в такому випадку дорівнює:

$$V = 0,088 \times d^3 + V_1 \quad (9)$$

При відстані між двома пірамідами (b) більш, ніж $\frac{1}{4}$ від висоти основи піраміди ($b > a/4$)

$$V_3 = 0,5 \times d^3 \text{ де} \quad (10)$$

d - довжина діагоналі основи піраміди.

Отже загальний об'єм ДГО розраховується за формулою:

$$V = V_1 + V_2 + V_3.$$

Сумарний об'єм кристалів обчислювалася при додаванні загальних показників об'єму МГО та ДГО.

У ході роботи з урахуванням значущості мембрано-патологічних процесів при дисметаболических нефропатіях у роботі проводилось вивчення параметрів ПОЛ/АОЗ на підставі визначення концентрації первинних продуктів пероксидації – дієнових кон'югатів та вторинного продукту – малонового діальдегіду, а також концентрації антиоксидантного ферменту каталази.

Методика спектрофотометричного визначення вмісту дієнових кон'югатів. Принцип методу оснований на визначенні вмісту первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів за поглинанням ліпідним екстрактом монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій зоні спектру (233 нм).

Реактиви: 1. Суміш «гептан - ізопропанол» (1:1 по об'єму).

2. Раствор HCl, рН 2,0 (0,1н HCl с рН 1,1 розводять водою 1:4).

Хід визначення. До 0,2 мл сечі додають 4 мл суміші «гептан - ізопропанол» (1:1) та струшують 10 хвилин на лабораторному струшувачі. Далі в пробірку додають 1 мл розчину HCl (рН 2) та 2 мл гептану, інтенсивно струшують та після відстоювання та розшарування суміші на фази (на що уходить 20 – 25 хвилин) відбирають верхній, гептановий шар, який використовують для визначення в ньому ацилгідроперекисів за ступенем світлопоглинання при довжині хвилі 233 нм.

В якості контрольної проби використовують зразок, який містить замість біологічної рідини 0,2 мл води та підлягає всім вищеперерахованим видам обробки.

Розрахунок вмісту первинних продуктів перекісного окислення ліпідів обчислюється у відносних одиницях за формулою:

$$A_{233} \text{ на 1 мл сечі} = A_{233} \cdot V_e : V_c = (A_{233} \cdot 4) : 0,2 = A_{233} \cdot 206, \quad (11)$$

де A_{233} – значення оптичної щільності дослідної проби при 233 нм;

$V_e = 4$ мл кінцевий об'єм гептанового екстракту (в мл),

$V_c = 0,2$ мл – об'єм біологічної рідини.

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46.

Методика спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду. Принцип методу оснований на утворенні забарвленого комплексу при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою.

Реактиви. 1. Розчин трихлороцтової кислоти (ТХО), 170 г/л.

2. Розчин 2 – тіобарбітурової кислоти (ТБК), 8 г/л.

3. Розчин хлориду натрію, ізотонічний, 0,15 ммоль/л (9 г/л).

Хід визначення. Для дослідження відбирають 0,1 мл біологічної рідини, додають 2,0 мл дистильованої води. До отриманої суміші додають 1,0 мл розчину ТХО та 1,0 мл розчину ТБК. Пробу підігрівають на водяній бані протягом 10 хвилин, потім центрифугують 10 хвилин при 3000 обертів/хвилину (на центрифугі ОПН – 3).

Інтенсивність забарвлення вимірюють при довжині хвилі 540 нм у кюветі з товщиною шару 1 см.

Для проведення розрахунків використовувалась формула:

$$C(\text{мкмоль/л}) = \frac{A_{on} \cdot 10^6 \cdot 4(\text{мл})}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,1(\text{мл})}, \quad (12)$$

Де 4мл – об'єм водної фази,

0,1 мл – об'єм біологічної рідини,

10^6 – коефіцієнт переведення «моль/л» у «мкмоль/л»,

$1,56 \cdot 10^5$ – коефіцієнт молярної екстинкції.

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46.

Методика визначення активності каталази, що відбиває стан антиоксидантного захисту. Активність ферменту каталази визначали за допомогою спектрофотометричного аналізу за методом М.А. Королюк та співав. (1988).

Принцип методу заснований на здатності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. До 1 мл трис-НСІ-буферу, 0,05М, рН 7,8 та 2мл 0,03% розчину перекису водню додавали 0,1мл сироватки крові. До контрольної проби замість сироватки вносили 0,1мл дистильованої води. Через 10 хвилин до отриманої суміші додавали 1мл 4% розчину молібдату амонію. Інтенсивність розвинутого забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410нм проти контрольної проби, в яку замість перекису водню вносили 2мл води. Активність каталази сироватки розраховували за формулою:

$$E = (A_k - A_d) \cdot V \cdot t \cdot K \text{ (мкат/л)}, \quad (13)$$

де E - активність каталази (у мкат/л),

A_k і A_d - екстинкція контрольної та дослідної проб,

V - об'єм проби, що вноситься (0,1 мл),

t - час інкубації (600 с),

K - коефіцієнт мілімолярної екстинкції H_2O_2 ($22,2 \cdot 10^3 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$).

Задля вивчення процесів *енергетичного гомеостазу* в роботі проведено вивчення біохімічних та цитохімічних параметрів енергообміну.

Методом біохімічного аналізу визначали показники рівня молочної та пірвіноградної кислот, а також їх співвідношення, які посередньо віддзеркалюють процеси клітинного енергообміну [262].

Вивчення ферментів біоенергетичного обміну лімфоцитів периферійної крові проводили за методикою А.І. Клембовського (1997) з визначенням активності ферментів сукцинатдегідрогенази (СДГ), гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ), глутаматдегідрогенази (ГДГ), малатдегідрогенази (МДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) в умовних одиницях, що відповідає середній кількості гранул формазану [93].

При встановленні порушень біоенергетичних процесів для визначення та прогнозування перебігу мітохондріальної дисфункції проводили розрахунок співвідношень активності гліцерофосфатдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази, оцінювали сигмальні відхилення активності кожного з аналізованих ферментів. Виходячи з отриманих даних, визначали сумарний морфометричний показник – мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт (МЦК) за формулою:

(14)

$$\text{МЦК} = \text{ССДГ} \times 0,5 + \text{ГФДГ} \times 1,3 + \text{МДГ} \times 0,5 + \text{ЛДГ} \times 0,1 + \text{ЯП} + \text{К1} \times 0,8,$$

де

СДГ, ГФДГ, ГДГ, МДГ, ЛДГ - величини сигмальних відхилень активності кожного з ферментів,

К1 коефіцієнт, що дорівнює величині сигмальних відхилень співвідношень активності ГФДГ та СДГ,

ЯП якісні параметри у балах.

Для з'ясування ролі процесів інтестинального біоценозу у виникненні дисметаболическої оксалатно-кальцієвої нефропатії поряд із бактеріологічним дослідженням, проводили ідентифікацію оксалат-перетворюючої бактерії *Oxalobacter formigenes* в калі методом ПЛР.

Для аналізу використовували 20-30мг калу, зібраного у пластикові контейнери.

Виділення ДНК проводили не пізніше 1-2 годин з моменту забору біологічного матеріалу за допомогою набору «NucleoSpin®Tissue» для виділення геномної ДНК з біологічних тканин «Genomic DNA from Tissue» (Німеччина). Процедуру виконували згідно протоколу «Support protocol for genomic DNA from stool». Отриману високо-очищену геномну ДНК елюювали у 25,0 мкл розчину TE (1мМ Na₃ЕДТА; 10 мМ трис-НСl; рН 8,0). Для ампліфікації геномної ДНК використовували пару олігонуклеотидних праймерів, специфічних для ділянок гену Oxf бактерії *Oxalobacter formigenes*: Oxf-6: ААТGТАGAGTTGACTGA; Oxf-7: TTGATGCTGTTGATACG.

Для контролю виділення тотальної фракції геномної бактеріальної ДНК, проводили ампліфікацію ДНК з парою олігонуклеотидних праймерів, які специфічні для ділянок більшості анаеробних бактерій: Vas-1: ААСТGGAGGAAGGTGGGGAT; Vas-2: AGGAGGTGATCCCAACCGCA. Використані праймери синтезовано науково-Виробничою фірмою «ЛиТех» (Росія).

Ампліфікацію геномної ДНК здійснювали на термоциклері «GeneAmp® PCR 2720» (США). До складу реакційної суміші входили універсальний реакційний буфер («Applied Biosystems», США), що містив суміш дезоксинуклеотидтрифосфатів (dNTPs) та ДНК-полімеразу Taq-Gold (50Д/мкл). Об'єм реакційної суміші складав 25,0 мкл. Для ПЛР використовували 1,0-5,0нг виділеної ДНК.

Ампліфікацію ДНК проводили за наступних умов: перша денатурація проводилася при температурі 94°C протягом 5 хв, наступні 10 циклів проводили за схемою: денатурація при 94 °C – 1хв, відпал при 59°C –1хв, елонгація при 72°C–1хв; під час 30 основних циклів денатурацію проводили при 94°C–1хв, відпал при 55°C–1хв, елонгацію при 72°C – 1 хв; остання елонгація при 70°C –5 хв.

Продукти ампліфікації виділеної ДНК розділяли методом горизонтального «підводного» електрофорезу в електрофоретичній камері та візуалізували в УФ - спектрі. Молекулярний розмір ДНК *Oxalobacter formigenes* становив 416 bp.

Для інтеграційної оцінки процесів гомеостазу при дисметаболических нефропатіях використано метод лазерної кореляційної спектроскопії. В процесі аналізу біологічного матеріалу вивчали топічні ЛК - параметри сечі.

Для вивчення параметрів ЛКС використовували ранкову порцію сечі. Для аналізу у центрифужну пробірку відливали 10мл та центрифугували при 2000 об./хв. протягом 30 хвилин. Після центрифугування 1мл надосадної рідини відбирали в стерильні пластикові мікропробірки типу «Eppendorf» об'ємом 1,5мл, швидко заморожували при $t=-20^{\circ}\text{C}$ та зберігали до моменту дослідження. В замороженому вигляді матеріал можна зберігати 3 місяці. Попередні спроби, які ми виконували під час оволодіння методикою, довели, що результати дослідження матеріалу після зберігання на протязі 90 діб не відрізняються від результатів, які отримані через 1 – 2 діб. Транспортування з місця зберігання в лабораторію виконували в холодильній сумці, в якій знаходились заповнені в поліетиленові пакети пробірки типу «Eppendorf» та пересипаний сіллю лід. Безпосередньо перед дослідженням зразки розморожували в термостаті при $t=37^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин та повторно центрифугували протягом 15хв при 3000 об/хв. Потім зразки в об'ємі 250 мкл розміщували в кюветі ЛКС спектрометра та проводили вимірювання в частотному діапазоні 8192 Гц в кількості 1000 накопичень.

Регуляцію спектру проводили з використанням нелінійної шкали, після чого встановлювали відповідність спектру до тієї чи іншої дискретної семіотичної групи за допомогою програми класифікатора «Mhc».

Результати вимірювання субфракційного складу сечі реєстрували з використанням лазерного кореляційного спектрометра «ЛКС – 03 – ІНТОКС», розробленого в лабораторії молекулярної та радіаційної біофізики Санкт – Петербурзького інституту ядерної фізики РАН, виробник – НПО «Прогресс» АН України (м. Одеса). Прибор «ЛКС – 03 – ІНТОКС» призначений для визначення гідродинамічних розмірів мікрочастинок в біологічних рідинах [14].

Для вивчення стану уродинаміки нижніх сечових шляхів використовували метод урофлоуметрії.

Обстеження здійснювали за допомогою уродинамічної системи ACS 180 PLUS (USA) та власно розробленого приладу. Урофлоуметрію проводили у звичному для хворого положенні для випорожнення сечового міхура (сидячі або стоячи). Характеристики процесу сечовипускання вивчали на підставі графічної реєстрації урофлоуметрії та розрахунку наступних показників: Waiting Time - час затримки сечовипускання, Maximum Flow - максимальна швидкість сечовипускання, Average Flow - середня швидкість сечовипускання, Time to maximum flow - час досягнення максимальної швидкості, Flow Time – час сечовипускання, Voided Volume – об'єм виділеної сечі, Residual Volume – об'єм залишкової сечі.

Для вивчення метаболічної функції легень з виведення продуктів обміну щавлевої кислоти вивчали параметри конденсату видихуваного повітря [307, 326]. Конденсат збирали за методом Г.І. Сидоренка за допомогою спеціального модифікованого нами пристрою, в основі якого лежить здатність вологи видихуваного повітря конденсуватися при низькій температурі. Аналіз КВП передбачав визначення вмісту кальцію, магнію, оксалатів та показників системи ПОЛ/АОЗ (МДА та каталази).

2.3 Статистичні методи аналізу результатів дослідження

Статистична обробка матеріалів проведена з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Для виконання описової

статистики розраховувались середні арифметичні значення (M), стандартні похибки середнього значення (m), 95% довірчі границі для середніх (ДІ). При порівняльному аналізі отриманих даних використовували критерій Ст'юдента (для параметричних методів), критерій Манна – Уїтні (для непараметричних методів).

Для обробки даних був використаний ліцензований математичний пакет статистичного аналізу «STATISTICA» 6.0 та програмний продукт «EXCEL».

Вивчення впливу факторів ризику розвитку та прогресування обмінних нефропатій проведено методом факторного аналізу, що дозволяє враховувати численні ознаки, виділяти серед них найвагоміші та встановлювати взаємозв'язок між ними. Основою методу є визначення головних компонент, що здійснюється за допомогою процедури варімаксного обертання, розрахунку кореляційних матриць і відокремлення та ідентифікації головних компонент. Значущість ознак визначалась за величиною факторного навантаження.

Для визначення кількості факторів використовували формулу Терстоуна для зв'язку кількості ознак з кількістю існуючих факторів.

Аналіз факторів ризику проводився з використанням таких показників: відношення шансів (OR), атрибутивного ризику (AR), та популяційного атрибутивного ризику (PAR).

Достовірність отриманих показників встановлювали визначенням довірчого інтервалу (ДІ), для якого розраховували стандартну похибку середнього (СПС).

Визначення 95% ДІ відношення шансів відповідало значенню $p=0,05$. Якщо 95% ДІ не включав значення 1,0, то це свідчило про достовірну асоціацію показників ризику з $p<0,05$.

Взаємозв'язок двох кількісних ознак, а також якісної і кількісної ознаки вивчали методом кореляційного аналізу за методом Спірмена (r). За

показниками кореляції оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 - як слабку, 0,25 - 0,75 – як помірну, 0,75 та більше – як сильну [21, 194].

Для розробки моделей прогнозування перебігу обмінних нефропатій використовували методи логістичної моно- та поліноміальної регресії.

Для оцінки діагностичної значущості застосованих методів дослідження при вивченні параметрів ЛКС використовували розрахунок показників:

- діагностична чутливість ($Se = a/a+c$),
- діагностична специфічність ($SP = d/b+d$),
- прогностична цінність позитивного результату ($PV+ = a/a+b$)
- прогностична цінність негативного результату ($PV- = d/c+d$)
- відношення правдоподібності при позитивному результаті LR^+
- відношення правдоподібності при негативному результаті $LR-$

Ефективність профілактики і лікування за розробленою схемою оцінювали за показниками відносного ризику (RR), зниження відносного ризику (RRR) і числа хворих, що потребують лікування для попередження одного додаткового випадку захворювання (NNT).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

В українському законодавстві правові та етичні питання при проведенні клінічних досліджень розглядаються в статтях 7 і 8 закону України «Про лікарські засоби»; у «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь дітей у даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі

письмової інформованої згоди батьків, використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби.

Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнтів. Біохімічні методи дослідження виконувалися в сертифікованій біохімічній лабораторії Одеської міської дитячої клінічної лікарні № 2, Одеської дорожньої дитячої клінічної лікарні.

Набір матеріалу, клінічні й функціональні дослідження проводилися на базах: КУ «Міська дитяча лікарня №2», м. Одеси, Дорожня дитяча клінічна лікарня Одеської залізниці, КУ «Міська клінічна лікарня №10» м. Одеси, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (відділення дитячої нефрології), м. Київ.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОЗНАК ТА ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ОБМІННИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ

Для виявлення предикторів ризику розвитку обмінних нефропатій проведений факторний аналіз клініко-анамнестичних ознак у дітей з дисметаболічними нефропатіями.

Визначення факторів ризику та прогнозу перебігу при обмінних нефропатіях має суттєве значення для організації та проведення адекватних лікувально-профілактичних заходів.

3.1. Аналіз факторів ризику розвитку та прогнозу перебігу обмінних нефропатій (ретроспективне дослідження).

Ретроспективне дослідження базувалось на результатах аналізу даних, викопійованих з 400 історій хвороб дітей із діагностованою дисметаболічною нефропатією. Середній вік пацієнтів становив $(11,0 \pm 0,4)$ роки. Значно частіш дисметаболічна нефропатія зустрічалась у дітей шкільного віку, ніж у віці до 7 років ($(83,0 \pm 1,80)\%$ и $(17,0 \pm 1,8)\%$, $p < 0,001$). За гендерним складом суттєвих розбіжностей не встановлено: кількість хлопчиків $(54 \pm 2,5)\%$, дівчаток – $(46,0 \pm 2,5)\%$, $p > 0,05$.

У структурі дисметаболічних нефропатій були діагностовані лише вторинні форми. Тривалість захворювання у середньому складала $(3,3 \pm 0,4)$ роки. При аналізі анамнезу хвороби було з'ясовано, що діагноз дисметаболічна нефропатія первино встановлено у 82% пацієнтів. В інших 18% випадків спочатку було діагностовано гломерулонефрит з ізольованим сечовим синдромом, хвороба Берже, персистуюча гематурія, токсіко-алергічна нефропатія, пієлонефрит. Імовірно складність діагностики

пояснювалась неспецифічністю симптомів при ДМН, відсутністю чіткого діагностичного алгоритму, а також можливістю синтропної патології.

Характерно, що в спектрі дисметаболических нефропатій суттєво переважали нефропатії, зумовлені порушенням обміну щавлевої кислоти, - 72,0 (95%ДІ 63,1-79,9)%. Рівень нефропатій, пов'язаних з обміном пуринів становив 22 (95%ДІ 13,7-30,3)%, з них уратурія встановлена у 60 (68,1±4,9)%, урікемія – у 28 (31,8±4,9)%. Ще 6 (95% ДІ 1,3-10,7)% ДМН мали змішаний характер у вигляді сполучення оксалурії та уратурії.

Звертала на себе увагу поширеність супутніх станів при ДМН, які були задокументовані більш, ніж у половини обстежених: патологія шлунково-кишкового тракту та біліарної системи (хронічний гастродуоденіт, вроджена аномалія кишечника, дискінезія жовчовивідних шляхів, ознаки вторинної панкреатичної недостатності) - 33%, рекурентні респіраторні інфекції та ЛОР - захворювання - 21%, супутні алергічні стани (атопічний дерматит, респіраторний алергоз, у тому числі бронхіальна астма) - у 19%, патологія ендокринної системи (затримка фізичного розвитку, диспітуаризм, дифузний зоб) - 7% пацієнтів, наявність стигм дизембріогенезу (готичне піднебіння, аномалії вушних раковин, викривлення мізинцю, пролапс мітрального клапану) - 46%.

Супутня патологія органів сечовивідної системи виявлялась у 188 47% пацієнтів. Вроджені аномалії у вигляді дистопії нирок, порушення диференціювання ниркової структури – у 37 (19,6±2,9%), нейрогенні розлади сечовипускання – 45 (23,9±3,1%), рефлюкс-нефропатія – у 4 (2,1±1,0%). Серед набутих захворювань нирок і сечовивідних шляхів домінували мікробно-запальні процеси 77 (40,9±3,5%). Тубуло-інтерстиційний нефрит зареєстровано у 15 (7,9±1,9%), гломерулонефрит - у 10 (5,3±1,6%) обстежених. У (5,3±1,6)% встановлено супутню генітальну патологію. Отже, виходячи з даного аналізу, можна сказати, що найбільш часто дисметаболическу нефропатію супроводжують порушення уродинаміки та мікробно-запальні процеси сечової системи, тобто стани, які у значній

мірі визначають розвиток у подальшому сечокам'яної хвороби. Серед обстежених пацієнтів прогресування літогенних процесів призвело до утворення конкрементів у сечовій системі у $(6,0 \pm 1,2)\%$ дітей.

Дослідження спадкового фактору показало, що у більшості пацієнтів сімейний анамнез був обтяжений як по захворюваннях сечової системи, так і по обмінній патології. Захворювання нирок у матерів встановлено у $(8,0 \pm 1,3)\%$, у батька – у $(6,0 \pm 1,2)\%$, в інших родичів першої лінії спорідненості – у $(8,0 \pm 1,3)\%$ випадків. Обтяженість по метаболічним захворюванням (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, подагра, ожиріння, метаболічний синдром) із боку матері встановлена в $(7,0 \pm 1,3)\%$ випадків, із боку батька – у $(6,0 \pm 1,2)\%$ випадків, у інших членів родини – $(25 \pm 2,2)\%$ випадків. Родинна спадковість по сечокам'яній хворобі складала $(17 \pm 1,8)\%$.

Серед анамнестичних даних також звертали увагу на перебіг вагітності та немовлячого віку. Патологія гравідарного періоду проявлялась гестозами, нефропатією вагітних, артеріальною гіпертензією, загрозою переривання, нирковою колькою, пологами до строку та реєструвалася у 26% випадків. Порушення вигодовування на 1 році життя встановлено у 39% . Наявність незбалансованого харчування визначено у $(63,0 \pm 2,41)\%$ дітей, неадекватний питний режим встановлено у $(86,1 \pm 1,73)\%$ пацієнтів.

Скарги пацієнтів стосувалися болю у попереку $(24,0 \pm 2,1)\%$ та животі $(13,0 \pm 1,6)\%$. Ознаки вегетативної дисфункції мали місце у $(10 \pm 1,5)\%$, епізоди безпричинного підйому температури – у $(9,0 \pm 1,4)\%$, дизурічні явища – у $(9,0 \pm 1,4)\%$, рецидивні ацетонемічні стани – у $(7,0 \pm 1,3)\%$, суставний синдром – $(3,5 \pm 0,8)\%$. За результатами лабораторних аналізів, з якими хворі зверталися до клініки, реєструвалися прояви сечового синдрому у вигляді гематурії $(41,0 \pm 2,4)\%$, мікропротеїнурії $(32,0 \pm 2,3)\%$, лейкоцитурії $(25,0 \pm 2,2)\%$.

При вивченні динаміки салурії було встановлено, що періодичні епізоди оксалурії спостерігались у $(35,0 \pm 2,3\%)$ обстежених, фосфатурія – у $(5,0 \pm 1,0\%)$, кальційурія у $(9,0 \pm 1,4\%)$. Мінливий характер салурії

зустрічався у 13% дітей. При підвищенні добової екскреції оксалатів наявність кристалів оксалатів у сечі встановлено у 57%. У випадках уратної нефропатії у сечовому осаді визначалися: кристали оксалатів – 21%, кристали уратів – 11%, кристали фосфатів – 2%. Можливо поясненням цього є системна мембранопатія, результатом якої з-за нестабільності клітинних мембран відбувається підвищене утворення різних видів кристалів. Слід зазначити, що ретроспективне динамічне спостереження за видом салурії виявило присутність постійного характеру кристалурії у (48,0±2,5%) обстежених (з них екскреція оксалатів – у 32% , уратів – у 5% та трипельфосфатів – у 3% дітей).

Оцінка фільтраційних властивостей нирок з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) по Schwartz демонструвала її середній рівень (112,5±4,0) мл/ч, (95% ДІ 104,5;120,5). Втім проведене у 34% пацієнтів дослідження фільтраційної функції за результатами реносцинтиграфії вказувало на зниження ШКФ у 50% випадків.

Показники фільтраційної функції нирок у дітей різного віку наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Порівняльна оцінка фільтраційної здатності нирок
з урахуванням віку та статі дітей з ДМН

Гендерно-вікові характеристики обстежених		Відносна кількість пацієнтів	Креатинін крові, ммоль/л	ШКФ (за Schwartz), мл/год	% пацієнтів із зниженими показниками ШКФ за даними реносцинтиграфії
3-7 років	хлопчики	41,9±4,2	0,04±0,003	90,5±4,8	50,0±4,3
	дівчатка	56,6±4,2			
8-12 років	хлопчики	38,3±4,1	0,07±0,002	102,8±4,4	28,6±3,8
	дівчатка	61,7±4,1			
13-17 років	хлопчики	70,5±3,9	0,08±0,002	134,5±6,2	66,7±4,1
	дівчатка	29,5±3,9			

Як демонструє таблиця, при нормативних показниках ШКФ у групі дітей у віці від 13 до 17 років при реносцинтиграфії зниження

фільтраційних процесів реєструвалося у 2/3 пацієнтів. Отримані дані вказували на необхідність особливої настороженості відносно функції нирок у цій групі пацієнтів з ДМН.

Відповідно до завдань роботи на підставі клініко-анамнестичних даних проведено факторний аналіз задля виявлення значущості окремих ознак в розвитку нефропатій. Потенційні предиктори ДМН були обрані за даними кореляційного аналізу та склалися з 17 основних ознак, які у результаті процедури факторизації матриці отримали факторні навантаження першого, другого та третього роду (таблиця 3.2).

Табл. 3.2

Факторні навантаження потенційних предикторів при ДМН

Вагомі фактори	ФН1	ФН2	ФН3
Патологія вагітності у матері	0,50	0,06	0,10
Раннє штучне вигодовування	0,59	0,02	0,05
Обтяжена спадковість по обмінним захворюванням	0,20	-0,67	0,08
Обтяжена спадковість по захворюваннях сечової системи	0,04	-0,63	0,28
Неповноцінне харчування	0,02	0,19	0,55
Недотримання питного режиму (якість/кількість)	0,64	0,31	0,42
Вегетативні розлади	0,07	0,14	0,52
Ознаки системної дисплазії сполучної тканини	0,02	0,34	0,77
Нейрогенні дисфункції сечового міхура	0,69	0,28	0,20
Персистуюча кристалурія	0,11	-0,69	0,39
Супутня патологія ШКТ	0,13	0,13	0,52
Порушення кишкового біоценозу	0,09	0,07	0,77
Часті повторні респіраторні захворювання	0,21	0,13	0,52
Супутня алергопатологія	-0,24	0,03	0,67
Рецидивні інфекції сечової системи	0,54	0,25	0,23
Показники ШКФ	0,50	0,24	0,07
Зниження добового діурезу	0,61	-0,04	0,06

Примітка: до таблиці внесені лише значущі ознаки.

Як видно з наведеної таблиці до факторів першого роду були віднесені показники ШКФ (ФН 0,5), патологія вагітності у матері (ФН 0,5), рецидиві інфекції сечової системи (ФН 0,54), штучне вигодовування (ФН 0,59), зниження добового діурезу (ФН 0,61) внаслідок зменшення питного режиму (ФН 0,64) та нейрогенні розлади сечовипускання (ФН 0,69). Факторами другого роду з високим навантаженням стали обтяжена спадковість (ФН 0,67) та персистуючий сечовий синдром у вигляді кристалурії (ФН 0,69). Фактори третього роду переважно стосувалися супутньої патології травної (ФН 0,52) та респіраторної систем (ФН 0,52), алергічних станів (ФН 0,67), вегетативної дисфункції (ФН 0,52). Неповноцінне харчування також увійшло до факторів третього роду (ФН 0,55).

З огляду на високу частоту порушень із боку щавлевої кислоти у спектрі ДМН було проведено аналіз факторних навантажень несприятливих ознак при оксалурії (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Факторні навантаження основних несприятливих ознак при
оксалатній нефропатії у дітей

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Штучне вигодовування	-0,7	-0,09
Повторні респіраторні захворювання	0,56	0,2
Паразитарні інвазії	0,56	0,06
Вегетативні розлади	0,5	0,13
Сечокам'яна хвороба у матері	0,07	0,59
Функціональні розлади біліарного тракту	0,007	0,6
Ознаки atopічної конституції	0,18	0,54
Інфекції сечової системи	0,05	0,51
Ознаки диспластичності	0,33	0,66

Примітки:

1. До таблиці внесені лише значущі ознаки.
2. Знак ФН не має внутрішнього вмісту і не несе інформації про залежність між змінними та фактором. Але, якщо в одному факторі зустрічаються навантаження з протилежними знаками, це свідчить про те, що між змінними, які мають протилежні знаки, існує зворотній пропорційний зв'язок.

Як видно з приведеної таблиці, при оксалатній нефропатії було виділено фактори першого та другого роду. До факторів першого роду увійшли такі клініко-анамнестичні ознаки: штучне вигодовування (ФН - 07), хронічна патологія ЛОР - органів (ФН 0,56), паразитарні (ФН 0,56), вегетативні розлади (ФН 0,5).

Отже, харчова складова в каскаді навантажень першого роду є тригерною. Під негативним впливом штучного вигодовування, через ланку перехідних складових, закладаються передумови для подальшого формування патологічних станів, як-то вегетативні дисфункції, гельмінтози, респіраторні захворювання.

Фактори другого роду знаходились у підпорядкуванні диспластикозалежності (ФН 0,66). Важливими виявилися ознаки atopії (ФН 0,54), дисфункція біліарного тракту (ФН 0,60), мікробне запалення сечової системи (ФН 0,51), а також спадкова компонента – сечокам'яна хвороба у матері (ФН 0,59).

Таким чином факторні навантаження при оксалатній нефропатії зберігали загальні тенденції при дисметаболических нефропатіях, що свідчило про наявність спільних патофізіологічних механізмів обмінних порушень.

Для визначення парціального вкладу окремих предикторів у загальну прогностичну модель використовували методи логістичної регресії. Відносний внесок окремих предикторів виражався величиною коефіцієнту Вальда, а також значенням стандартизованих бета-коефіцієнтів. За отриманими даними було оброблено сім прогностичних моделей. Перші чотири з них наведено у таблиці 3.4. Модель №1 демонструвала анамнестичну значущість респіраторної патології у сполученні з ознаками алергії та отриманням повторних курсів антибіотикотерапії. Наступна модель (№2) приєднувала патологію травної системи та ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, значущість яких була найінформативнішою у даному випадку.

Інформативність предикторів у моделях прогнозу ДМН (1)

№ моделі	Ознаки	B	S E	Wald	Sig	Exp(B)
1	вік	0,004	0,045	0,008	0,927	1,004
	стать	-0,643	0,371	2,997	0,083	0,526
	респіраторна патологія	-0,628	0,627	1,004	0,316	0,534
	повторні курси АБ-терапії	2,513	0,882	8,109	0,004	12,336
	ознаки атопії	1,364	0,530	6,617	0,010	3,914
	const	1,359	0,570	5,688	0,017	3,892
2	стать	-0,529	0,383	1,908	0,167	0,589
	повторні курси АБ-терапії	2,098	0,761	7,598	0,006	8,152
	ознаки атопії	0,814	0,534	2,322	0,128	2,256
	патологія ШКТ	1,327	0,526	6,370	0,012	3,770
	ознаки ДСТ	1,374	0,488	7,934	0,005	3,949
	const	0,714	0,303	5,556	0,018	2,041
3	стать	-0,375	0,414	0,822	0,365	0,687
	повторні курси АБ-терапії	2,224	0,778	8,181	0,004	9,249
	ознаки атопії	0,666	0,560	1,415	0,234	1,946
	патологія ШКТ	1,324	0,540	6,020	0,014	3,759
	ознаки ДСТ	0,832	0,531	2,456	0,117	2,298
	патологія СВС	1,756	0,780	5,070	0,024	5,790
	патологія СВС в родині	2,526	1,048	5,805	0,016	12,503
	const	0,226	0,329	0,473	0,491	1,254
4	стать	-0,638	0,456	1,962	0,161	0,528
	повторні курси АБ-терапії	2,466	0,816	9,124	0,003	11,770
	ознаки атопії	0,358	0,608	0,347	0,556	1,431
	патологія ШКТ	1,429	0,573	6,211	0,013	4,174
	ознаки ДСТ	0,597	0,598	0,998	0,318	1,817
	патологія СВС	2,013	0,800	6,329	0,012	7,486
	патологія СВС у родині	2,412	1,075	5,033	0,025	11,155
	патологія обміну в родині	2,585	0,795	10,582	0,001	13,262
	патологія вагітності	0,938	0,759	1,526	0,217	2,555
	const	-0,130	0,350	0,138	0,711	0,878

У третій та четвертій моделях проаналізовано значущість патології сечовивідної системи у дитини та в її родині. Ознаки виявилися високо-значущими в обох випадках (sig 0,24 та 0,25). Додавання у модель №4 обмінної патології у родині демонструвало значущу роль даного предиктора (sig 0,001) поряд із антибіотикотерапією, супутньою патологією травної (sig 0,013) та сечовидільної (sig 0,012) систем.

Наступні моделі логістичного регресійного аналізу (5-7) подано у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Інформативність предикторів у моделях прогнозу ДМН (2)

№ моделі	Ознаки	B	S E	Wald	Sig	Exp(B)
5	стать	-0,395	0,533	0,548	0,459	0,674
	повторні курси АБ-терапії	2,003	0,913	4,810	0,028	7,409
	патологія ШКТ	1,153	0,682	2,855	0,091	3,167
	патологія СВС	2,479	0,849	8,533	0,003	11,929
	патологія СВС у родині	2,666	1,102	5,848	0,016	14,376
	патологія обміну в родині	2,287	0,852	7,209	0,007	9,841
	патологія вагітності	1,363	0,817	2,782	0,095	3,907
	нераціональне харчування	0,704	0,629	1,251	0,263	2,021
	неадекватний питний режим	2,863	0,614	21,744	0,000	17,519
	const	-1,220	0,468	6,782	0,009	0,295
	6	повторні курси АБ-терапії	1,730	0,876	3,898	0,048
патологія ШКТ		1,371	0,632	4,698	0,030	3,938
патологія СВС		2,518	0,848	8,810	0,003	12,410
патологія СВС у родині		1,924	1,137	2,866	0,090	6,850
патологія обміну в родині		2,524	0,835	9,127	0,003	12,475
патологія вагітності		1,253	0,798	2,464	0,116	3,502
неадекватний питний режим		2,863	0,619	21,416	0,000	17,511
мікропротеїнурія		18,560	68,372	0,000	0,997	4753,855
const		-1,329	0,387	11,825	0,001	0,265
7	повторні курси АБ-терапії	2,047	0,903	5,137	,023	7,746
	патологія ШКТ	1,724	0,656	6,911	0,009	5,609
	патологія СВС	2,333	0,882	6,989	0,008	10,307
	патологія СВС у родині	2,551	1,128	5,117	0,024	12,819
	патологія обміну в родині	2,506	0,873	8,232	0,004	12,254
	патологія вагітності	1,230	0,842	2,132	0,144	3,421
	неадекватний питний режим	1,050	0,789	1,773	0,183	2,859
	зниження діурезу	2,914	0,849	11,788	,001	18,426
	const	-1,757	0,446	15,555	0,000	0,173

Як видно з таблиці 3.5. послідовне додавання ознак, які характеризують харчування дітей (sig 0,263) та питний режим (sig 0,000), не зменшувало істотно рівня значущості супутньої патології та спадкової детермінованості у виникненні ДМН. Зниження діурезу, яке відбувалось внаслідок зниження питного режиму, також виявилось високозначущим.

З урахуванням завдання роботи на наступному етапі дослідження проведено оцінку вагомості обраних факторів в аспекті послідовних фаз обмінних нефропатій у дітей. Для аналізу ролі та взаємозв'язків факторів у розвитку дисметаболічної нефропатії та сечокам'яної хвороби застосовували метод мультиномінальної регресії. Результати аналізу відносно предикторів сечокам'яної хвороби наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Визначення взаємозв'язків факторів, значущих для розвитку СКХ

Ознаки		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% Exp(B)	
								lover	Upper
Intercept (константа)		15,31	4,46	11,74	1	0,001			
Вік		0,412	0,17	5,56	1	0,018	1,51	1,07	2,12
Стать	♂	-2,384	1,05	5,10	1	0,024	0,094	0,012	0,729
	♀	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Респіраторна патологія	ні	3,754	1,78	4,41	1	0,04	42,60	1,28	1413,06
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Антибіотикотерапія	ні	-4,61	1,69	7,35	1	0,007	0,01	0,000	0,279
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Алергопатологія	ні	-0,181	1,234	,021	1	0,883	0,835	0,074	9,36
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія ШКТ	ні	-3,862	1,318	8,59	1	0,003	0,021	0,002	0,278
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Ознаки ДСТ	ні	1,08	1,24	0,75	1	0,38	2,94	0,256	33,83
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія СВС	ні	-4,711	1,39	11,47	1	0,001	0,009	0,001	0,137
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія СВС у родині	ні	-3,344	1,39	5,72	1	0,017	0,035	0,002	0,546
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія обміну в родині	ні	-3,441	1,18	8,37	1	0,004	0,032	0,003	0,329
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія вагітності	ні	-1,150	1,29	0,790	1	0,37	0,317	0,025	3,994
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Нераціональне харчування	ні	-2,676	1,214	4,856	1	0,028	0,069	0,006	0,744
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Неадекватний питний режим	ні	-2,774	1,441	3,705	1	0,054	0,062	0,004	1,052
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Зниження діурезу	ні	-4,25	1,45	8,51	1	0,004	0,014	0,001	0,247
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Порушення біоценозу	ні	-5,79	1,55	13,80	1	0,000	0,003	0,000	0,065
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-

Результати визначення значущості вищеназваних ознак при дисметаболичній нефропатії подано в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Визначення взаємозв'язків факторів, значущих для розвитку ДМН

Ознаки		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% Exp(B)	
								lover	Upper
Intercept (константа)		19,80	3,705	28,56	1	0,000			
Вік		-0,103	0,084	1,509	1	0,219	0,902	0,765	1,063
Стать	♂	0,024	0,678	0,001	1	0,972	1,024	0,271	3,863
	♀	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Респіраторна патологія	ні	2,556	1,284	3,962	1	0,047	12,87	1,040	159,478
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Антибіотикотерапія	ні	-4,148	1,411	8,638	1	0,003	0,016	0,001	0,251
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Алергопатологія	ні	-1,424	0,903	2,486	1	0,115	0,241	0,041	1,413
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія ШКТ	ні	-1,641	0,975	2,831	1	0,092	0,194	0,029	1,311
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Ознаки ДСТ	ні	-0,917	0,958	0,916	1	0,339	0,400	0,061	2,613
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія СВС	ні	-2,292	1,136	4,073	1	0,044	0,101	0,011	0,936
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія СВС у родині	ні	-2,631	1,210	4,728	1	0,030	0,072	0,007	0,772
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія обміну в родині	ні	-2,197	0,961	5,232	1	0,022	0,111	0,017	0,730
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Патологія вагітності	ні	-0,727	0,945	0,592	1	0,441	0,483	0,076	3,079
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Нераціональне харчування	ні	-0,509	0,865	0,346	1	0,556	0,601	0,110	3,275
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Неадекватний питний режим	ні	-1,828	1,141	2,565	1	0,109	0,161	0,017	1,506
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Зниження діурезу	ні	-2,355	1,067	4,869	1	0,027	0,095	0,012	0,769
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-
Порушення біоценозу	ні	-2,929	1,306	5,029	1	0,025	0,053	0,004	0,691
	так	0(b)	-	-	0	-	-	-	-

Отже отримані дані демонструють тотожність факторів ризику обмінних процесів при дисметаболических нефропатіях та сечокам'яній хворобі та свідчать про єдність предикторів обмінних порушень.

Детальне співставлення ознак, що вивчаються, за показником коефіцієнту Спірмена представлено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Визначення взаємозв'язків, значущих для ДМН та СКХ факторів

Ознаки		Spearman's Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	
		ДМН	СКХ
Вік	coef	-0,022	0,488(**)
	sig	0,734	0,000
Стать	coef	-0,101	0,142
	sig	0,117	0,240
Респіраторна патологія	coef	0,115	-0,130
	sig	0,073	0,285
Антибіотикотерапія	coef	0,198(**)	0,271(*)
	sig	0,002	0,023
Алергопатологія	coef	0,158(*)	0,012
	sig	0,014	0,919
Патологія ШКТ	coef	0,234(**)	0,441(**)
	sig	0,000	0,000
Ознаки ДСТ	coef	0,184(**)	0,181
	sig	0,004	0,134
Патологія СВС	coef	0,226(**)	0,575(**)
	sig	0,000	0,000
Патологія СВС у родині	coef	0,248(**)	0,533(**)
	sig	0,000	0,000
Патологія обміну в родині	coef	0,226(**)	0,547(**)
	sig	0,000	0,000
Патологія вагітності	coef	0,155(*)	0,143
	sig	0,016	0,239
Нераціональне харчування	coef	0,188(**)	0,654(**)
	sig	0,003	0,000
Неадекватний питний режим	coef	0,394(**)	0,767(**)
	sig	0,000	0,000
Зниження діурезу	coef	0,180(**)	0,577(**)
	sig	0,005	0,000
Порушення біоценозу	coef	0,462(**)	0,825(**)
	sig	0,000	0,000

Примітки:

1. * - кореляція значуща на рівні $p < 0,01$;
2. ** - кореляція значуща на рівні $p < 0,05$.

Як демонструють наведені результати, ознаки, що обрані для аналізу, мають суттєву значущість у різних фазах дисметаболических процесів. Втім, важливим виявляється визначення їх цінності у межах кожного предиктору. Так, першим фактором, який, на відміну від інших, мав істотну різницю в групі ДМН та СКХ, був вік дітей. Отриманий коефіцієнт кореляції значно збільшувався при СКХ. Цілком зрозуміло, що для утворення конкременту в умовах літогенного метаболізму потребується певний термін. У дітей з тривалим перебігом обмінних нефропатій ризик каменеутворення суттєво збільшується, а коефіцієнт сягає 0,488 ($p < 0,01$). Слід також зазначити, що вікові особливості щільно пов'язані із тривалістю дисметаболических процесів та мають певний вплив на усі предиктори, що вивчатимуться далі.

Стать пацієнта також визначає особливості метаболізму, хоча коефіцієнт не має сильного зв'язку, але він вказує на більшу заінтересованість СКХ. Означене має реальне клінічне відображення: при дисметаболических нефропатіях суттєвої різниці пацієнтів за статтю не спостерігається, навпаки сечокам'яна хвороба характеризується збільшенням питомої ваги пацієнтів чоловічої статі.

Анамнестичні дані щодо повторних респіраторних захворювань є значущими, але не мають істотних відмінностей при порівнянні в групах СКХ та ДМН. Роль повторних курсів антибіотикотерапії, яку отримували пацієнти, виявилася значною для різних фаз дисметаболізму. На наш погляд у даному випадку йдеться не про саме вплив антибіотиків на розвиток літогенних процесів, а про зв'язок із певними коморбідними станами, що потребують призначення такої терапії, або про її наслідки, як-то розвиток мікроекологічних порушень у вивідних системах організму.

До ознак, які мають більший зв'язок із початковими обмінними порушеннями на стадії ДМН, відноситься алергійний фон. Дійсно, прояви алергії реєструються у дітей з ДМН та характеризуються їх ранньою маніфестацією. Так перші епізоди кристалурії часто виявлялися на фоні

малюкової форми atopічного дерматиту, під час бронхообструктивного синдрому, а також реєструвалися у дітей з конституціональними ознаками atopії.

При захворюваннях ШКТ встановлено високий прямий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) з дисметаболічними процесами. Характерно, що коефіцієнт зростає по мірі прогресування обмінних порушень. Вочевидь у фазі ДМН особливу роль відіграють переважно функціональні розлади травлення та дисбіотичні процеси, з віком зростає частота хронічної гастродуоденальної патології, яка більш суттєво впливає на процеси інтестинального метаболізму літогенних речовин, наприклад, щавлевої кислоти.

Цікавими виявились також відношення процесів, пов'язаних з сполучнотканинним метаболізмом, до обмінних нефропатій. Чіткий кореляційний зв'язок з НДСТ було отримано у пацієнтів з ДМН ($p < 0,01$). Взаємозв'язок дисметаболічної нефропатії з диспластичністю можливо пояснюється багатофункціональністю сполучної тканини, у тому числі значною роллю її структур у процесах клітинної енергетики, метаболізмі щавлевої кислоти, підтримці кальцій-магнієвого балансу. Імовірно, на стадії дисметаболічної нефропатії спільні механізми енергетичного та мікроелементного гомеостазу зумовлюють високий рівень асоціації з диспластикозалежністю. Втім, при прогресуванні дисметаболізму він зникає. Вочевидь у фазі сечокам'яної хвороби прогресування обмінних ниркових процесів у більшій мірі стосується розвитку незворотних органічних порушень.

Синтропна патологія органів сечової системи високозначуща як для ДМН (0,226, $p < 0,01$), так і для СКХ (0,575, $p < 0,01$). Посилення кореляційного зв'язку відбувається паралельно з прогресуванням обмінних порушень. Можна припустити, що дисметаболічні зсуви у фазі СКХ за рахунок тривалості процесу пов'язані з формуванням хронічної ниркової патології.

Майже на однаковому рівні визначається значущість спадкових механізмів у розвитку дисметаболізму при ДМН і СКХ, причому при прогресуванні обмінних порушень ступінь кореляційного зв'язку збільшується: при спадковій обтяженості щодо патології органів сечової системи - коефіцієнти кореляції дорівнюють 0,248 ($p < 0,01$) - при ДМН та 0,533 ($p < 0,01$) - при СКХ; при обтяженості з обмінної патології - коефіцієнти кореляції дорівнюють 0,226 ($p < 0,01$) - при ДМН та 0,547 ($p < 0,01$) - при СКХ. Патологія вагітності виявляється значущою на рівні $p < 0,05$ для ДМН.

Неабияку роль у процесах дисметаболізму відіграє нераціональне харчування та неадекватний питний режим. При сечокам'яній хворобі рівень коефіцієнту кореляції по харчуванню збільшується у 3,5 рази (з 0,188 при ДМН до 0,654 – при СКХ). Це пояснюється віковими особливостями харчування. Саме у підлітковому віці, коли рівень сечокам'яної хвороби підвищується, спостерігаються найбільші дієтичні порушення, як-то недотримання режиму, розбалансованість раціону за основними нутритивними інгредієнтами, харчування «out of home» вживання їжі, яка приготована за системою «fast – food», споживання у значній кількості рафінованих вуглеводів, синтетичних продуктів, надмірне споживання з їжею хлориду натрію. Неадекватний питний режим (за кількісними та якісними параметрами) мав кореляційний коефіцієнт 0,394 ($p < 0,01$) при ДМН та сягав 0,767 ($p < 0,01$) при СКХ, тобто був вищим у 1,9 разів. Це вказувало на те, що недотримання питного режиму має високий вплив взагалі по обмінним нефропатіям, але не так суттєво різниться при різних їх фазах. Проведене анкетування показало, що порушення питного режиму у вигляді зменшення об'єму випитої за добу рідини, а також вживання солодких, забарвлених, штучних напоїв не має вікових особливостей та зустрічається як при ДМН, так і при СКХ.

Отже результати проведеного мультиномінального аналізу підтверджують єдність патогенетичних механізмів на різних етапах

прогресування обмінних нефропатій від дисметаболічної нефропатії до сечокам'яної хвороби.

Раннє виявлення дисметаболічних зсувів вже на I рівні надання медичної допомоги дозволить розробити адекватну тактику ведення пацієнтів, уникнути серйозних ускладнень та запобігти прогресуванню патологічного процесу.

3.2. Аналіз факторів ризику розвитку обмінних нефропатій (проспективне дослідження).

Дослідження маркерів ранньої діагностики та прогнозування обмінних нефропатій було продовжено на проспективному етапі.

Необхідно зазначити, що отримані в ході математичного моделювання результати дозволяють вже на амбулаторному етапі при зборі анамнезу виявити та оцінити вагомість факторів ризику щодо розвитку та прогресування обмінних нефропатій у дитини та оцінити ступінь їх значущості.

Подальша тактика ведення хворого, у якого виявлено фактори ризику розвитку обмінних нефропатій, потребує проведення додаткового лабораторного обстеження задля вирішення питань відносно рівня та діапазону надання медичної допомоги.

В основу аналізу значущості скринінгових методів лабораторної діагностики були покладені отримані у ході обстеження хворих дані щодо стану метаболічних, мікроекологічних, мембрано-клітинних процесів при обмінних нефропатіях.

Серед лабораторних ознак, які рано реагують на дисметаболічні зсуви, слід виділити найвагоміші, що встановлено нами в ході роботи: позитивний тест на кальцифілаксію та перекуси сечі, зниження антикристалутворювальної здатності сечі, підвищення відносної щільності сечі, переважання макромолекулярних компонент у лазерно-кореляційному спектрі сечі. Для створення алгоритму скринінгового лабораторного

обстеження проведена оцінка значущості означених методів для діагностики обмінних нефропатій.

Отримані результати по розрахунку кореляційних зв'язків різних фаз обмінних порушень з лабораторними тестами наведено у таблиці 3.9

Таблиця 3.9

Значущість окремих лабораторних методів обстеження для скринінгу обмінних нефропатій

Методи дослідження сечі	Кальцифілаксія та перекиси		Зниження АКУЗ		Підвищення відносної щільності		Макромолекулярні ЛК – спектри сечі	
	ДМН	СКХ	ДМН	СКХ	ДМН	СКХ	ДМН	СКХ
Correlation	0,500 **	0,756 **	0,568 **	0,782 **	0,462 **	0,825 **	0,180 **	0,577 **
Sig (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000

Як свідчать наведені у таблиці дані, отримані показники кореляційних зв'язків були значущими по всім методикам лабораторного скринінгу. При цьому рівень їх зв'язку був дещо більшим при СКХ. Такі результати підкреслюють односпрямованість метаболічних зрушень при різних фазах обмінних нефропатій, а також вказують на можливість використання означених методів лабораторного дослідження для їх діагностики.

Порівняльний аналіз інформативності скринінгових лабораторних методик доповнювали методом ефективною сегментації, який дозволяє здійснювати поступове виявлення найважливіших факторів – вузлів для визначення покрокового алгоритму діагностики.

Фрагмент діагностичного алгоритму, розробленого за допомогою програмного пакету Answer Tree, показано на рис. 3.1.

Як видно з рис 3.1., кореневим вузлом (Node 0) є аналіз антикристалутворювальної здатності сечі ($\text{Chi-square} = 78,13$). За наявності позитивного результату діагноз обмінної нефропатії є високо імовірним.

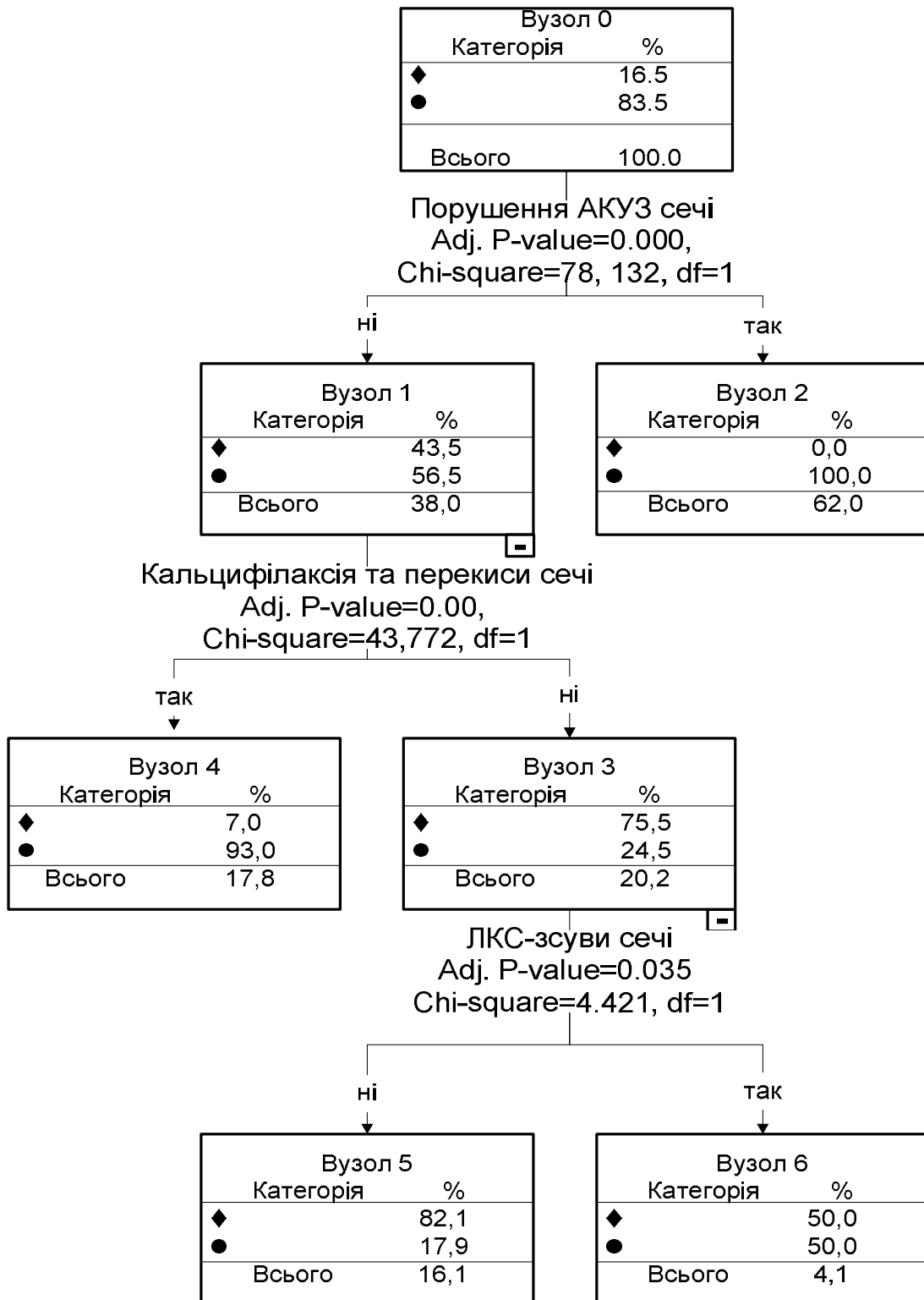


Рис. 3.1. Фрагмент прогностичного алгоритму застосування скринінгових лабораторних тестів (контроль ◆, обмінні нефропатії ●).

Якщо результати аналізу АКУЗ сечі виявляються негативними, другим вузловим фактором (Node 2) стає визначення кальцифікації та перекисів сечі ($\text{Chi-square} = 43,772$). У випадку позитивного тесту діагноз встановлюється у 93,0% випадків.

При отриманні негативного результату використовується біофізичний аналіз сечі за методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). Вузловий фактор (Node 3) – дозволяє за допомогою ідентифікації ЛК-спектрів сечі визначитися з діагнозом обмінної нефропатії.

Таким чином, результати, наведені у даному розділі засвідчують, що найбільш вагомими факторами для діагностики та прогнозування обмінних нефропатій є спадкова обтяженість, неадекватне харчування та питний режим, супутня патологія із боку травної, респіраторної та сечовивідної систем.

Своєчасне виявлення дисметаболических зсувів дозволить розробити адекватну тактику терапії, та профілактики та запобігти прогресуванню патологічного процесу.

Результати роботи знайшли відображення у наступних публікаціях

1. Стоєва Т.В. Роль анамнестичних даних у визначенні факторів ризику розвитку дисметаболических нефропатій у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7, №4. – С. 90–93.
2. Стоєва Т.В. Диференційований підхід до прогнозування розвитку різних форм нефропатій у дітей з позиції доказової медицини / Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т.12, №4. – С. 90–94.
3. Стоєва Т.В. Критерії доклінічної діагностики дисметаболических нефропатій у дітей / Т.В. Стоєва, О.В. Зубаренко // Современная педиатрия. – 2008. – №4 (21). – С. 130–132.
4. Стоєва Т.В. Особливості субфракційного складу сечі у дітей з кристалурічними нефропатіями / Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Вісник

- Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. – 2009. – №13 (2). – С. 504–506.
5. Стоєва Т.В. Застосування біохімічних методів у прогнозуванні розвитку нефропатій у дітей / Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, №2. – С. 234–235. (III Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я». Луганськ, 26-27 березня 2009р. : праці).
 6. Кристалурійні ураження нирок у дітей: Сучасні особливості перебігу / Т.В. Стоєва, Л.П. Бас, Л.Н. Ківенко [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2009. – №4 (32). – С. 72–75.
 7. Стоєва Т.В. Возможности прогнозирования развития дисметаболических нефропатий у детей / Т.В. Стоєва, А.К. Копейка // Одеський медичний журнал. – 2009. – №4 (114). – С. 52–55.
 8. Застосування методів ефективного прогнозування при респіраторних та нефрологічних захворюваннях у дітей / Т.В.Стоєва, Л.Г. Кравченко, М.В. Федін, Г.К. Копійка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. №1. – С. 135–139.
 9. Факторний аналіз анамнестичних даних у дітей, хворих на гострий пієлонефрит / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка, Т.І. Рижикова // Сучасні проблеми клінічної педіатрії : IV конгрес педіатрів України, 17 – 19 жовтня 2007 р., Київ : матеріали конгресу. – Київ : НМУ ім. О.О. Богомольця, 2007. – С. 99.
 10. Стоєва Т.В. Возможность интегративного подхода в донозологической диагностике заболеваний почек у детей методом ЛКС – метрии / А.К. Копейка, Т.В. Стоєва, О.Л. Тымчишин // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : конференція, листопад 2007 р., Одеса: матеріали конференції. – Одеса : ОДМУ, 2007. – С. 63.
 11. Стоєва Т.В. Виявлення дисметаболических нефропатій у дітей на до клінічному етапі / Т.В. Стоєва // «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» : Українська наук-практ. конф., 13–14 бер. 2008 р., Харків : тез. доп. – Харків, 2008. – С. 124–125.
 12. Стоєва Т.В. Полиморбидные состояния у подростков с дисметаболической нефропатией / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва //

«Педиатрия из XIX в XXI век» : II Российская научная конференция, 15 октября 2010 г., Санкт-Петербург : мат. конф. – Спб, 2010. – С. 61.

13. Стоєва Т.В. Особливості перебігу дисметаболических нефропатій у дітей на тлі синдрому дисплазії сполучної тканини / О.В.Зубаренко, Т.В.Стоєва, Т.І. Федорчук // Українські медичні вісті. – 2011. – Т.9. – С. 111 (100 років Українському лікарському товариству : XI з'їзд ВУЛТ. Київ, 28–30 вересня 2011 р. : мат. конф.).

14. Спосіб прогнозування диференційованого ризику розвитку нефропатій дисметаболического та мікробно-запального генезу у дітей : інформ. лист №201 / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка, М.В. Федін // Одес. нац. держ. мед. ун–т. МОЗ України. – К., 2011. – 4 л. – Вип. із пробл. – (Педіатрія).

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ

Для встановлення особливостей перебігу та дослідження механізмів взаємозв'язку метаболічних, мікроекологічних та уродинамічних порушень проведено клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне дослідження у дітей з дисметаболічними нефропатіями.

Розширення уявлень відносно взаємодії патогенетичних механізмів при обмінних нефропатіях сприятиме оптимізації ефективності лікувально-профілактичних схем.

4.1. Характеристика клініко-анамнестичних показників дітей з дисметаболічними нефропатіями

На цьому етапі роботи проведено обстеження 170 пацієнтів із діагностованою дисметаболічною нефропатією.

Середній вік пацієнтів даної групи становив $(10,5 \pm 4,0)$ років. Із загальної кількості обстежених встановлено переваження дітей молодше 11 років – 102 ($60,0 \pm 3,7\%$). З них молодше 7 років було 48 ($47,0 \pm 4,9\%$) дітей та старше 7 і молодше 11 – 54 ($53,0 \pm 4,9\%$). Докладно вікову структуру дисметаболічних нефропатій відображає гістограма (рис. 4.1).

Характер гістограми дозволяє виділити вікові періоди максимальної реєстрації клінічних проявів дисметаболічних нефропатій. Так, підйоми гістограми приходились на 3-4 роки, 7 років та 10-11 років. Вочевидь прояви нестатечності метаболічних механізмів співпадають із критичними періодами розвитку дитячого організму та віддзеркалюють недостатню зрілість адаптаційних можливостей.

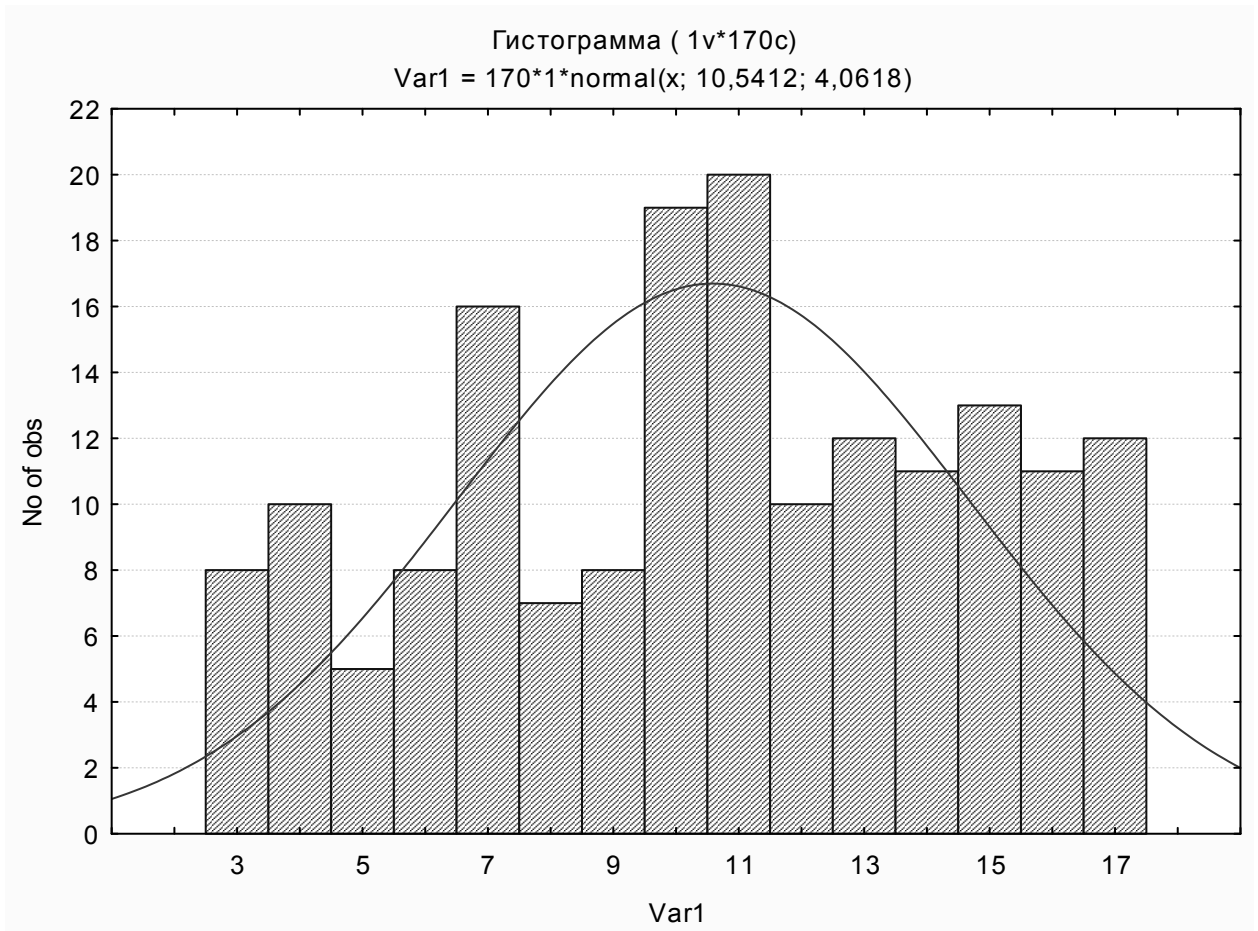


Рис.4.1. Розподіл обстежених пацієнтів за віком

Необхідно також відмітити, що у 2/3 пацієнтів молодшої вікової групи початок маніфестації дисметаболічної нефропатії, а також первинна реєстрація кристалурії співпадала з виявленням проявів ексудативного та нейро-артритичного типів конституції. Ймовірно генетична детермінованість в умовах незрілості адаптаційно - гомеостатичних процесів у пацієнтів молодшої вікової групи створює передумови для реалізації вродженої схильності, розвитку та прогресування обмінних нефропатій.

За гендерним складом суттєвої різниці не реєструвалося, кількість хлопчиків 89 (52,3±3,8%), дівчаток – 81 (47,7±3,8%), $p > 0,05$. Втім, слід зазначити, що з віком ситуація дещо змінюється, після 13 років в гендерній структурі починають превалювати хлопчики. Такі тенденції відповідають гендерній структурі обмінних нефропатій, зокрема сечокам'яної хвороби, у

дорослих. Проведений нами на базі урологічного відділення міської клінічної лікарні №10 аналіз перебігу сечокам'яної хвороби у людей молодого віку (від 18 до 30 років) демонстрував достеменне переважання пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,01$).

Вивчення даних анамнезу дозволило встановити однотипну динаміку дисметаболических процесів у 2/3 дітей з ДМН. А саме, до встановлення діагнозу ДМН у 74 ($43,5 \pm 3,7\%$) пацієнтів були документовані епізоди персистуючої кристалурії. В ($64,3 \pm 3,6\%$) випадків поступове прогресування метаболічних розладів супроводжувалось змінами сечового осаду з приєднанням еритроцитурії, лейкоцитурії, мікропротеїнурії.

Параметри сечового синдрому змінювались з віком пацієнтів: співвідношення ізольованої кристалурії та кристалурії у сполученні з мікрогематурією, мікропротеїнурією становило 2 : 1 - у дітей до 11 років, та 1 : 3 - у пацієнтів старше 11 років, що свідчить за прогресування ренального ураження.

При проведенні УЗ-дослідження встановлено, що візуалізація гіперехогенних включень у мисочковій системі нирок у дітей молодше 7 років відбувалась у 14,6% випадків, у пацієнтів з 7 до 11 років - у 64,8%, у дітей старше 11 років – у 63,2% випадків. Характерно, що гіперехогенні включення за даними УЗД у дітей до 11 років мали розміри від 0,2 до 1,2мм, а у пацієнтів старших за 11 років - від 0,8 до 2,9мм.

Отже наведені дані можуть слугувати відображенням динаміки процесів дисметаболізму за наступним сценарієм:

- початок проявів дисметаболических нефропатій у дітей співпадає із критичними періодами розвитку та реєструється у дітей молодшого віку на фоні конституційних ознак дисметаболізму, проявляючись переважно епізодами масивної кристалурії;

- за наступної поступової маніфестації обмінних порушень зберігається зв'язок із періодами максимальної вразливості дитячого організму до екзо- та ендогенних чинників; із збільшенням віку дитини

співвідношення діагнозів кристалурія : дисметаболічна нефропатія зсувається у бік нефропатії;

- після 11-12 років виразних підйомів захворюваності на дисметаболічну нефропатію не виявляється, в структурі обмінних нефропатій з'являється сечокам'яна хвороба, відбуваються зміни гендерного складу, характерні для сечокам'яної хвороби, реєструється укрупнення гіперехогенних включень та формування мікролітів у мисочковій системі нирок, що відображує тенденцію прогресування метаболічних розладів.

Отже поступовий розвиток та прогресування метаболічних ренальних порушень у обстежених дітей демонструють характерний перебіг процесу, який має спільні патогенетичні механізми на різних фазах та може бути відображенням загального дисметаболічного маршу.

Для з'ясування особливостей перебігу дисметаболічних нефропатій було досліджено характер обмінних зсувів у обстежених дітей. Встановлено, що провідне місце у структурі обмінних порушень посідає оксалатна нефропатія, рівень якої сягає $(71,7 \pm 3,4)\%$. На другому місці знаходиться уратна нефропатія $(25,3 \pm 3,3)\%$. При цьому серед 43 пацієнтів з порушенням обміну сечової кислоти уратурію діагностовано у 27 $(62,7 \pm 7,3)\%$ та урікемію – у 16 $(37,3 \pm 7)\%$. Нefропатія з підвищеним виведенням фосфатів зустрічалась лише у 5 $(2,94 \pm 1,3)\%$ пацієнтів.

Враховуючи можливість негативних впливів обмінних порушень у роботі проведено аналіз гармонійності фізичного розвитку обстежених дітей. При цьому було встановлено зрушення різноспрямованого характеру. У дітей з оксалатною нефропатією у 28% випадків спостерігали збільшення індексу маси тіла, у 5,2% - зменшення. При уратній нефропатії підвищення показнику ІМТ встановлено у 16,6% дітей, а його зниження - у 33,3% дітей.

З урахуванням біохімізму щавлевої кислоти, яка є кінцевим продуктом метаболізму гліцину, серіну, гідроксіпроліну - ключових

компонентів обміну сполучної тканини - проведено клінічне вивчення ознак диспластичності у обстежених дітей. Для виявлення диспластичного синдрому вивчали фенотипові ознаки ДСТ.

За результатами клінічного огляду було встановлено, що у 85 (69,7±4,1%) дітей з оксалатною нефропатією та 20 (46,5±7,6%) пацієнтів з уратною нефропатією реєструється наявність зовнішніх та внутрішніх маркерів ДСТ.

Також було проаналізовано частоту виявлення ознак ДСТ з урахуванням типу обмінної нефропатії (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частота виявлення маркерів дисплазії сполучної тканини в обстежених дітей залежно від типу дисметаболическої нефропатії

Фенотипічні ознаки НДСТ	ОДМН, n=122		УДМН, n=43		p
	абс.	%	абс.	%	
Локомоторні (кістково-скелетні та суглобові)					
Деформація грудної клітки	12	9,8±2,7	4	9,3±4,4	p>0,05
Порушення постави	34	27,9±4,1	6	14,0±5,3	p<0,05
М'язова гіпотонія	5	4,1±1,8	5	11,6±4,9	p>0,05
Гіпермобільність суглобів	25	20,5±3,7	11	25,6±6,7	p>0,05
Шкіряні					
Гіпереластоз шкіри	24	19,7±3,6	10	23,3±6,4	p>0,05
Виразний венозний малюнок	42	34,4±4,3	12	27,9±6,8	p>0,05
Вісцеральні					
Додаткові хорди лівого шлуночку	17	13,3±3,1	5	11,6±4,6	p>0,05
Міопія, астигматизм	17	13,3±3,1	4	9,3±4,4	p>0,05
Малі аномалії розвитку					
Аномалії вушних раковин	30	24,6±3,9	12	27,9±6,8	p>0,05
Очний гіпертелоризм	22	18,0±3,5	15	34,9±7,3	p<0,05
Викривлення носової перетинки	7	5,7±2,1	5	11,6±4,6	p>0,05

Як свідчить таблиця 4.1. фенотипові ознаки НДСТ виявлялися у дітей як з оксалатною, так і з уратною нефропатією. Характерно, що при аналізі ступеня виразності НДСТ у більшості хворих реєструвалось більше 3 маркерів диспластичності.

З урахуванням того, що недиференційовані дисплазії сполучної тканини відносяться до станів з генетичною схильністю, а також з огляду на важливість ембріогенетичного та морфогенетичного періодів розвитку компонентів позаклітинного матриксу було проведено вивчення спадкового анамнезу та особливостей перебігу вагітності у матерів дітей з ДМН.

За отриманими даними патологія сечової системи у родинах обстежених реєструвалася у 56,4% пацієнтів. У більшій кількості випадків патологія сечової системи успадковувалась по жіночій лінії. Так за даними анамнезу гострий та хронічний пієлонефрит у матерів був задокументований у 64 ($37,6 \pm 3,7$) %, у бабусь за материнською лінією – у 25 ($14,7 \pm 2,7$) %.

Батьки дітей з ДМН в анамнезі зазначали переважно на хронічні форми захворювань (про гострі епізоди згадки були поодинокими, та лише у випадках, коли збір анамнезу проводили у присутності батька та акцентували на необхідність отримання якомога детальнішої інформації щодо стану здоров'я членів родини): у 14 випадках – хронічний пієлонефрит, у 5 випадках – хронічна хвороба нирок. У цілому індекс спадкової обтяженості по захворюваннях сечової системи складав $0,45 \pm 0,22$.

Обмінна патологія у родинах обстежених реєструвалася у 39 – ($22,9 \pm 3,9$)% випадків, з них у 46,1% - сечокам'яна хвороба.

Встановлено, що взагалі індекс спадкової обтяженості по обмінним захворюванням у сім'ях обстежених пацієнтів складав $0,49 \pm 0,21$, окремо по сечокам'яній хворобі – $0,60 \pm 0,20$.

Для демонстрації наводимо фрагмент родоводу родини хворого Д, 9 років з діагнозом дисметаболічна нефропатія, оксалурія (рис.4.2).

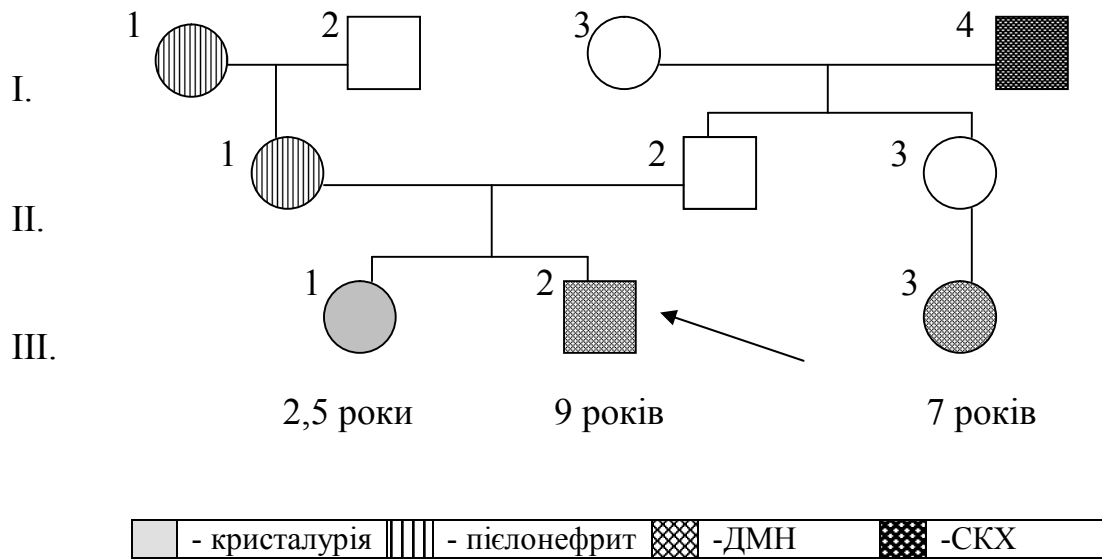


Рис. 4.2. Фрагмент родоводу дитини з дисметаболічною нефропатією

Як видно з наведеного фрагменту в родині хлопчика з дисметаболічною нефропатією спостерігається патологія нирок як мікробно-запального, так і метаболічного генезу. Індекс спадкової обтяженості по захворюваннях сечової системи, у тому числі метаболічного походження, складає 0,6, що свідчить на користь спадкової природи ДМН.

Як вже було зазначено при вивченні анамнестичних даних важливим є з'ясування акушерсько-гінекологічного анамнезу матері дитини. Аналіз стану здоров'я матерів під час вагітності виявив наступні особливості: ознаки гестозу першого триместру вагітності встановлено у 44 (25,8)% матерів, загроза переривання вагітності – у 18 (10,6)%, залізодефіцитна анемія – у 25 (14,7%), загострення хронічного пієлонефриту – у 24 (14,1%), ендокринопатії – у 15 (8,8%), atopічні реакції – у 23 (13,5%). Слід наголосити, що 18 (10,5%) жінок палили під час вагітності.

Вочевидь висока частота порушень фізіології вагітності спричиняла розвиток морфогенетичних розладів та у значній мірі зумовлювала схильність до розвитку нефропатій.

Отже, реалізація генетичної схильності до обмінної нефропатії, яка відбувається за умов впливу сукупності несприятливих факторів, підтверджує мультифакторіальну природу ДМН та вказує на необхідність ретельного аналізу сімейних анамнестичних даних задля уточнення етіопатогенетичних механізмів та визначення тактики ведення хворих.

У ході роботи, відповідно до завдань дослідження, вивчали параметри клінічного перебігу дисметаболических нефропатій у дітей. Клінічні особливості ДМН характеризувалися наявністю больового синдрому (періодичний абдомінальний біль з різною локалізацією – 11,2%, біль у попереку - 23,5%). У 10,0% пацієнтів виявлено астено-вегетативні прояви.

У значної кількості хворих (44,1±3,8%) реєструвались скарги на дизурічні явища у вигляді болючого частого сечовипускання, відчуття «відходження піску», у частини хворих (14,7±2,7%) розвивався запальний генітальний процес за рахунок подразнення шкіри та слизової оболонки. Близько 10% пацієнтів вказували на періодичні набряки у вигляді пастозності м'яких тканин у ділянці обличчя (частіше у параорбітальній зоні) або гомілок.

При візуальній оцінці сечі у 88,2% обстежених відмічався її насичений характер, у 70,5% - відбувалося спонтанне утворення осаду.

Сечовий синдром різного ступеня виразності виявлявся у всіх обстежених. У сечовому осаді визначали абактеріальну лейкоцитурію (від 7 до 50 у полі зору), мікрогематурію (від 3 до 50 у полі зору), мікропротеїнурію (від 0,033 до 0,54г/л), кристалурію (рис. 4.3).

Як демонструє наведена діаграма, частота змін сечового осаду була більш виразною у дітей з оксалатною нефропатією, за винятком

протеїнурії, яка визначалась частіше у пацієнтів з уратною нефропатією, хоча і без достеменної розбіжності ($p > 0,05$).

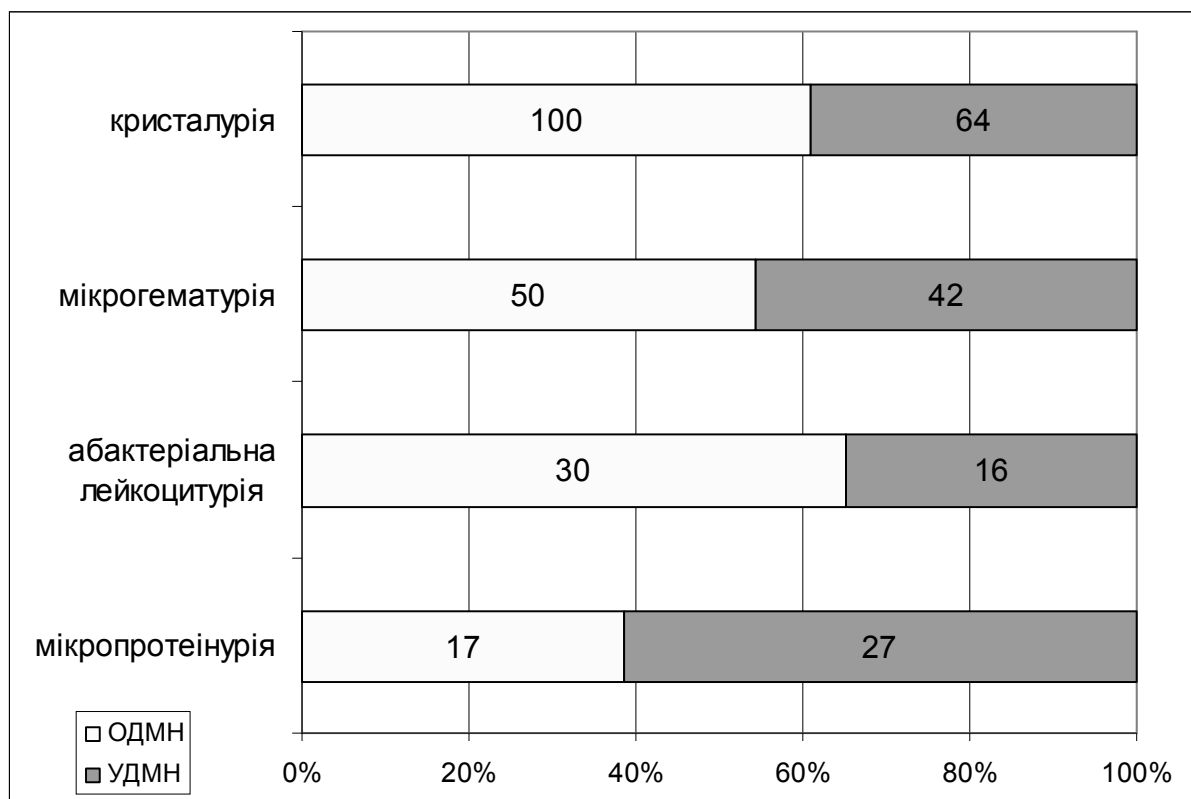


Рис. 4.3. Особливості сечового синдрому у обстежених дітей з урахуванням типу нефропатії.

Оцінка функції нирок проводилась з акцентуванням на визначення функціонального стану тубулярного відділу нефрону. За отриманими даними 127 ($74,7 \pm 3,3\%$) обстежених пацієнтів мали парціальні порушення канальцевих функцій. Звертало на себе увагу порушення добової ритміки сечовипускань у ($68,2 \pm 3,5\%$) пацієнтів. У ($18,8 \pm 2,9\%$) дітей з ДМН нічний діурез перевищував денний. Характерно, що з 11 пацієнтів з СКХ ніктурія не визначалася в жодному з випадків. На фоні зниження добового діурезу реєструвалося підвищення рівня відносної щільності сечі (>1025), що свідчило про напруженість концентраційної функції нирок. Високий рівень сатурації літогенних речовин, на що вказує підвищення коефіцієнту насичення сечі ($> 6,7$), встановлено у ($30,0 \pm 3,5\%$) дітей.

За даними загального аналізу сечі присутність мікробної флори виявлено у 45 (26,5±3,4%) обстежених. Проведене мікробіологічне дослідження сечі у цих хворих підтверджувало наявність бактеріурії у титрі 10^3 - 10^5 мо/мл. Отримані дані щодо частоти бессимптомної бактеріурії у обстежених дітей ініціювали проведення порівняльного аналізу мікробного спектру сечі у пацієнтів з ізольованими ДМН та у пацієнтів із ДМН, які мали в анамнезі задокументований епізод інфекції сечової системи. Результати порівняльного аналізу представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Особливості мікробного спектру сечі у обстежених пацієнтів з
урахуванням даних анамнезу відносно ІСС

Кількість пацієнтів	Ознаки ІСС в анамнезі		P
	Ні, n=28	Так, n=17	
Уропатогени			
E. coli	50,0±9,4	35,3±11,6	>0,05
Enterobacter	-	5,9±5,7	-
Enterococcus	17,9±7,2	11,8±7,8	>0,05
Staphylococcus	25,0±8,2	17,6±9,2	>0,05
Proteus	-	5,9±5,7	-
Candida	-	11,8±7,8	-
Mycoplasma	10,7±5,8	17,6±9,2	>0,05
Мікробні асоціації	-	11,8±7,8	-

Як видно з наведеної таблиці, у пацієнтів, які не мали в анамнезі епізодів ІСС, спектр уропатогенів більш обмежений. Втім, незважаючи на відсутність клінічних ознак мікробного запалення, персистенція мікроорганізмів, яка відбувається майже у 1/3 хворих з ДМН, може підтримувати запальний процес, порушувати уродинаміку, негативно впливати на транспорт літогенних речовин та сприяти процесам кристалоутворення.

При аналізі даних ультразвукового дослідження були встановлені наступні зміни: порушення кортико - медулярного диференціювання - у 29 (17,1±2,8%), розширення мисочок – 57 (33,5±3,6%), наявність гіперехогенних включень у збиральній системі – у 85 (50,0±3,8%) пацієнтів. Визначені зміни у більшості випадків мали двобічний характер. Слід також підкреслити, що сонографічні характеристики виявляли кореляційний зв'язок із ознаками НДСТ ($r=0,63$, $p<0,05$).

Визначення морфо-функціональних параметрів сечової системи за результатами рентген-урологічного дослідження 27 пацієнтів демонстрували своєчасне контрастування збиральної системи нирок, без порушень виведення контрастного препарату. У 2 пацієнтів констатовано асиметрію розташування нирок в ортопозиції.

Представлені результати обстеження демонструють, що клінічна картина дисметаболических нефропатій має певні відзнаки, серед яких звертають увагу вікові особливості та їх зв'язок із тривалістю дисметаболического процесу, високий рівень диспластикозалежності, що корелює з даними візуалізуючих методів дослідження, значущість сімейного спадкового анамнезу, а також характер сечового синдрому.

4.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки при дисметаболических нефропатіях у дітей

З огляду на значущу роль нирок у підтримці процесів гомеостазу було проведено аналіз основних показників метаболізму при обмінних нефропатіях у дітей.

При аналізі метаболічних процесів при дослідженні крові та сечі обстежених дітей приділяли увагу визначенню характеру змін залежно від типу дисметаболическої нефропатії.

Характеристику метаболічного профілю крові дітей з дисметаболическими нефропатіями наведено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Характеристика метаболічного профілю обстежених пацієнтів за даними біохімічного аналізу крові

Показник	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
<u>Креатинин</u>	<u>85,9±22,2</u>	<u>91,5±18,6</u>	<u>95,1±18,8</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>
<u>ШКФ</u>	<u>114,5±14,7</u>	<u>88,6±21,3</u>	<u>115,1±17,7</u>	<u>>0,05</u>	<u><0,05</u>	<u>>0,05</u>
Сечовина	4,6±1,2	4,5±1,3	4,3±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
Холестерин	4,1±0,8	4,2±0,8	4,7±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
β-ліпопротеїди	36,0±5,6	36,4±4,35	37,8±6,76	>0,05	>0,05	>0,05
Амілаза	5,1±1,6	4,1±1,1	4,3±1,1	>0,05	>0,05	<0,05
Сечова кислота	291,6±47,4	30,6,0±32,3	439,0±35,2	>0,05	<0,05	<0,05

Як свідчать отримані дані, при дисметаболических нефропатіях не спостерігається суттєвих зсувів основних біохімічних параметрів. Показники гомеостазу, як-то холестерин, β-ліпопротеїди, амілаза не зазнали істотних змін в групах обстежених дітей, а рівень сечової кислоти закономірно був високим у пацієнтів з уратною нефропатією.

Азотовидільна функція нирок була збереженою у всіх пацієнтів. Втім, при визначенні клубочкової фільтраційної функції за розрахунком ШКФ було встановлено деякі особливості. Так, підвищення рівня ШКФ реєструвалось у 10% пацієнтів групи ОДМН та 21% обстежених групи УДМН. Зниження фільтраційних процесів встановлено у 15 % дітей з ОДМН та 10% обстежених групи УДМН. Пошук закономірностей визначених змін ШКФ показав, що процеси клубочкової фільтрації залежать від тривалості та виразності метаболічних порушень. У пацієнтів із терміном давності дисметаболического процесу від 1 до 5 років визначаються процеси гіперфільтрації, при тривалості процесу більше 5 років поступово збільшується питома вага гіпофільтрації. Характерно, що серед пацієнтів із СКХ ознаки гіперфільтрації спостерігали лише у однієї

пацієнтки віком 11 років, інші хворі демонстрували зниження фільтраційних процесів. Тобто по мірі прогресування обмінних порушень відбувається поступове зниження парціальних функцій нирок ($r=-0,38$, $p<0,003$, що продемонстровано на рис. 4.4.

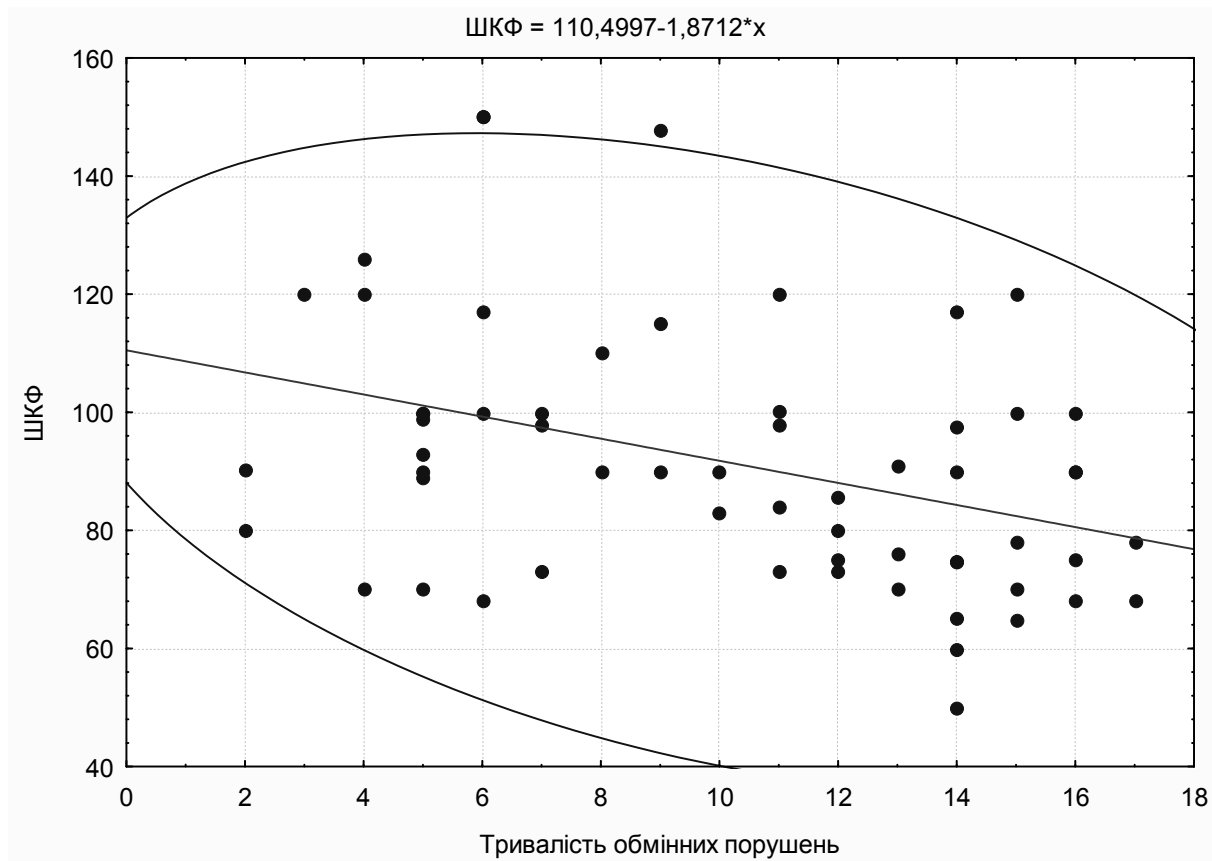


Рис. 4.4. Кореляційний зв'язок між процесами клубочкової фільтрації та тривалістю захворювання при ДМН у дітей

Таким чином, метаболічні порушення при обмінних нефропатіях супроводжуються зростанням функціонального навантаження не лише на каналцевий апарат нефрону, але й впливають на процеси гломерулярної фільтрації, наслідком порушень якої може стати пошкодження ниркової паренхіми.

З огляду на значення протеїнового компоненту у процесах метаболізму, а також функції тубулоінтерстиціальних механізмів у процесі його ниркової регуляції було проаналізовано загальний рівень білку та білкових фракцій у крові обстежених дітей. Результати біохімічного аналізу білкових фракцій у крові обстежених дітей наведено у табл. 4.4.

Рівень білкових фракцій за результатами біохімічного аналізу крові
у обстежених дітей

Показник	Контроль	ОДМН	УДМН	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Загальний білок	75,0±1,4	75,4±6,1	75,8±5,3	>0,05	>0,05	>0,05
Альбумін	57,5±1,0	60,4±4,5	58,1±6,0	>0,05	>0,05	>0,05
α1-глобулін	4,5±0,2	5,8±2,4	6,3±2,2	>0,05	>0,05	>0,05
α2-глобулін	9,0±0,4	6,4±3,3	8,1±2,8	>0,05	>0,05	>0,05
β- глобулін	10,0±0,3	9,6±3,3	11,1±3,2	>0,05	>0,05	>0,05
γ- глобулін	17,5±0,3	17,1±5,7	19,4±4,6	>0,05	>0,05	>0,05
Коефіцієнт альбумін/глобулін	1,9±0,1	1,5±0,3	1,3±0,2	>0,05	<0,05	>0,05

Як свідчать наведені у таблиці 4.5 результати, рівень загального білку сироватки крові обстежених пацієнтів не відрізнявся від референтних показників.

Окремих змін зазнали показники білкових фракцій. Рівень альбуміну був дещо вищим у групі пацієнтів з оксалатною нефропатією. За наявності уратної нефропатії несуттєво збільшувався рівень глобулінів, що стало причиною зниження показників коефіцієнту співвідношення альбуміну та глобулінів.

Взагалі зміни протеїнограми не показали достеменної різниці у порівнянні із референтними показниками.

Для визначення особливостей мембрано-клітинних та клітинно-енергетичних процесів при дисметаболических нефропатіях було проведено аналіз процесів пероксидації та стану енергетичного метаболізму в обстежених пацієнтів (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Характеристика мембрано-клітинного та енергетичного статусу при ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ДК, мкмоль/мл	0,45±0,12	1,62±0,12	1,28±0,28	<0,001	<0,01	>0,05
МДА, мкмоль/л	0,92±0,03	3,52±0,31	3,48±0,35	<0,001	<0,001	>0,05
Каталаза, мкат/л	16,73±1,59	10,29±0,52	11,32±0,57	<0,001	<0,01	>0,05
Лактат, ммоль/л	1,30±0,21	2,97±0,29	2,83±0,26	<0,001	<0,001	>0,05
Піруват, ммоль/л	0,11±0,02	0,17±0,02	0,18±0,02	<0,05	<0,05	>0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	11,82±0,47	17,81±0,83	15,91±0,27	<0,001	<0,001	<0,05
СДГ, у/о	20,13±1,04	15,97±1,65	16,57±2,24	<0,05	>0,05	>0,05
ГФДГ, у/о	12,80±1,27	19,17±4,41	17,53±4,30	>0,05	>0,05	>0,05
ГДГ, у/о	12,90±0,99	11,77±1,89	11,77±1,89	>0,05	>0,05	>0,05
МДГ, у/о	10,80±1,24	10,23±1,70	10,23±1,70	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ, у/о	13,97±1,43	19,70±2,44	20,1±4,09	<0,05	>0,05	>0,05
Мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт	3,82±1,08	13,96±3,77	12,15±5,37	<0,01	>0,05	>0,05

Як свідчать результати, наведені у таблиці 4.5, при дисметаболических нефропатіях у дітей відбуваються багаторівневі порушення різних ланок біоенергетичних процесів.

За отриманими нами даними лише у (9,41±2,2%) обстежених стан процесів перекисного окиснення ліпідів відповідав фізіологічному рівню. Інтенсифікація процесів ПОЛ у вигляді підвищення вмісту МДА та ДК спостерігалася у більшості хворих. Водночас рівень процесів антиоксидантного захисту за активністю ферменту каталази був зниженим майже у 2 рази порівняно з референтними показниками. Надлишкове утворення активних форм кисню призводить до пошкодження

енергетичних структур клітин, спричинює порушення переносу електронів між компонентами дихального ланцюга, чинить негативний вплив на рівні субклітинних поліферментних систем, підсилюючи запрограмований апоптоз клітин. У той же час низький рівень антиоксидантного захисту підтримує оксидативний стрес та підсилює енергетичний дефіцит.

Ознаками зниження процесів клітинної біоенергетики у пацієнтів з ДМН були підвищення рівня молочної та піровиноградної кислот крові, а також високе співвідношення лактат/піруват, що вказує на порушення окислювального фосфорилування у клітинах та є важливим біохімічним маркером дефіциту синтезу АТФ. З огляду на значний вміст мітохондрій у клітинах тубулярного апарату нирок очевидна висока енергозалежність каналцевих функцій нефрону та зв'язок їх порушень при ДМН із порушеннями енергетичного метаболізму.

Серед маркерів енергетичного дефіциту також звертають увагу показники цитохімічного аналізу, зокрема дисбаланс у системі мітохондріальних ферментів. Так, достеменно зниження ключового мітохондріального ферменту СДГ відбиває системні порушення біоенергетичних процесів у пацієнтів з оксалатною нефропатією. Слід також зазначити, що рівень ЛДГ у пацієнтів даної групи опинився вищим за референтні показники. При визначенні асоціації показників біоенергетичних процесів було виявлено, що рівень ЛДГ має кореляційний зв'язок із показниками лактату крові ($r=0,67$, $p<0,02$) та активністю антиоксидантного захисту ($r=0,38$, $p<0,02$).

Інтегральна оцінка клітинного енергообміну за показником мітохондріального цитохімічного коефіцієнту свідчила про його підвищення у пацієнтів обох груп, втім більш виразне при оксалатній нефропатії.

Отже дані комплексного аналізу біоенергетики відображують наявність порушень енергетичного обміну при дисметаболических нефропатіях та можуть слугувати одним з аргументів у підтвердженні теорії

взаємозв'язку оксалатно-кальцієвого обміну з пригніченням діяльності мітохондрій - а саме виникненням на тлі дефекту мікроенергетичних процесів внутріклітинної секвестрації кальцію з формуванням кристалів щавлевокислого кальцію у нирках. Складність цього процесу підтверджують дані сучасних експериментальних досліджень (Ершова С.А., 2003), які свідчать, що *in vitro* надлишок оксалату в мітохондріях призводить до пригнічення поглинання ферментів у циклі Кребса, спричиняє порушення енергетичного обміну, посилення перекисного окислення ліпідів і викликає кристалурію з поступовим формуванням мікролітів.

При визначенні спряженості патогенетичних механізмів за наявності мембрано-деструктивних та енергодефіцитних процесів бракувало характеристик елементного гомеостазу. Це стало підґрунтям для визначення концентрації у сироватці крові основних елементів, які відповідають за літогенну активність у сечі, а саме концентрації кальцію, фосфору та магнію (табл. 4.6), а також пошуку асоціацій в комплексі метаболічних зсувів.

Таблиця 4.6

Показники елементного складу крові у дітей з ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Са, ммоль/л	2,51±0,15	2,71±0,19	2,22±0,23	>0,05	>0,05	>0,05
P, ммоль/л	1,46±0,15	1,42±1,0	1,56±1,1	>0,05	>0,05	>0,05
Mg, ммоль/л	0,99±0,03	0,79±0,05	0,83±0,09	<0,001	>0,05	>0,05
Са/Mg коефіцієнт	2,73±0,15	5,53±0,23	2,81±0,21	<0,001	>0,05	<0,001

Як свідчать результати аналізу, у дітей з дисметаболічними нефропатіями виявляються наступні тенденції: підвищення рівня кальцію при оксалатній нефропатії та незначне його зниження при уратній нефропатії ($p > 0,05$), сталий рівень сироваткового фосфору, зниження

концентрації магнію при оксалатній ($p < 0,001$) та уратній ($p > 0,05$) нефропатії. Кальцій-магнієве співвідношення достеменно підвищено при оксалатній нефропатії ($p < 0,001$).

Характеризуючи метаболізм магнію, слід зазначити, що хоча за результатами середніх показників достеменної різниці з нормативними показниками не виявлено, у 3 пацієнтів групи ОДМН та 1 пацієнта УДМН було встановлено наявність гіпомагніємії ($< 0,74$ ммоль/л).

З огляду на роль магнію у процесах аеробного й анаеробного гліколізу, окислювального фосфорилування у мітохондріях та білкового синтезу колагену через регуляцію металопротеїназ, можна дійти висновку щодо спряженості механізмів мікроелементного дисбалансу, біоенергетичної недостатності та диспластикозалежності. При визначенні асоціативних зв'язків виявлено наявність зворотної кореляції між виразністю клінічних ознак НДСТ, рівнем коефіцієнту енергетичного дефіциту та концентрацією магнію у сироватці крові.

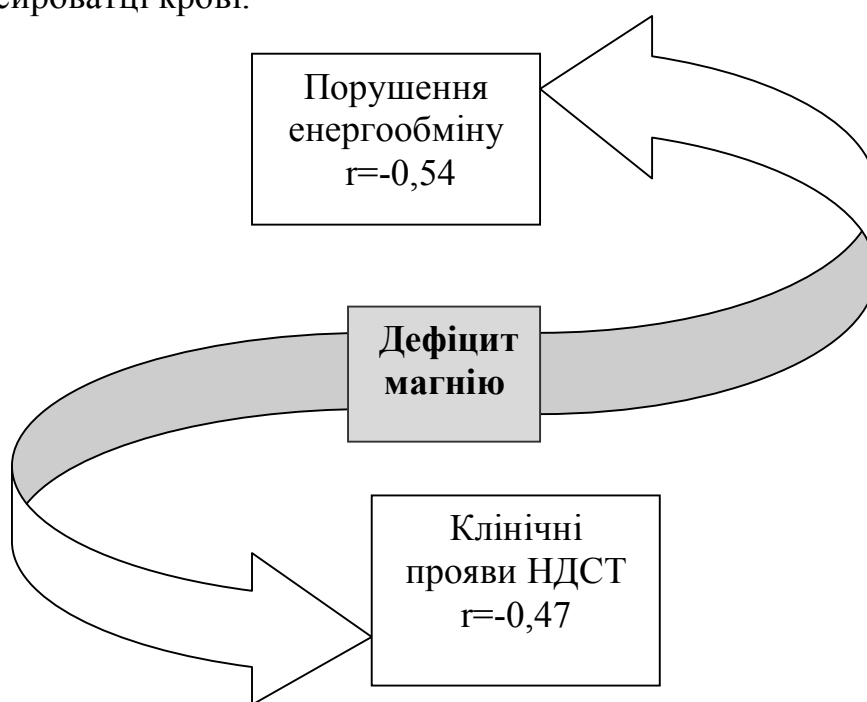


Рис. 4.5. Схема патогенетичних зв'язків за наявності дефіциту магнію при оксалатній нефропатії у дітей.

У ході аналізу ренальних функцій проводили дослідження метаболічного профілю сечі (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Добовий діурез, мл	1,50±0,17	0,82±0,20	0,89±0,30	<0,01	>0,05	>0,05
МАУ, мг/доб	55,00±16,04	96,30±18,60	96,80±23,10	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,20±0,03	0,39±0,03	0,28±0,04	<0,05	>0,05	<0,05
Сечова кислота, ммоль/л	2,07±0,04	2,23±0,04	2,88±0,37	<0,05	<0,05	>0,05
Оксалат/креатинін	0,02±0,00	0,04±0,00	0,02±0,01	<0,001	>0,05	>0,05
Сечова кислота/креатинін	0,19±0,02	0,21±0,01	0,24±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
Наявність АКОСМ (% обстежених) – до оксалатів	90,00±6,70	21,80±6,53	69,70±10,28	<0,001	>0,05	<0,01
– до фосфатів	95,00±4,87	80,90±6,22	82,30±8,53	>0,05	>0,05	>0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію	10,00±6,70	89,40±4,87	42,10±11,04	<0,001	<0,05	<0,01
Позитивний тест на перекиси	10,00±6,70	87,00±5,32	56,70±11,08	<0,001	<0,01	<0,05
Наявність сольового осаду	-	75,40±6,81	72,30±10,01	<0,001	<0,001	>0,05

З огляду на існуючий зв'язок біохімічних та біофізичних процесів, зокрема літогенної активності, із об'ємом виділеної сечі було вивчено параметри діурезу в групах обстежених пацієнтів. Середній рівень добового діурезу був нижчим за вікову норму (що реєструвалось на фоні зниження об'єму випитої рідини).

Важливість оцінки ранніх маркерів порушення функції нефрону визначала доцільність дослідження рівня мікроальбумінурії. За отриманими результатами середній показник МАУ мав лише тенденцію до

зростання у дітей з оксалатною та уратною нефропатією. Однак, з огляду на існуючі дані відносно значущості МАУ у прогресуванні обмінних нефропатій було встановлено, що за параметрами даного показника 38,8% пацієнтів мають його підвищення та шанси прогресування порушень.

Добова екскреція оксалатів та уратів мала закономірні зміни відповідно до типу дисметаболическої нефропатії. Середній рівень екскреції оксалатів при ОДМН становив $0,30 \pm 0,03$ ммоль/л. При уратній нефропатії рівень сечової кислоти дорівнював $2,81 \pm 0,43$ ммоль/л. У 20,9% хворих групи УДМН спостерігалось одночасне підвищення рівня оксалатів.

Розрахунок відносного показника концентрації каменеутворюючих речовин - співвідношення оксалату та креатиніну вказував на сприятливі для активного кристалоутворення умови у пацієнтів з оксалатною нефропатією. Визначені зсуви підтверджено результатами антикристалутворювальної здатності сечі, рівень якої був достеменно зниженим при оксалатній нефропатії.

Слід зазначити, що найбільш виразних змін серед показників метаболічного профілю зазнали показники мембранолітичних процесів за рівнем кальцифілаксії та концентрації перекисів у сечі ($p < 0,05 - 0,001$). Саме концентрація перекисів сечі та кальцифілаксія в силу патогенетичних механізмів визначають рівень гіпероксалурії.

Наявність сольового осаду у сечі було зареєстровано у більшості пацієнтів, незалежно від типу обмінної нефропатії ($p < 0,001$).

Паралельно з вивченням метаболічного профілю сечі проведено дослідження ниркової екскреції макроелементів у обстежених пацієнтів з ДМН.

За отриманими даними зсуви макроелементного складу сечі реєструвалися у хворих як з оксалатною, так і з уратною нефропатією. Співвідношення концентрації кальцію та магнію, які чинять антагоністичний вплив на літогенні процеси у сечі демонструвало передумови для активного кристалоутворення (табл. 4.8).

Макроелементний склад сечі у обстежених дітей з ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Ca, ммоль/л	2,05±0,22	3,42±0,32	2,23±0,26	<0,01	>0,05	<0,01
P, ммоль/л	15,42±4,40	22,04±4,28	20,03±3,66	>0,05	>0,05	>0,05
Mg, ммоль/л	3,52±0,29	0,89±0,20	0,99±0,22	<0,001	<0,001	>0,05
Ca/Cr коефіцієнт	0,19±0,02	0,32±0,03	0,19±0,02	<0,01	>0,05	>0,05
Mg/Cr коефіцієнт	0,32±0,03	0,08±0,02	0,09±0,02	<0,001	<0,001	>0,05
Ca/Mg коефіцієнт	0,58±0,07	4,04±1,07	2,38±0,64	<0,01	<0,05	>0,05

Оцінка концентрації магнію, який визначає стабільність сечі до оксалатів кальцію, показала зниження його рівня у 2,3 рази в усіх хворих з ОДМН. Одночасно реєструвалося підвищення концентрації кальцію, у середньому у 1,6 рази при ОДМН та у 1,1 рази при УДМН. Кальцієво-магнієве співвідношення було підвищено у 4,1 рази.

За даними кореляційного аналізу було встановлено наявність прямого зв'язку на рівні $r=0,58$ між показниками екскреції оксалатів та кальцію, та одночасно зворотного зв'язку між оксалурією і концентрацією магнію у сечі ($r=0,47$).

Порушення показників антикристалутворювальної здатності сечі закономірно призводять до підвищеної агрегації кристалів. Для докладного вивчення процесів кристалізації було проведено кристаломорфометричний аналіз. Вивчення морфометричних параметрів уявляється можливим якщо кристали мають правильну геометричну форму. Саме таким вимогам відповідають кристали оксалатів, геометрія яких найчастіше співпадає з формами октаедру та додекаедру. В основу аналізу покладено визначення співвідношення кристалів моногідрату та дігідрату оксалатів та розрахунок

загального об'єму кристалів щавлевої кислоти, які знаходяться у 1 мм^3 сечі. Результати аналізу надані у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Результати кристаломорфометричного аналізу з визначенням внеску окремих кристалічних фракцій при ОКК у дітей

Показник	Середня кількість кристалів на мм^3	МГО/ДГО	Об'єм кристалів, $\text{нм}^3/\text{мм}^3$	Загальний кристалічний об'єм, $\text{нм}^3/\text{мм}^3$
Кристали моногідратів	$13,0 \pm 0,4$	1,8:1,0	$379,0 \pm 16,3$	$883,0 \pm 46,5$
Кристали дігідратів	$7,0 \pm 0,3$		$511,0 \pm 35,3$	

Наведені результати демонструють, що у дітей з оксалатною нефропатією при кристаломорфометричному аналізі виявляються кристали як моногідрату, так і дігідрату оксалату. У більшості пацієнтів співвідношення у сечі кристалів моногідратів та дігідратів складає 1,8:1,0.

Слід вказати, що результати кристаломорфометричного аналізу детально демонструють характер оксалатної кристалурії та дозволяють зробити висновки по наступним напрямкам:

- визначення специфіки кристалів оксалату посередньо вказує на характер процесів ініціалізації кристалоутворення, а саме - для моногідратного оксалату кальцію ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) центром кристалізації слугує як колоїдна (органічна), так і сольова (неорганічна) матриця, у випадку дігідратного оксалату кальцію ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) центрами кристалізації виступають органічні речовини у вигляді матричних накопичень. Отримання інформації щодо характеру утворення кристалів дозволить оптимізувати лікувальну та профілактичну тактику;
- розрахунок сумарного кристалічного об'єму дозволяє об'єктивізувати та індивідуалізувати інформацію щодо активності процесів кристалізації у хворого у результаті того, що при однаковій кількості кристалів в одиниці біологічного матеріалу (сечі) рівень загального

кристалічного об'єму відрізняється. Це надає можливості проводити моніторинг процесів кристалоутворення у ході лікування.

Незважаючи на те, що кристалурія у значній мірі є віддзеркаленням метаболічних процесів та часто передує клінічним проявам і біохімічним змінам при обмінних нефропатіях, її інформативність внаслідок персистуючого непостійного характеру не завжди висока. Відсутність кристалурії може створювати певні труднощі та затримувати своєчасне встановлення діагнозу, особливо якщо йдеться про ранні клінічні фази дисметаболізму.

У такому випадку альтернативним є вивчення біофізичних властивостей біологічних рідин. Враховуючи інформативність спектроскопічного аналізу сечі та переваги його застосування у педіатричній практиці завдяки неінвазивності, для визначення біофізичних властивостей ми обрали метод лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Дослідження структурно-оптичних властивостей сечі за методом лазерної кореляційної спектроскопії вказувало на наявність суттєвих відмінностей у співвідношенні субмолекулярних фракцій сечі у дітей з дисметаболічними нефропатіями (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Загальна характеристика семіотичних зсувів ЛК-спектрів сечі
з урахуванням типу ДМН

Характеристики ЛК – спектрів	Контрольна група		ОДМН		УДМН	
	n=30	%	n=109	%	n=37	%
Нормологічні	14	46,7±9,1	5	4,6±2,0*	1	2,7±2,7*
Гідролітичні	9	30,0±8,4	45	41,3±4,7	11	29,7±7,5
Макромолекулярні	4	13,3±6,2	43	39,5±4,7*	23	62,2±8,0*/**
Змішані	3	10,0±5,5	17	15,6±3,5	2	5,4±3,7**

Примітки: * - достеменна різниця у порівнянні з контролем;

** - достеменна різниця показників ОДМН та УДМН.

За особливостями семіотичної класифікації ЛК-спектрів сечі встановлено багатопараметровий симптомокомплекс, що характеризує функцію анаболічних та катаболічних систем та основних зсувів у біофізичній системі.

Як видно з таблиці, загальними характеристиками ЛКС сечі при ДМН є зниження рівня нормологічних спектрів. Гідролітичні процеси катаболізму умовно переважають у дітей з ОДМН, а макромолекулярні анаболічні зсуви характеризують УДМН.

Докладні характеристики ЛК-зсувів демонструє рис. 4.6.

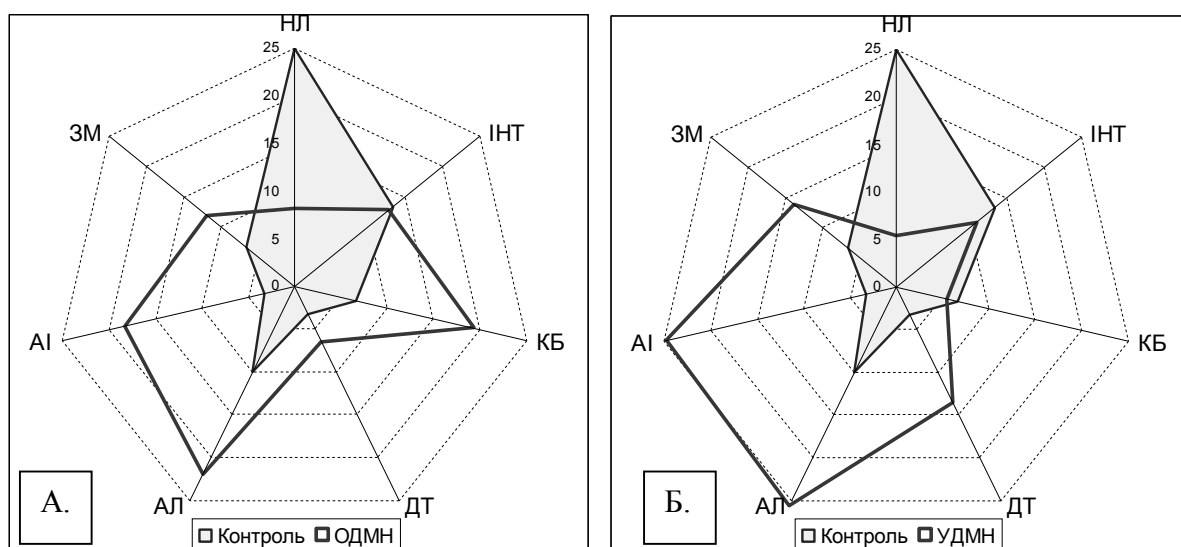


Рис 4.6. Характеристики ЛК-спектрів сечі у пацієнтів з оксалатною (А) та уратною (Б) нефропатією у порівнянні з контролем

Як свідчать наведені діаграми, зміни спектрів при оксалатній та уратній нефропатії вирізняються загальним зниженням вкладу нормологічних спектрів (НЛ), наростанням макромолекулярних та змішаних гомеостатичних зсувів. Рівень інтоксикаційно-подібних зсувів - ІНТ (76-220нм) зберігається при оксалатній нефропатії та знижується при уратній нефропатії. Крім того при оксалатній нефропатії відбувається збільшення катаболічних (КБ) спектрів, а при уратній - дистрофічно-подібних (ДТ). Високим виявляється рівень спектрів (221-1500нм) алергічної спрямованості (АЛ) незалежно від типу нефропатії. Вклад надвисокомолекулярних спектрів (>1500нм), що відображує

аутоімуніподібні (АІ) зсуви, зберігається високим порівняно із контролем в обох групах, але має переважання при уратній нефропатії. Отже ЛКС високочутливо реагує на гомеостатичні зсуви та відбиває складні багатокомпонентні патогенетичні механізми при нефропатіях різного генезу в дітей. Це стало підґрунтям для спроби визначення особливостей ЛК – спектрів сечі у різні фази дисметаболичного процесу: від кристалурії (КУ) до сечокам'яної хвороби (СКХ) (табл.4.11).

Таблиця 4.11

Характеристика семіотичних зсувів ЛК-спектрів сечі
з урахуванням фази захворювання

Характеристики ЛК – спектрів	КУ, n=37		ДМН, n=52		СКХ, n=18	
	абс	%	абс	%	абс	%
нормологічні	4	10,81±5,1	3	5,77±3,23		-
інтоксикаційні	10	27,03±7,3	17	32,6±6,5	2	11,1±9,5**
катаболічні	5	13,51±5,62	9	17,3±5,3	5	27,8±13,5
дистрофічні	7	18,92±6,44	4	7,7±3,7	1	5,6±6,9
алергічні	1	2,7±2,66	5	9,6±4,1	3	16,7±11,2
автоімунні	1	2,7±2,66	4	7,7±3,7	4	22,2±12,5*
змішані	9	24,32±7,05	10	19,2±5,5	3	16,7±11,2

Примітки: * - достеменність різниці по КУ та СКХ

** - достеменність різниці по ДМН та СКХ

Як видно з наведеної таблиці ЛК-спектри змінюються залежно від фази дисметаболических зсувів. Так на початкових етапах за наявності кристалурії рівень нормологічних спектрів зменшується за рахунок гідролітичних та змішаних спектрів. Прогресування метаболічних порушень та розвиток дисметаболическої нефропатії супроводжується зменшенням нормологічних спектрів, з одночасним наростанням катаболічних зсувів, що пов'язано з ескрецією низькомолекулярних протеїнів та топічними процесами у ниркових структурах, що забезпечують різний ступінь гідролізу білкових компонентів. При дисметаболических

нефропатіях характерним також є наростання питомої ваги макромолекулярних фракцій.

При сечокам'яній хворобі нормологічні спектри мінімальні за частотою, а перерозподіл спектральних характеристик відбувається за рахунок збільшення високомолекулярних інгредієнтів (>1500 нм), що вочевидь пов'язано з полімеризацією уропротеїнів та мембрано-деструктивними процесами у нирках та сечовивідних шляхах та надходженням високомолекулярних тканинних компонентів до сечі.

Загальну картину ЛК – спектрів сечі з урахуванням фази дисметаболического процесу представлено на рис 4.7

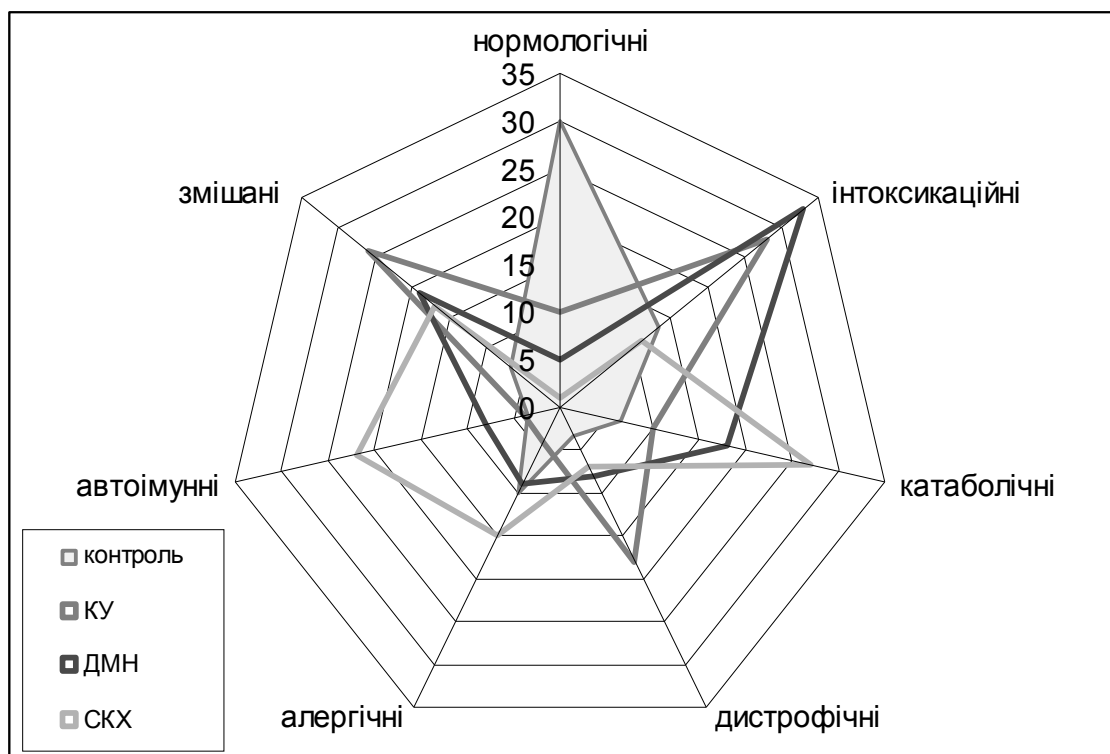


Рис.4.7. Динаміка ЛК-спектрів сечі у процесі дисметаболического маршу

Отже застосування методу ЛКС дає можливість не лише визначати субфракційні параметри сечі, але й прогнозувати перебіг обмінних процесів.

Визначення діагностичної інформативності спектральних параметрів ЛКС при дисметаболических нефропатіях відображує таблиця 4.12.

Операційні характеристики ЛК-спектрів сечі у обстежених пацієнтів

Показник	контроль	ДМН	Se	Sp	LR ⁺	LR ⁻	PV ⁺	PV ⁻
НЛ-спектр	18	3	0,86	0,80	4,36	0,18	0,60	0,94
	12	49						
МКМ-спектр	4	7	0,70	0,64	1,93	0,47	0,87	0,39
	26	11						

Результати розрахунку операційних характеристик демонстрували високу діагностичну інформативність методу ЛК-спектроскопії в якості біофізичних маркерів дисметаболических процесів у сечі.

З огляду на стартову роль оксалатно-кальцієвої кристалурії у розвитку дисметаболическої нефропатії проведено аналіз кореляційних зв'язків між параметрами сечового синдрому при кристалурії та ЛК-спектрами сечі (рис. 4.8).

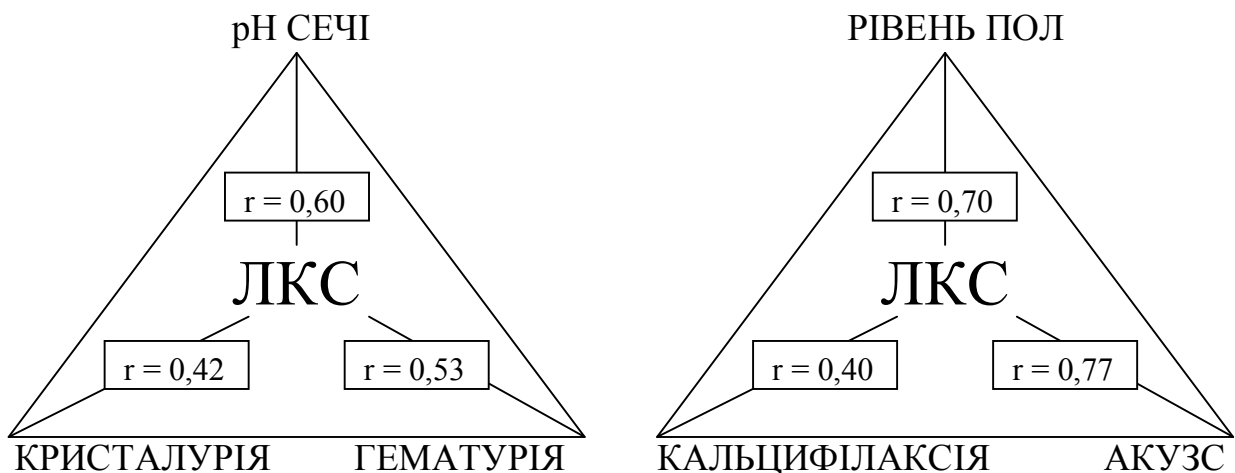


Рис. 4.8. Кореляційні зв'язки ЛКС із параметрами сечового синдрому

Визначення кореляцій показало, що у пацієнтів з високим рН сечі реєстрували підвищення спектрів гідролітичної спрямованості. За наявності еритроцитурії спостерігали зростання низькомолекулярних (подібних до дистрофічних) зсувів, що очевидно пояснюється виходом клітинного вмісту еритроцитів внаслідок гемолізу у сечі. Також

встановлено кореляцію із ступенем кристалурії, яка асоціюється з макромолекулярними зсувами (переважно понад-високомолекулярними), та пояснюється пошкоджуючою дією кристалів на слизову сечових шляхів, а також полімеризацією макромолекул в умовах перенасичення сечі.

Асоціації ЛКС з метаболічними параметрами сечі стосувались макромолекулярних зсувів. Мембрано-деструктивні процеси, які супроводжуються підвищенням рівня продуктів пероксидації та кальцифілаксії сечі, відповідають переважанню в оптичному спектрі часток з розміром понад 1500нм. За таких умов відбувається також порушення антикристалутворювальної здатності сечі до оксалатів кальцію. Таким чином найбільшу інформативність демонструють макромолекулярні спектри ЛКС при ОКК.

Отже субфракційні параметри сечі у певній мірі відображують характеристики сечового синдрому та можуть слугувати для моніторингу гомеостатичних зсувів та оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів.

З урахуванням високої частоти скарг в групі обстежених дітей на дизурічні явища (близько 40%), а також з огляду на роль уродинамічних розладів у процесах кристало- та каменеутворення всім пацієнтам була проведена урофлоуметрія.

Розрахунки показників урофлоуметрії проводили з урахуванням статі дітей та вікових показників фізіологічної ємності сечового міхура.

При аналізі параметрів уродинамічного дослідження також оцінювали графічні характеристики урофлоуграми. Результати урофлоуметрії обстежених пацієнтів наведено в таблиці 4.13.

Як видно з результатів, підсумованих у таблиці, у значної кількості обстежених дітей з ДМН виявлено відхилення від нормативних параметрів урофлоуграми.

У більшості випадків зареєстровано зниження показників максимальної та середньої швидкості сечовипускання, але у межах до 10%.

Оцінка показників урофлоуметрії у обстежених пацієнтів з ДМН

Характеристики показників	ОДМН, % (n=50)	УДМН,% (n=30)	p
Зниження ($\leq 10\%$) максимальної швидкості сечовипускання	30,0 \pm 6,5	23,3 \pm 7,7	>0,05
Зниження ($\leq 10\%$) середньої швидкості сечовипускання	20,0 \pm 5,7	26,7 \pm 8,1	>0,05
Уповільнення часу досягання максимальної швидкості потоку	16,0 \pm 5,2	13,3 \pm 6,2	>0,05
Зниження об'єму виділеної сечі	40,0 \pm 6,9	33,3 \pm 8,6	>0,05
Збільшення об'єму залишкової сечі	10,0 \pm 4,2	10,0 \pm 5,5	>0,05

Для демонстрації графічних параметрів урофлоуметрії при ДМН наводимо у якості приклада результат дослідження уродинаміки нижніх сечових шляхів у дівчинки 10 років (рис. 4.8).

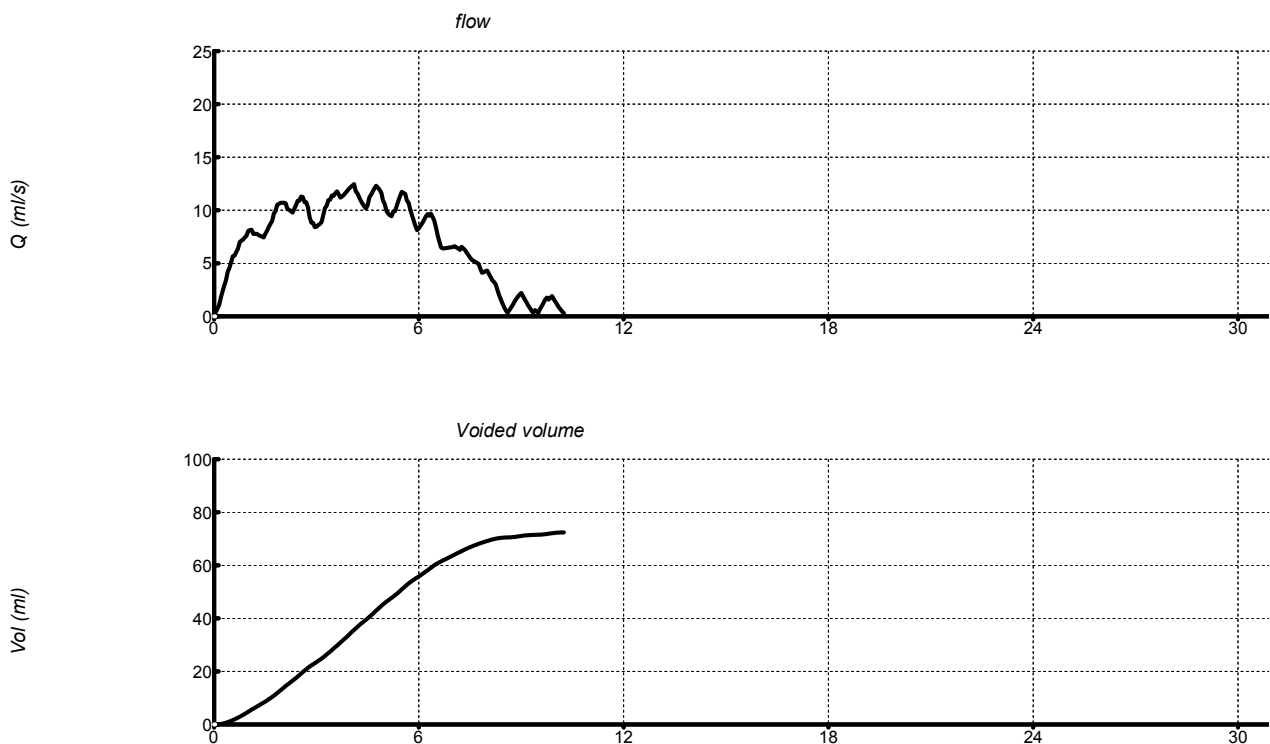


Рис. 4.9. Урофлоуметрична крива пацієнтки 9 років з ДМН

Слід зазначити, що суттєвої різниці показників урофлоуметрії з урахуванням типу нефропатії не встановлено. Втім характер урофлоуметричної кривої мав певні особливості у пацієнтів з високим рівнем кристалурії (рис 4.10).

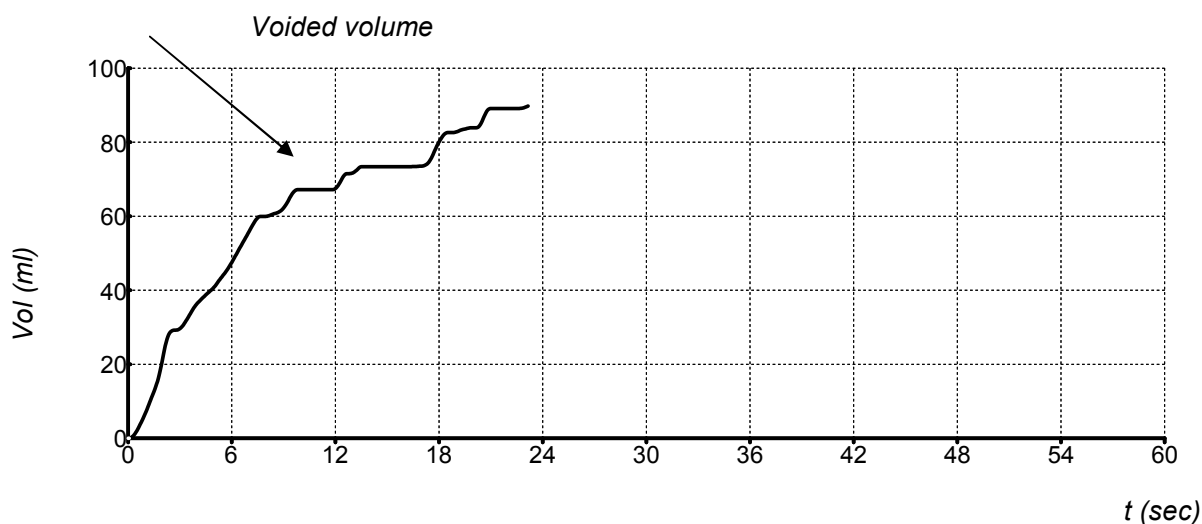


Рис. 4.10. Характерний вид урофлоуметричної кривої у дитини з оксалатно-кальцієвої кристалурією

Як демонструє наведений фрагмент уродинамічного дослідження, у пацієнтів з високим рівнем кристалурії спостерігався характерний ступеневий вигляд флоуметричної кривої.

Отже параметри уродинаміки нижніх сечових шляхів за результатами урофлоуметрії надають важливу інформацію щодо процесів, які відбуваються у сечових шляхах за наявності кристалурії, дозволяють визначати напрямки корекції виявлених порушень, та застосовувати цей метод у якості одного з критеріїв моніторингу їх ефективності.

Таким чином, отримані у даному розділі результати дозволили зробити такі підсумки:

У загальній структурі дисметаболических нефропатій превалюють форми, пов'язані із порушенням обміну щавлевої кислоти. Клінічний перебіг обмінних нефропатій у дітей має неспецифічний характер,

супроводжується сечовим синдромом та метаболічними зсувами. У дебюті відсутні типові скарги та клінічні прояви.

На підставі проведеного обстеження встановлено, що загальні метаболічні зрушення стосуються елементного гомеостазу з кальцієво-магнієвим дисбалансом, процесів клітинної енергетики у вигляді порушення активності мітохондріальних ферментів на фоні розбалансування у системі перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту, мікроекології сечовивідної системи з асимптомною персистенцією мікрофлори.

Показано, що кристаломорфометричний аналіз при ДМН у дітей надає інформацію щодо ініціації утворення кристалів та дозволяє отримувати об'єктивну інформацію відносно активності літогенних процесів.

Інтегративну оцінку метаболічного дисбалансу надають параметри ЛК-спектроскопії сечі, які віддзеркалюють не лише параметри сечового синдрому, але й фази обмінних процесів.

Дослідження уродинаміки нижніх сечових шляхів дозволяє розкрити додаткові патогенетичні механізми при ДМН та оптимізувати заходи лікування та профілактики.

Поступовий розвиток та прогресування метаболічних ренальних порушень демонструють характерний перебіг процесу, який має спільні патогенетичні механізми на різних фазах та може бути відображенням загального дисметаболічного маршу.

Отримані результати знайшли відображення у наступних роботах:

1. Стоєва Т.В. Дисметаболічні нефропатії у дітей. Сучасний погляд на проблему / Т.В.Стоєва, О.В. Зубаренко // Избранные лекции по педиатрии. – Х., 2011. – С. 544–557.
2. Стоєва Т. В. Профилактика при нефропатиях у детей // Профилактическая педиатрия / под ред. А. В. Зубаренко, Л. Г. Кравчен-

ко. – Одеса : Чорномор'я, 2011. – С. 139–200.

3. Оценка физиологических основ гомеостаза здоровых детей по результатам ЛКС - метрии (современные методические подходы) / Т.В. Стоева, О.Л. Тымчишин, А.К. Копейка, М.В. Федин // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №1.– С. 135–138.

4. Стоева Т.В. Особливості дисметаболических нефропатій у дітей старшого віку / І.В. Багдасарова, Т.В. Стоева, Н.І. Желтовська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – №6. – С. 24–27.

5. Стоева Т.В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей / И.В. Багдасарова, Т.В. Стоева, Н.И. Желтовская // Перинатология и педиатрия. – 2009. – №3 (39). – С. 71–73.

6. Стоева Т.В. Особливості субфракційного складу сечі у дітей з кристалурічними нефропатіями / Т.В. Стоева, Г.К. Копійка // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. – 2009. – №13 (2). – С. 504–506.

7. Зубаренко А. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4 (19). — С. 132—136.

8. Стоева Т.В. Застосування біохімічних методів у прогнозуванні розвитку нефропатій у дітей / Т.В. Стоева, Г.К. Копійка // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, №2. – С. 234–235. (III Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я». Луганськ, 26-27 березня 2009 р).

9. Кристалурійні ураження нирок у дітей: Сучасні особливості перебігу / Т.В. Стоева, Л.П. Бас, Л.Н. Ківенко [та ін.] // Медицина транспорту України . – 2009. – №4 (32). – С. 72–75.

10. Стоева Т. В. Дисбаланс мікроелементного гомеостазу та його корекція при нефропатіях у дітей / Т. В. Стоева, М. В. Федін, Н. М. Фролова // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 1. – С. 105–107.

11. Diagnostic potentialities of laser correlation spectroscopy in pediatric practice / T.V. Stoeva, K.B. Soboleva, R.M. Papinko, M.V. Fedin [et al.] // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : міжнародна науково-практична конференція, листопад 2006 р, Одеса : тези доп. – Одеса, ОДМУ, 2006. – С. 4-5.
12. Стоєва Т.В. Застосування лазерної кореляційної спектроскопії в педіатричній нефрології / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // Актуальні питання педіатрії : VIII Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора В.М. Сідельнікова, 16-18 листоп 2006 р., Київ : тези доп. – Київ, 2006. – С. 28.
13. Стоєва Т.В. Возможность интегративного похода в донозологической диагностике заболеваний почек у детей методом ЛКС – метрии / А.К. Копейка, Т.В. Стоєва, О.Л. Тымчишин // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : конференція, листопад 2007 р., Одеса: матеріали конференції. – Одеса : ОДМУ, 2007. – С. 63.
14. Стоєва Т.В. Виявлення дисметаболических нефропатій у дітей на до клінічному етапі / Т.В. Стоєва // «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» : Українська наук-практ. конф., 13–14 бер. 2008 р., Харків : тез. доп. – Харків, 2008. – С. 124–125.
15. Стоєва Т.В. Особливості урофлоуметрії при кристалурічних нефропатіях у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – №4. – С. 101 (Актуальні питання педіатрії : X Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора В.М. Сідельнікова. Харків, 20-22 листоп 2008 р. : тези доп.).
16. Стоєва Т.В. Використання кристалометричного аналізу в оцінці ефективності терапії при дисметаболическій нефропатії у дітей / О.В.Зубаренко, Т.В.Стоєва, Г.С.Черняк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : наук-практ. конференція, 17 червн. 2010 р., Тернопіль : тези доп. – Тернопіль, 2010 – С. 99–100.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ, ПОЄДНАНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Враховуючи наявність морфологічних та функціональних зв'язків видільних систем організму (формування у процесі ембріогенезу з дивертикулу первинної кишки та мезенхімальної бластими, що визначає загальний план будови, функціонування та регуляції) та високу частоту супутньої патології з боку травного тракту при дисметаболических нефропатіях проведено клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження дітей з дисметаболическими нефропатіями, асоційованими із патологією ШКТ.

Результати вивчення механізмів взаємодії, представлені у даному розділі, дозволять розширити уявлення щодо патогенетичних ланок при обмінних нефропатіях у дітей, а урахування виявлених особливостей сприятиме удосконаленню лікувально-профілактичних схем.

5.1. Клініко-анамнестичні характеристики обстежених дітей з дисметаболическими нефропатіями, поєднаними з патологією травної системи

На цьому етапі роботи проведено обстеження 120 пацієнтів з дисметаболическою нефропатією, у яких діагностовано супутню патологію з боку травного тракту.

Середній вік пацієнтів даної групи становив $(11,5 \pm 4,1)$ років. Із загальної кількості обстежених встановлено переваження дітей старше 12 років – 59 $(49,2 \pm 4,5)\%$ (рис. 5.1). Пацієнтів віком до 7 років було 30 $(25,0 \pm 3,9)\%$, а віком від 7 до 12 років – 31 $(25,8 \pm 4,0)\%$. За гендерним складом перевагу мали хлопчики – 90 $(75,0 \pm 3,9)\%$, $p < 0,001$.

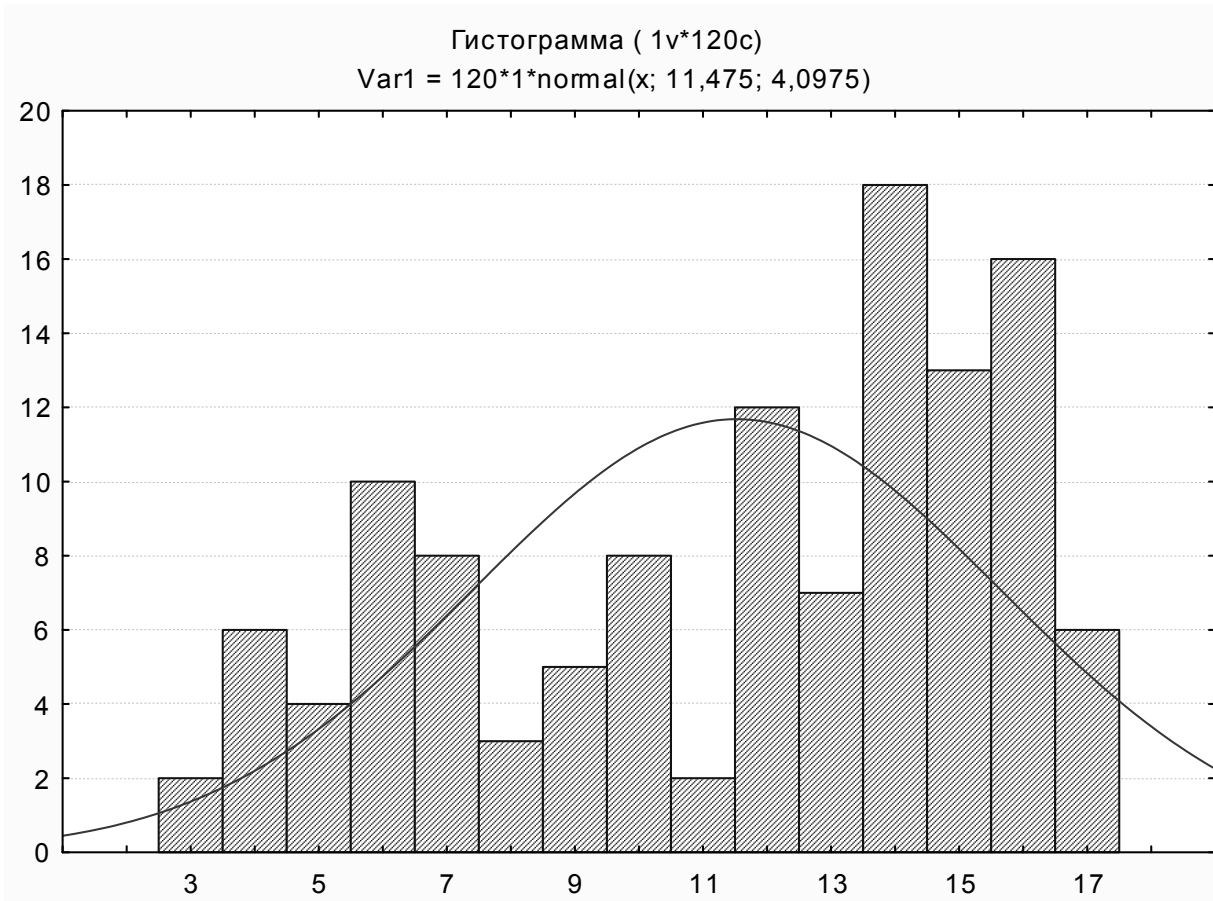


Рис. 5.1. Розподіл обстежених пацієнтів за віком

Аналіз характеру обмінних порушень продемонстрував збереження загальних тенденцій, а саме, достеменно превалювання дисметаболічної нефропатії з оксалатно-кальцієвою кристалурією 82 (68,3±4,2)%, $p < 0,001$.

У структурі уратної нефропатії урікемія становила 21 (70,0±8,4)%, уратурія – 9 (30,0±8,4)%. Фосфатурічну дисметаболічну нефропатію діагностовано лише у 8 (6,6±2,2)% обстежених пацієнтів.

Тривалість захворювання на дисметаболічну нефропатію з моменту перших ознак маніфестації становила у середньому (4,1 ± 1,8) роки. Найбільш «ранніми» формами обмінних порушень, які дебютували у дітей молодше 6 років, були оксалатно-кальцієва та фосфатна кристалурія.

У процесі роботи проаналізовано спектр супутньої патології з боку шлункового –кишкового та біліарного тракту з урахуванням типу (оксалатна - ОДМН, уратна - УДМН) нефропатії (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Нозологічна характеристика коморбідних станів при дисметаболических нефропатіях у обстежених дітей

Патологія	ОДМН, n=82		УДМН, n=30		p
	абс.	%	абс.	%	
Хронічна патологія органів травлення					
Хронічний гастрит	10	12,2±3,6	2	6,6±4,5	>0,05
Хронічний гастродуоденіт	14	19,5±4,4	6	20,0±7,3	>0,05
Хронічний холецистит	2	2,4±1,7	5	16,6±6,8	>0,05
Функціональні захворювання органів травлення					
Дискінезії кишкового тракту	16	19,5±4,4	2	6,6±4,5	<0,05
Дискінезії жовчовивідних шляхів	61	74,4±4,8	17	56,6±9,0	>0,05
Вторинна екзокринна панкреатична недостатність	20	24,4±4,7	3	7,9±4,4	<0,05
Вроджені аномалії розвитку травної системи					
ВАРЖМ	34	41,5±5,4	10	33,3±8,6	>0,05
Доліхосигма	2	2,4±1,7	-	-	-
Мікроекологічні розлади					
Порушення кишкового мікробіоценозу	56	68,3±5,1	10	33,3±8,6	<0,001
Паразитарні інвазії					
Ентеробіоз	4	4,9±2,4	2	6,6±4,5	>0,05
Аскарідоз	-	-	2	6,6±4,5	-
Лямбліоз	4	4,9±2,4	2	6,6±4,5	>0,05
Поєднанні патологічні стани					
Сполучена патологія гастродуоденальної та біліарної систем	42	51,2±5,5	20	66,6±8,1	>0,05

Як видно з наведеної таблиці характер коморбідних станів мав певні відмінності залежно від типу ДМН. За наявності порушень із боку

щавлевої кислоти серед нозологій достеменно частіше зустрічалися дискінезії кишкового тракту, виявлялися ознаки екзокринної недостатності підшлункової залози, зсуви кишкового мікробіоценозу.

Найбільш часто у пацієнтів діагностували дискінетичні розлади біліарної системи, які за сучасними уявленнями можуть бути пов'язаними із дисвегетатизмом, часто провокуються іншою патологією ШКТ, або виникають внаслідок органного дизембріогенезу. За отриманими даними у (31,2±4,4%) обстежених реєструвалися скарги, що характеризують астеновегетативні розлади, зокрема переважання симпатичної або парасимпатичної ланок вегетативної регуляції. Характерно, що у більшості випадків (35,9±5,4%) ДЖВШ виникали на тлі вроджених аномалій розвитку жовчного міхура.

Беручі до уваги значущість морфофункціональних розладів сполучної тканини у розвитку поліморбідних станів, і з урахуванням того, що аномалії будови жовчного міхура вважаються проявами стигм диспластичності, було проаналізовано частоту фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Частота фенотипових ознак НДСТ у пацієнтів з урахуванням типу ДМН

Фенотипові ознаки НДСТ	ОДМН, n=82		УДМН, n=30		p
	абс.	%	абс.	%	
Локомоторні					
Деформація грудної клітки	8	9,8±3,3	3	10,1±5,5	>0,05
Порушення постави	25	31,7±5,1	9	30,8±8,4	>0,05
М'язова гіпотонія	6	7,3±2,9	4	13,6±6,2	>0,05
Гіпермобільність суглобів	19	23,2±4,7	13	43,3±9,0	<0,05
Вісцеральні та шкірні					
Пролапс мітрального клапану	3	3,7±2,1	1	3,3±3,3	>0,05
ДЖВШ, ВАРЖМ, доліхосигма	62	75,6±4,7	16	53,3±9,1	<0,05
Міопія, астигматизм	10	12,2±3,6	3	10,1±5,5	>0,05
Викривлення носової перетинки	7	8,5±3,1	2	7,6±4,6	>0,05
Гіпереластоз шкіри	4	4,9±2,4	4	10,0±5,5	>0,05

Як свідчать наведені у таблиці результати, відмінності ознак НДСТ з урахуванням типу нефропатії стосувалися превалювання вроджених аномалій розвитку кишкової та біліарної систем при ОДМН, та гіпермобільності суглобів при УДМН.

Слід зазначити, що сумарно ознаки НДСТ спостерігалися частіше при оксалатній нефропатії. Отже простежується паралелізм порушень обміну оксалатів та змін сполучної тканини. Спряженість патогенетичних механізмів можна пояснити ключовою роллю як у функціонуванні сполучної тканини, так і в обміні щавлевої кислоти метаболітів гліцину, серіну та гідроксипроліну. За результатами проведеного кореляційного аналізу встановлено прямий асоціативний зв'язок на рівні $r=0,52$, між оксалурією та наявністю НДСТ. Це свідчить про доцільність звертання уваги на фенотипові ознаки НДСТ, які можуть виступати у ролі факторів ризику порушення метаболізму щавлевої кислоти, при обстеженні дітей. Маніфестація обмінних нефропатій на тлі НДСТ потребує також поглибленого вивчення процесів клітинної цитоенергетики, порушення якої віддзеркалює сполучені метаболічні розлади. У цілому виявлений рівень ознак НДСТ у певній мірі пояснює різноманітність клінічних проявів при ДМН, поєднаної з патологією ШКТ.

У спектрі функціональних розладів травної системи при ОДМН особливе місце посідає патологія підшлункової залози. У більшості випадків йдеться про стани, пов'язані з морфофункціональною незрілістю підшлункової залози. У таблиці 5.3. наведено ознаки відносної екзокринної панкреатичної недостатності, що виявлено в дітей з ОДМН.

Як демонструє таблиця, найчастіше реєструвалися клінічні прояви як-то біль у животі, метеоризм, флатуленція, зниження апетиту. Характерно, що за відсутності змін у сироваткових показниках активності панкреатичних ферментів, порушення процесів перетравлення відбивалися на результатах копрограми. Так, майже у половини хворих спостерігалася стеаторея, пов'язана з недостатньою активністю ліпази, причому

переважно фіксували стеаторею другого типу ($62,5\pm 17,0$)% із підвищенням рівня жирних кислот та мил. Наступною за частотою ознакою виявлялася амілорея у вигляді незначної кількості крохмальних зерен. У найменшій кількості випадків була креаторея, яка свідчить про недостатність вироблення трипсину. Характерно, що у ($15,0\pm 7,9$)% пацієнтів при копрологічному дослідженні калу виявляли кристали оксалатів кальцію.

Таблиця 5.3

Ознаки відносної екзокринної панкреатичної недостатності у дітей з ОДМН

Використані критерії	абс, n=20	%
Клінічні ознаки		
Абдомінальний больовий синдром, метеоризм	10	$50,0\pm 11,2$
Зниження апетиту	13	$65,0\pm 10,7$
Копрологічні параметри		
Креаторея	3	$15,0\pm 8,0$
Амілорея	4	$20,0\pm 8,9$
Стеаторея	8	$40,0\pm 11,0$
Ультрасонографічні характеристики		
Збільшення розмірів одного чи усіх відділів підшлункової залози	14	$70,0\pm 10,2$
Зміни ехоструктури (підвищена ехогенність)	4	$20,0\pm 8,9$

Як видно з таблиці 5.3, у переважній кількості хворих реєструвалось збільшення розмірів різних відділів підшлункової залози за даними ультразвукового дослідження. Наявність гіперехогенних включень у підшлунковій залозі встановлено майже у чверті обстежених. Ці дані можна пояснити теорією підвищеної здатності до кристалоутворення при вторинній гіпероксалурії, за якої визначається змога надлишку оксалату кальцію депонуватися не лише у тканині нирок та просвіті мисок, а й у жовчному міхурі, щитоподібній залозі, наднирниках, селезінці, міокарді, сітківці ока, у підшлунковій залозі та її протоковій системі.

Отже ознаки панкреатогенної недостатності при ОДМН ймовірно свідчать про спряженість метаболічних зсувів при порушенні обміну щавлевої кислоти, що підтверджується виявленням кореляційного зв'язку

($r=0,42$, $p<0,05$). Зіставлення тривалості симптомів ОДМН та часу виникнення перших ознак екзокринної недостатності підшлункової залози вказує, що у більшій кількості випадків панкреатична дисфункція з'являється раніш ниркової симптоматики. Це обумовлює доцільність удосконалення діагностичних заходів та оптимізації лікувальної тактики, спрямованої на запобігання виразних морфофункціональних змін підшлункової залози та відновленню метаболічних процесів.

Важливо підкреслити, що в ході роботи встановлена висока частота контамінаційних порушень кишкового тракту при ДМН.

Дані мікробіологічного аналізу калу свідчили про зміни якісного та кількісного складу кишкової флори у ($68,3\pm 5,1\%$) обстежених з ОДМН. Так, зниження титру лактобактерій ($<10^7$) зареєстроване в ($51,6\pm 4,5\%$), біфідобактерій ($<10^8$) - в ($44,1\pm 4,5\%$) випадків. Змінене загальне число кишкової палички встановлено в ($24,2\pm 3,9\%$), а присутність умовно-патогенної флори ($>10^5$) – у ($15,8\pm 3,3\%$) досліджень.

З огляду на значення мікробної контамінації кишечника у метаболічних процесах безумовна її роль і при ДМН, а саме:

- участь у біосинтезі амінокислот та вітамінів, особливо, якщо йдеться про ОКК - вітамінів групи В;
- участь у процесах всмоктування кальцію та вітаміну Д (при гіперкальціурії та ОКК);
- здатність впливати на процеси пероксидації (при всіх типах дисметаболических нефропатій);
- антихолестеринемічний ефект завдяки асиміляції та преципітації холестерину (при уратній нефропатії, метаболічному синдромі);
- вплив на мембранне (присінне) кишкове перетравлення (виключає надмірне всмоктування літогенних речовин при всіх типах дисметаболических нефропатій).

Отже зміни кількісного та якісного складу мікрофлори за рахунок зниження біфідо- та лактобактерій з одночасним підвищенням умовно-

патогенних форм при дисметаболических нефропатіях значною мірою висвітлюють характеристику обмінних розладів та являються важливими ланками патогенезу. Слід також зазначити, що отримані в роботі дані узгоджуються з результатами сучасних досліджень відносно ролі порушень кишкового біоценозу у виникненні сечокам'яної хвороби у дорослих [270, 325]. Доведено, що розвиток дисбіозу спричиняють хронічні стреси, імунодефіцитні стани, антибіотикотерапія [130]. Також одним з провідних факторів розвитку дисбіозу при обмінних нефропатіях є незбалансоване харчування. Враховуючи дані щодо ролі неадекватного харчування при обмінних нефропатіях, а також наявність тісного зв'язку характеру харчування із захворюваннями ШКТ, проведено вивчення особливостей харчового раціону у обстежених дітей.

Результати, отримані при анкетуванні 120 дітей з дисметаболическими нефропатіями, асоційованими з патологією ШКТ констатує табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Особливості харчування обстежених дітей за даними анкетування

Особливості харчування	абс.	%
Кількість прийомів їжі на добу (≤ 2 рази/ ≥ 3 рази)	86/34	71,7 / 28,3
Їжа у сухом'ятку	36	30,0
Вживання наступних продуктів: (регулярно/епізодично)	24/60	20,0 / 50,0
– Фруктів		
– Овочів	54 / 30	45,0 / 25,0
– Солодощів, шоколаду, штучних солодких напоїв	66 / 24	55,0 / 20,0
– Чіпсів, солоних горішків, сухариків	70 / 42	58,3 / 35,0
– Страв швидкого приготування	14 / 50	11,7 / 41,7
– Консервів, копченостей	2 / 22	1,7 / 18,3
– Ковбасних виробів	46 / 42	38,3 / 35,0
– М'ясних виробів	98 / 22	81,7 / 18,3
– Молочних продуктів	54 / 66	45,0 / 55,0
Чи є звичка досоловувати їжу	37	30,8

Отже аналіз результатів анкетування показав, що у 2/3 опитуваних реєструється порушення режиму та кратності прийому їжі. У харчуванні близько третини хворих обмежуються їжею без рідких та гарячих страв. Споживання їжі «fast-food» зафіксоване у $(53,3 \pm 4,6)\%$, надмірне споживання солі та звичка досоловувати їжу у $(35,8 \pm 4,4)\%$. Важливо, що зловживання вуглеводами в їжі та систематичне пиття солодких газованих напоїв встановлено майже у $\frac{1}{2}$ хворих. Звертаємо особливу увагу на той факт, що серед дітей з ОДМН дієтичних обмежень щодо оксалогенних продуктів не додержується більшість опитаних пацієнтів.

Важливими також виявилися анамнестичні дані щодо особливостей вигодовування обстежених дітей на першому році життя. Зареєстровано низьку питому вагу природного вигодовування $(43,3 \pm 4,5)\%$ та відповідно високий рівень штучного вигодовування. Сучасними дослідженнями доведено, що штучне вигодовування спричиняє підвищення ниркової екскреції метаболітів білку, мінеральних речовин, порушення процесів осморегуляції, що призводить до високого ризику водно-електролітних порушень та розвитку обмінних нефропатій. Надлишок білку у молочних сумішах веде до розвитку метаболічного стресу. На думку деяких дослідників невикористані для синтезу білку амінокислоти акумулюються у крові, спричиняють розвиток азотемії, підвищення рівня сечовини та екскреторне навантаження на нирки. Поряд із цим надлишкове споживання білку з молочними формулами може призводити до розвитку ожиріння.

Дефекти харчування у вигляді раннього та непослідовного введення прикорму, використання продуктів, що не відповідають фізіологічним потребам малюка виявлено у $(25,0 \pm 4,0)\%$ дітей.

Ймовірно нераціональне вигодовування в умовах функціональної незрілості нирок та їх обмежених резервних спроможностей вже у грудному віці започатковує метаболічні зсуви.

Поступовий розвиток обмінних зрушень сягає кульмінації у пацієнтів підліткового віку, в яких спостерігалися найбільш негативні

тенденції з боку харчування та харчових пріоритетів. Загальними особливостями нутритивного характеру в підлітків є з одного боку підвищені енергетичні та харчові потреби, а з іншого боку зростання випадків порушень фізіології харчування внаслідок самостійного вибору їжі. Так, незважаючи на вже сформовані харчові звички, підлітки ігнорують дієтичні рекомендації, часто споживають їжу не домашнього приготування, не завжди прискіпливо відносяться до вибору продуктів харчування, не досить вдумливо ставляться до агресивної реклами солодощів, фаст-фуду, навіть алкоголю. За даним анкетування саме підлітки віддають перевагу стравам швидкого приготування, зловживають продуктами з високим вмістом жиру, цукру та солі.

Поряд із цим у більшості школярів спостерігається неадекватний нерегулярний питний режим, при цьому в якості пиття часто використовуються штучні забарвлені напої з високим вмістом вуглеводів. Відмова від кисломолочних продуктів призводить до дефіциту кальцію. Саме кальцію, який надходить з їжею, за даними сучасних досліджень, відводиться одна з головних ролей при оксалатно-кальцієвому нефролітіазі у дорослих. Так, сьогодні доведено, що низьке споживання кальцієвмісних продуктів здатне спричинити розвиток сечокам'яної хвороби [38]. Гіпотеза, яка пояснює ці, на перший погляд суперечливі особливості полягає у тому, що дефіцит даного елемента у просвіті тонкого кишечника спричиняє підвищення вмісту оксалатів сечі внаслідок недостатнього зв'язування оксалатів.

Недостатнє споживання натуральних продуктів, свіжих фруктів та овочів призводить до дефіциту вітамінів та мікроелементів, що також відбивається на обмінних процесах. Регулярне вживання продуктів з високим вмістом ненасичених жирів (>10% загальної калорійності) та легкозасвоюваних вуглеводів (>30% загальної калорійності) підвищує ризик метаболічних розладів. До речі, частота зустрічаємості метаболічного синдрому, який відображує порушення ліпідного,

вуглеводного та пуринового обміну, серед підлітків за даними вчених University of Washington за останні роки зросла з 4,2 до 6,4%.

З урахуванням значущості порушень обміну сечової кислоти в патогенезі метаболічного синдрому при обстеженні дітей з уратною нефропатією вивчали комплекс клініко-метаболічних параметрів. Так, за результатами обстеження було встановлено, що підвищення рівня сечової кислоти крові частіше відбувалося у дітей пубертатного віку. Гіперурікемія ($>0,32$ ммоль/л) за частотою виявлення переважала в групі дівчаток, $p < 0,05$. Зміни індексу маси тіла реєстрували у $(36,7 \pm 8,8)\%$ обстежених: надлишкову масу тіла серед дівчаток з уратною нефропатією виявили у $(23,3 \pm 7,7)\%$, серед хлопчиків – у $(30,0 \pm 8,4)\%$, $p > 0,05$.

Підвищення рівня загального холестерину крові ($>5,2$ ммоль/л) зареєстровано у $(10,1 \pm 5,5)\%$ обстежених, переважно в групі хлопчиків підліткового віку, $p < 0,05$. Підвищення артеріального тиску діагностовано у 2 дітей з уратною нефропатією. Дещо більшою була кількість пацієнтів з термінальним рівнем (на межі верхньої норми) систолічного артеріального тиску – 4 дітей $(13,3 \pm 6,2\%)$.

З огляду на генетичну детермінованість порушень обміну сечової кислоти при збиранні генеалогічного анамнезу визначали захворюваність найближчих родичів на обмінну патологію. Рівень сечокам'яної хвороби склав $(23,3 \pm 7,7)\%$, жовчнокам'яної хвороби – $(10,1 \pm 5,5)\%$, метаболічного синдрому та цукрового діабету – $(16,7 \pm 6,8)\%$. Серед дітей, родичі яких мали ту чи іншу патологію обміну, у $(26,7 \pm 8,1)\%$ випадків індекс спадкової обтяженості перевищував 0,7.

Як свідчать наведені дані, порушення обміну сечової кислоти віддзеркалює стан багатьох метаболічних процесів, які відбуваються на різних рівнях – від молекулярного до соматичного. Сьогодні доведені різнопланові біологічні ефекти пуринів: на молекулярному рівні вони відповідають за склад нуклеїнових кислот, на метаболічному рівні спричиняють підвищення концентрації холестерину, впливають на

транспорт уратних солей у нирках, на системному рівні беруть участь у процесах коагуляції (фактор Хагемана, агрегація тромбоцитів), внаслідок підвищеної кристалізації сечової кислоти спричиняють запалення суглобів (подагра), відповідають за нирковий та судинний генез артеріальної гіпертензії, мають зв'язок із розвитком цукрового діабету, ожиріння, атеросклерозу тощо. Окрім того підвищення концентрації сечової кислоти у крові безпосередньо призводить до активації багатьох патофізіологічних механізмів.

Слід зазначити, що частота та рівень виявлених серед обстежених нами дітей зрушень не повністю відповідає критеріям метаболічного синдрому, втім наведені ознаки дисметаболізму сечової кислоти у певній мірі можуть бути предикторами складної обмінної патології.

Через те урахування особливостей обміну сечової кислоти при дисметаболічних нефропатіях дозволить не лише оптимізувати ведення хворих, але й визначати ранні ознаки та профілакувати розвиток сечокам'яної хвороби, численних проявів метаболічного синдрому. З огляду на те, що обмінні нефропатії відбивають переважно ранні початкові зсуви метаболічних порушень, ефективність профілактичних та лікувальних заходів певною мірою залежатиме від організації адекватного харчування та аргументованого формування здорових харчових пріоритетів у родині пацієнтів.

Вертаючись до аналізу харчового раціону в дітей з обмінними нефропатіями, також необхідно зазначити деякі виявлені особливості харчування при ОДМН.

При проведенні дослідження було звернуто увагу на низький рівень дотримання специфічних дієтичних рекомендацій. Так, лише $(12,2 \pm 3,6)$ % респондентів дали позитивну відповідь на питання щодо обмеження у раціоні оксалогених продуктів. З 87,8% опитуваних тільки 20% були в змозі пояснити значення, необхідність та основні характеристики такої дієти. Пошук відповіді на питання причини низького комплайенсу показав,

що пацієнти та їх батьки вважають традиційні дієтичні рекомендації важко-здійсненими внаслідок потреби їх тривалого додержання, а також через необхідність виключення, або обмеження широкого кола продуктів харчування.

Тобто існуючі рекомендації відносно обмеження харчування часто спричиняють зниження комплайєнтності. Водночас за результатами сучасних досліджень повному виключенню з раціону підлягають лише такі продукти, в яких рівень щавлевої кислоти перевищує 50 мг/100г. Показано, що навіть однократне вживання плитки молочного шоколаду, що містить 95 мг оксалату та 430 мг кальцію, не викликає збільшення ниркової екскреції оксалатів [38].

До того ж слід зазначити, що здатність багатих на оксалати продуктів посилювати екскрецію оксалатів залежить не лише від їх вмісту, але і від біодоступності, розчинності та форми, в якій існують їх солі, та способу приготування їжі. Призначення розвантажувальних днів більш бажано, ніж тривале дотримання строгої дієти, що не завжди сприятливо позначається на розвитку організму, який зростає, та негативно впливає на психологічний стан дитини.

При складанні програми дієтичного харчування для підвищення комплайєнсу пацієнтам, хворим на ДМН, слід надавати інформацію про вміст у продуктах літогенних речовин, враховувати сімейні особливості харчування, рекомендувати дієтичні обмеження перемежати з адекватним розширенням раціону.

У цілому для дієтичного напряму корекції обмінних зсувів у всіх обстежених дітей першочергово необхідним є загальна модифікація харчової поведінки, спрямована на здоровий спосіб харчування в родині, підвищення інформованості дітей та їх батьків відносно принципів раціональної дієти.

5.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки у дітей з ДМН

Для визначення особливостей обмінних процесів при дисметаболічних нефропатіях, поєднаних з патологією травної системи, згідно до завдань роботи вивчали як окремі показники метаболізму для з'ясування їх патогенетичного внеску, так і проводили інтегральну оцінку гомеостатичних параметрів за допомогою лазерно-кореляційної спектроскопії.

При аналізі метаболічних процесів при дослідженні крові та сечі обстежених дітей приділяли увагу визначенню характерних змін залежно від типу дисметаболічної нефропатії.

Особливості метаболічного профілю крові дітей з ДМН наведено у таблиці 5.5

Таблиця 5.5

Метаболічний профіль крові обстежених пацієнтів з ДМН на фоні патології травної системи

Показник	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
<u>Креатинин</u>	<u>85,9±22,2</u>	<u>86,4±22,6</u>	<u>93,5±25,4</u>	<u>≥0,05</u>	<u>≥0,05</u>	<u>≥0,05</u>
<u>ШКФ</u>	<u>114,5±14,7</u>	<u>98,8±14,9</u>	<u>80,9±16,3</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>
Сечовина	4,6±1,2	4,6±1,2	4,8±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
Холестерин	4,1±0,8	4,2±0,8	5,2±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
Амілаза	5,1±1,6	4,4±1,9	7,9±1,7	>0,05	>0,05	>0,05
Сечова кислота	291,6±47,4	322,8±41,7	492,3±42,4	>0,05	<0,05	<0,05

Як свідчать отримані дані, при загальній збереженості показників метаболізму в межах референтних значень, спостерігаються відмінності залежно від типу ДМН. Тенденція з підвищення рівня креатиніну, холестерину, амілази ($p > 0,05$) спостерігалась у пацієнтів з уратною нефропатією.

Аналіз функції нирок за ШКФ свідчив про зниження фільтраційних процесів у 63,3% обстежених. Характерно, що при визначеності спряженості показників в даній групі встановлено зворотній кореляційного зв'язку ($r=-0,41$, $p\leq 0,006$) між рівнем сечової кислоти та параметрами клубочкової фільтрації. Також слід зазначити, що незважаючи на відсутність значущих порушень фільтраційних процесів, виявлені тенденції зниження ШКФ при ДМН оксалатного й уратного типу свідчать про наявність ризику розвитку тубуло-інтерстиційного нефриту, нефролітіазу, прогресуючого зниження функції нирок.

В ході аналізу стану ренальних функцій проводили дослідження метаболічного профілю сечі (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів

Показники	Контроль 1	ОДМН, n=82 2	УДМН, n=30 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Добовий діурез, мл	1,5±0,17	0,80±0,14	0,90±0,17	<0,01	<0,05	>0,05
МАУ, мг/доб	55,00± 16,40	95,00± 14,00	101,00± 22,30	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,20±0,03	0,48±0,13	0,27±0,04	<0,05	>0,05	<0,05
Сечова кислота, ммоль/л	2,07±0,04	2,10±0,08	2,70±0,29	>0,05	<0,05	<0,05
Оксалат/креатинін	0,02±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	<0,05	>0,05	>0,05
Сечова кислота/креатинін	0,19±0,02	0,19±0,01	0,26±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
Наявність АКОСМ (% обстежених)	90,00±6,71	29,27±5,02	63,3±8,80	<0,001	<0,05	<0,01
– до оксалатів						
– до фосфатів	95,00±4,87	92,68±2,88	83,35±6,80	>0,05	>0,05	>0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію	10,00±6,70	82,93±4,15	36,70±8,80	<0,001	<0,05	<0,001
Позитивний тест на перекиси	10,00±6,70	90,24±3,28	36,70±8,80	<0,001	<0,05	<0,001
Наявність сольового осаду	-	64,63±5,28	46,70±9,10	<0,001	<0,001	>0,05

За результатами обстеження встановлено, що ступінь мікроальбумінурії (МАУ) пов'язаний з виразністю порушень пуринового обміну. Підтримка нормоурікемії відбувається в результаті того, що надлишок сечової кислоти екскретується нирками. Втім така компенсаторна гіперурікемія може спричиняти утворення кристалів у ниркових каналцях. За принципом хибного кола накопичення кристалів у збиральній системі призводить до зниження ниркової екскреції сечової кислоти та підвищенню гіперурікемії. Функції нирок поступово погіршуються.

Враховуючі роль нирок в регуляції сольового гомеостазу та значущість порушень екскреції макроелементів при обмінних нефропатіях проведено дослідження елементного складу сечі пацієнтів з ДМН (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Макроелементний склад сечі у дітей з ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
– Са ммоль/л	2,05±0,22	3,60±0,28	2,53±0,26	<0,001	>0,05	<0,01
– Р ммоль/л	15,42±4,40	18,44±4,09	16,99±3,10	>0,05	>0,05	>0,05
– Mg ммоль/л	3,52±0,29	1,23±0,17	2,21±0,31	<0,001	<0,01	<0,01
Са/Сr коефіцієнт	0,19±0,02	0,33±0,03	0,23±0,03	<0,001	>0,05	<0,05
Mg/Сr коефіцієнт	0,32±0,03	0,11±0,02	0,20±0,03	<0,001	<0,01	<0,01
Са/Mg коефіцієнт	0,58±0,07	2,98±0,45	1,16±0,17	<0,001	<0,01	<0,001

За отриманими даними дисбаланс елементного складу проявлявся перш за все збільшенням екскреції кальцію. Слід зазначити, що концентрація кальцію сечі входить до факторів каменеутворення, тобто

може слугувати ознакою ризику літогенності. Сьогодні також доведений зв'язок порушень гомеостазу кальцію із розвитком мембранопатії.

Характерно, що підвищення концентрації кальцію зареєстровано як у дітей з ОДМН, що патогенетично-аргументовано зв'язком із метаболізмом щавлевої кислоти, так і у пацієнтів з УДМН. Хоча при уратних нефропатіях підвищення рівня кальцію не сягає достеменної різниці з контролем, його рівень може свідчити про додаткове залучення мембрано-патологічних процесів.

Аналіз екскреції магнію, який головним чином відповідає за стабільність сечі у відношенні оксалатів кальцію, показав достеменне зниження рівня магнійурії у дітей з ОДМН. Коефіцієнт Ca/Mg перевищував нормативне значення у 3 рази в групі пацієнтів з ОДМН, та у 1,9 разів у групі дітей з УДМН.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність позитивного зв'язку між рівнем екскреції оксалатів та кальцію $r=0,61$, та зворотного зв'язку між оксалурією та концентрацією магнію сечі $r=-0,54$. Коефіцієнт кореляції між показниками кальціурії та перекисів сечі складає $r= + 0,62$.

Дослідження екскреції фосфору не виявило істотних зсувів. Однак у всіх пацієнтів рівень фосфору сечі був дещо нижчим за нормативні показники. З огляду на роль іону фосфору у більшості процесів, що перебігають із витрачанням енергії, основним джерелом якої є АТФ, виявлені особливості дозволяють запідозрити зниження енергетичної забезпеченості у пацієнтів з ДМН, асоційованими з патологією ШКТ.

З урахуванням ролі клітинно-енергетичних процесів у регуляції метаболічних та структурних змін в організмі [103, 104, 122] у роботі проведена оцінка стану енергетичного обміну в обстежених пацієнтів (табл.5.8).

Отримані у ході аналізу показники відображували напруженість мембрано –клітинного та енергетичного метаболізму.

Так, вивчення показників перекисного окиснення демонструвало збільшення концентрації первинних продуктів ПОЛ – ДК майже у 3 рази порівняно з референтними величинами. Одночасно рівень антиоксидантної активності мав тенденцію до зниження.

Таблиця 5.8.

Характеристика мембрано-клітинного та енергетичного статусу при ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ДК, мкмоль/мл	0,45±0,10	1,24±0,26	1,38±0,26	<0,01	<0,001	>0,05
МДА, мкмоль/л	0,92±0,07	2,83±0,72	3,58±0,45	<0,01	<0,001	>0,05
Каталаза, мкат/л	16,73±1,59	14,24±0,60	15,98±0,35	>0,05	>0,05	>0,05
Лактат, ммоль/л	1,30±0,21	2,93±0,33	2,20±0,16	<0,001	<0,001	<0,05
Піруват, ммоль/л	0,11±0,02	0,16±0,02	0,15±0,01	<0,05	<0,05	>0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	11,82±0,47	18,15±0,86	14,35±0,57	<0,001	<0,001	<0,01
СДГ	20,10±1,00	14,60±1,60	16,60±2,10	<0,05	>0,05	>0,05
ГФДГ	12,80±1,30	15,50±1,40	15,10±2,00	>0,05	>0,05	>0,05
ГДГ	12,90±1,00	12,0±2,00	12,40±2,20	>0,05	>0,05	>0,05
МДГ	10,80±1,20	9,70±1,30	10,20±1,70	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ	14,00±1,40	19,70±2,40	15,00±2,00	<0,05	>0,05	<0,05
Мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт	3,80±1,10	10,60±2,70	8,40±3,50	<0,05	>0,05	>0,05

Розвиток енергетичного дисбалансу в обстежених пацієнтів відображується підвищенням концентрації молочної кислоти та пірвіноградної кислот. Показник їх співвідношення свідчить про інтенсивність гліколітичних та окислювальних перетворень. Так, підвищення коефіцієнту енергетичного дефіциту при ОДМН характеризує спрямованість енергоутворення за анаеробним шляхом гліколізу, а також вказує на розвиток клітинної гіпоксії. Отже отримані дані, що

віддзеркалюють формування порушень енергетичного обміну при ОДМН та можуть слугувати одним з аргументів у підтвердженні теорії взаємозв'язку фосфорно-кальцієвого обміну з пригніченням діяльності мітохондрій - а саме виникнення на тлі дефекту мікроенергетичних процесів внутріклітинної секвестрації кальцію з формуванням кристалів щавлевокислого кальцію у нирках.

З урахуванням того, що на певному етапі процеси кристалізації у сечових шляхах проявляються кристалурією, у роботі проведений кристаломорфометричний аналіз. За морфологічною структурою уявляється можливим проводити дослідження кристалів, які мають правильну геометричну форму. Саме таким вимогам відповідають кристали оксалатів, геометрія яких найчастіше співпадає з формами октаедру та додекаедру. В основу аналізу покладено розрахунок загального об'єму кристалів щавлевої кислоти, які знаходяться у 1 мм³ сечі.

Результати аналізу дослідження сечі, проведеного у дітей з оксалатно-кальцієвою кристалурією, представлено у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Результати кристаломорфометричного аналізу з визначенням внеску окремих кристалічних фракцій при ОКК у дітей

Показник	Середня кількість кристалів на мм ³	МГО/ДГО	Об'єм кристалів, нм ³ /мм ³	Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³
Кристали моногідратів	9,53±0,13	1,0:1,1	363,48±20,60	1355,87±69,90
Кристали дігідратів	10,47±9,00		983,66±68,00	

Наведені результати демонструють, що у дітей з оксалатною нефропатією, асоційованою з патологією травної системи при кристаломорфометричному аналізі виявляються кристали як моногідрату, так і дігідрату оксалату. У більшості пацієнтів співвідношення у сечі кристалів моногідратів та дігідратів дорівнює близько 1,0:1,1.

Загально визнано що присутність кристалурії у значній мірі віддзеркалює стан метаболічних процесів в організмі та позначається на біофізичних характеристиках сечі. Вважається також, що процеси кристалізації передують як клінічним проявам, так і біохімічним змінам у біологічному середовищі.

Втім за відсутності кристалурії, що може спостерігатися у деяких випадках при обмінних нефропатіях, виникають труднощі у постановці діагнозу, особливо якщо йдеться про ранні клінічні фази дисметаболізму.

У такому разі перспективним є вивчення структурно-оптичних властивостей біологічних рідин.

При дослідженні методом ЛКС встановлено, що сумарний фракційний склад сечі дітей із супутньою патологією травної системи майже не відрізнявся за виділеними дискретними зонами від параметрів у загальній групі дисметаболічних нефропатій (Рис.5.2).

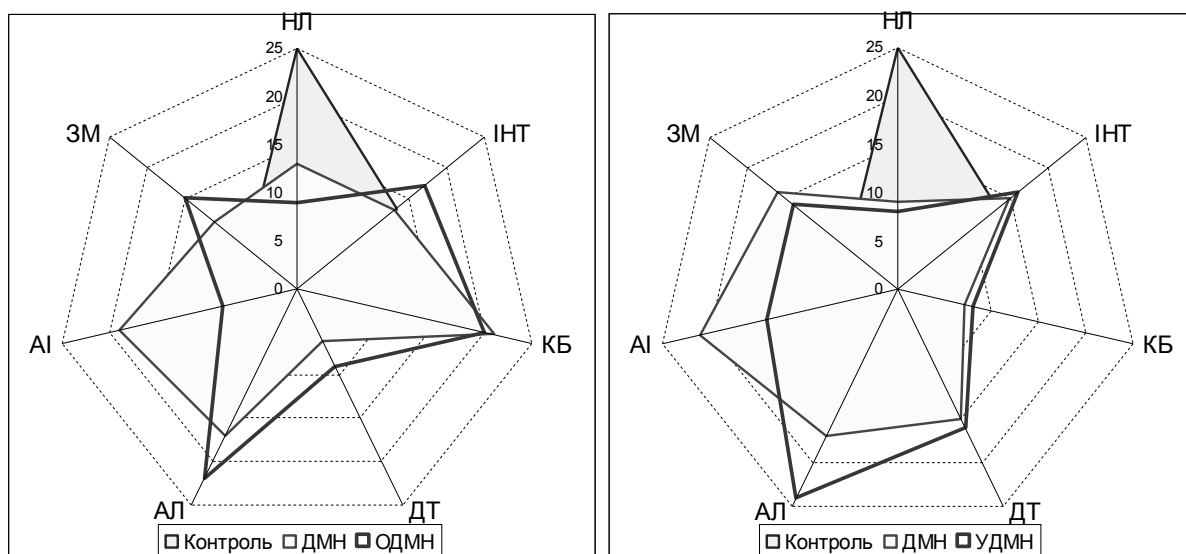


Рис. 5.2. Характеристика семіотичних зсувів ЛК-спектрів сечі залежно від типу ДМН

За отриманими результатами зареєстровано тенденцію до зменшення часточок середньомолекулярного спектру. Майже зовсім не визначалися низькомолекулярні часточки. Одночасно спостерігалась тенденція до підвищення рівня надвисокомолекулярних компонентів. Рівень високомолекулярних зсувів найчастіше спостерігався при оксалатних

нефропатіях. Середньомолекулярний компонент був низьким при уратній нефропатії.

Вивчення мікроекологічних особливостей при ДМН, асоційованих із патологією травного тракту, стосувалися аналізу мікробного спектру сечі з урахуванням ролі інфекції у процесах літогенезу, та ПЛР - ідентифікації інтестинальної *Oxalobacter*, з огляду на роль даного мікроорганізму у процесах щавлевокислого обміну (Рис. 5.3).

Позитивні результати ПЛР – ідентифікації інтестинальної *Oxalobacter* отримано лише у 29,6% обстежених дітей з оксалатною нефропатією.

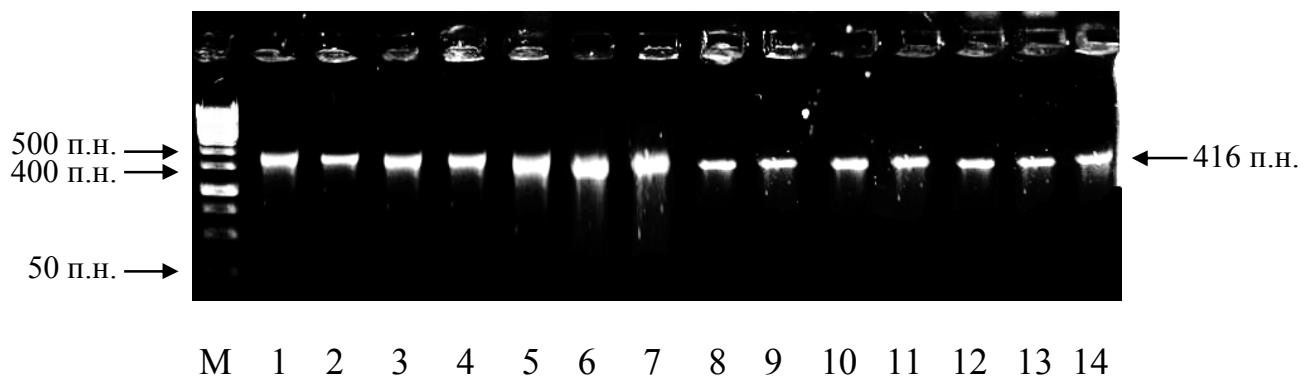


Рис. 5.3. Фрагмент електрофореграми продуктів ампліфікації виділеної ДНК з використанням ген-специфічних праймерів Oxf-6/Oxf-7. Смуги 1-14 продукти ампліфікації ДНК, виділеної із зразків калу, з молекулярною масою 416 п.н.

У ході дослідження було доведено, що за наявності ОКК виділення *Oxalobacter* було достовірно ($p \leq 0,03$) нижче, ніж в групі дітей без ознак дисметаболічної нефропатії (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Ідентифікація *Oxalobacter formigenes* у групах обстежених дітей

<i>Oxalobacter formigenes</i>	Група з ОКК		Контрольна група		χ^2	V^2	Фішер - коефіцієнт	ВШ
Результат +	9	29,6%	7	70%	$\frac{4,93}{0,03}$	$\frac{4,80}{0,02}$	$\frac{0,13}{0,03}$	0,18
Результат -	21	70,4%	3	30%				

Примітка: у знаменнику показник p.

Також в процесі роботи ми проаналізували умовний рівень *Oxalobacter* при оксалатній нефропатії (Рис 5.4).

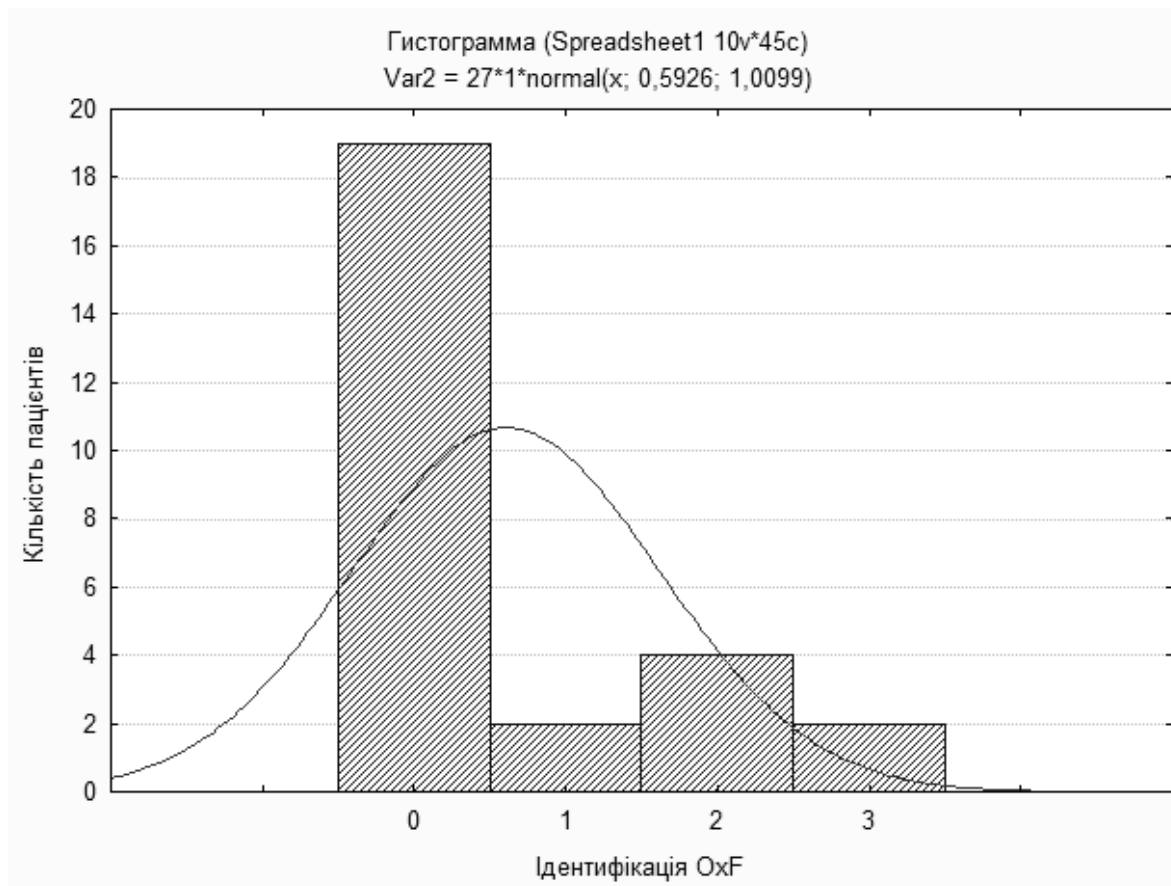


Рис. 5.4. Результати ідентифікації *Oxalobacter formigenes* у дітей з ОКК (0 - негативний результат, 1-мінімальне значення, 2 - середнє значення; 3 - максимальне значення).

Як видно з наведеної діаграми, серед пацієнтів з позитивним результатом ПЛР вдвічі частіше спостерігався середній умовний рівень *Oxalobacter*, ніж мінімальний та максимальний.

У ході дослідження для з'ясування значення колонізації *Oxalobacter* при обмінних нефропатіях у дітей проведено аналіз кореляційних зв'язків між лабораторними показниками.

За отриманими результатами коефіцієнт кореляції між наявністю *Oxalobacter* та рівнем екскреції оксалатів із сечею дорівнює $r = -0,74$, тобто сильний зворотній зв'язок, що демонструє підвищення рівня оксалурії за відсутності колонізації *Oxalobacter* (Рис. 5.5).

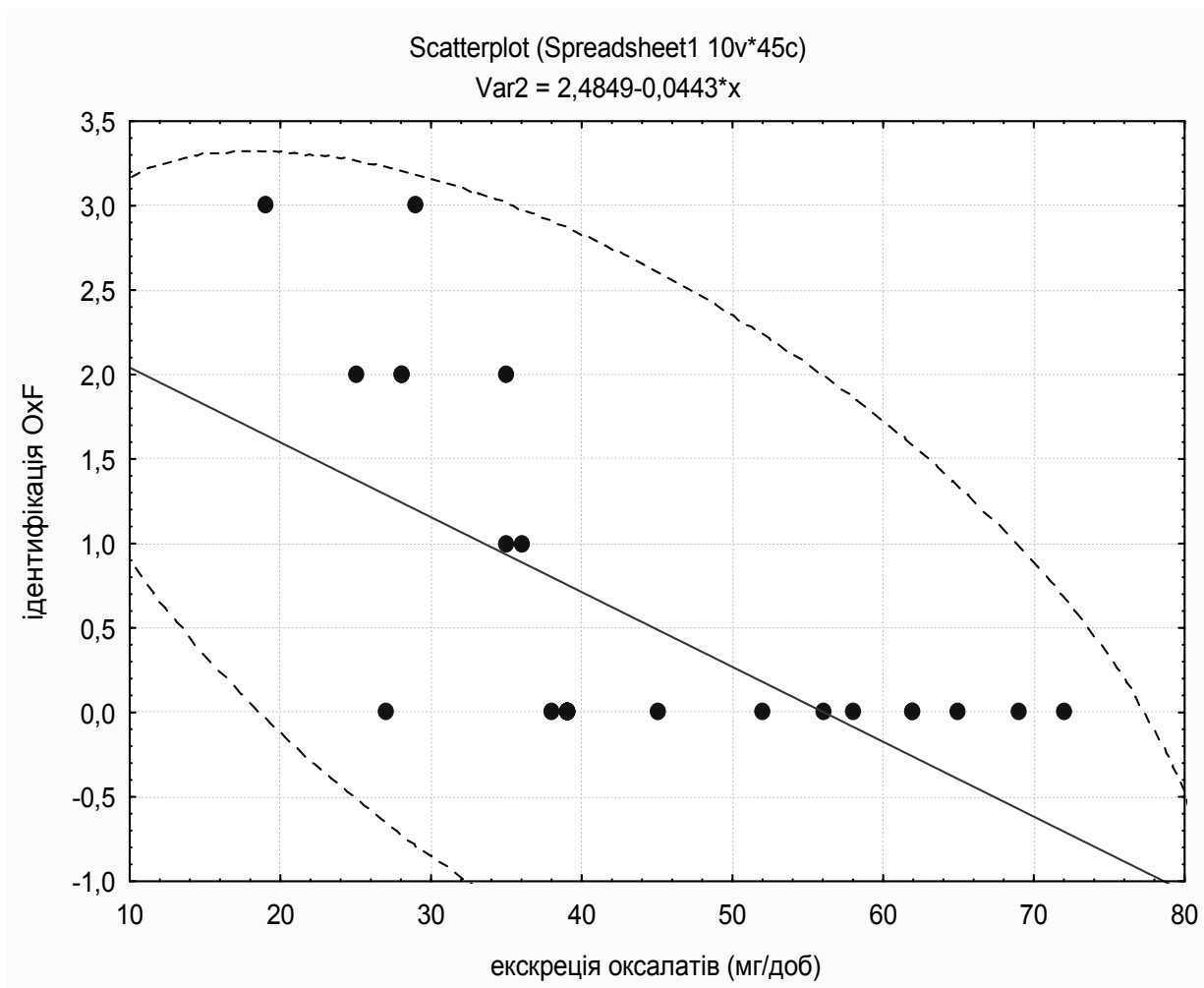


Рис. 5.5. Кореляційний зв'язок між наявністю *Oxalobacter formigenes* та рівнем екскреції оксалатів із сечею.

При визначенні характеру зв'язку між ступенем кристалурії за загальним аналізом сечі та виявленням *Oxalobacter* у калі отримано коефіцієнт кореляції $r = -0,48$.

Вивчення асоціацій між позитивними пробами на *Oxalobacter* та зрушеннями кишкового мікробіоценозу показало кореляційний зв'язок на рівні $r = 0,37$.

Важливо підкреслити, що при мікроскопічному аналізі проб кала у $(6,6 \pm 2,1\%)$ пацієнтів з відсутньою *Oxalobacter* виявляли кристали оксалатів, що також вказує на залучення інтестинальних механізмів у процеси метаболізму.

Метаболічні здатності *Oxalobacter* визначає її таксономічна характеристика. Специфічна грам-негативна анаеробна бактерія

Oxalobacter formigenes використовує оксалати в якості постачальника енергії. Метаболічна активність *Ox*F обумовлена специфічними ензимами: Oxalyl-CoA decarboxylase та formyl-CoA transferase. В експериментальних моделях було показано, що штучна колонізація *Ox*F викликає значне зниження оксалурії завдяки інтракишковому розщепленню оксалатів екзогенного походження. А дослідження, проведені у дорослих з сечокам'яною хворобою довели, що при наявності *Oxalobacter formigenes* знижується ризик виникнення оксалатних конкрементів на 70%.

Отримані у даному дослідженні дані продемонстрували патогенетичне значення інтестинальної колонізації *Oxalobacter formigenes* при оксалатній нефропатії у дітей (Рис.5.6)



Рис. 5.6. Кореляційні зв'язки між наявністю інтестинальної *Oxalobacter*

Таким чином, у дітей з оксалатно-кальцієвою кристалурією дослідження особливостей кишкового біоценозу, зокрема виділення *Oxalobacter formigenes*, цілком виправдне, поширює уявлення щодо патогенетичних механізмів, надає додаткових можливостей для етіопатогенетично - спрямованої корекції.

З огляду на значущість розладів сечовипускання у процесах активного кристалоутворення обстеженим дітям була проведена урофлоуметрія (табл.5.11).

Таблиця 5.11

Оцінка показників урофлоуметрії у пацієнтів з ДМН,
асоційованою з патологією травної системи

Характеристики показників	<u>ОДМН, %</u> (n=30)	<u>УДМН,%</u> (n=20)	p
10% зниження максимальної швидкості сечовипускання	30,0±8,37	25,0±9,7	>0,05
10% зниження середньої швидкості сечовипускання	26,6±8,1	20,0±2,8	>0,05
Уповільнення часу досягання максимальної швидкості потоку	33,3±8,6	35,0±10,7	>0,05
Зниження об'єму виділеної сечі	60,0±8,9	65,0±10,7	>0,05
Збільшення об'єму залишкової сечі	10,0±5,5	15,0±8,0	>0,05

Як видно з вищенаведеної таблиці, незважаючи на відсутність дизурічного синдрому, у третини пацієнтів реєструється зниження швидкісних показників урофлоуметрії. Суттєвої різниці параметрів з урахуванням типу нефропатії не встановлено. Приховані уродинамічні розлади можуть сприяти процесам активного кристалоутворення. Такий самий ефект характеризує і зниження відносно вікових норм виділеного об'єму сечі.

Таким чином, результати обстеження дітей при ДМН у сполученні з патологією ШКТ демонструють вплив екзогенних (нераціональне харчування) та ендогенних (НДСТ, функціональні розлади біліарної системи та кишечника, панкреатична недостатність) факторів на клінічний перебіг. Визначення патогенетичних ланцюгів при зазначеній асоційованій патології дозволило виявити як загальні для ДМН зсуви (метаболічних та

мембрано-деструктивних), так і додаткові механізми, характерні для сполученого впливу (інтестинальні мікроекологічні зрушення у вигляді відсутності колонізації *Oxalobacter formigenes*). На підставі визначення кореляційних зв'язків клінічних, метаболічних, функціональних показників при ДМН на фоні патології травної системи встановлено спряженість та взаємообтяження патофізіологічних механізмів, відокремлено патогенетичну мікроекологічну модель та відповідну клініко-патогенетичну форму.

Отримані результати знайшли відображення в наступних роботах:

1. Стоєва Т.В. Особливості дисметаболических нефропатій у дітей старшого віку / І.В. Багдасарова, Т.В. Стоєва, Н.І. Желтовська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – №6. – С. 24–27.
2. Стоєва Т.В. Коррекция микроэкологического состояния кишечника при оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, О.А. Портнова // Biomedical and biosocial anthropology. – 2009. – №12. – С. 180–182.
3. Стоєва Т.В. Проблема раціонального харчування дітей з дисметаболическою нефропатією / Т.В. Стоєва // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – №3. – С. 54 (Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії : 9 науково-практична конференція. Дніпропетровськ, 19 квітня 2008 р. : тези доп.).
4. Стоєва Т.В. Роль питания в профилактике вторичной гипероксалурии у детей/ Т.В. Стоєва // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини . – 2008. – Т.8, № 3 (23). – С. 65 (Сучасна нутриціологія в педіатрії : фундаментальні і прикладні аспекти : науково-практична конференція з міжнародною участю. Полтава, 22-23 травня, 2008 р. : тези доп.).

5. Стоєва Т.В. Особливості урофлоуметрії при кристалуричних нефропатіях у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – №4. – С. 101 (Актуальні питання педіатрії : Х ювілейна Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора В.М. Сідельнікова. Харків, 20-22 листопада 2008 р. : тези доп.).
6. Стоєва Т.В. Полиморбидные состояния у подростков с дисметаболической нефропатией / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // «Педиатрия из XIX в XXI век» : II Российская научная конференция, 15 октября 2010 г., Санкт-Петербург : мат. конф. – Спб, 2010. – С. 61.
7. Стоєва Т.В. Особливості перебігу дисметаболических нефропатій у дітей на тлі синдрому дисплазії сполучної тканини / О.В.Зубаренко, Т.В.Стоєва, Т.І. Федорчук // Українські медичні вісті. – 2011. – Т.9. – С. 111 (100 років Українському лікарському товариству : XI з'їзд ВУЛТ. Київ, 28–30 вересня 2011 р. : мат. конф.).

РОЗДІЛ 6
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА
ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ
ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ, ПОЄДНАНИХ З
ПАТОЛОГІЄЮ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ

Для з'ясування наявності взаємозв'язку порушень метаболічних функцій нирок та дихальної системи проведено клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне дослідження у дітей з дисметаболічними нефропатіями, асоційованими з патологією респіраторного тракту.

Розширення уявлень відносно спряженості патогенетичних ланок при обмінних нефропатіях сприятиме оптимізації лікувально-профілактичних схем.

6.1. Клініко-анамнестичні характеристики обстежених дітей з ДМН, поєднаних з патологією респіраторної системи

У процесі роботи проведено обстеження 80 пацієнтів, хворих на дисметаболічну нефропатію, з супутньою патологією з боку респіраторного тракту.

Середній вік пацієнтів даної групи дорівнює $(8,7 \pm 3,4)$ років. Із загальної кількості обстежених встановлено переваження дітей молодше 10 років – 55 ($68,7 \pm 5,2\%$). Пацієнтів віком до 6 років було 23 ($28,7 \pm 5,0\%$), від 6 до 12 років – 45 ($56,2 \pm 5,5\%$) та старше 12 років – 15 ($18,7 \pm 4,3\%$). Отже за віковими характеристиками пацієнти даної групи не відрізняються суттєво від загальної групи дисметаболічних нефропатій. Докладно вікові аспекти дисметаболічних нефропатій демонструє гістограма (рис. 6.1)

За гендерним складом превалювали хлопчики – 55 ($68,7 \pm 5,2\%$), $p < 0,001$, що відрізняється від загальної групи ДМН та вказує на зростання

значущості статевих показників за наявності фонової респіраторної патології.

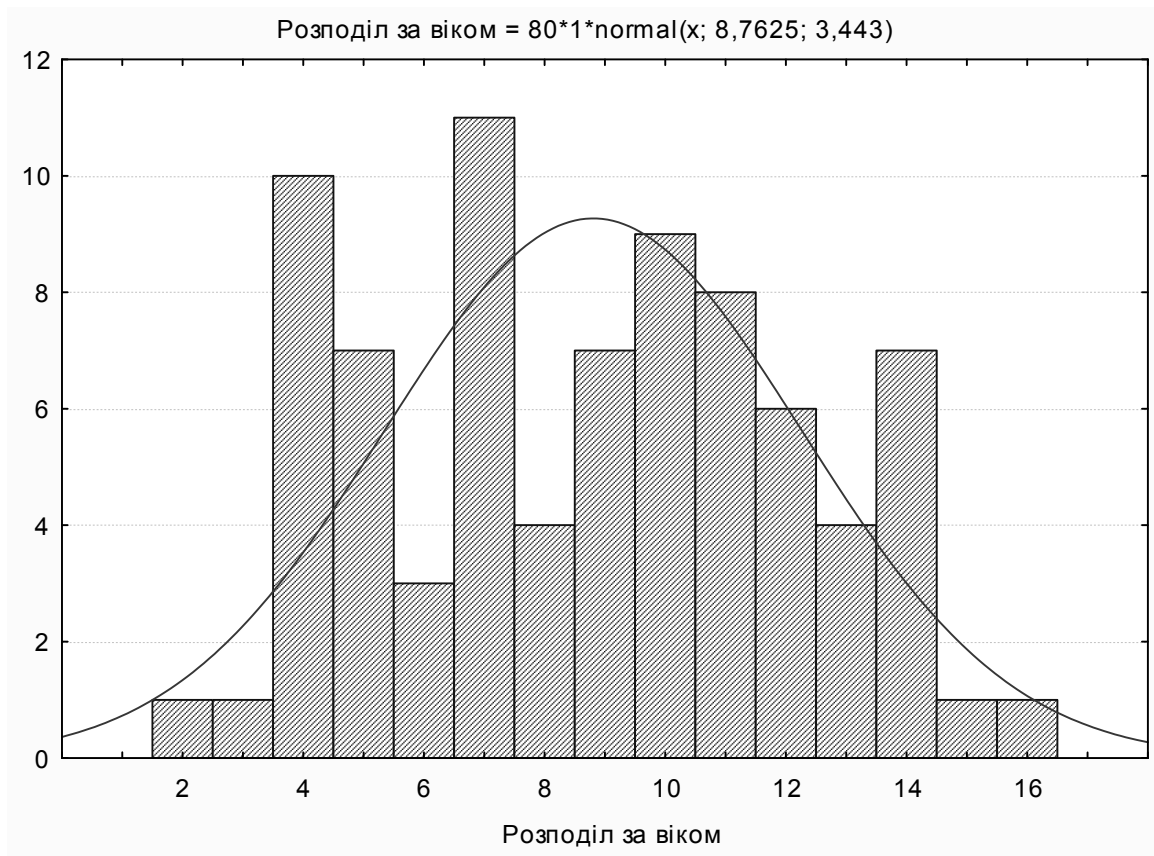


Рис.6.1. Розподіл обстежених пацієнтів за віком

У структурі обмінних розладів по групі дітей з ДМН на фоні респіраторної патології рівень оксалатної нефропатії мав достеменну перевагу та складав $(67,5 \pm 5,2)\%$, $p < 0,001$. Суттєво нижчим виявився рівень уратної нефропатії - $(30,0 \pm 5,1)\%$. Нефропатія з підвищеним рівнем екскреції фосфатів виявлена лише у двох випадках $(2,5 \pm 1,7)\%$. Тривалість виявлення ознак дисметаболічної нефропатії у середньому становила $(3,1 \pm 1,5)$ роки.

Відповідно до завдань роботи проаналізовано спектр супутньої патології з боку респіраторної системи у зазначеній групі дітей. Нозологічна характеристика коморбідних респіраторних станів наведена в табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

Характер супутньої респіраторної патології
у обстежених дітей з урахуванням типу ДМН

Патологія	ОДМН, n=54		УДМН, n=24		p
	абс	%	абс	%	
Респіраторна патологія вірусно-бактеріального генезу, n=42					
Хронічний тонзиліт	6	14,3±5,4	4	9,5±4,5	> 0,05
Хронічний синусит	2	4,7±3,3	3	7,1±4,0	> 0,05
Гострі та рецидивні бронхіти	6	14,3±5,4	4	9,5±4,5	> 0,05
Пневмонія	1	2,4±2,4	2	4,7±3,3	> 0,05
Категорія «діти, які часто хворіють на респіраторні захворювання»	8	19,1±6,0	6	14,3±5,4	> 0,05
Всього (інфекційні)	23	$\frac{54,7 \pm 7,6}{42,6 \pm 6,7}$	19	$\frac{45,2 \pm 7,6}{79,2 \pm 8,2}$	$\frac{\geq 0,05}{< 0,001}$
Респіраторна патологія алергічного генезу, n=36					
Алергічний риніт	14	30,5±7,7	2	5,5±3,8	<0,01
Бронхіальна астма	17	44,4±8,3	3	8,3±4,6	<0,001
Всього (алергічні)	31	$\frac{86,1 \pm 5,7}{57,4 \pm 6,7}$	5	$\frac{13,8 \pm 5,7}{20,8 \pm 8,2}$	$\frac{< 0,001}{< 0,001}$

Примітка: у числівнику відсоток залежно від характеру супутньої патології, у знаменнику – залежно від типу обмінної нефропатії.

Наведені у таблиці 6.1. дані демонструють деякі відмінності щодо супутньої респіраторної патології залежно від типу обмінних порушень. Так, у пацієнтів з оксалатною нефропатією більш часто (57,4±6,7)% проти (42,6±6,7)% спостерігали респіраторну патологію алергічного генезу, p<0,05. У разі уратної нефропатії алергічні захворювання реєструвались у

(20,8±8,2)% дітей, тобто превалювала ($p < 0,001$) патологія неалергічного генезу.

У структурі супутньої респіраторної патології інфекційного походження реєструються захворювання ЛОР – органів. У групі з оксалатною нефропатією вони спостерігаються у 8 (34,7±9,9%) дітей, при уратній нефропатії у 7 (36,8±11,5%) від загальних показників респіраторних інфекцій. Анамнестичні дані щодо перенесених захворювань нижніх дихальних шляхів демонструють більш часті захворювання на бронхіт та пневмонію у пацієнтів з уратною нефропатією: 4 (21,1±11,0%) проти 4 (17,4±7,9%), $p > 0,05$.

Окремо виділено групу дітей, які часто хворіють на рецидивні захворювання респіраторної системи. Незалежно від типу обмінної нефропатії категорія дітей з респіраторними рекурентними захворюваннями посідала за частотою перше місце у загальній структурі захворювань респіраторної системи неалергічного генезу.

Давність повторних респіраторних захворювань до 2 років встановлено у 3 (25,0±12,5%), від 2 до 4 років – у 5 (41,6±14,2%), та більше 4 років – у 4 (33,3±13,6%) дітей. Слід зазначити, що (58,3±14,2%) пацієнтів групи ЧХД отримували курси антибактеріальної терапії з приводу рекурентних гострих захворювань дихальних шляхів кілька разів на рік.

З урахуванням того, що у патогенетичній основі при ЧБД лежить низький рівень адаптаційно-приспосувальних реакцій на фоні загальної морфофункціональної незрілості, можна пояснити єдність патологічних процесів, що відбуваються у системах виведення. Доведено, що незрілість респіраторної системи характеризується зниженням місцевої специфічної та неспецифічної реактивності з дисбалансом показників клітинної, гуморальної та макрофагальної ланок імунітету, у той же час незавершене остаточно становлення функціональних механізмів сечової системи проявляється дисфункцією тубулярних структур нефрону.

Респіраторна патологія алергічного генезу була представлена алергічним ринітом 16 ($20,5 \pm 4,6\%$) та бронхіальною астмою 20 ($25,6 \pm 4,9\%$). Характерно, що у 19 ($52,7 \pm 8,3\%$) обстежених до початку маніфестації бронхіальної астми констатовано конституціональні ознаки ексудативно-катарального ($63,1 \pm 11,0\%$) та нейро-артритичного ($36,8 \pm 11,0\%$) типів. Саме у той час (вже на першому році життя) були зареєстровані перші зміни сечового синдрому у вигляді кристалурії. Тобто процеси становлення алергічного фону відбувалися паралельно із нирковими метаболічними розладами.

З огляду на важливість генетичної детермінованості у розвитку механізмів хронічного алергічного запалення проведено аналіз спадкової обтяженості у обстежених пацієнтів. За отриманими даними алергічні захворювання у родинах реєструвалися у 7 ($8,9 \pm 3,2\%$) пацієнтів (6 з них с оксалатною нефропатією та 1 – з уратною) та були представлені бронхіальною астмою (3 випадки), атопічним дерматитом (3 випадки) та полінозом (1 випадок). Індекс спадкової обтяженості по атопії дорівнював ($0,55 \pm 0,23$).

Патологія обміну спостерігалась у родинах 34 ($42,5 \pm 5,5\%$) пацієнтів. У структурі обмінних захворювань у родичів першої лінії спорідненості виявлено сечокам'яну хворобу у 27,5% (у 10 дітей з оксалатною нефропатією та 12 пацієнтів – з уратною нефропатією), жовчнокам'яну хворобу – у 2,5% (у 2 пацієнтів з оксалатною нефропатією). Певне місце у спектрі спадкової обмінної патології посідав цукровий діабет – 12,5% (4 пацієнтів з уратною нефропатією ($16,6 \pm 7,5\%$), 5 - з оксалатною нефропатією ($9,3 \pm 3,9\%$). Цукровий діабет був також зареєстрований у батька однієї пацієнтки з фосфатурічною нефропатією. Взагалі індекс спадкової обтяженості по обмінним захворюванням у родинах обстежених пацієнтів складав $0,46 \pm 0,20$ (окремо по сечокам'яній хворобі – ($0,56 \pm 0,21$), по цукровому діабету – ($0,32 \pm 0,06$).

Серед клінічних параметрів, які вивчаються у хворих на респіраторну та нефрологічну патологію, традиційно приділяють увагу показникам фізичного розвитку. Розрахунок індексу маси тіла в обстеженого контингенту показав наступні особливості: підвищення показнику спостерігали у 12 ($15,0 \pm 4,0\%$) дітей, зниження – у 28 ($35,0 \pm 5,3\%$), $p < 0,05$. При співставленні показників індексу маси тіла з типом нефропатії було встановлено, що підвищення ІМТ більшою мірою констатувалось при уратній нефропатії – 7 ($29,2 \pm 9,2\%$) дітей, та значно рідше при оксалатній нефропатії (6 ($11,1 \pm 4,2\%$) пацієнтів), $p > 0,05$. В одному випадку було зареєстровано підвищення ІМТ у дитини з фосфатурічною нефропатією. Зниження індексу маси тіла встановлено у 5 дітей ($20,8 \pm 8,2\%$) з уратною нефропатією та суттєво частіше - у 23 дітей ($42,6 \pm 6,7\%$) з оксалатною нефропатією, $p < 0,05$.

Враховуючи значущість диспластичних процесів сполучної тканини у розвитку поліморбідних станів, було проаналізовано частоту фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини у дітей при асоціації дисметаболічної нефропатії з патологією респіраторної системи з урахуванням типу ДМН (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Частота фенотипічних ознак НДСТ у обстежених дітей

Фенотипічні ознаки НДСТ	ОКК, n=54		УН, n= 24		p
	абс	%	абс	%	
Локомоторні					
Деформація грудної клітки	5	$9,2 \pm 3,9$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$
Порушення постави	22	$40,7 \pm 6,7$	10	$41,6 \pm 10,1$	$>0,05$
М'язова гіпотонія	6	$11,1 \pm 4,3$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$
Гіпермобільність суглобів	4	$7,4 \pm 3,5$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$
Вісцеральні					
Міопія, астигматизм	1	$1,8 \pm 1,8$	-	-	-
Викривлення носової перетинки	4	$7,4 \pm 3,6$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$
Гіпереластоз шкіри	3	$5,5 \pm 3,1$	1	$4,1 \pm 4,0$	$>0,05$
Кількість пацієнтів	24	$44,4 \pm 6,7$	12	$50,0 \pm 10,2$	$>0,05$

За результатами обстеження ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини виявлено у 36 (46,1±5,6%) дітей, синдромів диференційованої дисплазії не спостерігали. Як свідчать наведені у таблиці дані поліморфізм сполучнотканинних розладів був більш виразним при оксалатній нефропатії, втім, як за частотою окремих ознак, так і у загальній кількості хворих достеменних відмінностей зареєстровано не було. Слід також зазначити, що диспластичні симптоми при оксалатній нефропатії більш часто – у 16 пацієнтів (69,5±9,5%) проти 7 (30,4±9,5%), $p < 0,01$ діагностували при респіраторній патології алергічного генезу. У групі дітей з уратною нефропатією спостерігали протилежну спрямованість: 6 пацієнтів (60±15,4)% з інфекційними респіраторними захворюваннями та 4 дитини (40±15,4)% - з алергічною патологією ($p > 0,05$).

Зазначене дозволяє зробити висновок, що порушення метаболізму щавлевої кислоти на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини значною мірою спряжені з процесами атопії.

Високий рівень у обстежених пацієнтів респіраторної патології алергічного генезу, зокрема бронхіальної астми, свідчив про необхідність докладного розгляду перебігу цього захворювання. Характеризуючи клінічні особливості бронхіальної астми, слід відмітити, що за ступенем важкості пацієнти розподілялися наступним чином: інтермітуючий перебіг діагностовано у 3 (15,0±7,9%), персистуючий легкий – у 5 (25,0±9,6%), персистуючий середньої важкості – у 11 (55,0±11,1%) та персистуючий важкий – у 1 (5,0±4,8%) пацієнтів з дисметаболічною нефропатією. У всіх пацієнтів з групи уратної нефропатії спостерігали персистуючий перебіг середнього ступеня важкості. Втім, внаслідок малої кількості пацієнтів, хворих на бронхіальну астму в цій групі дітей, важко зробити висновок щодо відмінностей перебігу залежно від типу нефропатії.

Тривалість диспансерного спостереження з приводу бронхіальної астми становила (3,0±2,2) роки.

Дослідження ступеня алергізації показало, що середній рівень маркера атопії – загального IgE склав $(514,4 \pm 37,1)$ нг/мл. За результатами алерготестування у значній кількості пацієнтів виявлено сенсibiliзацію до харчових, епідермальних, побутових та пилоквих алергенів.

Гормональну терапію у вигляді інгаляцій глюкокортикостероїдів отримували $(33,3 \pm 10,5)\%$ пацієнтів.

У пацієнтів з оксалатною нефропатією серед симптомів бронхіальної астми звертали на себе увагу затяжний сухий кашель з експіраторною задишкою.

Для оцінки вентиляційної здатності легень оцінювали параметри спірограми та пікфлоуметрії у пацієнтів із супутньою бронхіальною астмою у періоді загострення (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Параметри функції зовнішнього дихання у дітей з ДМН
із супутньою бронхіальною астмою

Показники ФЗД	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ЖЄЛ, %	$90,5 \pm 2,5$	$81,5 \pm 3,1$	$85,2 \pm 3,3$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
ОФВ1, %	$75,2 \pm 1,9$	$66,1 \pm 2,8$	$67,6 \pm 2,5$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$
ІТ	$68,0 \pm 2,2$	$61,0 \pm 2,5$	$64,3 \pm 3,0$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
МОШ25, %	$78,1 \pm 2,3$	$64,1 \pm 2,6$	$65,8 \pm 2,5$	$<0,001$	$<0,01$	$>0,05$
МОШ50, %	$68,7 \pm 2,4$	$65,2 \pm 2,1$	$66,8 \pm 2,9$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
МОШ75, %	$57,0 \pm 2,7$	$48,2 \pm 3,4$	$55,1 \pm 2,8$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
ПШВ, %	$94,20 \pm 4,0$	$67,1 \pm 4,2$	$76,6 \pm 3,9$	$<0,001$	$<0,05$	$<0,05$

Вивчення функції зовнішнього дихання показало, що у $(66,2 \pm 5,3)\%$ обстежених дітей реєструються порушення функції зовнішнього дихання. Бронхіальна прохідність на різних рівнях бронхіального дерева погіршується зі зменшенням калібру бронхів (МОШ25, МОШ50, МОШ75). Проба із застосуванням інгаляційних бронхолітиків показувала часткову зворотність бронхіальної обструкції (на 20% від вихідного рівня ОФВ1). Між тим суттєвої різниці за основними параметрами ФЗД при оксалатній та уратній нефропатії не встановлено.

Отримані дані відносно порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів з обмінними нефропатіями, можуть свідчити про внесок іритативного впливу кристалів оксалатів у механізми бронхообструкції, а також вказувати на залучення експіраторних систем у транспорт метаболітів щавлевої кислоти, що потребує подальшого додаткового дослідження метаболічної функції легень.

6.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки у обстежених пацієнтів

Для характеристики обмінних процесів при дисметаболических нефропатіях, асоційованих з патологією респіраторної системи, згідно до завдань роботи вивчали гематологічні показники метаболізму, а також аналізували особливості ниркової екскреції та легеневої експірації метаболітів. Для інтегральної оцінки гомеостатичних зсувів використовували лазерно-кореляційну спектроскопію.

При аналізі метаболічних процесів при дослідженні крові та сечі обстежених дітей приділяли увагу визначенню характерних змін залежно від типу дисметаболическої нефропатії.

Особливості метаболічного профілю крові дітей з ДМН наведено у таблиці 6.4.

Метаболічний профіль крові обстежених пацієнтів

Показник	Контроль	ОКК, n=54	УН, n=24	p 1-2	p 1-3	p 2-3
<u>Креатинин</u>	<u>85,9±22,2</u>	<u>92,6±21,2</u>	<u>96,6±22,3</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>
<u>ШКФ</u>	<u>114,5±14,7</u>	<u>79,7±18,3</u>	<u>74,7±13,3</u>	<u>>0,05</u>	<u><0,05</u>	<u>>0,05</u>
Сечовина	4,6±1,2	4,8±1,4	4,6±1,3	>0,05	>0,05	>0,05
Холестерин	4,1±0,8	4,0±0,7	4,5±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
Амілаза	5,1±1,6	3,5±0,9	6,0±0,9	>0,05	>0,05	<0,05
Сечова кислота	291,6±47,4	330,0±31,0	455,4±49,8	>0,05	<0,05	<0,05

Як свідчать отримані дані, при загальній збереженості показників метаболізму в межах референтних значень, спостерігаються відмінності залежно від типу ДМН. Дещо вищий рівень креатиніну, холестерину, амілази спостерігався у пацієнтів з уратною нефропатією, втім достеменною різниці не встановлено.

Аналіз функції нирок за ШКФ свідчив про зниження фільтраційних процесів у 47,5% обстежених. Середній рівень ШКФ у групі з оксалатною нефропатією складав (79,7±18,3) мл/хв, а у групі з уратною нефропатією – (74,7±13,3) мл/хв, $p > 0,05$.

Незважаючи на відсутність значущих порушень стану фільтраційних процесів, виявлені тенденції зниження ШКФ при ДМН оксалатного й уратного типу свідчать про наявність ризику поступового зниження функції нирок[177].

З урахуванням ролі клітинно-енергетичних процесів у регуляції метаболічних та структурних змін в організмі у роботі проведена оцінка процесів пероксидації та стану клітинного енергообміну в обстежених пацієнтів (табл.6.5).

Таблиця 6.5

Характеристика мембрано-клітинного та енергетичного статусу при ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ДК, мкмоль/мл	0,45±0,10	1,62±0,18	1,47±0,27	<0,001	<0,001	>0,05
МДА, мкмоль/л	0,92±0,07	3,62±0,51	3,51±0,38	<0,001	<0,001	>0,05
Каталаза, мкат/л	16,73±1,59	11,82±0,53	14,55±0,53	<0,01	>0,05	<0,001
Лактат, ммоль/л	1,30±0,21	3,82±0,43	2,72±0,30	<0,001	<0,001	<0,05
Піруват, ммоль/л	0,11±0,02	0,20±0,02	0,16±0,02	<0,001	<0,05	>0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	11,82±0,47	19,23±0,70	16,76±0,63	<0,001	<0,001	<0,01
СДГ, у/о	20,10±1,00	16,11±1,71	19,72±1,78	<0,05	>0,05	>0,05
ГФДГ, у/о	12,80±1,30	19,22±4,41	20,42±5,23	>0,05	>0,05	>0,05
ГДГ, у/о	12,90±1,00	11,21±3,12	11,1±1,98	>0,05	>0,05	>0,05
МДГ, у/о	10,80±1,20	10,20±1,74	10,11±1,98	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ, у/о	14,00±1,40	19,70±2,40	13,22±2,31	<0,05	>0,05	<0,05
Мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт	3,80±1,10	14,11±3,82	13,10±4,60	<0,05	<0,05	>0,05

У всіх обстежених хворих при дисметаболическій нефропатії, поєднаній з патологією респіраторної системи, виявлені порушення у системі перекисного окиснення ліпідів, що відбивалися підвищенням концентрації як первинних, так і вторинних продуктів пероксидації на тлі зниження активності антиоксидантної системи крові. Тобто за умов супутньої респіраторної патології виразність окислювального стресу визначалась порушеннями системи ПОЛ/АОЗ.

При порівнянні показників ПОЛ/АОЗ у групі пацієнтів з дисметаболическими нефропатіями без обтяженого фону було встановлено, що при асоціації ДМН з патологією респіраторної системи на фоні загальних тенденцій визначається достеменно різниця за показниками

активності каталази як по групі ОДМН ($10,29 \pm 0,52$ та $11,82 \pm 0,53$, $p < 0,05$), так і по групі УДМН ($11,32 \pm 0,57$ та $14,55 \pm 0,53$, $p < 0,001$). Тобто антиоксидантний захист компенсаторно при патології дихальної системи виявляється більш ефективним.

Напруженість енергетичного метаболізму знайшла відображення у показниках коефіцієнту енергетичного дефіциту, рівень якого був вищим за норму в обох групах пацієнтів та посередньо вказував на дефіцит біосинтезу АТФ. Цитохімічний аналіз функціональної активності мітохондрій демонстрував зниження активності ключового мітохондріального ферменту – СДГ незалежно від типу нефропатії, що стало підставою для детального вивчення патогенетичної ролі порушень активності СДГ при дисметаболических нефропатіях (табл. 6.6). При оцінці активності ферментів ГФДГ у пацієнтів було виявлено різноспрямовані зрушення : у більшості випадків спостерігали підвищення активності, у 1/3 - зниження. У групі ОДМН констатовано підвищення активності ЛДГ. Загальна оцінка ферментативного статусу лімфоцитів проводилась за показником мітохондріального цитохімічного коефіцієнту (МЦК). За отриманими даними у всіх обстежених дітей рівень МЦК перевищував референтні показники: при оксалатній нефропатії у 3,7 рази, при уратній нефропатії – у 3,4 рази. Здатність показнику МЦК надавати інтегральну оцінку процесів енергообміну [246] ініціювало вивчення його діагностичної значущості при ДМН (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Операційні характеристики параметрів цитохімічного аналізу при ДМН

Показник	контроль	ДМН	Se	Sp	LR ⁺	LR ⁻	PV ⁺	PV ⁻
ЛДГ	4	19	0,83	0,59	2,03	0,29	0,63	0,80
	16	11						
МЦК	5	23	0,82	0,68	2,58	0,26	0,77	0,75
	15	7						

Визначення операційних характеристик за показниками СДГ та МЦК демонструвало високу діагностичну інформативність цитохімічних маркерів мітохондріальної дисфункції при ДМН.

У цілому виявлені ознаки свідчили про системні порушення біоенергетичних процесів, більш виразні при оксалатній нефропатії. Клітинний енергодефіцит на рівні індивідуальних особливостей мітохондрій визначає необхідність медикаментозної корекції із призначенням енерготропних препаратів[217].

В ході аналізу ренальних функцій проводили дослідження метаболічного профілю сечі (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Добовий діурез, л	1,50±0,17	0,85±0,18	0,90±0,17	<0,01	<0,05	>0,05
МАУ, мг/доб	55,00±16,40	88,60±17,00	89,20±22,00	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,20±0,03	0,32±0,03	0,26±0,02	<0,01	>0,05	>0,05
Сечова кислота, ммоль/л	2,07±0,04	2,12±0,31	2,85±0,20	>0,05	<0,001	>0,05
Оксалат/креатинін	0,02±0,00	0,03±0,00	0,02±0,00	<0,05	>0,05	>0,05
Сечова кислота/креатинін	0,19±0,02	0,19±0,03	0,26±0,02	>0,05	<0,05	>0,05
Наявність АКОСМ (% обстежених) – до оксалатів	90,00±6,70	26,80±6,03	73,70±10,10	<0,001	>0,05	<0,001
– до фосфатів	95,00±4,87	87,80±4,45	84,20±8,40	>0,05	>0,05	>0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію	10,00±6,70	87,00±4,58	33,00±9,60	<0,001	<0,05	<0,001
Позитивний тест на перекиси	10,00±6,70	92,70±3,54	52,60±11,50	<0,001	<0,01	<0,01
Наявність сольового осаду	-	73,20±6,03	78,90±9,40	<0,001	<0,001	>0,05

Як демонструють наведені результати, у обстежених пацієнтів спостерігалось зниження показників добового діурезу незалежно від типу нефропатії. У значній мірі цей показник впливає на метаболічні характеристики сечі. Рівень добової екскреції оксалатів був закономірно підвищений у дітей з оксалатною нефропатією. При цьому слід звернути увагу, на те що у пацієнтів з уратною нефропатією рівень оксалурії також мав тенденцію до підвищення, хоча не мав достеменної різниці з контролем. Середній рівень сечової кислоти в групі з уратною нефропатією підвищувався майже до 3 ммоль/л. У 12,5% обстежених цієї групи рівень сечової кислоти сягав 5 ммоль/л.

Розрахунок відносного показника концентрації каменеутворюючих речовин - співвідношення оксалату та креатиніну не показав різниці з показником контролю в жодній з груп. Втім його рівень 0,033 ммоль/ммоль свідчив про високу активність процесів кристалоутворення у пацієнтів з оксалатною нефропатією. Відносний показник концентрації сечової кислоти достеменно підвищувався у дітей з уратною нефропатією ($p < 0,05$).

Метаболічні параметри сечі у обстежених з ОДМН та УДМН характеризувалися зниженням антикристалуювальної здатності сечі до оксалатів, з достеменною різницею від норми в групі з оксалатною нефропатією.

Проведені тести для встановлення мембранопатологічних процесів за рівнем кальцифілаксії та концентрації перекисів у сечі визначали відхилення у дітей обох груп. Втім більш виразних змін зазнавали показники в групі оксалатної нефропатії ($p < 0,001$). Отже мембранодеструктивні процеси у більшій мірі притаманні оксалатному типу нефропатії.

Паралельно з вивченням метаболічного профілю сечі проведено дослідження ниркової екскреції макроелементів у пацієнтів з ДМН, асоційованою із патологією респіраторної системи (табл.6.8).

Макроелементний склад сечі у дітей з ДМН, асоційованими з патологією респіраторної системи

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
– Ca, ммоль/л	2,05±0,22	2,97±0,30	1,68±0,30	<0,05	>0,05	<0,01
– P, ммоль/л	15,42±4,40	15,61±3,77	17,01±4,56	>0,05	>0,05	>0,05
– Mg, ммоль/л	3,52±0,29	1,76±0,26	2,20±0,39	<0,001	<0,01	>0,05
Ca/Cr коефіцієнт	0,19±0,02	0,27±0,03	0,15±0,03	<0,05	>0,05	<0,01
Mg/Cr коефіцієнт	0,32±0,03	0,16±0,03	0,20±0,04	<0,001	<0,01	>0,05
Ca/ Mg коефіцієнт	0,58±0,07	1,73±0,32	0,79±0,23	<0,001	>0,05	<0,05

Відповідно до отриманих результатів зсуви макроелементного гомеостазу сечі реєструвалися у хворих як з оксалатною, так і з уратною нефропатією. Привертало до себе увагу показники екскреції кальцію, який вважається фактором кристалоутворення та магнію, який інгібує такі процеси. У дітей обох груп рівень кальціурії достеменно відрізнявся від показників контролю, але не сягав концентрації (>3,69ммоль/л), за якої активується каменеутворення. Навпаки у групі з уратною нефропатією концентрація кальцію була дещо зниженою. Щодо коливання екскреції фосфору достеменної різниці показників по групах не виявлено, воно відбувалось у межах нормативних показників (p>0,05).

Аналіз екскреції магнію показав зниження його рівня у сечі хворих обох груп. Середня концентрація магнію (1,76±0,26) ммоль/л вказувала на зниження інгібуючих властивостей сечі у процесах кристалоутворення та ризик каменеутворення.

Результати розрахунку відносних величин за креатиніном підтверджували наявність елементного дисбалансу сечі, який був більш виразним в групі з оксалатною нефропатією. Серед відносних показників найбільш несприятливим виявилось співвідношення кальцію та магнію у

сечі, котре визначає здатність до активного кристало- та каменеутворення. Показник Ca/ Mg коефіцієнту у дітей з оксалатною нефропатією становив $(1,73 \pm 0,32)$, що вище за референтні значення у 2,9 рази, та потребує спрямованої корекції.

З огляду на важливість урахування характеру супутньої респіраторної патології поряд із вивченням загального та топічного ниркового метаболічного профілю у роботі проведено дослідження метаболічної функції легенів за параметрами конденсату повітря, що видихують, в групі пацієнтів із супутньою патологією респіраторної системи інфекційного (табл. 6.9) та алергічного (табл.6.10) генезу.

Таблиця 6.9

Показники метаболічного профілю КВП у дітей з ДМН, на фоні респіраторної патології інфекційного генезу

Показники	Контроль 1	ОДМН (n=12) 2	УДМН (n=9) 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Об'єм, мл	$1,200 \pm 0,090$	$1,000 \pm 0,030$	$0,900 \pm 0,040$	<0,05	<0,01	>0,05
Оксалати ммоль/л	$0,350 \pm 0,050$	$0,750 \pm 0,040$	$0,470 \pm 0,020$	<0,001	<0,05	<0,001
МДА, ммоль/л	$1,030 \pm 0,030$	$2,510 \pm 0,180$	$2,610 \pm 0,160$	<0,001	<0,001	>0,05
КАТ, мккатал/л	$3,100 \pm 0,100$	$1,620 \pm 0,150$	$2,880 \pm 0,240$	<0,001	>0,05	<0,001
Кальцій, ммоль/л	$0,360 \pm 0,040$	$0,260 \pm 0,020$	$0,340 \pm 0,030$	<0,01	>0,05	<0,01
Магній, ммоль/л	$0,094 \pm 0,00$	$0,051 \pm 0,006$	$0,064 \pm 0,004$	<0,001	<0,001	>0,05

Як свідчать наведені результати у пацієнтів з респіраторною патологією інфекційного генезу при аналізі КВП спостерігається зниження об'єму конденсату. Слід зазначити, що показники швидкості утворення конденсату були нижчими за нормативні (0,06 мл/хв порівняно з 0,15 - 0,17 мл/хв.), але не відрізнялися між групами.

Параметри системи пероксидації зростали більш, ніж у 3 рази порівняно з нормою, в той же час рівень антиоксидантного захисту за активністю каталази був зниженим майже у 2 рази.

За показниками елементного складу встановлено зниження експірації кальцію та магнію. Ймовірно порушення іонного складу спричиняло зміни реологічних властивостей секрету дихальних шляхів, впливало на імунні механізми запалення та пояснювало виникнення повторних епізодів респіраторних інфекційних захворювань у даного контингенту дітей.

Таблиця 6.10

Показники метаболічного профілю КВП у дітей з ДМН, на фоні респіраторної патології алергічного генезу

Показники	Контроль 1	ОДМН (n=25) 2	УДМН (n=5) 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Об'єм, мл	1,200±0,090	0,910±0,050	0,800±0,050	<0,01	<0,001	>0,05
Оксалати ммоль/л	0,350±0,050	0,970±0,040	0,500±0,070	<0,001	>0,05	<0,001
МДА, ммоль/л	1,030±0,030	2,080±0,220	2,000±0,710	<0,001	>0,05	>0,05
КАТ, мккатал/л	3,100±0,040	1,900±0,220	2,200±0,160	<0,001	<0,001	>0,05
Кальцій, ммоль/л	0,360±0,040	1,460±0,180	0,700±0,160	<0,001	<0,05	<0,01
Магній, ммоль/л	0,094±0,00	0,041±0,006	0,056±0,005	<0,001	<0,001	>0,05

Як видно з наведених у таблиці 6.10. даних, порушення метаболічної функції легень при алергічній патології супроводжувалось зниженням об'єму експірату. Швидкість його утворення також була уповільненою (0,05 мл/хв порівняно із нормою – 0,15 - 0,17 мл/хв). Найбільш виразні зміни стосувалися показника експірації оксалатів, рівень якого зростав як при уратній нефропатії, так і при оксалатній, що могло вказувати на причетність щавлевої кислоти до виникнення бронхоспазму [253].

Дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ констатовано у 86,6% обстежених із супутньою респіраторною патологією алергічного генезу. Показники малонового діальдегіду перевищували нормативні, втім не сягали значень, отриманих у групі респіраторної інфекційної патології. Рівень каталази був зниженим порівняно із нормою та суттєво не відрізнявся від показників при інфекційних респіраторних захворюваннях.

Мікроелементний склад КВП пацієнтів з ДМН демонстрував підвищення експірації кальцію у 4 рази порівняно з нормою, та у 2 рази порівняно із групою з інфекційною патологією. Цей факт посередньо також вказував на можливість пошкодження клітинних мембран, що призводило до пасивної проникності для даного елемента. Одночасно було встановлено порушення експірації магнію. Аналогічно з групою з інфекційною патологією рівень магнію був зниженим, втім порушення його експірації виявилися більш суттєвими. Отримані дані дозволяють зробити припущення, що порушення метаболічної функції легень відносно мінерального обміну беруть участь у процесах формування синдрому гіперчутливості бронхів та можуть вважатися додатковим патогенетичним механізмом бронхообструкції.

З огляду на те, що тип та ступінь кристалурії у значній мірі відбиває процеси метаболізму, проведено кристаломорфометричний аналіз сечі обстежених дітей (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Результати кристаломорфометричного аналізу з визначенням внеску окремих кристалічних фракцій при ОКК у дітей з урахуванням фонових станів

Показник	Інфекційний фон, n=30	Алергічний фон, n =20	p
Об'єм моногідратів, нм ³ /мм ³	300±98	360±110	>0,05
Об'єм дигідратів, нм ³ /мм ³	705±248	900±345	>0,05
Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³	1005±406	1260±525	>0,05

Наведені результати демонструють, що у дітей з ОКК на фоні респіраторної патології при кристалометричному аналізі виявляються кристали як моногідрату, так і дигідрату оксалату. У більшості пацієнтів співвідношення у сечі кристалів моногідратів та дигідратів складає 1:1,5.

Характерно, що при алергічному генезі респіраторної патології показник сумарного кристалічного об'єму більш високий.

При дослідженні структурно-оптичних властивостей сечі методом ЛКС встановлено, що сумарний фракційний склад сечі у дітей із супутньою патологією респіраторної системи майже не відрізнявся за виділеними дискретними зонами від параметрів у загальній групі ДМН.

У дітей з оксалатною нефропатією показники виявлення гідролітичних та макромолекулярних спектрів у відсотковому відношенні знаходились практично на одному рівні, та достеменно перевищували нормологічні (НЛ) та змішані (ЗМ) спектри (рис. 6.2).

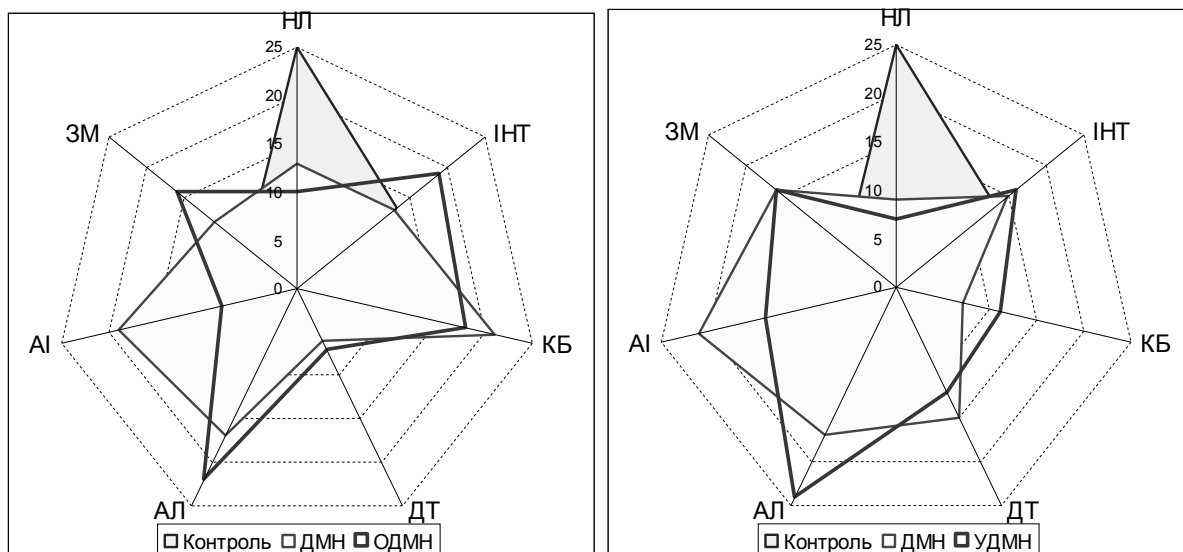


Рис 6.2. Характеристика семіотичних зсувів ЛК – спектрів сечі з урахуванням типу ДМН

У пацієнтів з уратною нефропатією відбувалося зниження спектрів гідролітичної спрямованості за рахунок збільшення макромолекулярних (АІ та більш виразно АЛ) спектрів. Рівень нормологічних спектрів був низьким та майже не відрізнявся від параметрів оксалатної нефропатії.

Визначення мікроекологічних особливостей при ДМН, асоційованих із патологією респіраторної системи, вказувало на наявність бактеріурії у 17 ($21,2 \pm 4,5\%$) пацієнтів. З них діагностично-значуща концентрація мікробної флори у сечі була виявлена у 2 пацієнтів, при цьому клінічних ознак мікробного запалення сечових шляхів не зареєстровано в жодному з випадків. Слід зазначити, що асимптоматична бактеріурія, хоча й не викликає мікробно-запального процесу, у певній мірі впливає на реологічні властивості сечі та може брати участь в ініціації процесів кристалоутворення.

При вивченні мікробного пейзажу кишечника присутність дисбіотичних ознак різного ступеня зареєстровано у 7 з 30 пацієнтів ($23,3 \pm 7,7\%$). З 10 пацієнтів з оксалатною нефропатією, яким було проведено ПЦР-ідентифікацію інтестинальної Оксалобактер, позитивні результати були отримані у трьох дітей ($30,0 \pm 14,4\%$).

У ході роботи проводили вивчення особливостей уродинаміки в групі обстежених дітей на підставі урофлоуметрії. Частоту встановлених у вигляді усереднених показників зсувів наведено у таблиці 6.12.

Таблиця 6.12

Оцінка показників урофлоуметрії у пацієнтів з ДМН, асоційованими з патологією респіраторної системи

Характеристики показників	ОДМН (n=20)	УДМН (n=20)	P
Зниження (10%) максимальної швидкості сечовипускання	$30,0 \pm 10,2$	$25,0 \pm 9,7$	$>0,05$
Зниження (10%) середньої швидкості сечовипускання	$25,0 \pm 9,6$	$20,0 \pm 2,8$	$>0,05$
Уповільнення часу досягнення максимальної швидкості	$35,0 \pm 10,7$	$35,0 \pm 10,7$	$>0,05$
Зниження об'єму виділеної сечі	$60,0 \pm 11,0$	$65,0 \pm 10,7$	$>0,05$
Збільшення об'єму залишкової сечі	$10,0 \pm 6,7$	$15,0 \pm 8,0$	$>0,05$

Як видно з представленої таблиці, більш ніж у 2/3 обстежених дітей виявлено відхилення від нормативних параметрів урофлоуграми. При

цьому суттєвої різниці показників з урахуванням типу нефропатії не встановлено. Означені уродинамічні особливості не супроводжувались скаргами на дизурічні явища та клінічним проявом порушень накопичувальної та евакуаторної функції сечового міхура. Але у $(67,5 \pm 7,4)\%$ хворих у сечовому осаді виявлялися кристали солей.

Отже отримані у даному розділі результати дозволили зробити такі підсумки:

Респіраторна патологія інфекційного та алергічного генезу у структурі коморбідної патології при дисметаболических нефропатіях посідає третє за частотою місце, що складає $(26,0 \pm 2,5)\%$.

У пацієнтів із порушенням обміну щавлевої кислоти встановлено спряженість патогенетичних механізмів дисметаболізму в системах виведення.

У патогенезі запалення дихальних шляхів та бронхообструктивного синдрому на фоні оксалатної дисметаболическої нефропатії важливу роль відіграють топічні мембрано-деструктивні процеси, макроелементні зрушення з одночасним підвищенням виведення продуктів метаболізму щавлевої кислоти респіраторною системою (рис. 6.3)

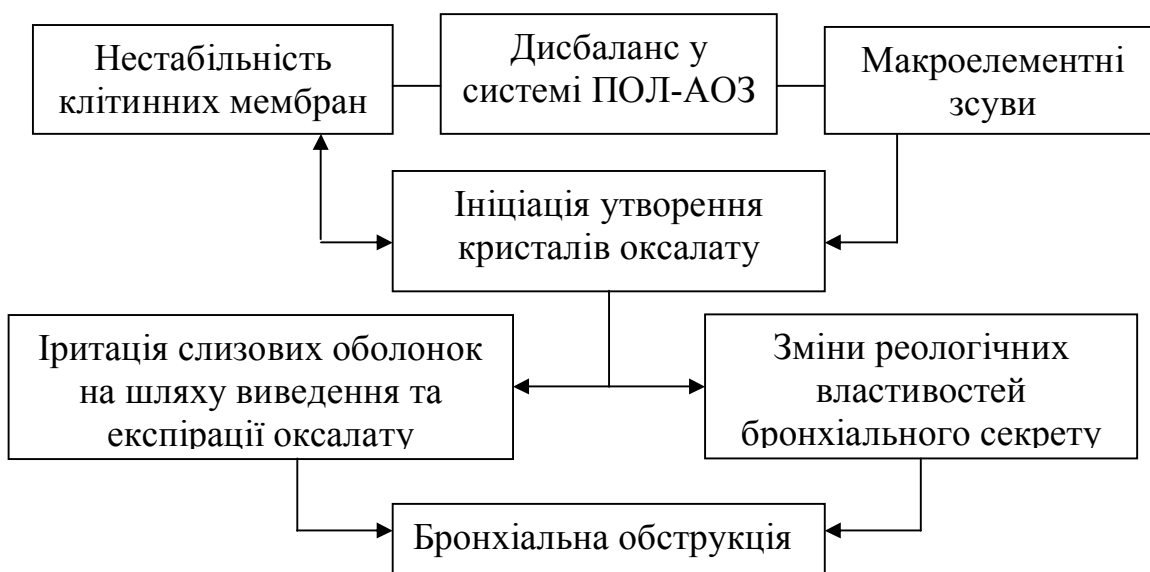


Рис 6.3. Роль щавлевої кислоти в аспекті патогенезу респіраторного запалення

Для комплексної оцінки патологічного процесу при ДМН, асоційованих з патологією респіраторної системи, доцільно проводити вивчення метаболічної функції легень за показниками КВП.

Виявлення патогенетичної значущості метаболізму щавлевої кислоти у механізмах респіраторної патології обумовлює доцільність обстеження пацієнтів з ДМН у даному напрямку та потребує проведення спрямованої корекції.

Отримані результати знайшли відображення в наступних роботах:

1. Стоєва Т. В. Профилактика при нефропатиях у детей // Профилактическая педиатрия / под ред. А. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко. – Одесса : Черномор'я, 2011. –С. 139–200.

2. Стоєва Т.В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей / И.В. Багдасарова, Т.В. Стоєва, Н.И. Желтовская // Перинатология и педиатрия. –2009. –№3 (39).– С. 71–73.

3. Стоєва Т.В. Особливості дисметаболических нефропатій у дітей старшого віку / І.В. Багдасарова, Т.В. Стоєва, Н.І. Желтовська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – №6. – С. 24–27.

4. Т.В. Стоєва, Л.Г. Кравченко, М.В. Федін, А.К. Копійка. Застосування методів ефективного прогнозування при респіраторних та нефрологічних захворюваннях у дітей // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. –2010.– № 1.– С.135–139.

5. О.В Зубаренко, Т.В. Стоєва, М.В. Федін, Р.М. Папінко. Нефропатії у дітей з рецидивними респіраторними захворюваннями // Современная педиатрия. –2010. –№ 3.– С. 193–195.

РОЗДІЛ 7

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА
ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ
ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ, ПОЄДНАНИХ ІЗ
МІКРОБНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

Для визначення особливостей перебігу та взаємозв'язку метаболічних, мікроекологічних та уродинамічних механізмів при сполучених захворюваннях сечової системи проведено клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження дітей при ДМН на фоні мікробно-запальних нефропатій.

Розширення уявлень відносно взаємодії патогенетичних ланцюгів при обмінних та мікробно-запальних процесах у нирках сприятиме оптимізації лікувально-профілактичних схем.

7.1. Клініко-анамнестичні характеристики обстежених дітей з дисметаболічними нефропатіями, асоційованими з патологією сечовивідної системи

Для виконання даного етапу роботи із загальної групи обстежених було виділено дітей, хворих на дисметаболічну нефропатію, поєднану з патологією сечовивідної системи. У результаті проведеного відбору у дослідженні взяли участь 100 пацієнтів з ДМН, що складало 21,2% (95% ДІ 13,0-29,4) від загальної кількості обстежених.

Середній вік пацієнтів даної групи дорівнював ($11,8 \pm 4,1$) років. Із загальної кількості обстежених встановлено переважання дітей старше 10 років – 78 ($78,0 \pm 4,1\%$). Найвищі рівні гістограми розподілу пацієнтів за віком приходилися на 14, 13 та 10 років (рис. 7.1). За гендерним складом суттєву перевагу мали дівчатка – 70 ($70,0 \pm 4,6\%$), $p < 0,001$. Даний факт, ймовірно, пов'язаний із високим рівнем у даній групі обстежених мікробно-

запальних захворювань сечовидільної системи, частота яких має доведений зв'язок із гендерними ознаками та превалює у осіб жіночої статі.

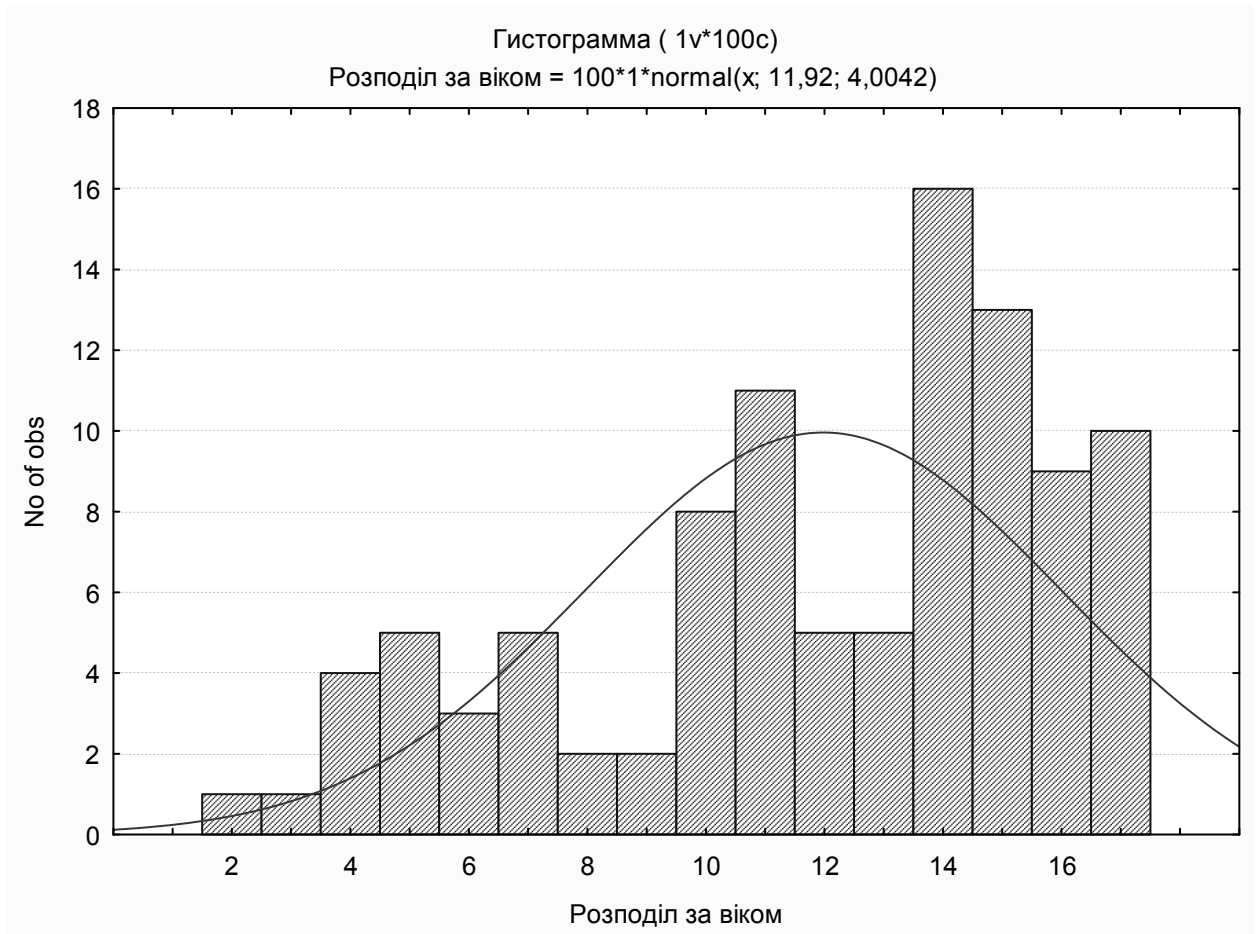


Рис. 7.1. Вікові характеристики дітей, хворих на дисметаболічну нефропатію, асоційовану з патологією сечовивідної системи

При визначенні структури дисметаболічних нефропатій по даній групі дітей було встановлено, що оксалатний тип порушень, як і у пацієнтів інших груп, зустрічається найчастіше та становить $(68,0 \pm 4,6)\%$. Наступними за частотою $((24,0 \pm 1,1)\%)$ виявилися порушення обміну сечової кислоти. З них уратурію діагностовано у 14 $(58,3 \pm 10,0\%)$ та урікемію – у 10 $(41,6 \pm 10,0\%)$ дітей. Привертала до себе увагу частота фосфатурічної дисметаболічної нефропатії, рівень якої у даній групі обстежених був дещо вищим, ніж у групах з поєднаною патологією ШКТ,

або респіраторної системи, та складав $(8,0 \pm 2,7)\%$. Вочевидь це пояснюється впливом бактеріурії, яка характеризує супутнє мікробне запалення сечових шляхів, спричиняє зміни фізичних властивостей сечі, зокрема кислотно-лужної рівноваги, та створює умови для формування кристалів фосфатів.

З метою визначення особливостей клінічного перебігу дисметаболическої нефропатії, на фоні захворювань сечової системи, було проаналізовано спектр синтропної нефропатології (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Характер супутньої патології із боку сечовивідної системи у обстежених дітей з дисметаболическими нефропатіями

Анамнестичні дані	ОДМН, n=68		УДМН, n=24		p
	абс.	%	абс.	%	
ВАРМС (пієлоектазія)	3	$4,41 \pm 2,5$	1	$4,16 \pm 4,1$	$> 0,05$
ВАРМС (гіпоплазія нирки)	2	$2,94 \pm 2,0$	2	$8,3 \pm 5,6$	$> 0,05$
Гострий / хронічний пієлонефрит	51	$75,0 \pm 5,3$	19	$79,2 \pm 8,3$	$> 0,05$
Гострий / хронічний цистит	17	$16,2 \pm 4,5$	5	$20,8 \pm 8,3$	$> 0,05$
Нейрогенний сечовий міхур	9	$14,70 \pm 4,3$	4	$16,6 \pm 7,6$	$> 0,05$
Енурез	4	$5,88 \pm 2,9$	-	-	$> 0,05$

Як видно з представленої таблиці суттєвої різниці між характером супутньої патології залежно від типу нефропатії не встановлено.

У структурі синтропних захворювань при дисметаболических нефропатіях мають перевагу мікробно-запальні процеси. Зокрема, у групі оксалатної нефропатії частота гострого та хронічного пієлонефриту становила $75,0\%$, а у пацієнтів з уратною нефропатією – $79,2\%$, $p > 0,05$.

Необхідно зазначити, що низький рівень – $(8,7 \pm 2,9)\%$ – вроджених аномалій розвитку сечової системи, представлений у таблиці, обумовлено тим, що відповідно дизайну у дослідження не було включено дітей з органічними обструктивними аномаліями розвитку.

Аналіз характеру мікробно-запальних процесів дозволив встановити, що при оксалатному типі нефропатії домінують хронічні форми інфекції сечовивідної системи: $(76,5 \pm 5,1)\%$ проти $(23,5 \pm 5,1)\%$, $p < 0,001$. За наявності обмінних порушень із боку сечової кислоти у співвідношенні гострих та хронічних форм різниця нівелюється, а саме рівень гострих процесів становить $(41,7 \pm 10,1)\%$, а хронічних – $(58,3 \pm 10,1)\%$, $p > 0,05$. У пацієнтів з фосфатуричною нефропатією співвідношення гострих та хронічних мікробно-запальних захворювань сечової системи зміщується у бік хронічної патології та становить 1 : 2,5.

Звертає також увагу рівень супутніх нейрогенних розладів сечовипускання. Клінічні ознаки нейрогенного сечового міхура (переважно за гіпоректорним типом) реєстрували у більшості випадків у дітей молодшої вікової групи, переважно у дівчаток, $p < 0,05$. Наявність енурезу встановлено у 4 пацієнтів з оксалатною нефропатією: 2 дівчинок віком 4 та 11 років, та 2 хлопчиків віком 8 та 12 років.

З урахуванням генетичних передумов у формуванні патології сечової системи у роботі проведено аналіз спадкової обтяженості у обстежених пацієнтів. За отриманими даними захворювання сечової системи зустрічались у родинах 34,0% дітей. У більшості випадків патологія сечової системи виявлялась у матерів: у 2 випадках гострий пієлонефрит, у 14 – хронічний пієлонефрит, ще у 3 – гестаційний нефрит. У батьків було зазначено в анамнезі виключно хронічні форми захворювань: у 4 випадках – хронічний пієлонефрит, у 2 випадках – хронічна хвороба нирок, в одному випадку – гостра ниркова недостатність із летальним виходом. У цілому індекс спадкової обтяженості по захворюваннях сечової системи складав $(0,45 \pm 0,22)$. Характерно, що рівень індексу у 23,5% дітей сягав 0,7.

Обмінна патологія у дітей даної групи реєструвалася у $(19,0 \pm 3,9)\%$ випадків: у $(10,0 \pm 3,0)\%$ - сечокам'яна хвороба, у $(8,0 \pm 2,7)\%$ - цукровий діабет, та у $(1,0 \pm 0,9)\%$ - жовчнокам'яна хвороба. Взагалі індекс спадкової

обтяженості по обмінним захворюванням у родинях обстежених пацієнтів складав $(0,49 \pm 0,21)$, окремо по сечокам'яній хворобі – $(0,60 \pm 0,20)$.

З урахуванням значущості мікробного запалення у формуванні хронічної хвороби нирок у роботі проведено дослідження клінічних та лабораторно-інструментальних маркерів функціонального стану нирок.

Вивчення фізичного розвитку демонструвало підвищення індексу маси тіла у $(6,0 \pm 2,4\%)$ дітей, з них 5 дітей з уратною нефропатією, та 1 дитина – з фосфатною нефропатією. Зниження індексу маси тіла встановлено у $(20,0 \pm 4,0)\%$ пацієнтів з достеменним переважанням показників по групі з оксалатною нефропатією: $(75,0 \pm 9,6)\%$ проти $(25,0 \pm 9,6)\%$ з уратною, $p < 0,001$.

Враховуючи значущість диспластичних процесів сполучної тканини у процесах гомеостазу на тканинному та органному рівнях, було проаналізовано частоту вісцеральних та локомоторних морфофункціональних порушень у дітей даної групи (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Частота фенотипових ознак НДСТ у обстежених дітей

Фенотипові ознаки НДСТ	ОДМН, n=68		УДМН, n=24		p
	абс	%	абс	%	
Локомоторні					
Деформація грудної клітки	4	$5,8 \pm 2,9$	1	$4,1 \pm 4,0$	$>0,05$
Порушення постави	12	$17,6 \pm 4,6$	4	$16,7 \pm 7,6$	$>0,05$
М'язова гіпотонія	7	$10,3 \pm 3,7$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$
Гіпермобільність суглобів	15	$22,1 \pm 5,0$	1	$4,1 \pm 4,0$	$<0,05$
Вісцеральні та шкіряні					
Міопія, астигматизм	2	$2,9 \pm 2,0$	-	-	-
Викривлення носової перетинки	4	$5,8 \pm 2,8$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$
Гіпереластоз шкіри	5	$7,3 \pm 3,2$	2	$8,3 \pm 5,6$	$>0,05$

Як видно з наведеної таблиці, незалежно від типу дисметаболічної нефропатії, ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини зустрічаються у значній кількості пацієнтів ((63,0±5,0)%).

При цьому простежено прямий зв'язок між наявністю ознак НДСТ та мікробно-запальними процесами сечової системи - $r=0,57$, $p<0,001$. Вочевидь це є підтвердженням того, що на фоні морфо-функціональної диспластичності виникають сприятливі умови для реалізації патогенних та вірулентних властивостей мікроорганізмів, що призводить до розвитку мікробного запального процесу. У більшості випадків за умов НДСТ реєструвався хронічний перебіг інфекцій сечової системи ($r=0,64$, $p<0,001$).

Характеризуючи клінічні особливості хронічних мікробно-запальних процесів сечової системи, зокрема хронічних пієлонефритів, слід указати, що у більшості випадків простежувався рецидивний перебіг захворювання із частотою загострень від 1 до 3 разів на рік. Періоди загострень супроводжувались ознаками інтоксикації, больовим та дизурічним синдромами. Сечовий синдром характеризувався появою лейкоцитурії, бактеріурії, кристалурії.

Обстеження хворих у періоді ремісії захворювання (табл.7.3) показало, що у більшості пацієнтів ((77,3±5,7)%) спостерігаються ознаки астено-вегетативного синдрому у вигляді слабкості, швидкої стомлюваності, зниження апетиту, періодичних скарг на головний біль, порушення сну, а також психоемоційних розладів, як-то підвищена тривожність, лабільність поведінки. Частота ознак вегетативної дисфункції корелювала із частотою загострень пієлонефриту ($r=0,54$, $p<0,0003$).

Больовий синдром (з локалізацією у животі та поперековій ділянці) різного ступеня виразності реєструвався у третини хворих та не відрізнявся за кількістю по групі оксалатної та уратної нефропатії, $p > 0,05$.

Скарги на дизурічні явища у більшості випадків зустрічалися у пацієнтів з оксалатною нефропатією та виявляли кореляційний зв'язок із ступенем кристалурії за загальним аналізом сечі на рівні ($r=0,69$, $p<0,0001$).

Таблиця 7.3

Клінічна характеристика інтерморбідного періоду хронічного
пієлонефриту в обстежених дітей

Показники	ОДМН, n=39		УДМН, n=14		P
Больовий синдром	11	28,2±7,2	5	35,7±12,8	> 0,05
Дизурічний синдром	21	53,8±8,0	6	42,9±13,2	> 0,05
Сечовий синдром (лейкоцитурія)	14	35,9±7,7	5	35,7±12,8	> 0,05
Астено-вегетативний синдром	31	79,5±6,5	10	71,4±12,1	> 0,05

Сечовий синдром у вигляді інтермітуючої лейкоцитурії констатовано у (35,9±7,7)% пацієнтів з оксалатною нефропатією та у (35,7±12,8)% обстежених з уратною нефропатією ($p > 0,05$). Персистуюча кристалурія зустрічалась майже у всіх хворих. Періодичні епізоди виразної кристалурії з неможливістю здійснення клітинного аналізу сечового осаду реєструвалися у (22,6±5,7)% дітей. Результати дослідження антикристалоутворюючої здатності сечі до оксалатів вказували на зниження показників цієї функції у (64,1±6,5)% обстежених.

З огляду на мікробний генез захворювання дітям проведено бактеріологічне дослідження сечі у періоді загострення та ремісії пієлонефриту (табл. 7.4). Як видно з таблиці 7.4 у спектрі патогенів превалювала кишкова паличка. Втім, привертала увагу присутність у сечі уреазоутворюючої флори (*Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*), яка вважається тригером літогенних процесів, а за отриманими даними виділялась як при загостренні, так і в ремісії пієлонефриту. Характерно, що позитивні результати мікробіологічного аналізу у періоді ремісії

встановлено у 2/3 дітей. З них діагностично-значущий титр мікрофлори реєструвався у 10 ($34,5 \pm 8,8\%$) дітей. Всього наявність *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* визначено у 5 ($17,2 \pm 7,0\%$) хворих. Слід також наголосити на ідентифікації при ПЛР дослідженні сечі у ($17,2 \pm 7,0\%$) хворих представників класу Mollecutes, зокрема *Mycoplasma*, роль якої все більш зростає при хронічних інфекціях сечової системи, особливо у підлітковому віці.

Таблиця 7.4

Особливості мікробного спектру сечі у пацієнтів з дисметаболічними нефропатіями на фоні пієлонефриту, залежно від періоду захворювання

Уропатогени	Період загострення, n=36		Період ремісії, n=29	
	абс	%	абс	%
<i>E. coli</i>	20	$55,6 \pm 8,3$	9	$31,0 \pm 8,6$
<i>Enterobacter</i>	3	$8,3 \pm 4,6$	2	$6,9 \pm 4,7$
<i>Enterococcus</i>	5	$5,6 \pm 3,8$	3	$10,3 \pm 5,7$
<i>Staphylococcus</i>	6	$16,7 \pm 7,2$	5	$17,2 \pm 7,0$
<i>Proteus</i>	4	$11,1 \pm 5,2$	2	$6,9 \pm 4,7$
<i>Pseudomonas</i>	3	$8,3 \pm 4,6$	1	$3,4 \pm 3,4$
<i>Candida</i>	-	-	4	$13,8 \pm 6,4$
<i>Mycoplasma</i>	5	$13,9 \pm 5,8$	5	$17,2 \pm 7,0$
Мікробні асоціації	6	$16,6 \pm 6,2$	3	$10,3 \pm 5,7$

Виділення у значній кількості пацієнтів мікробної флори у періоді ремісії захворювання вказує на недостатню місцеву реактивність сечових шляхів щодо ерадикації інфекційних агентів, що спричиняє тривалу персистенцію збудників, впливає на біофізичні властивості сечі.

Присутність уреазопродукуючої флори (*Enterobacter*, *Proteus*) свідчить про можливість активного літогенезу, а латентний перебіг мікробної контамінації з персистенцією уропатогенної флори у сечовій системі є несприятливим фактором у плані хронізації як мікробно-запального, так і обмінного процесу.

Визначення морфо-функціональних особливостей нирок під час періоду ремісії пієлонефриту проводили за допомогою ультрасонографічного та сцинтиграфічного дослідження [192, 202].

За даними УЗД нирок у пацієнтів з пієлонефритами (n=48) візуалізовано наявність зрушень кортико-медулярного співвідношення у 12 (25,0±6,2%) дітей, з них у 7 пацієнтів двобічне.

Розширення мисочкової системи зареєстровано у 30 (62,5±6,9%) пацієнтів, з них двобічне – у 10. У 37 хворих ((77,1±6,0)%) візуалізовано гіперехогенні включення у чашечково-мисочковій системі, причому у 28 пацієнтів з обох боків.

При проведенні УЗД сечового міхура у дітей при ДМН, поєднаними з пієлонефритами, виявлено підвищення об'єму залишкової сечі у 8 дітей ((16,6±5,4)%), присутність сольового завису - у 22 ((45,8±7,2)%) обстежених.

За даними ренангіографії у 15 (31,2±6,6%) дітей встановлено наявність функціональних порушень різного характеру. Уповільнення фільтраційних процесів відбувалось у 9 дітей – (18,7±5,6)%, з них у 3 випадках виразного ступеня. У 12 обстежених – (25,0±6,2)% діагностовано порушення секреторно-екскреторних процесів, з них у 3 пацієнтів – значні.

Представлені результати обстеження дітей з синтропною патологією сечової системи демонструють, що клінічна картина дисметаболічних нефропатій при супутній інфекції сечової системи має певні особливості. Перед усім це обумовлюється хронічним мікробно-запальним процесом у сечовій системі на фоні обмінних порушень.

Повторні загострення пієлонефриту, безсимптомна персистенція мікробної флори та кристалоутворення свідчать про низьку реактивність факторів захисту, вказують на неповне відновлення функціональних можливостей регуляторних систем і виснаження енергетичних ресурсів, що відбивається порушенням функції нирок.

7.2. Комплексна оцінка метаболічного профілю та стану уродинаміки

Для визначення взаємовпливу обмінних та мікробно-запальних механізмів проведено аналіз метаболічних показників гомеостазу у дітей з дисметаболічними нефропатіями, асоційованими з піелонефритами. При аналізі метаболічних процесів при дослідженні крові та сечі обстежених дітей приділяли увагу визначенню характерних змін залежно від типу дисметаболічної нефропатії.

Характеристика метаболічного профілю крові дітей з ДМН на фоні мікробно-запальних процесів сечової системи наведена у таблиці 7.5.

Таблиця 7.5

Метаболічний профіль крові обстежених пацієнтів з ДМН

Показник	Контроль	ОДМН, n=68	УДМН, n=24	p 1-2	p 1-3	p 2-3
<u>Креатинин</u>	<u>85,9±22,2</u>	<u>99,6±21,8</u>	<u>100,0±18,8</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,05</u>
<u>ШКФ</u>	<u>114,5±14,7</u>	<u>73,3±15,5</u>	<u>78,4±22,4</u>	<u>>0,05</u>	<u><0,05</u>	<u>>0,05</u>
Сечовина	4,6±1,2	4,6±1,3	4,8±1,5	>0,05	>0,05	>0,05
Холестерин	4,1±0,8	4,2±0,8	4,4±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
Амілаза	5,1±1,6	5,3±1,2	6,2±1,3	>0,05	>0,05	<0,05
Сечова кислота	291,6±47,4	297,0±47,6	441,0±42,7	>0,05	<0,05	<0,05

Як свідчать отримані дані, у даній групі обстежених дітей спостерігається тенденція підвищення рівня креатиніну, більш виразна в групі дітей з уратною нефропатією, втім без достеменної різниці порівняно з контролем. Показники сечовини, холестерину, амілази не зазнали суттєвих змін, рівень сечової кислоти закономірно був високим у пацієнтів з уратною нефропатією. Тобто присутність супутньої патології із боку сечової системи при обмінних нефропатіях не справляла істотного впливу на показники метаболічного профілю крові.

Поряд із цим слід зазначити, що при аналізі функції нирок за ШКФ встановлено зниження рівня фільтрації у $(50,7 \pm 6,1)\%$ обстежених. Середній рівень ШКФ у групі з оксалатною нефропатією складав $(73,3 \pm 15,5)$ мл/хв, а у групі з уратною нефропатією – $(78,4 \pm 22,4)$ мл/хв, $p > 0,05$. Отже зниження показників швидкості клубочкової фільтрації при ДМН оксалатного й уратного типу свідчать про наявність ризику поступового зниження функції нирок.

Для визначення особливостей мембрано-клітинних та клітинно-енергетичних процесів при дисметаболических нефропатіях за умов мікробно-запального процесу проведено аналіз процесів пероксидації та стану енергетичного метаболізму в обстежених пацієнтів (табл.7.6).

Таблиця 7.6

Характеристика мембрано-клітинного та енергетичного статусу при ДМН

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ДК, мкмоль/мл	$0,45 \pm 0,12$	$1,89 \pm 0,20$	$1,74 \pm 0,13$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
МДА, мкмоль/л	$0,92 \pm 0,03$	$3,93 \pm 0,30$	$3,45 \pm 0,24$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
Каталаза, мкат/л	$16,73 \pm 1,59$	$12,66 \pm 0,66$	$14,00 \pm 0,49$	$<0,01$	$>0,05$	$>0,05$
Лактат, ммоль/л	$1,30 \pm 0,21$	$3,20 \pm 0,19$	$3,24 \pm 0,42$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
Піруват, ммоль/л	$0,11 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,02$	$<0,001$	$<0,05$	$>0,05$
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	$11,82 \pm 0,47$	$15,69 \pm 0,35$	$16,89 \pm 0,69$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
СДГ, у/о	$20,3 \pm 1,04$	$14,50 \pm 1,40$	$19,70 \pm 1,70$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,05$
ГФДГ, у/о	$12,8 \pm 1,27$	$22,90 \pm 2,60$	$20,40 \pm 3,50$	$<0,01$	$<0,05$	$>0,05$
ГДГ, у/о	$12,9 \pm 0,99$	$12,10 \pm 1,90$	$11,90 \pm 2,00$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
МДГ, у/о	$10,80 \pm 1,24$	$9,70 \pm 1,30$	$10,20 \pm 1,70$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
ЛДГ, у/о	$13,97 \pm 1,43$	$24,30 \pm 4,10$	$13,10 \pm 2,30$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$
Мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт	$3,82 \pm 1,08$	$18,40 \pm 2,00$	$3,20 \pm 4,00$	$<0,001$	$<0,05$	$>0,05$

У більшості обстежених хворих виявлені порушення у системі перекисного окиснення ліпідів у вигляді підвищення концентрації як первинних, так і вторинних продуктів пероксидації на тлі зниження активності антиоксидантної системи крові, що відбивало активність запального процесу. Так вміст ДК та МДА перевищував референтні значення у 4 рази, рівень активності каталази був знижений у 1,3 рази.

Характерно, що у випадках оксалатної кристалурії у 5,8% обстежених мало місце одночасне зниження процесів пероксидації (МДА < 0,9 мкмоль/л) та пригнічення антиоксидантної активності (каталаза < 11,5), яке визначало більш глибокі мембрано-деструктивні зміни.

Показник коефіцієнту енергетичного дефіциту був вищим за норму в обох групах пацієнтів, що також підтверджувало напруженість енергетичного метаболізму при сполучених нефропатіях у дітей.

За результатами аналізу цитохімічних параметрів активності ферментів було виявлено, що найбільш чутливим показником енергетичної дисфункції є сукцинатдегідрогеназа. Її рівень був змінений у більшості пацієнтів. За вихідним показником СДГ було встановлено, що 2/3 пацієнтів мають зниження її активності, а 1/3 – підвищення.

При детальному аналізі мітохондріальних дисфункцій було встановлено, що домінує варіант зниження СДГ на фоні нормальної активності ЛДГ, це вказувало на депресію аеробного метаболізму. Зниження СДГ на фоні підвищення ЛДГ свідчило про пригнічення метаболізму з виснаженням компенсаторних механізмів. Одночасне підвищення обох ферментів виявлено лише в одному випадку. Вихідне зниження СДГ у пацієнтів з оксалатною нефропатією корелювало з рівнем кристалурії ($r=0,42$, $p<0,01$).

Загальна оцінка ферментативного статусу за показником мітохондріального цитохімічного коефіцієнту свідчила про перевищення референтних показників: при оксалатній нефропатії у 4,8 рази, при уратній нефропатії – у 3,5 рази.

Виявлені ознаки вказували на системі порушення біоенергетичних процесів, що були більш виразними при оксалатній нефропатії.

В ході аналізу ренальних функцій проводили дослідження метаболічного профілю сечі (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Добовий діурез, л	1,50±0,17	0,70±0,20	0,70±0,30	<0,01	<0,05	>0,05
МАУ, мг/доб	64,20±23,40	111,00±22,00	114,00±25,00	<0,05	<0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,20±0,03	0,35±0,05	0,32±0,17	<0,05	>0,05	>0,05
Сечова кислота, ммоль/л	2,07±0,04	2,08±0,03	3,69±0,32	>0,05	<0,001	<0,001
Оксалат/креатинін	0,02±0,00	0,03±0,00	0,03±0,01	<0,05	>0,05	>0,05
Сечова кислота/креатинін	0,19±0,02	0,19±0,01	0,32±0,03	>0,05	<0,01	<0,01
Наявність АКУЗС (% обстежених) – до оксалатів	90,00±6,70	20,60±4,90	50,0±10,21	<0,001	<0,01	<0,05
– до фосфатів	95,00±4,87	57,40±6,00	54,20±10,17	<0,05	<0,05	>0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію	10,00±6,70	91,20±3,44	45,80±10,20	<0,001	<0,01	<0,001
Позитивний тест на перекиси	10,00±6,70	92,60±3,17	62,50±9,88	<0,001	<0,001	<0,05
Наявність сольового осаду	-	77,9±5,00	75,00±8,84	-	-	>0,05

З огляду на щільний зв'язок біохімічних та біофізичних процесів, зокрема літогенної активності, із об'ємом виведеної сечі було вивчено параметри діурезу в групах обстежених пацієнтів. Рівень загального добового діурезу був достеменно знижений як при оксалатній ($p < 0,01$), так і при уратній ($p < 0,05$) нефропатії.

Парціальне вивчення діурезу за пробою Зимницького показало максимальне зменшення діурезу у вечірні та нічні години, тобто у періоди

максимального кристалоутворення. Одночасно результати цієї проби відбивали зростання показників відносної щільності сечі. Так, підвищення (>1010) рівня мінімальної відносної щільності встановлено у 25,0% обстежених, а рівень показнику максимальної відносної щільності >1022 - у 32,6% дітей. Високий рівень сатурації літогенних речовин за коефіцієнтом насичення сечі ($> 6,7$) встановлено у $(29,3\pm 4,7)\%$ дітей.

Враховуючі роль реакції сечі у процесах кристалоутворення оцінювали рівень рН. Середній показник реакції сечі дорівнював $(6,14\pm 0,43)$. Зсуви рН сечі у лужний бік ($\text{pH}>6,5$) встановлено у 25% пацієнтів, сольовий осад у яких було представлено оксалатами (17 випадків) та фосфатами (8 випадків), а мікробіологічне дослідження сечі виявляло існування уреазоутворюючої флори: *Enterococcus* (5 випадків), *Proteus* (4 випадки), *Pseudomonas* (2 випадки). Тобто підвищення рН сечі відбувалось за рахунок як метаболічного, так і бактеріального компоненту. Зниження ($<5,5$) рівня рН сечі виявлено у 10,8% обстежених. У даному випадку сечовий осад було представлено виключно солями сечової кислоти, а в мікробному спектрі переважала *E. Coli*, а також виявлявся *Staphylococcus*.

Важливість оцінки ранніх маркерів порушення функції нефрону визначала доцільність дослідження рівня мікроальбумінурії. За отриманими результатами середній показник МАУ мав тенденцію до зростання у дітей з оксалатною та уратною нефропатією. І хоча його рівень був підвищеним порівняно з контролем у 1,7 рази, достеменною різниці не мав. Характерно, що при повторних дослідженнях сечі відхилень рівня мікроальбумінурії не було встановлено, тобто вихідне його підвищення було пов'язано з інфекційним процесом у сечовій системі.

Добова екскреція оксалатів та уратів мала передбачувані зміни відповідно до типу дисметаболічної нефропатії. Однак, необхідно зазначити, що у 4 $(16,6\pm 7,5)\%$ дітей з уратною нефропатією одночасно був підвищений рівень екскреції оксалатів, що свідчило про можливість

перетинання патогенетичних ланок при дисметаболических процесах. Розрахунок відносного показнику концентрації каменеутворювальних речовин - співвідношення оксалату та креатиніну вказував на сприятливі умови для активного кристалоутворення як при оксалатній, так і при уратній нефропатії. Наявність супутніх мікробних процесів із боку сечової системи також відбивалось на показниках АКУЗС. Так, при дослідженні антикристалутворювальної здатності сечі було встановлено її достеменне зниження, причому не лише порівняно з контролем, але й по відношенню до аналогічного показнику у групі дітей з дисметаболическою нефропатією без коморбідного фону ($p < 0,05$).

Найгіршими серед показників метаболічного профілю виявилися показники мембранопатологічних процесів за рівнем кальцифілаксії та концентрації перекисів у сечі. Вочевидь приєднання мікробного запалення на фоні обмінних порушень спричиняє більш виразні мембрано-деструктивні зміни, що потребує активної корекції.

Паралельно з вивченням метаболічного профілю сечі проведено дослідження ниркової екскреції макроелементів у пацієнтів з ДМН на фоні інфекції сечової системи (табл. 7.8).

Таблиця 7.8.

Макроелементний склад сечі у дітей з ДМН, асоційованими з патологією сечовивідної системи

Показники	Контроль 1	ОДМН 2	УДМН 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Са, ммоль/л	2,05±0,22	3,54±0,29	2,22±0,23	<0,01	>0,05	<0,01
Р, ммоль/л	15,42±4,40	20,80±2,95	19,08±3,84	>0,05	>0,05	>0,05
Mg, ммоль/л	3,52±0,29	1,55±0,95	1,97±0,69	<0,05	<0,05	>0,05
Са/Сr коефіцієнт	0,19±0,02	0,33±0,03	0,19±0,02	<0,05	>0,05	<0,01
Mg/Сr коефіцієнт	0,32±0,03	0,14±0,09	0,17±0,06	<0,01	<0,05	>0,05
Са/Mg коефіцієнт	0,58±0,07	2,89±1,15	1,20±0,27	<0,05	<0,05	>0,05

Як свідчать результати, наведені у таблиці 5.8., зсуви елементного складу сечі відбувалися у хворих як з оксалатною, так і з уратною нефропатією. Співвідношення елементів кальцію та магнію, які характеризуються антагоністичним впливом на літогенні процеси у сечі демонструвало передумови для активного кристалоутворення.

Слід зазначити, що за показниками концентрації кальцію простежувались односпрямовані зсуви у бік підвищення його екскреції. У той же час відносно магнію встановлено такі розбіжності: у 16% пацієнтів групи оксалатної нефропатії та 10% пацієнтів з уратною нефропатією реєструвалось підвищення рівня цього мікроелементу у сечі. Детальний аналіз з урахуванням клінічних даних дозволив з'ясувати, що гіпермагнійурія зустрічалась у хворих з хронічним рецидивним перебігом пієлонефриту. Вочевидь отримані дані свідчили про сполучний вплив на тубулоінтерстицій мікробного та метаболічного компоненту, що спричиняло порушення реабсорбції магнію у каналцях нефрону.

Загальною тенденцією в обох групах було підвищення коефіцієнту співвідношення кальцію та магнію, який віддзеркалює процеси кристалоутворення. Достеменно різницю встановлено у пацієнтів з оксалатною нефропатією порівняно з контролем. Проведений кристаломорфометричний аналіз посередньо підтверджував перебіг процесів активної кристалізації (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Результати кристаломорфометричного аналізу з визначенням внеску окремих кристалічних фракцій при ОКК у дітей

Показник	Середня кількість кристалів на мм ³	МГО/ДГО	Об'єм кристалів, нм ³ /мм ³	Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³
Кристали моногідратів	7,0±0,3	1,0:1,8	370,0±16,3	1633±90,4
Кристали дигідратів	13,0±0,4		1263,0±57,6	

Наведені результати демонструють, що у дітей з оксалатною нефропатією на фоні мікробного запалення сечових шляхів при кристаломорфометричному аналізі виявляються кристали як моногідрату, так і дигідрату оксалату. У більшості пацієнтів співвідношення у сечі кристалів моногідратів та дигідратів складає 1:1,8.

Вивчення структурно-оптичних властивостей сечі за методом ЛКС вказувало на наявність суттєвих відмінностей у співвідношенні субмолекулярних фракцій сечі при асоціації ДМН з мікробно-запальними процесами сечової системи (рис.7.2).

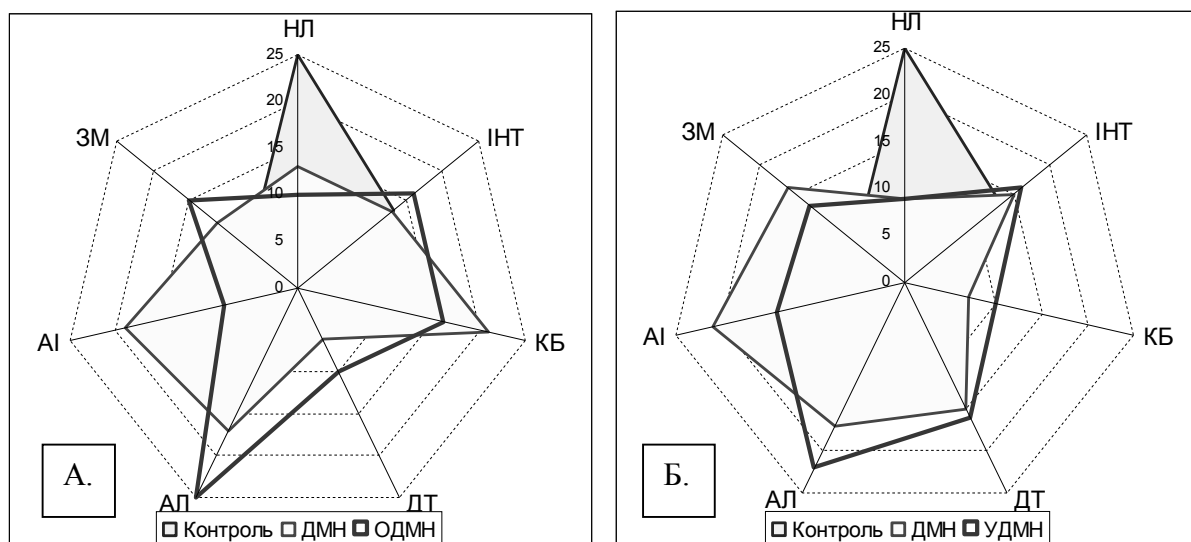


Рис 7.2. Характеристики ЛК-спектрів сечі при асоціації мікробно-запального та дисметаболічного процесу у пацієнтів з оксалатною (А) та уратною (Б) нефропатією.

Як свідчать наведені діаграми мікробно-запальні процеси спричиняють збільшення питомої ваги спектрів алергологічної спрямованості з перерозподілом біоінгредієнтів у бік високомолекулярних фракцій (від 221 до 1500 нм). Важливо, що зміни спектрів при оксалатній та уратній нефропатії мають односпрямований характер та зберігають основні риси, притаманні ізольованим дисметаболічним нефропатіям без супутньої патології. А саме вирізняються загальним зниженням вкладу нормологічних спектрів, наростанням макромолекулярних та змішаних

гомеостатичних зсувів. Незалежно від типу нефропатії реєструється наростання інтоксикаційно-подібних зсувів (76-220нм). Крім того при уратній нефропатії на фоні мікробного запалення відбувається збільшення катаболічних та дистрофічно-подібних внесків. Вклад надвисокомолекулярних спектрів (>1500нм), що відображує аутоімуніоподібні зсуви, зберігається високим порівняно із контролем, втім дещо знижується відносно показників ізольованих обмінних нефропатій за рахунок підвищення високомолекулярних компонентів.

Отже ЛКС високочутливо реагує на гомеостатичні зсуви та відбиває складні багатокомпонентні патогенетичні механізми при нефропатіях поєданого (мікробно-запального та дисметаболічного) генезу у дітей.

З урахуванням анамнестичних даних відносно супутніх уродинамічних розладів, наявності у (54,3±5,1)% пацієнтів скарг на періодичні епізоди дизурічних явищ, а також для уточнення лікувальної тактики всім дітям була проведена урофлоуметрія (табл.7.10).

Таблиця 7.10

Характеристика показників урофлоуметрії у пацієнтів з ДМН, асоційованою з інфекцією сечової системи

Характеристики показників	ОДМН, % (n=20)	УДМН,% (n=20)	p
Зниження (10%) максимальної швидкості сечовипускання	30,0±10,2	25,0±9,7	>0,05
зниження (10%) середньої швидкості сечовипускання	25,0±9,6	20,0±2,8	>0,05
Уповільнення часу досягання максимальної швидкості потоку	35,0±10,7	35,0±10,7	>0,05
Зниження об'єму виділеної сечі	60,0±11,0	65,0±10,7	>0,05
Збільшення об'єму залишкової сечі	10,0±6,7	15,0±8,0	>0,05

Як видно з представленої таблиці, у обстежених дітей виявлено відхилення від нормативних параметрів урофлоуграми. При цьому суттєвої різниці показників з урахуванням типу нефропатії не встановлено. Означені уродинамічні особливості не супроводжувались скаргами на дизурічні явища і клінічним проявом порушень накопичувальної та евакуаторної функції сечового міхура, водночас у $(67,5 \pm 7,4)\%$ хворих у сечовому осаді виявляли кристали солей.

Визначення діагностичної інформативності швидкісних та об'ємних параметрів урофлоуметрії наведено у табл. 7.11.

Таблиця 7.11

Операційні характеристики параметрів урофлоуметрії у обстежених пацієнтів

Показник	контроль	ДМН	Se	Sp	LR ⁺	LR ⁻	PV ⁺	PV ⁻
Q mid	2	18	0,80	0,60	2,25	0,17	0,60	0,90
	18	12						
RV	3	16	0,84	0,55	1,86	0,29	0,53	0,85
	17	14						

Результати розрахунку операційних характеристик демонстрували високу діагностичну інформативність урофлоуметрії для виявлення уродинамічних порушень у дітей з дисметаболічними нефропатіями.

Отже отримані у даному розділі результати дозволили зробити наступні підсумки:

У спектрі фонової патології у дітей з дисметаболічними нефропатіями важливе місце посідають супровідні захворювання сечовивідної системи (21,3% від загальної кількості ДМН, та 33,3% у структурі коморбідних станів).

Синтропна патологія, преш за все, стосується мікробно-запальних процесів верхніх (76,0%) та нижніх (23,9%) сечових шляхів, особливості перебігу яких пов'язані з типом обмінних порушень.

За наявності супутніх мікробно-запальних процесів у пацієнтів з дисметаболічними нефропатіями зберігають загальні тенденції відносно превалювання порушень обміну щавлевої кислоти (оксалатна нефропатія зустрічається у 68,0% обстежених).

При визначенні метаболічних особливостей перебігу встановлено загальні закономірності у вигляді високої питомої ваги мембрано-деструктивних процесів. Рівень енергодефіциту за мітохондріальним цитохімічним коефіцієнтом виявився гіршим при порівнянні з показниками пацієнтів з дисметаболічними нефропатіями без коморбідного фону.

Мікроекологічні порушення стосувалися персистуючої мікробної контамінації сечових шляхів, що за рахунок впливу на рН сечі створювало умови для активної кристалізації.

Синтропна нефропатологія також супроводжувалась розладами уродинаміки нижніх сечових шляхів, які асоціювалися з кристалурією.

Виявлені особливості обумовлюють необхідність комплексного підходу до планування діагностичних та лікувальних заходів при дисметаболічних нефропатіях у поєднанні з інфекцією сечової системи.

Отримані результати знайшли відображення в наступних роботах:

1. Стоева Т. В. Профилактика при нефропатиях у детей // Профилактическая педиатрия / под ред. А. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко. — Одесса : Чорномор'я, 2011. — С. 139—200.
2. Стоева Т.В. Особливості дисметаболічних нефропатій у дітей старшого віку / І.В. Багдасарова, Т.В. Стоева, Н.І. Желтовська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — №6. — С. 24–27.
3. Зубаренко А. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3 (30). — С. 97–104.

4. Особливості перебігу та ефективність етапної антибактеріальної терапії при вторинних пієлонефритах, асоційованих з атипичною мікрофлорою у дітей / Т.В. Стоєва, М.В. Федін, О.Ю. Ємельянова, В.О. Прокопович // Одеський медичний журнал. – 2010. – №2 (118). – С. 40–42.
5. Аналіз ефективності протирецидивного лікування при пієлонефритах у дітей з урахуванням особливостей мікроелементного гомеостазу / Т.В. Стоєва, М.В. Федін, Т.І. Рижикова [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15, №2 (58). – С. 78–81.
6. Діагностика пієлонефритів у дітей за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії / Т.В. Стоєва, О.Л. Тимчишин, Т.І. Рижикова, М.В. Федін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №4. – С. 106 (Сучасні проблеми клінічної педіатрії : матеріали IV конгресу педіатрів України. Київ, 17-19 жовтня 2007 р. : тези доп.).
7. Особенности электролитного состава мочи при нефропатиях у детей / М.В. Федін, Т.В. Стоєва // «Актуальні питання клінічної медицини»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 23-24 квітня : тези доповідей. – Суми, 2009.– С. 99.
8. Стоєва Т.В. Полиморбидные состояния у подростков с дисметаболической нефропатией / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // «Педиатрия из XIX в XXI век» : II Российская научная конференция, 15 октября 2010 г., Санкт-Петербург : мат. конф. – Спб, 2010. – С. 61.

РОЗДІЛ 8

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ

З огляду на багатокomпонентні патогенетичні механізми, що лежать в основі обмінних нефропатій, високий рівень фонових та коморбідних станів, особливості перебігу та прогресування дисметаболических процесів у розділі проведено обґрунтування шляхів диференційованої патогенетично-спрямованої корекції при ДМН у дітей. На підставі динаміки клініко-функціональних показників, біохімічних та біофізичних параметрів гомеостазу доведено ефективність диференційованих лікувально-профілактичних схем залежно від провідних механізмів метаболізму.

8.1. Обґрунтування добору диференційованих лікувально-профілактичних схем при ДМН у дітей з урахуванням провідних патогенетичних механізмів.

При обґрунтуванні диференційованих лікувально-профілактичних схем спирались на результати попередньо проведеного ретроспективного та проспективного обстеження дітей з ДМН.

Аналіз клініко-метаболических особливостей вказував на високу частоту коморбідних станів та залучення спільних патогенетичних механізмів у процеси дисметаболізму при обмінних нефропатіях. Поряд із спільними механізмами встановлено кореляційні зв'язки напрямків патофізіологічних зрушень з характером супутньої патології.

До універсальних патогенетичних механізмів дисметаболізму залучаються мембрано-патологічні процеси внаслідок розбалансування у системі ПОЛ/АОЗ. Такі процеси виявляються у більшості пацієнтів та характеризують перебіг як ізольованих, так і сполучених форм ДМН.

Встановлено, що специфічні патогенетичні механізми асоціюються із коморбідними станами. У пацієнтів із супутньою патологією травної системи ($42,0 \pm 2,9\%$) мембранолітичні процеси поєднуються із порушенням інтестинального метаболізму щавлевої кислоти внаслідок дисбіотичних зсувів та деколонізації специфічної оксалат-деградуючої мікрофлори OxF.

Системність порушення обміну щавлевої кислоти у пацієнтів з респіраторною алергічною патологією ($26,0 \pm 2,5\%$) позначається порушенням ниркової та легеневої екскреції оксалатів, супроводжується *топічним* мікроелементним дисбалансом кальцію та магнію, а також мембрано-деструктивними процесами на фоні суттєвих порушень клітинної біоенергетики.

Супутня патологія сечовій системи ($32,0 \pm 2,7\%$) у пацієнтів з ДМН вирізняється високим рівнем мікробно-запальних процесів, що спричиняє напруженість мембрано-патологічних процесів, а також характеризується розладами уродинаміки на рівні нижніх сечових шляхів.

Аналіз матеріалів власних клінічних досліджень вказує на те, що існуючі підходи до лікування дітей з ДМН без урахування сполучених механізмів коморбідності не завжди відрізняється високою ефективністю, не достатньо стримує прогресування обмінних порушень.

Підсумком вивчення особливостей перебігу дисметаболических нефропатій з урахуванням коморбідного фону стало виділення основних напрямків патогенетичних зрушень з боку енергетичного гомеостазу, мікроекологічного стану сечової та травної системи та процесів уродинаміки, що дозволило вирізнити патогенетичні моделі, яким відповідають клініко-патогенетичні форми ДМН:

I. Загально-патогенетична форма характеризується мембрано-деструктивними зсувами та мікроелементним дисбалансом;

II. Біоенергетична форма характеризується переважанням порушень процесів клітинної енергетики і виявляється у пацієнтів з ДМН при супутній патології респіраторної системи;

III. Мікроекологічна форма характеризується переважанням порушень мікробіоценозу вивідних систем організму і зустрічається при супутній патології травного тракту та сечовивідної системи;

IV. Уродинамічна форма характеризується розладами процесів уродинаміки нижніх сечових шляхів у дітей з ДМН.

На підставі отриманих даних, враховуючи загальні патофізіологічні механізми та специфічні особливості виділених клініко-патогенетичних форм, проведено розробку диференційованих схем лікування із застосуванням заходів неспецифічної та специфічної корекції. Характер заходів неспецифічної корекції базувався на традиційних загальних рекомендаціях при ДМН.

Специфічна медикаментозна корекція передбачала диференційоване додаткове застосування патогенетично-спрямованих лікувальних комплексів (рис 8.1).



Рис. 8.1. Диференційовані напрямки патогенетично-спрямованої корекції при ДМН у дітей

8.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей під впливом диференційованого лікування

З метою визначення ефективності розроблених схем комплексної терапії з включенням спрямованої патогенетичної корекції проведено дослідження динаміки клінічних, біохімічних, біофізичних, функціональних та мікробіологічних параметрів у пацієнтів з різними моделями перебігу ДМН.

8.2.1. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН

Для оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ДМН без коморбідного навантаження було проведено динамічне обстеження 70 пацієнтів, які склали дві репрезентативні за віком та статтю групи (основна група 1А-50 дітей, група порівняння 1Б-20 дітей).

Комплексна схема лікування передбачала включення заходів специфічного та неспецифічного характеру.

Обсяг заходів неспецифічної корекції базувався на традиційних загальних рекомендаціях при ДМН та доповнювався отриманими в ході проведеного факторного аналізу даними відносно несприятливих чинників розвитку та прогресування обмінних порушень.

- Всі пацієнти отримували рекомендації відносно організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини, створення комфортного психоемоційного оточення в сім'ї та дитячому колективі Для корекції гіподинамії використовували режими дозованого фізичного навантаження, піші прогулянки та ранкову гімнастику. Тривалість фізичного навантаження склала у середньому 30-50 хвилин на день 5 разів у тиждень.

- При встановленні порушень у харчовому раціоні проводили дієтичну корекцію з організацією адекватного віковим нормам режиму

харчування, збалансованого за основними нутрітивним компонентами. З урахуванням «сімейних» традицій харчування, з хворими та їх батьками проводили освітню роботу в аспекті формування здорових харчових пріоритетів. Рекомендували максимальне обмеження харчування типу “out of home” та “fastfood”, а також лімітування вживання чіпсів, солоних смажених горіхів, солоних сухариків із смаковими добавками. Акцентували на шкідливості одноманітного гіповітамінізованого раціону з перенавантаженням легкозасвоюваними вуглеводами та відмовою від овочевих і фруктових страв.

- Особливу увагу приділяли регулюванню питного режиму. Відповідно до вікових потреб дитини, а також з урахуванням показників рН сечі рекомендували вживання необхідного об'єму рідини. В якості питва радили застосовувати переважно очищену питну воду, а також напої з сухофруктів, натуральні фруктові соки, кисломолочні напої. Пояснювали важливість правильного спрямованого розподілу добового об'єму рідини зі збільшенням її споживання у другій половині дня та перед нічним сном.

Заходи специфічної корекції носили індивідуалізований характер та визначалися типом дисметаболическої нефропатії.

- Дієтотерапія передбачала перед усім, виключення з раціону продуктів харчування, що містять метаболіти літогенних речовин, та базувалась на створенні раціонального повноцінного різноманітного харчування з урахуванням вікових потреб зростаючого організму, особливостей порушеного обміну та виключенням функціонального навантаження на тубулярний апарат нирок.

Дітям із оксалатною нефропатією з раціону виключали продукти, що містять оксалат більше 50 мг у 100 г, і обмежували продукти з вмістом щавлевої кислоти від 5 до 50 мг у 100 г, а саме шпинат (700 мг/100 г), буряк (500 мг/100 г), арахіс (187 мг/100 г), шоколад (117 мг/100 г), петрушка (100 мг/100 г), порей (89 мг/100 г). Загальні рекомендації щодо

харчування у разі оксалатної дисметаболічної нефропатії відповідали лікувальній дієті № 5.

При складанні дієти у разі уратної дисметаболічної нефропатії обмежували пурин-вмісні продукти. Враховували вміст (мг/100 г) пуринів у деяких продуктах харчування: чай (2800), какао (1900), кава (1200), шоколад (620), печінка (95), сочевиця (70), короп (54), свинина (48), боби (44), м'ясо яловиче (40), вівсяна крупа (33), брюссельська капуста (23), рис (18), пшеничне борошно (6,5)). Загальні рекомендації щодо харчування у разі уратної дисметаболічної нефропатії відповідали лікувальній дієті № 6. В раціоні передбачалось строге дозування білку, оскільки ендогенне утворення сечової кислоти максимальне в умовах білкового навантаження. Тваринні білки рекомендувалось вживати у першій половині дня, до 16 години з розрахунку 100 –150 г/добу не частіше 3 разів на тиждень. Виключалось вживання копчених і смажених м'ясних продуктів, які за вмістом пуринів та їх абсорбцією у кишечнику перевершують варене м'ясо. Також підлягали виключенню з раціону наваристі м'ясні та рибні бульйони, ковбаси, субпродукти, фарші з м'ясопродуктів, консерви, м'ясо молодих тварин (курчата, телятина). В раціоні збільшували квоту овочів (картоплю, білокачанну капусту, буряк, моркву, кабачки, огірки) та фруктів (яблука, груші, сливи, виноград, цитрусові), що чинять урикозуричний ефект. Овочеву і фруктову дієту перемежали з молочнокислою.

У випадках фосфатуричної дисметаболічної нефропатії серед дієтичних рекомендацій було застосування продуктів з переважанням кислотних валентностей і обмеження продуктів, багатих кальцієм. Загальні дієтичні рекомендації у разі фосфатної дисметаболічної нефропатії відповідали лікувальному столу № 14. В раціоні обмежували вживання лимонів, грейпфрутів, кавунів, слив, груш, томатів, буряку, шпинату, лімітували магнієвмісні продукти: гарбузове насіння, мигдаль, кавун, гречана крупа, фундук. З метою обмеження кальцію періодично зменшували споживання молочних продуктів.

Медикаментозна корекція.

На підставі результатів, отриманих у ході обстеження пацієнтів з ДМН, комплекс медикаментозної терапії складався за наступними напрямками:

Пацієнтам з оксалатною нефропатією з урахуванням виявлених патогенетичних механізмів в комплекс терапії включали комбінований препарат магне В6 (лікувальний комплекс 1 - базовий). Доцільність вибору аргументувалась наступними положеннями:

- корекція мембрано-патологічних процесів. Багатофункціональність магнію, а саме ко-факторна роль у численних ферментативних та енергетичних процесах, гліколізі, гідролітичному розщепленні АТФ, метаболізмі нуклеїнових кислот, синтезі білку, жирних кислот, фосфоліпідів, циклічної АМФ, визначається також його посередньою участю у клітинних антиоксидантних механізмах. Наявність у обстежених пацієнтів мембранодеструктивних процесів, які відбивалися інтенсифікацією пероксидації та пригніченням антирадикальної активності на фоні змін клітинної енергетики, вказували на необхідність корекції оксидативних станів за допомогою препаратів магнію;

- корекція порушених властивостей сечі. Зниження екскреції магнію, який вважається одним з основних інгібіторів оксалатного каменеутворення, створює сприятливі умови для росту та агрегації кристалів. Виявлене в обстежених хворих зниження рівня магнію у сечі, а також порушення співвідношення кальцій/магній віддзеркалює дисбаланс у системі інгібіторів та активаторів кристалізації оксалатів. Це свідчить про доцільність відновлення концентрації магнію сечі за рахунок прийому препарату магнію;

- корекція обміну щавлевої кислоти. Одним з важливих механізмів підвищення ниркової екскреції щавлевої кислоти є порушення обміну вітаміну В6, який бере участь у метаболізмі оксалатів на рівні печінки. За умов дефіциту піридоксину стимулюється ендогенний

біосинтез щавлевої кислоти з одночасним зниженням її утилізації у печінці. В результаті цього збільшується ниркове навантаження по виведенню оксалатів. Це обумовлює доцільність застосування вітаміну В6 при оксалурії.

- Можливість застосування комбінованого препарату з комплексною дією дозволить уникнути поліпрагмазії.

Для надання м'якої діуретичної та протизапальної дії використовували комплексний фітоніринговий препарат канефрон. При виборі даного препарату брали до уваги його нефропротективний ефект, що обумовлений зниженням проникненості капілярів нирок та доведений антипротеїнуричний вплив.

Схема прийому препарату: дітям до 7 років - по 15 крап 3 рази на добу; дітям старше 7 років - по 25 крап або 1 драже 3 рази на добу. Тривалість курсу лікування - 1 місяць.

Пацієнтам з уратною нефропатією в комплексі терапії призначали урікозуричний препарат рослинного походження (цистон).

Отримані в ході дослідження результати показали, що серед порушень метаболізму сечової кислоти у більшості пацієнтів переважає гіперурикозурія. Підвищення екскреції сечової кислоти на фоні її незмінного сироваткового вмісту характерно для каналцевого порушення транспорту у вигляді зниженої реабсорбції та підвищеної екскреції до кінцевої сечі. З огляду на те, що з усіх літогенних речовин саме сечова кислота та її солі найбільш здатні до кристалізації у каналцях нирок, особливе значення приділяли топічному впливу на рівні тубулярного апарату. Перевагу віддали препарату рослинного походження завдяки його комбінованому складу, спрямованому на нормалізацію колоїдної рівноваги сечі, а також протизапальному, антисептичному та спазмолітичному впливу.

Схема прийому препарату: дітям до 12 років з розрахунку 5-10 мг/кг (за магнієм) у 3 прийоми; дітям старше 12 років - по 3 таб на добу у 3 прийоми.

Пацієнтам с фосфатною нефропатією в комплекс терапії включали рослинний препарат уролесан. Вибір препарату обумовлений його здатністю впливати на рН сечі. Щільний зв'язок фосфатурії із підвищенням рівня рН сечі, а також зсуви кислотності сечі у лужний бік, які реєструвались в обстежених пацієнтів, стало підґрунтям для вибору препарату, здатного підкислювати сечу. Поряд із регуляцією рН сечі даний препарат зменшує запальні явища, надає спазмолітичний, діуретичний та антимікробний вплив, регулює тонус гладеньких м'язів сечовивідних шляхів.

Схема прийому препарату: дітям 3-7 років по 2–4 мл 3 рази на добу; дітям старше 7 років по 4–5 мл 3 рази на добу.

Ефективність схем запропонованого лікування оцінювалась на підставі лонгітудинального спостереження за динамікою клініко-лабораторних показників у дітей основної групи (отримували базовий комплекс ЛК1) та групи порівняння (отримували ЛК1 без включення комплексного препарату магнію).

Оцінку клінічних показників проводили на підставі бальної оцінки виразності синдромів:

а) больовий синдром: 0 – відсутній, 1 – незначний, 2 – помірний, 3 – виражений;

б) астеновегетативні ознаки: 0 – відсутні, 1 – слабо виражені, 2 – виражені значно;

в) дизурічні явища: 0 – відсутні, 1 – незначні, 2 – виражені;

Бальну оцінку параметрів сечового синдрому проводили наступним чином:

–лейкоцитурія: до 10 у полі зору – 0 балів, 10-20 – 1 бал, 20-30 – 2 бали, більше 30 – 3 бали;

–еритроцитурія: 0-3 у полі зору – 0 балів, 4-14 – 1 бал, 15-20 – 2 бали, більше 20 – 3 бали;

–мікропротеїнурія: до 0,033 г/л – 0 балів, 0,033-0,050 г/л – 1 бал, 0,051-0,090 г/л – 2 бали, вище 0,090 г/л – 3 бали.

- кристалурія : кристали відсутні – 0 балів, менш 10 кристалів – 1 бал, 10 – 20 кристалів – 2 бали, більш 20 кристалів – 3 бали.

Результати клініко-лабораторної бальної оцінки ефективності терапії наведено в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1.

Динаміка клініко-лабораторних показників
на фоні проведеної терапії

Показники	До лікування	Після лікування					
		1 місяць		3 місяці		6 місяців	
		1А	1Б	1А	1Б	1А	1Б
Больовий синдром	2,2±0,6	2,0±0,6	1,0±0,7	2,2±0,7	1,5±0,6	2,4±0,6	0,3±0,4
Астено-вегетативні ознаки	1,8±0,5	1,8±0,4	0,3±0,3*	1,8±0,4	0,7±0,3	1,9±0,3	0,4±0,3
Дизурічний синдром	1,6±0,6	1,5±0,6	0,6±0,5	1,7±0,4	1,0±0,7	1,9±0,3	0,2±0,4
Лейкоцитурія	2,0±0,9	2,5±0,5	1,0±0,5*	2,2±0,7	1,0±0,6	2,6±0,5	0,2±0,4
Мікро-гематурія	2,5±0,6	2,6±0,5	1,0±0,6*	2,6±0,5	1,5±0,5	2,8±0,4	0,5±0,5
Мікро-протеїнурія	2,1±0,6	1,9±0,6	0,5±0,3	2,3±0,6	0,6±0,4	2,7±0,5	0,4±0,5
Кристалурія	2,8±0,3	2,7±0,6	0,1±0,3*	2,8±0,4	0,6±0,3	2,9±0,3	0,2±0,4

Примітка: * - достеменність різниці

Як видно з таблиці 5.1 динаміка симптомів ДМН мала певні відмінності залежно від об'єму терапії та строків лікування. Відразу після закінчення першого лікувального курсу у пацієнтів основної групи зареєстровано достеменну позитивну динаміку показників астено-вегетативного синдрому, лейкоцитурії, еритроцитурії та кристалурії порівняно із групою порівняння. При контрольному обстеженні через 3-5

місяців у пацієнтів основної групи (1А) простежено таку динаміку: виразність клінічних ознак та лабораторних даних не мала достеменною різниці з показниками, отриманими після завершення першого лікувального курсу, втім з'явилась тенденція до наростання больового, дизурічного та астеновегетативного синдромів, сечовий синдром характеризувався підвищенням кількості еритроцитів та кристалів солей. Означені особливості підкреслювали необхідність проведення повторних курсів з метою профілактики прогресування обмінних порушень. Контрольне обстеження через 6 місяців після повторного курсу показало стабільність параметрів, які вивчаються, у дітей основної групи.

Пацієнти групи порівняння (1Б) мали позитивні зміни клініко-лабораторних показників відразу після лікування, втім подальша динаміка показників вказувала на недостатній контроль метаболічних процесів: більшість параметрів клінічних та лабораторних ознак не відрізнялась від вихідних даних.

Динаміка клініко-лабораторних показників супроводжувалась паралельними змінами УЗ-паттерну: кількість пацієнтів з візуалізованими гіперехогенними включеннями знизилась у 3,5 разів (з 50% до 14%) у пацієнтів основної групи та залишалась майже незмінною у групі порівняння (50% - до лікування та 52% - після лікування).

З огляду на вихідне порушення балансу у системі ПОЛ/АОЗ проведено контрольне обстеження мембрано-клітинних процесів за рівнем продуктів перекисного окиснення – МДА та ДК та активності антиоксидантного ферменту каталази у сироватці крові з паралельним вивченням рівня коефіцієнту енергетичного дефіциту (рис 8.2).

Як наочно демонструє діаграма рівень продуктів перекисного окиснення знижувався під впливом проведеного лікування. У дітей основної групи показники ДК та МДА знизилися у 4 рази, і суттєво не відрізнялися від референтних величин ($p > 0,05$). У контрольній групі також позначалися позитивні зміни цих показників (рівень ДК знизився до 0,88

ммоль/л, МДА – відповідно до 1,45 ммоль/л), втім їх значення достеменно поступались показникам основної групи ($p < 0,05$), а також відрізнялися від нормативних величин.

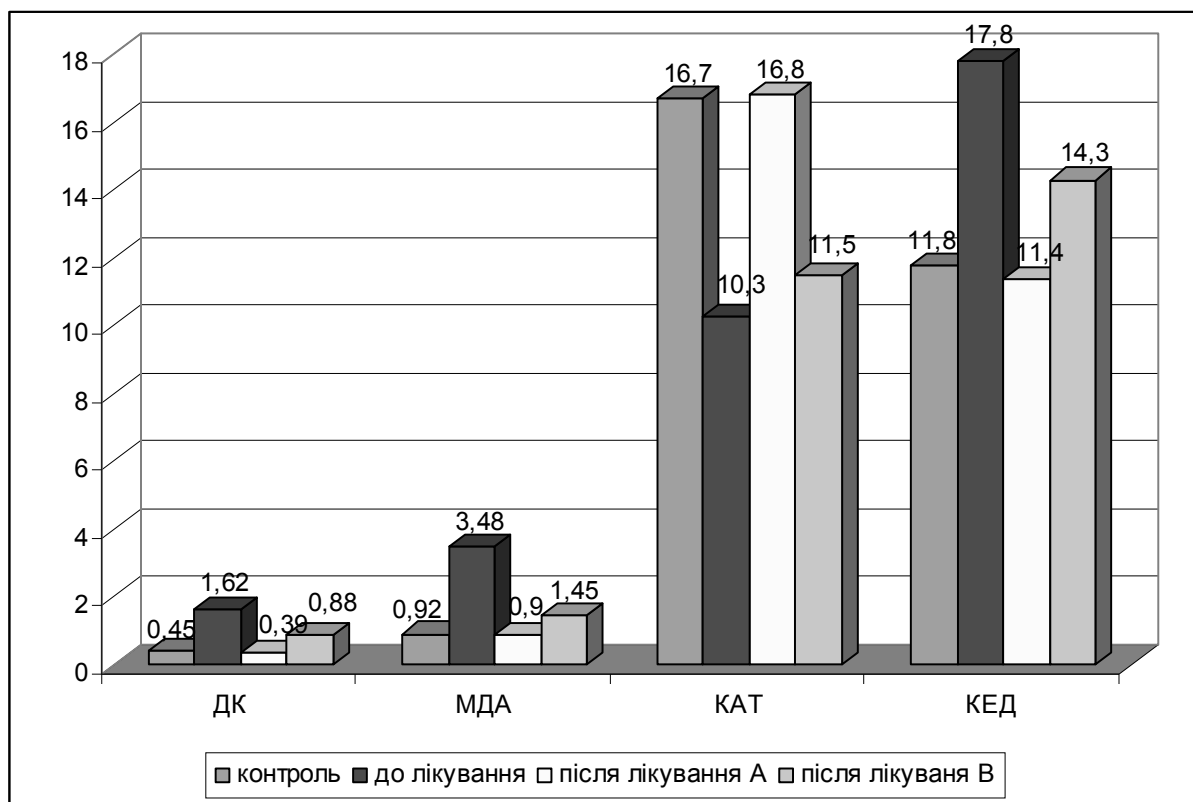


Рис 8.2. Динаміка показників ПО₂/АО₂ та коефіцієнту енергетичного дефіциту під впливом лікування у дітей з ДМН

Поряд із регресом окисдаивних процесів відбувалася нормалізація активності антиоксидантної системи. У пацієнтів основної групи, у яких до початку терапії спостерігалось пригнічення АО₂, рівень активності каталази підвищився у 1,63 рази порівняно з вихідним, та не відрізнявся від нормативних величин. У контрольній групі суттєвих позитивних зсувів з боку антиоксиданної активності не зареєстровано ($p > 0,05$).

Паралельно із досягненням окисдаивного балансу відбувалось відновлення енергетичних процесів. Значення коефіцієнту енергетичного дефіциту (КЕД) у пацієнтів, які отримували препарат магнію, зменшився у 1,6 разів. Тобто стимуляція синтезу АТФ, яка є основною одиницею енергетичного обміну, відтворюється за рахунок впливу магнію на процеси внутріклітинного дихання та окислювального фосфорилування у

мітохондріях і відбивається нормалізацією коефіцієнту енергетичного дефіциту.

Позитивний ефект проведеної терапії також позначився на параметрах сечового синдрому. Результати вивчення метаболічного профілю сечі у пацієнтів після проведеного курсу лікування подано у таблиці 8.2.

Таблиця 8.2.

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		1А	1Б			
Добовий діурез, л	0,73±0,19	1,25±0,15	1,09±0,16	<0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,43±0,08	0,22±0,07	0,43±0,07	<0,05	>0,05	<0,05
Оксалат/креатинін	0,04±0,01	0,02±0,01	0,04±0,01	<0,05	>0,05	<0,05
Са, ммоль/л	3,81±0,35	2,17±0,28	3,60±0,59	<0,001	>0,05	<0,05
Mg, ммоль/л	2,27±0,22	3,50±0,21	2,09±0,22	<0,001	>0,05	<0,001
Са/Mg коефіцієнт	1,69±0,22	0,62±0,10	1,74±0,32	<0,001	>0,05	<0,01
Наявність АКОСМ, %	21,43±4,90	80,00±5,66	45,00±11,12	<0,001	>0,05	<0,01
Позитивний тест на кальцифілаксію, %	85,71±4,18	20,00±5,66	65,00±10,67	<0,001	>0,05	<0,001
Позитивний тест на перекиси, %	85,71±4,18	16,00±5,18	55,00±11,12	<0,001	<0,05	<0,01
Наявність сольового осаду, %	77,14±5,02	4,00±2,77	70,00±10,25	<0,001	>0,05	<0,001

Як видно з наведеної таблиці, у пацієнтів основної групи реєструвалось достеменно поліпшення метаболічних показників сечі. Це стосувалось зниження екскреції оксалатів та нормалізації оксалат-креатинінового індексу, відновлення балансу кальцію та магнію сечі, яке

проявилось підвищенням антикристалутворювальної здатності сечі. Важливим відображенням позитивних метаболічних змін було зниження рівня кальцифілаксії та перекисів у сечі, що сприяло зменшенню сольового осаду.

Отримані дані свідчать, що включення до комплексу лікування препарату магнію у пацієнтів основної групи справляє виразний позитивний вплив у плані корекції метаболічних порушень. Вочевидь такий ефект пов'язаний з багатофункціональністю впливу магнію. З одного боку це опосередкований антиоксидантний вплив, що відбивається зниженням рівня вільних радикалів та підвищенням активності антиоксидантів. З іншого боку відновлення біохімізму сечі супроводжується нормалізацією балансу інгібіторів та промоторів кристалоутворення. У результаті відбувається зниження процесів кристалізації, зникає пошкодження клітинних мембран, про що свідчить щезнення перекисів з сечі.

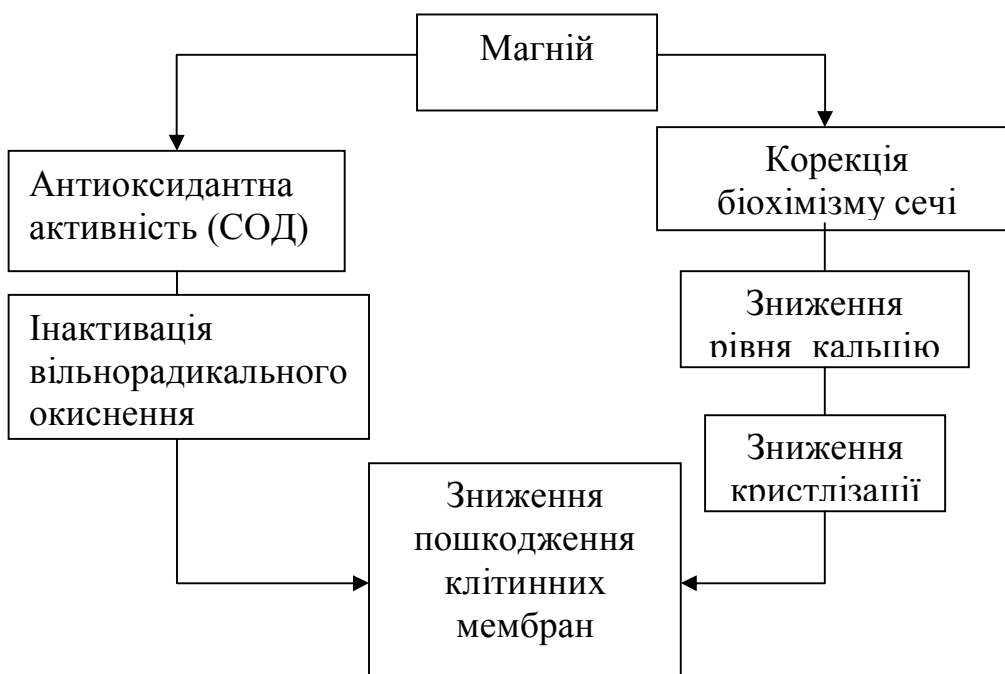


Рис. 8.3. Схема участі магнію у процесах метаболізму при ДМН

Для оцінки ефективності проведеної терапії також було застосовано метод кристаломорфометричного аналізу.

Таблиця 8.3

Параметри кристаломорфометричного аналізу у динаміці

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		1А	1Б			
Об'єм кристалів моногідратів	379,0±16,3	5,2±3,2	110,4±26,3	<0,001	<0,001	<0,001
Об'єм кристалів дигідратів	515,0±39,8	29,7±21,3	82,2±44,0	<0,001	<0,001	>0,05
Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³	894,0±42,3	30,40±28,10	192,1±47,4	<0,001	<0,001	<0,05

Наведені дані демонструють, що параметри кристаломорфометричного аналізу віддзеркалюють біохімічні процеси сечі: у пацієнтів основної групи поряд із нормалізацією сечового метаболізму зареєстроване достеменне зниження показнику загального кристалічного об'єму. У пацієнтів контрольної групи за рахунок різноспрямованих зсувів морфометрії кристалів (у 1/3 реєструвалось збільшення кількості кристалів та їх загального об'єму, ще у третини хворих змін кристалометрії не відбувалось і лише у 6 пацієнтів встановлено зменшення загального кристалічного об'єму) динаміка була не такою виразною, як в основній групі, особливо це позначалося на показниках об'єму дигідратів.

Для оцінки загальної ефективності проведеного лікування використовували клінічні параметри, показники кристаломорфометричного аналізу та параметри метаболічних змін (табл. 8.4).

Таблиця 8.4

Статистична оцінка ефективності лікування

Групи	А (n=50) Ні/так (%)	Б (n=20) Ні/так (%)	χ^2	р	RR	RRR	NNT
Клінічні показники	36/14 (72,0)	7/13 (35,0)	6,77	0,009	0,43	56	2,7
Кристалурія	43/7 (86,0)	10/10 (50,0)	8,21	0,004	0,28	72	3
Метаболічні зміни	41/9 (18,0)	5/15 (75,0)	18,1 5	0,001	0,24	76	2

Порівняння проводили за допомогою показників відносного ризику, статистики χ^2 . Як видно з таблиці, статистичні показники підтверджували більш високу ефективність терапії, застосованої в основній групі. Отже включення метаболічної корекції до комплексу терапії справляло нормалізуючий ефект за рахунок впливу на показники макроелементного гомеостазу, та регуляції мембрано-клітинних процесів.

8.2.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН з домінуванням клітинно-енергетичних порушень

Для оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ДМН, що перебігала на тлі енергетичного дефіциту, було проведено динамічне обстеження 50 пацієнтів, які склали дві репрезентативні за віком та статтю групи (основна група 2А - 30 дітей, група порівняння 2Б - 20 дітей).

Пацієнти групи порівняння отримували лікувальний комплекс №1, який складався із заходів неспецифічного характеру (руховий режим, дієтотерапія, водне навантаження) та специфічної метаболічної корекції з використанням препарату магнію та фітотерапії.

Пацієнтам основної групи для корекції клітинно-енергетичних порушень до комплексу терапії включали препарат L-карнітину (лікувальний комплекс №2).

Вибір препарату для нормалізації клітинного енергообміну здійснювали, виходячи з притаманних L-карнітину функцій:

- забезпечення надходження до мітохондрій активованих вільних жирних кислот;
- функціонування системи бета-окислення та ацетил - коензиму А;
- участь у біохімічних процесах утворення та деградації жирних кислот, стероїдів, фосфоліпідів, окисненні піровиноградної кислоти;

- вплив на ферментативну активність дегідрогеназ циклу трикарбонових кислот.

Схема прийому препарату: рекомендована доза препарату складала від 50 до 100 мг/кг/добу (еквівалентно 0,25–0,5 мл/кг/добу) розчину для перорального застосування. Дозування розпочинали з 50 мг/кг/день, і надалі збільшували до досягнення максимального рівня. Тривалість курсу лікування 1 місяць.

Ефективність схем запропонованого лікування оцінювалась на підставі лонгітудинального спостереження за динамікою клініко-лабораторних показників у дітей груп порівняння.

Оцінку клінічних показників проводили на підставі бальної оцінки виразності синдромів. Результати клініко-лабораторної оцінки ефективності терапії підсумовано в таблиці 8.5.

Таблиця 8.5

Динаміка клініко-лабораторних показників
під впливом проведеної терапії

Показники	До лікування 1	Після лікування				
		2А 2	2Б 3	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Больовий синдром	2,30±0,50	0,70±0,70	2,20±0,60	>0,05	>0,05	>0,05
Астено-вегетативні ознаки	1,90±0,10	0,10±0,30	1,90±0,30	<0,001	>0,05	<0,001
Дизурічний синдром	1,70±0,50	0,30±0,40	1,60±0,60	<0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцитурія	1,80±1,00	1,00±0,50	2,50±0,50	>0,05	>0,05	<0,05
Мікро-гематурія	2,30±0,60	1,00±0,60	2,40±0,60	>0,05	>0,05	>0,05
Мікро-протеїнурія	2,10±0,50	0,30±0,40	2,10±0,50	<0,05	>0,05	<0,05
Кристалурія	2,90±0,20	0,06±0,30	2,00±0,40	<0,001	<0,05	<0,001

Як видно з таблиці 8.5, динаміка симптомів ДМН мала певні відмінності залежно від об'єму терапії. У дітей основної групи завдяки спрямованій патогенетичній корекції відбувалась чітка позитивна динаміка

клінічних ознак. Поряд із зниженням скарг відносно больових та дизурічних явищ виявилися суттєві зміни із боку астено-вегетативного синдрому. У дітей, які отримували енерготропну терапію зменшилися скарги на підвищену стомлюваність, емоційну лабільність, тривожність, порушення сну.

Позитивна динаміка клінічних показників супроводжувалась нормалізацією показників сечового осаду в обох групах дітей. Достеменно різницю у дітей основної та контрольної груп мали показники лейкоцитурії та мікропротеїнурії. Ступінь кристалурії значно зменшився в обох групах, при цьому у пацієнтів основної групи кристали були виявлені лише у двох випадках з кількісною характеристикою в 1 бал.

Корекція енергетичних процесів у комплексі метаболічної терапії сприяла відновленню параметрів клітинного метаболізму (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

Характеристика мембрано-клітинного та енергетичного статусу при ОКК

Показники	До лікування 1	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		2А 2	2Б 3			
ДК, мкмоль/мл	1,89±0,20	0,49±0,09	1,72±0,12	<0,001	>0,05	<0,001
МДА, мкмоль/л	3,93±0,90	1,01±0,11	3,95±0,18	<0,01	>0,05	< 0,001
Каталаза, мкат/л	12,66±0,66	15,28±1,11	14,81±1,23	<0,05	>0,05	>0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	15,61±0,49	11,13±0,31	12,10±0,44	<0,001	<0,05	>0,05
СДГ, у/о	14,50±1,40	18,50±1,00	15,00±1,30	<0,05	>0,05	<0,05
ГФДГ, у/о	22,90±2,60	14,60±1,30	19,00±1,70	<0,01	>0,05	<0,05
ГДГ, у/о	12,10±1,90	10,0±1,60	12,40±2,00	>0,05	>0,05	>0,05
МДГ, у/о	9,70±1,30	10,20±1,70	9,50±1,90	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ, у/о	24,30±4,10	14,70±1,40	21,00±1,10	<0,05	>0,05	<0,001
Мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт	18,40±2,00	5,80±1,70	15,80±2,20	<0,001	>0,05	<0,001

Як видно з вищенаведених результатів, параметри системи ПОЛ/АОЗ зазнали позитивних змін в основній групі дітей. Так рівень продуктів пероксидації після лікування (ДК $0,49 \pm 0,09$ та МДА $1,01 \pm 0,11$) не відрізнявся від референтних показників (ДК $0,45 \pm 0,10$ та МДА $0,92 \pm 0,03$), $p > 0,05$. У контрольній групі рівень пероксидації суттєво не змінювався. Втім, звертала на себе увагу динаміка активності каталази. Рівень антиоксидантної активності ферменту мав позитивні односпрямовані зсуви в обох групах. При цьому у пацієнтів, які отримували лікувальний комплекс №1 (метаболічну корекцію з магнієм) активність каталази майже не поступалась ферментативній активності за показниками основної групи ($p > 0,05$), хоча рівень процесів пероксидації лишався досить високим. Отже за наявності ознак енергетичного дефіциту для відновлення процесів у системі ПОЛ/АОЗ необхідне застосування комплексної корекції, спрямованої на зниження мембрано-деструктивних процесів та підвищення антиоксидантного захисту.

Зміни процесів клітинної енергетики під впливом лікування мали позитивні напрямки в обох групах обстежених. Коефіцієнт енергетичного дефіциту, який відбиває співвідношення лактату та пірувату у сироватці крові достеменно знижувався та не мав суттєвої різниці у групах порівняння. У той же час параметри клітинної ферментативної активності мали певні відмінності. У дітей основної групи відбувалась нормалізація активності СДГ. Паралельно реєструвалось зниження ГФДГ та ГДГ, підвищення ЛДГ. Означені зміни сприяли нормалізації мітохондріального цитохімічного коефіцієнту, який зменшився у 3,2 рази ($p < 0,001$). У пацієнтів контрольної групи виразних позитивних зрушень за активністю ферментів не встановлено, а МЦК лишався майже незмінним.

Позитивний ефект проведеної терапії при ДМН у дітей також позначався на параметрах сечового синдрому. Результати вивчення метаболічного профілю сечі у пацієнтів після проведеного курсу лікування констатує таблиця 8.7.

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів на фоні
диференційованої терапії

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		2А	2Б			
Добовий діурез, л	0,70±0,20	1,32±0,21	1,00±0,19	<0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,47±0,07	0,19±0,07	0,41±0,09	<0,01	>0,05	<0,05
Оксалат/креатинін	0,04±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01	<0,001	>0,05	>0,05
Са, ммоль/л	3,85±0,54	2,29±0,17	3,73±0,17	<0,01	>0,05	<0,001
Mg, ммоль/л	2,31±0,18	3,10±0,17	3,51±0,22	<0,001	<0,001	>0,05
Са/Mg коефіцієнт	1,68±0,26	0,74±0,07	1,07±0,08	<0,001	<0,05	<0,05
Наявність АКОСМ, %	20,00±5,66	90,00±5,48	60,00±10,95	<0,001	<0,01	<0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію, %	94,00±3,36	16,60±6,79	45,00±11,12	<0,001	<0,001	<0,05
Позитивний тест на перекиси, %	86,00±4,91	10,00±5,48	35,00±10,67	<0,001	<0,001	<0,05
Наявність сольового осаду, %	86,00±4,91	6,67±4,56	40,00±10,95	<0,001	<0,001	<0,01

Як видно з наведеної таблиці, у пацієнтів основної групи реєструвалось достеменно поліпшення метаболічних показників сечі. Це стосувалось суттєвого зниження екскреції оксалатів та нормалізації оксалат-креатинінового індексу, відновлення балансу кальцію та магнію, яке відбивалося підвищенням антикристалутворювальної здатності сечі. Важливим відображенням позитивних метаболічних змін було зниження рівня кальцифілаксії та перекисів у сечі, що сприяло щезненню сольового осаду у значній більшості хворих.

При порівнянні показників елементного складу було встановлено, що у пацієнтів контрольної групи рівень магнію сечі був дещо вищим, втім позитивний тест на кальцифілаксію та перекиси зустрічався частіш, ніж в основній групі. Це дозволило дійти висновку, що ізольоване призначення магнію спричиняє магнійурію, втім функціонування каналцевого апарату потерпає в умовах оксидативного стресу і супроводжується пошкодженням клітинних мембран, яке відбивається кристалурією. Навпаки одночасна корекція елементного складу та енергетичних процесів (лікувальний комплекс №2) виявляється більш ефективною.

Для підтвердження ефективності проведеної терапії дітей з дисметаболічною нефропатією також було застосовано метод кристаломорфометричного аналізу, результати якого демонструє таблиця 8.8.

Таблиця 8.8

Параметри кристаломорфометричного аналізу у динаміці

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		А	Б			
Об'єм кристалів моногідратів	370,5±25,9	15,0±10,8	43,4±23,3	<0,001	<0,001	>0,05
Об'єм кристалів дигідратів	1000,0±93,4	9,62±9,51	120,7±43,2	<0,001	<0,001	<0,05
Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³	1370±142,1	24,6±15,4	164,1±45,3	<0,001	<0,001	<0,05

Відображення метаболічних процесів у сечі за допомогою кристалометричного аналізу свідчило про суттєве зниження парціальних кристалічних об'ємів та загального кристалічного об'єму у пацієнтів основної 2А групи. У пацієнтів, які отримували лікувальний комплекс №1 при біоенергетичній формі ОКК, динаміка не була досить виразною і реєструвалась достеменно різниця порівняно із загальним кристалічним об'ємом у групі 2А (р<0,05).

Для статистичної оцінки загальної ефективності проведеного комплексного лікування дітей з ДМН використовували клінічні та кристаломорфометричні показники і параметри метаболічних змін. Отримані результати представлено у табл. 8.9.

Таблиця 8.9

Оцінка ефективності комплексного лікування при ДМН на фоні клітинно-енергетичного дисбалансу

Групи	А (n=30) Ні/так (%)	Б (n=20) Ні/так (%)	χ^2	p	RR	RRR	NNT
Клінічна динаміка	23/7 (76,6)	9/11 (45,0)	3,94	0,04	0,42	0,57	3
Кристалурія	28/2 (93,3)	10/10 (50,0)	10,09	0,001	0,13	86	2
Метаболічні зміни	23/7 (18,0)	6/14 (35,0)	8,90	0,003	0,33	66	2

Як видно з наведеної таблиці, лікувальний комплекс №2, який призначався пацієнтам з біоенергетичною формою перебігу ДМН, завдяки впливу на різні патогенетичні ланки виявився більш ефективним. Потенціуючий вплив компонентів лікувального комплексу №2, а саме відновлення мікроелементного балансу, підвищення антиоксидантної активності та корекція енергообміну дозволяють отримувати добрий клінічний ефект.

8.2.3. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН, асоційованими з мікроекологічними порушеннями, під впливом диференційованої корекції

З огляду на значущість дисбалансу кількісного та якісного складу мікрофлори вивідних систем у пацієнтів з мікроекологічними порушеннями було вивчено динаміку клініко-лабораторних показників під впливом комплексної коригуючої терапії.

Для оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ДМН, що перебігала на тлі мікроекологічних порушень, було проведено динамічне обстеження 90 пацієнтів, яких залежно від топіки дисбіозу було розподілено наступним чином: 45 дітей із супутніми мікробно-запальними процесами сечової системи та 45 пацієнтів з дисбіотичними порушеннями кишкового тракту на фоні супутньої патології травної системи.

Дизайн даного етапу роботи наведено на рис. 8.4.



Рис. 8.4. Дизайн диференційованої корекції мікроекологічних порушень при ДМН

Пацієнти груп порівняння отримували лікувальний комплекс №1, який складався із заходів неспецифічного характеру та специфічної метаболічної корекції з використанням препарату магнію та фітотерапії (наведено у 8.2.1).

Пацієнтам основної 3А групи для корекції дисбіозу кишечника до комплексу терапії включали препарати пре- та пробіотичної дії (лікувальний комплекс №3).

Призначення препаратів для відновлення кишкової мікрофлори проводили за наступним алгоритмом:

- пацієнтам, у яких за даними ПЛР – аналізу була ідентифікована OxF, для підтримки кишкового біоценозу та створення сприятливих умов для

оксалат-метаболізуючої флори призначали препарат пребіотичної дії на основі лактулози – дуфалак;

- пацієнтам з відсутньою колонізацією ОхF призначали препарат пробіотичної дії – лактів, який містить у своєму складі біфідо- та лактофлору, здатну брати участь у метаболізмі оксалатів.

Схема прийому препаратів:

дуфалак - дітям 3 - 6 років по 10 мл на добу, дітям 6- 12 років по 15мл на добу. Тривалість курсу лікування 2 тижні.

лактів – дітям до 14 років по 1 флакону (по 7 мл) на добу, дітям старше 14 років по 2 флакони (по 7 мл) на добу. Тривалість курсу лікування 2 тижні.

Пацієнтам основної 4А групи з мікроекологічними порушеннями сечової системи з урахуванням виявленої контамінації мікрофлорою сімейства Enterobacteriaceae для санації сечі призначали уросептичний антимікробний препарат групи нітрофуранів – фурамаг.

Вибір антимікробного препарату для ерадикації виявленої флори при ОКК базувався на наступних положеннях:

- широкий спектр антимікробної активності по відношенню до уропатогенної флори (переважно до Enterobacteriaceae);
- підтримання у сечі достатньої концентрації діючої речовини;
- відсутність впливу на рН сечі;
- відсутність кристалоутворювальної здатності.

Схема прийому препарату фурамаг: початкова доза з розрахунку 5 - 7 мг/кг/добу (7 днів), підтримуюча доза 1/3 від добової дози. Тривалість курсу 30 днів.

Ефективність схем запропонованого лікування оцінювалась на підставі лонгітудинального спостереження за динамікою клініко-лабораторних показників у дітей груп порівняння.

Спочатку наводимо результати, отримані у пацієнтів з дисбіотичними порушеннями кишкового тракту.

Динаміку клінічних показників проводили за бальною оцінкою виразності синдромів.

Результати клініко-лабораторної оцінки ефективності терапії наведено в таблиці 8.10.

Таблиця 8.10

Динаміка клініко-лабораторних показників
у пацієнтів, які отримували лікувальний комплекс №3

Показники	До лікування 1	Після лікування				
		3А 2	3Б 3	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Больовий синдром	2,50±0,60	0,40±0,60	2,30±0,60	<0,05	>0,05	<0,01
Астено-вегетативні ознаки	0±0,40	0,08±0,30	1,90±0,20	<0,001	>0,05	<0,001
Дизурічний синдром	1,32±0,50	0,36±0,40	1,60±0,60	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцитурія	1,72±0,90	1,00±0,50	2,30±0,80	>0,05	>0,05	>0,05
Мікро-гематурія	2,08±0,60	0,8±0,60	2,40±0,60	>0,05	>0,05	>0,05
Мікро-протеїнурія	1,56±0,50	0,24±0,40	1,80±0,80	<0,05	>0,05	>0,05
Кристалурія	2,80±0,40	0,04±0,20	2,60±0,50	<0,001	>0,05	<0,001

Як видно з таблиці 8.5 динаміка симптомів ДМН мала певні відмінності залежно від об'єму терапії. У дітей основної групи позитивна динаміка клінічних показників (больовий та астено-вегетативний синдроми) реєструвалась на фоні нормалізації параметрів сечового осаду, серед яких суттєвих змін зазнав рівень кристалурії.

Серед лабораторних критеріїв ефективності лікувального комплексу №3 використовували параметри кишкового мікробіоценозу у динаміці. Кількість хворих із встановленими мікроекологічними порушеннями - до та після проведення лікувального комплексу №3 представлено у таблиці 8.11.

Таблиця 8.11

Динаміка показників кишкового біоценозу при ДМН під впливом лікування

Показники	До лікування 1	Після лікування				
		3А 2	3Б 3	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Зниження біфідобактерій ($<10^8$)	62,22±7,23	8,00±5,43	50,0±11,18	<0,001	>0,05	<0,001
Зниження лактобактерій ($<10^7$)	53,33±7,44	12,00±6,50	50,0±11,18	<0,001	>0,05	<0,01
Змінене число кишкової палички	24,44±6,41	4,0±3,92	20,0±8,94	<0,01	>0,05	>0,05
Наявність умовно-патогенної флори ($>10^5$)	19,00±5,86	4,0±3,92	30,0±10,25	<0,05	>0,05	<0,05

За отриманими даними у пацієнтів основної групи реєструвалось достеменно поліпшення показників кишкової мікроекологічної системи. Відновлення біоценозу кишечника сприяло нормалізації метаболічних процесів, результати вивчення яких наведено у таблицях 8.12 та 8.13.

З огляду на патогенетичну важливість мембрано-клітинних порушень при ДМН простежено динаміку процесів у системі ПОЛ/АОЗ у пацієнтів з мікроекологічними зсувами під впливом диференційованих лікувальних комплексів.

Як видно з таблиці 8.12. проведення мікроекологічної корекції справляло позитивний вплив на баланс показників у системі ПОЛ/АОЗ. У пацієнтів основної 3А групи зниження процесів пероксидації з одночасним

підвищенням активності антиоксидантного захисту відбувалось виразніше, ніж у групі порівняння.

Вочевидь ізольована мікроелементна корекція (лікувальний комплекс №1) у пацієнтів з мікроекологічними порушеннями не справляє достатнього ефекту. Так, рівень продуктів peroкидації, активність антиоксидантного ферменту, а також енергетичного дефіциту хоча й мали позитивну тенденцію до поліпшення, але не досягли достеменною відмінності порівняно із вихідними показниками.

Таблиця 8.12.

Характеристика мембрано-клітинного статусу при ОКК на фоні мікроекологічних порушень кишкового тракту

Показники	До лікування 1	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		2А 2	2Б 3			
ДК, мкмоль/мл	1,24±0,19	0,44±0,09	0,76±0,10	<0,001	<0,05	<0,01
МДА, мкмоль/л	2,83±0,72	0,96±0,11	1,75±0,22	<0,01	>0,05	<0,001
Каталаза, мкат/л	14,24±0,60	15,71±0,94	14,77±1,20	>0,05	>0,05	>0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	16,10±1,55	11,45±2,03	13,84±1,98	>0,05	>0,05	>0,05

Достеменні позитивні результати, отримані у дітей основної групи, можна пояснити відновленням перебігу метаболічних процесів, пов'язаних з обміном щавлевої кислоти (табл. 8.13).

Нормалізація інтестинального мікробіоценозу у пацієнтів основної групи активізувала кишкове виведення оксалатів кальцію, що дозволило знизити їх ниркову екскрецію.

Комплексний патогенетично-спрямований вплив терапевтичного комплексу №3, застосований у пацієнтів з мікроекологічними порушеннями, дозволив нормалізувати мікроелементний баланс сечі за рахунок зниження рівня кальцію та підвищення рівня магнію.

Таблиця 8.13

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів з ОКК на фоні інтестинальних мікроекологічних порушень

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		3А	3Б			
Добовий діурез, л	0,80±0,14	0,90±0,17	0,85±0,30	<0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,47±0,06	0,15±0,09	0,47±0,01	<0,05	>0,05	<0,05
Оксалат/креатинін	0,04±0,01	0,02±0,01	0,05±0,01	<0,01	>0,05	<0,05
Са, ммоль/л	2,92±0,65	2,85±0,33	4,22±0,35	>0,05	>0,05	<0,01
Mg, ммоль/л	2,19±0,22	3,78±0,20	2,31±0,21	<0,001	>0,05	<0,001
Са/Mg коефіцієнт	1,34±0,32	0,75±0,10	1,84±0,24	>0,05	>0,05	<0,001
Наявність АКОСМ, %	28,89±6,76	88,00±6,50	55,00±11,12	<0,001	<0,05	<0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію, %	82,22±5,70	20,00±8,00	70,00±10,25	<0,001	>0,05	<0,001
Позитивний тест на перекиси, %	91,11±4,24	20,00±8,00	60,00±10,95	<0,001	<0,05	<0,01
Наявність сольового осаду, %	64,44±7,14	12,00±6,50	55,00±11,12	<0,001	>0,05	<0,001

Відновлення балансу інгібіторів та промоторів кристалоутворення сприяло зниженню активності кристалізації сечі, що знайшло своє відображення у результатах кристаломорфометричного аналізу (табл. 8.14).

Таблиця 8.14

Параметри кристаломорфометричного аналізу у динаміці лікування

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		3А	3Б			
Об'єм кристалів моногідратів	320,6±75,3	3,9±3,2	70,4±25,3	<0,001	<0,001	<0,05
Об'єм кристалів дигідратів	1063,6±110,7	9,6±9,5	201,6±75,9	<0,001	<0,001	<0,05
Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³	1384,3±136,6	13,5±10,5	270,5±99,7	<0,001	<0,001	<0,05

За даними кристаломорфометричного аналізу застосування лікувального комплексу №3 демонструвало зниження парціальних кристалічних об'ємів та загального кристалічного об'єму у пацієнтів основної 3А групи. У пацієнтів, які отримували лікувальний комплекс №1 при мікроекологічних порушеннях, динаміка не була досить виразною.

Для оцінки загальної ефективності лікувального комплексу №3 використовували показники клінічної динаміки, кристаломорфометричного аналізу та параметри метаболічних змін. Результати статистичного аналізу за допомогою показників клінічної епідеміології підсумовано у табл. 8.15.

Таблиця 8.15

Статистична оцінка ефективності лікувального комплексу №3 при ДМН на фоні мікроекологічних порушень травної системи

Групи	А (n=25) Ні/так (%)	Б (n=20) Ні/так (%)	χ^2	р	RR	RRR	NNT
Клінічна динаміка	3/22 (88,0)	13/7 (65,0)	11,4	0,007	0,17	81	2
Кристалурія	2/23 (93,3)	11/9 (50,0)	9,77	0,001	0,14	85	2
Метаболічні зміни	1/24 (18,0)	10/10 (35,0)	10,36	0,005	0,08	92	2

Як видно з наведеної таблиці, лікувальний комплекс №3, який призначався пацієнтам з ДМН, асоційованою з мікроекологічними порушеннями травної системи, завдяки одночасному впливу на різні ланки

патогенетичного ланцюга виявився більш ефективним. Відновлення мікроекології кишечника у сукупності з мікроелементною корекцією сприяє нормалізації антикристалутворювальної здатності сечі, знижує ступінь кристалурії та дозволяє отримувати високий клінічний ефект.

У роботі проведено аналіз ефективності комплексної терапії дітей з ДМН при наявності контамінаційних порушень сечової системи, для корекції яких (як було зазначено вище) було обрано антимікробний препарат групи нітрофуранів.

Оцінку ефективності лікувального комплексу №4 проводили за результатами динаміки клінічних та лабораторних показників у пацієнтів з ДМН, асоційованою з мікробною контамінацією сечовивідних шляхів (група 4А). Пацієнти групи порівняння (4Б) отримували лікувальний комплекс №1. Бальну оцінку клінічних симптомів, реєстрованих у ході лікування, наведено у таблиці 8.16.

Таблиця 8.16

Динаміка клініко-лабораторних показників на фоні проведеної терапії у пацієнтів, які отримували лікувальний комплекс №4

Показники	До лікування 1	Після лікування		Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
		4А 2	4Б 3			
Больовий синдром	1,8±0,80	0,56±0,50	1,10±0,90	>0,05	>0,05	>0,05
Астено-вегетативні ознаки	1,90±0,30	0,08±0,30	0,20±0,40	<0,001	<0,001	>0,05
Дизурічний синдром	1,88±0,33	0,24±0,40	1,80±0,40	<0,01	>0,05	<0,05
Лейкоцитурія	1,44±0,70	0,48±0,50	2,55±0,50	>0,05	>0,05	<0,01
Мікро-гематурія	1,68±0,90	0,68±0,40	1,90±1,10	>0,05	>0,05	>0,05
Мікро-протеїнурія	1,88±0,40	0,28±0,40	2,00±0,50	<0,05	>0,05	<0,05
Кристалурія	2,96±0,20	0,04±0,20	2,70±0,40	<0,001	>0,05	<0,001

Як видно з таблиці 8.16 динаміка симптомів ДМН мала певні відмінності залежно від об'єму терапії. У дітей основної групи позитивна динаміка клінічних показників супроводжувалась достеменною нормалізацією параметрів сечового осаду. У пацієнтів групи порівняння динаміка клініко-лабораторних ознак не була досить виразною. Параметри аналізу сечі, як-то лейкоцитурія, еритроцитурія, мікропротеїнурія лишались майже незмінними ($p>0,05$). Бальна оцінка виразності кристалурії у пацієнтів групи порівняння вказувала на недостатню ефективність лікувального комплексу без антимікробної компоненти у пацієнтів з ДМН, асоційованої з мікробною колонізацією сечовивідних шляхів.

Параметри сечового синдрому відбивали мікроекологічні характеристики сечі. У таблиці 8.17 продемонстровано динаміку змін за кількістю позитивних результатів.

Таблиця 8.17

Динаміка мікробного спектру сечі у пацієнтів з ДМН під впливом лікування

Показники, %	До лікування 1	Після лікування		P 1-2	P 1-3	P 2-3
		4А 2	4Б 3			
E. coli	31,11±6,90	4,00±3,92	30,00±10,25	<0,01	>0,05	<0,05
Enterobacter	6,67±3,72	-	5,00±4,87	>0,05	-	>0,05
Enterococcus	11,11±4,68	4,00±3,92	5,00±4,87	>0,05	>0,05	>0,05
Staphylococcus	17,78±5,7	-	5,00±4,87	<0,001	-	-
Candida	13,33±5,07	-	10,00±6,71	<0,01	-	-
Мікробні асоціації	11,11±4,68	-	10,00±6,71	<0,01	-	-

Слід зазначити, що у пацієнтів груп порівняння за умов мікробної контамінації сечових шляхів параметри сечового синдрому не були високоінформативними та не вказували на активність мікробного запалення. На нашу думку це можна пояснити наступними способами. По-перше рівень бактеріурії, який було зареєстровано у обстежених пацієнтів

не сягав рівня діагностичної значущості, тобто мова йшла про асимптоматичну бактеріурію. По-друге, персистенцію мікробної флори ймовірно зумовлювали певні процеси з боку макроорганізму. З огляду на наявність системних та топічних мембрано-клітинних процесів у пацієнтів з ОКК можна припустити, що в умовах оксидативного стресу лімітується функціональна активність топічного захисту із пригніченням компенсаторних механізмів. Підтвердженням такого припущення стали результати вивчення мембрано-клітинних процесів у даного контингенту пацієнтів (табл. 8.18).

Таблиця 8.18

Динаміка показників мембрано-клітинного статусу при ДМН на фоні мікроекологічних порушень сечової системи

Показники	До лікування 1	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		4А 2	4Б 3			
ДК, мкмоль/мл	1,30±0,17	0,57±0,10	1,10±0,08	<0,001	>0,05	<0,001
МДА, мкмоль/л	2,97±0,59	1,11±0,13	2,30±0,11	<0,001	>0,05	<0,001
Каталаза, мкат/л	10,55±0,91	14,81±0,80	11,13±1,02	<0,001	>0,05	<0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	17,23±1,11	11,45±2,03	15,31±0,35	<0,05	>0,05	>0,05

Як видно з таблиці 8.18 проведення мікроекологічної корекції справляло позитивний вплив на баланс показників у системі ПОЛ/АОЗ. У пацієнтів основної 4А групи зниження процесів пероксидації відбувалось виразніше, ніж у групі порівняння і супроводжувалось активацією антиоксидантного захисту. Коефіцієнт енергодефіциту зменшувався в обох групах та достеменно не відрізнявся наприкінці лікування в групі 4А та 4Б.

Вочевидь ізольована мікроелементна корекція (лікувальний комплекс №1) у пацієнтів з мікроекологічними порушеннями не справляє достатнього ефекту. Так, рівень продуктів пероксидації та антиоксидантна

активність хоча й мали добру тенденцію до поліпшення, але не досягли достеменною відмінності порівняно із вихідними показниками.

Отже персистенція мікробної флори у сечовивідній системі відбувається за умов клітино - мембранних порушень. Для усунення безсимптомної бактеріурії важливо проводити одночасну корекцію мембрано-деструктивних процесів.

Вплив лікувального комплексу №4 на показники метаболічного профілю сечі наведено у табл. 8.19.

Таблиця 8.19

Динаміка показників метаболічного профілю сечі обстежених пацієнтів з ДМН під впливом диференційованих лікувальних комплексів

Показники	До лікування 1	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		4А 2	4Б 3			
Добовий діурез, л	1,00±0,17	1,19±0,15	1,01±0,18	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалат, ммоль/л	0,40±0,07	0,27±0,06	0,37±0,07	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалат/креатинін	0,04±0,01	0,02±0,01	0,04±0,01	<0,01	>0,05	<0,05
Са, ммоль/л	3,34±0,85	2,90±0,83	3,55±0,78	>0,05	>0,05	>0,05
Mg, ммоль/л	1,95±0,21	3,82±0,23	3,24±0,23	<0,001	<0,01	>0,05
Са/Mg коефіцієнт	1,75±0,51	0,76±0,22	1,11±0,28	>0,05	>0,05	>0,05
Наявність АКОСМ,%	22,22±6,20	72,00±8,98	40,00±10,95	<0,001	>0,05	<0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію, %	86,67±5,07	32,00±9,33	50,00±11,18	<0,001	<0,05	>0,05
Позитивний тест на перекиси, %	91,11±4,24	40,00±9,80	60,00±10,95	<0,001	<0,01	>0,05
Наявність сольового осаду, %	77,78±6,20	28,00±8,98	60,00±10,95	<0,001	>0,05	<0,05

Як свідчить таблиця 8.19 у пацієнтів основної групи 4А значних змін із боку метаболізму щавлевої кислоти при застосуванні лікувального комплексу №4 не встановлено. Втім зареєстровані зсуви елементного

балансу відображували тенденцію до зниження літогенних властивостей сечі. Вочевидь хімічний склад препарату фурамаг, який характеризується не лише антимікробним компонентом але й наявністю солей магнію надає додаткового метаболічного ефекту. За рахунок підвищення рівня магнію сечі знижується активне кристалоутворення, що віддзеркалюють результати кристаломорфометричного аналізу при ОКК (табл. 8.20).

Таблиця 8.20

Параметри кристаломорфометричного аналізу у динаміці

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		4А	4Б			
Об'єм кристалів моногідратів	361,4±82,3	8,7±4,1	154,7±69,3	<0,001	>0,05	<0,05
Об'єм кристалів дигідратів	1275,0±125,3	12,6±8,2	305,7±94,1	<0,001	<0,001	<0,01
Загальний кристалічний об'єм, нм ³ /мм ³	1636,4±201,4	21,3±11,3	460,4±142,3	<0,001	<0,001	<0,01

За даними кристаломорфометричного аналізу застосування лікувального комплексу №4 демонструвало зниження як парціальних кристалічних об'ємів, так і загального кристалічного об'єму у пацієнтів основної 4А групи. Характерно, що вплив лікувального комплексу №4 відбивався чітким зниженням рівня парціального об'єму кристалів дигідрату оксалату, які роблять переважний внесок у загальний кристалічний об'єм. З урахуванням того, що в основі формування таких кристалів зазвичай лежить органічна матриця, у тому числі мікрофлора, можна зробити висновок про антилітогенні властивості антимікробної терапії при ОКК у дітей.

Для оцінки достеменності ефективності лікувального комплексу №4 використовували показники клінічної динаміки, кристаломорфометричного аналізу та параметри метаболічних змін. Результати статистичної обробки наведено у табл. 8.21.

Як свідчать дані аналізу, лікувальний комплекс №4, який призначався пацієнтам з ДМН, асоційованою з мікроекологічними

порушеннями сечової системи, мав спрямований вплив як на стан біоценозу, так і на елементний баланс, що сприяло підвищенню ефективності терапії. Елімінація мікробної флори з сечі у сукупності з магнієвою елементною корекцією активує антикристалутворювальну здатність сечі та знижує ступінь кристалурії.

Таблиця 8.21

Статистична оцінка ефективності лікування лікувального комплексу №4 при ОКК на фоні мікроекологічних порушень сечової системи

Групи	4А (n=25) Ні/так (%)	4Б (n=20) Ні/так (%)	χ^2	p	RR	RRR	NNT
Клінічна динаміка	7/18 (72,0)	11/9 (45,0)	2,34	0,120	0,50	49	4
Кристалурія	23/2 (8,0)	16/4 (20,0)	21,09	0,001	0,1	90	2
Метаболічні зміни	22/3 (12,0)	9/11 (55,0)	7,68	0,026	0,21	78	2

Показники клінічної епідеміології підтверджують ефективність патогенетично-спрямованої корекції, про що свідчить зниження відносного ризику кристалурії (90%) та метаболічних змін (78%).

Отже за умов мікроекологічного дисбалансу сечових шляхів при ДМН у дітей санація сечі є важливою компонентною лікування. Незважаючи на відсутність ренальних та екстраренальних ознак мікробного запалення, а також відсутність рекомендації щодо активної антимікробної терапії при асимптоматичній бактеріурії, у пацієнтів з ОКК на фоні мікроекологічних порушень сечової системи цілком виправдано застосування антимікробної терапії.

8.2.4. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з ДМН на фоні уродинамічних порушень

Для оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ДМН, що перебігала на тлі порушень уродинаміки, було

проведено динамічне обстеження 45 пацієнтів, які склали дві репрезентативні за віком та статтю групи (основна група 5А - 25 дітей, група порівняння 5Б - 20 дітей).

Пацієнти групи порівняння отримували вищезазначений лікувальний комплекс №1, який складався із заходів неспецифічного характеру та специфічної метаболічної корекції з використанням препарату магнію та фітотерапії.

Пацієнтам основної групи для корекції розладів уродинаміки до комплексу терапії включали процедури динамічної нейроелектростимуляції (лікувальний комплекс №5).

Доцільність включення фізіотерапевтичної корекції параметрів уродинаміки визначалась наступними положеннями:

- зважаючи на складність патогенетичних механізмів при ДМН, та необхідність проведення тривалої корекції доцільне використання не лише медикаментозних методик, а й широке залучення фізіотерапевтичних заходів у схеми лікування;
- перевагами немедикаментозних методів лікування є відсутність побічних токсичних ефектів та алергічних реакцій, відсутність обмежень до одночасного застосування з лікарськими препаратами, найменша інвазивність, можливість добору індивідуальних схем, надання комплексного впливу, активація процесів саморегуляції.

Процедура ДЕНС виконувалась за наступною методикою:

1. Спочатку оброблювалися зони універсальної спрямованості із застосуванням стандартного електроду. Пацієнт отримував процедуру у положенні лежачи. Зональну обробку у дітей старшої вікової групи (понад 7 років) проводили на комфортному енергетичному рівні, у дітей молодшої групи (до 7 років) використовували мінімальний енергетичний рівень. Експозиція 3 – 5 хвилин, вплив лабільний.

2. На наступному етапі проводили стимуляцію біологічно активних точок (БАТ) на меридіанах шлунку (E36), сечового міхура (V 23, V60, V 31,

V 40), нирок (R2, R3, R7), селезінки (RP 6) та переднього серединного меридіану (J3, J4). Шкіра у проекції зон БАТ попередньо оброблювалась 0,9% розчином NaCl (фізіологічний розчин). Вплив на БАТ проводили виносним електродом стабільним способом. Експозиція 1-2 хвилини на кожен точку. На одному сеансі проводили обробка 1 – 5 БАТ. Процедури проводили 1 раз на день. Кількість сеансів становила 7–10.

Порівняння клінічних показників проводили на підставі бальної оцінки виразності клініко-лабораторних симптомів. Результати оцінки ефективності терапії наведено в таблиці 8.22.

Таблиця 8.22

Динаміка клініко-лабораторних показників
у дітей з ДМН у процесі лікування

Показники	До лікування 1	Після лікування				
		5А 2	5Б 3	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Больовий синдром	2,60±0,70	0,12±0,30	2,65±0,70	<0,001	>0,05	<0,001
Астено-вегетативні ознаки	1,96±0,20	0,40±0,50	1,95±0,20	<0,01	>0,05	<0,05
Дизурічний синдром	2,00±0,70	0,04±0,20	1,80±0,50	<0,05	>0,05	<0,001
Лейкоцитурія	1,24±0,60	0,56±0,50	1,9±0,60	>0,05	>0,05	>0,05
Мікро-гематурія	2,12±0,80	0,90±0,60	2,00±1,00	>0,05	>0,05	>0,05
Мікро-протеїнурія	1,80±0,40	0,50±0,50	1,50±0,90	<0,05	>0,05	>0,05
Кристалурія	2,80±0,40	0,30±0,40	2,15±0,80	<0,001	>0,05	<0,05

Як видно з таблиці 8.5 динаміка симптомів ДМН мала певні відмінності залежно від об'єму терапії. У дітей основної групи завдяки спрямованій патогенетичній корекції відбувалась чітка позитивна динаміка клінічних ознак, найбільш виразна по показниках больового та дизурічного синдромів, що можна пояснити регулюючим впливом фізіотерапевтичної корекції.

Динаміка показників сечового осаду в обох групах дітей не була суттєвою, втім ступінь кристалурії значно зменшився у пацієнтів основної групи. Результати вивчення впливу динамічної нейроелектростимуляції на процеси клітинного метаболізму наведено у таблиці 8.23.

Таблиця 8.23

Динаміка показників мембрано-клітинного та енергетичного статусу при ДМН на фоні порушень уродинаміки під впливом лікувальних комплексів

Показники	До лікування 1	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		5А 2	5Б 3			
ДК, мкмоль/мл	1,42±0,15	0,60±0,09	1,83±0,12	<0,001	<0,05	<0,001
МДА, мкмоль/л	3,52±0,40	0,91±0,13	2,94±0,16	<0,001	>0,05	<0,001
Каталаза, мкат/л	11,82±0,53	19,05±1,11	11,87±1,34	<0,001	>0,05	<0,001
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	19,23±0,70	11,30±0,31	12,79±0,16	<0,001	<0,001	0,001
СДГ, у/о	14,50±1,00	19,00±1,20	14,00±1,2,	<0,01	>0,05	<0,01
ГФДГ, у/о	15,50±1,40	13,00±1,30	15,01±2,00	>0,05	>0,05	>0,05
ГДГ, у/о	12,00±2,00	12,0±1,50	12,40±2,20	>0,05	>0,05	>0,05
МДГ, у/о	9,70±1,30	10,20±1,70	9,10±1,20	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ, у/о	19,70±1,10	14,00±1,80	16,10±1,40	<0,05	<0,05	>0,05
Мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт	10,70±2,90	4,40±1,40	10,70±3,20	>0,05	>0,05	>0,05

Як видно з наведених результатів, параметри системи ПОЛ/АОЗ зазнали позитивних змін в основній групі дітей. Так рівень продуктів пероксидації після лікування знизився до значень референтних показників ($p > 0,05$). У пацієнтів групи порівняння (5Б) за рахунок різноспрямованих зсувів у системі ПОЛ/АОЗ (поряд із загальною тенденцією щодо нормалізації показників у 1/3 хворих відбувалось наростання ДК на фоні зниження рівня активності каталази) достеменною позитивною динамікою в ході лікування не встановлено.

З огляду на енергозалежність процесів уродинаміки паралельно проаналізовано динаміку показників цитохімічного дослідження. Інтегральна оцінка параметрів енергетичного обміну за мітохондріальним цитохімічним коефіцієнтом вказувала на суттєве поліпшення параметрів клітинного енергообміну у пацієнтів основної групи, в яких за рахунок відновлення балансу ферментативної активності рівень МЦК сягав нормативних значень. У групі порівняння мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт лишався незмінним.

Регулюючий вплив динамічної електронейростимуляції за рахунок активізації біологічного зворотного зв'язку визначає доцільність застосування ДЕНС для корекції уродинамічних процесів.

Динаміка показників метаболічного профілю сечі у групах порівняння наведена у табл. 8.24.

Таблиця 8.24

Динаміка показників метаболічного профілю сечі під впливом диференційованого лікування

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		5А	5Б			
Добовий діурез, л	0,70±0,17	1,62±0,18	0,75±0,19	<0,05	>0,05	<0,05
Оксалат, ммоль/л	0,36±0,06	0,29±0,06	0,27±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалат/креатинін	0,03±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Са, ммоль/л	3,39±0,59	2,50±0,62	2,89±0,20	>0,05	>0,05	>0,05
Mg, ммоль/л	1,99±0,20	2,29±0,21	2,51±0,21	>0,05	>0,05	>0,05
Са/Mg коефіцієнт	1,72±0,34	1,10±0,29	1,16±0,12	>0,05	>0,05	>0,05
Наявність АКОСМ, %	37,78±7,23	88,00±6,50	65,00±10,67	<0,001	<0,05	>0,05
Позитивний тест на кальцифілаксію, %	71,11±6,76	32,00±9,33	65,00±10,67	<0,001	>0,05	<0,05
Позитивний тест на перекиси, %	60,00±7,30	20,00±8,00	50,00±11,18	<0,001	>0,05	<0,05
Наявність сольового осаду, %	73,33±6,59	20,00±8,00	60,00±10,95	<0,001	>0,05	<0,01

Варто підкреслити вплив динамічної електронейростимуляції на рівень діурезу. Так, у пацієнтів основної групи показники добового об'єму виділеної сечі збільшилися більш, ніж у 2 рази. Регуляція уродинаміки із збільшенням діурезу сприяє ряду позитивних моментів. По-перше, зниження концентрації літогенних речовин у сечі, зменшенню її в'язкості за рахунок зниження концентрації колоїдів. По друге, регуляцією рН сечі, що поліпшує транспорт літогенних речовин у тубулярній системі нирок. Сумарно вказані механізми позитивно впливають на обмінні процеси, функцію нирок, сприяють зниженню кристалізаційних властивостей сечі.

Підтвердженням ефективності застосування динамічної нейроелектростимуляції для корекції уродинаміки та метаболічних процесів стали результати кристаломорфометричного аналізу (табл. 8.25).

Таблиця 8.25

Результати кристаломорфометричного аналізу у динаміці лікування

Показники	До лікування	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		5А	5Б			
Об'єм кристалів моногідратів	363,5±25,9	25,0±10,8	80±23,3	<0,001	<0,001	>0,05
Об'єм кристалів дигідратів	820,0±93,4	60±9,51	50±43,2	<0,001	<0,001	<0,05
Загальний кристалічний об'єм, нм3/мм3	1355±142,1	85±15,4	130±45,3	<0,001	<0,001	<0,05

Відображення метаболічних процесів у сечі за допомогою кристалометричного аналізу свідчило про суттєве зниження парціальних кристалічних об'ємів та загального кристалічного об'єму у пацієнтів обох груп. При цьому показник загального кристалічного об'єму після лікування у дітей основної групи був достеменно нижчим ($p < 0,05$).

Об'єктивний аналіз параметрів уродинаміки у процесі лікування проводили на підставі результатів урофлоуметрії (табл. 8.26).

Динаміка показників урофлоуметрії у пацієнтів під впливом
комплексного лікування

Показники	До лікування 1	Після лікування		р 1-2	р 1-3	р 2-3
		5А 2	5Б 3			
Зниження ($\leq 10\%$) максимальної швидкості сечовипускання	95,56 \pm 3,07	24,00 \pm 8,54	60,00 \pm 10,95	<0,001	<0,01	<0,05
Зниження ($\leq 10\%$) середньої швидкості сечовипускання	91,11 \pm 4,24	24,00 \pm 8,54	55,00 \pm 11,12	<0,001	<0,001	<0,05
Уповільнення часу досягання максимальної швидкості потоку	40,00 \pm 7,30	16,00 \pm 7,33	20,00 \pm 8,94	<0,05	>0,05	>0,05
Зниження об'єму виділеної сечі	60,00 \pm 7,30	28,00 \pm 8,98	60,00 \pm 10,95	<0,05	>0,05	<0,05
Збільшення об'єму залишкової сечі	15,56 \pm 5,40	4,00 \pm 3,93	15,00 \pm 7,98	>0,05	>0,05	>0,05

Як видно з представленої таблиці, пацієнти які отримували в комплексі лікування процедури динамічної електронејростимуляції мали достеменне поліпшення показників урофлоуметрії.

Слід зазначити, що зміни, які реєструвалися при уродинамічному дослідженні у пацієнтів до початку лікування, не вказували на важкі розлади сечовипускання, але їх доведена значущість у процесах порушеного метаболізму та отримані результати свідчили за доцільність проведення регулюючої фізіотерапевтичної корекції.

Для оцінки загальної ефективності проведеного лікування використовували дані клінічної динаміки перебігу ОКК, показники кристаломорфометричного аналізу та параметри метаболічних змін. Результати статистичної обробки даних наведено у табл. 8.27

Оцінка ефективності лікувального комплексу №5
при ДМН на фоні уродинамічних розладів

Групи	А (n=25) Ні/так (%)	Б (n=20) Ні/так (%)	χ^2	p	RR	RRR	NNT
Клінічна динаміка	7/18	14/6	6,28	0,005	0,40	60	2
Кристалурія	15/10 (93,3)	5/15 (50,0)	4,19	0,04	0,53	46	3
Метаболічні зміни	16/9 (18,0)	18/2 (35,0)	2,78	0,04	0,70	28	4

Як демонструє таблиця, простежена висока клінічна ефективність за значущим рівнем показника χ^2 ($p < 0,005$); зниження відносного ризику сягає 60%, рівень NNT становить 2-4.

8.3. Організація системи медичного спостереження при дисметаболічних нефропатіях і кристалуріях у дітей

Організація ефективної системи медичної допомоги при дисметаболічних нефропатіях передбачає рішення широкого кола організаційних та методичних питань для підвищення якості діагностики, диспансеризації, лікування та профілактики обмінних порушень.

Серед медичних питань пріоритетними виявляються наступні:

- визначення у структурі обмінних порушень ДМН форм, які найбільш часто зустрічаються у дитячому віці;
- виявлення індивідуальних особливостей умов та способу життя, які впливають на формування та прогресування обмінних нефропатій у дітей;
- оцінка факторів ризику формування обмінних нефропатій та кристалурій у дітей;
- аналіз особливостей перебігу ДМН та кристалурій з урахуванням коморбідних станів;
- розробка алгоритмів ранньої діагностики та профілактики.

Для оптимізації надання медичної допомоги

сформульовано концепцію «дисметаболічного маршу», яка включає наступні положення:

- різні форми обмінних порушень при нефропатіях (кристалурія, дисметаболічна нефропатія, дисметаболічний інтерстиційний нефрит, уролітіаз) є послідовними фазами єдиного патологічного процесу;
- головне завдання концепції - рання доклінічна діагностика дебюту метаболічних порушень, формування груп ризику та проведення спеціалізованого обстеження задля призначення диференційованої коригувальної терапії та моніторингу її ефективності, профілактики прогресування нефропатій у дітей;
- у межах концепції «дисметаболічного маршу» пропонується дотримання принципів інтеграції, послідовності та систематичності у веденні пацієнтів.

Принцип інтеграції в даному випадку має передумовою односпрямоване бачення проблеми щодо діагностичних та терапевтичних аспектів дисметаболічного ураження нирок лікарями різних спеціальностей: сімейними лікарями, педіатрами, терапевтами, нефрологами, урологами. Для зазначеного принципу необхідно враховувати представництво різних фаз «дисметаболічного маршу» у МКХ-10: E74.8 – Оксалурія, E79.0 - Гіперурікемія, E83.5 - Ідіопатична гіперкальціурія, R82.9 – Кристалурія, N11.9 - Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, N15.8 - Уточнені тубулоінтерстиціальні хвороби нирок, N20 - Сечокам'яна хвороба.

Дотримання принципу послідовності за концепцією «дисметаболічного маршу» передбачає використання певного спектру діагностичних процедур для верифікації фази патологічного процесу на послідовних етапах обстеження: первинний скринінг з метою виявлення ранніх ознак і формування груп ризику щодо розвитку дисметаболічної нефропатії (доклінічний етап діагностики на рівні первинної ланки

лікувально-профілактичної допомоги), повне поглиблене нефроурологічне обстеження хворих дітей та дітей групи ризику (клінічний етап діагностики).

Принцип систематичності в концепції «дисметаболічного маршу» базується на організації системи регулярного диспансерного спостереження з проведенням комплексу діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на усунення метаболічних порушень і попередження прогресування нефропатій у дітей.

На підставі даних, отриманих у процесі обстеження та динамічного спостереження було розроблено систему медичного ведення пацієнтів з дисметаболічними нефропатіями.

Організаційні питання мають бути спрямовані на надання ефективної лікувально-профілактичної допомоги дітям з ДМН на базі амбулаторно-поліклінічних та стаціонарних закладів.

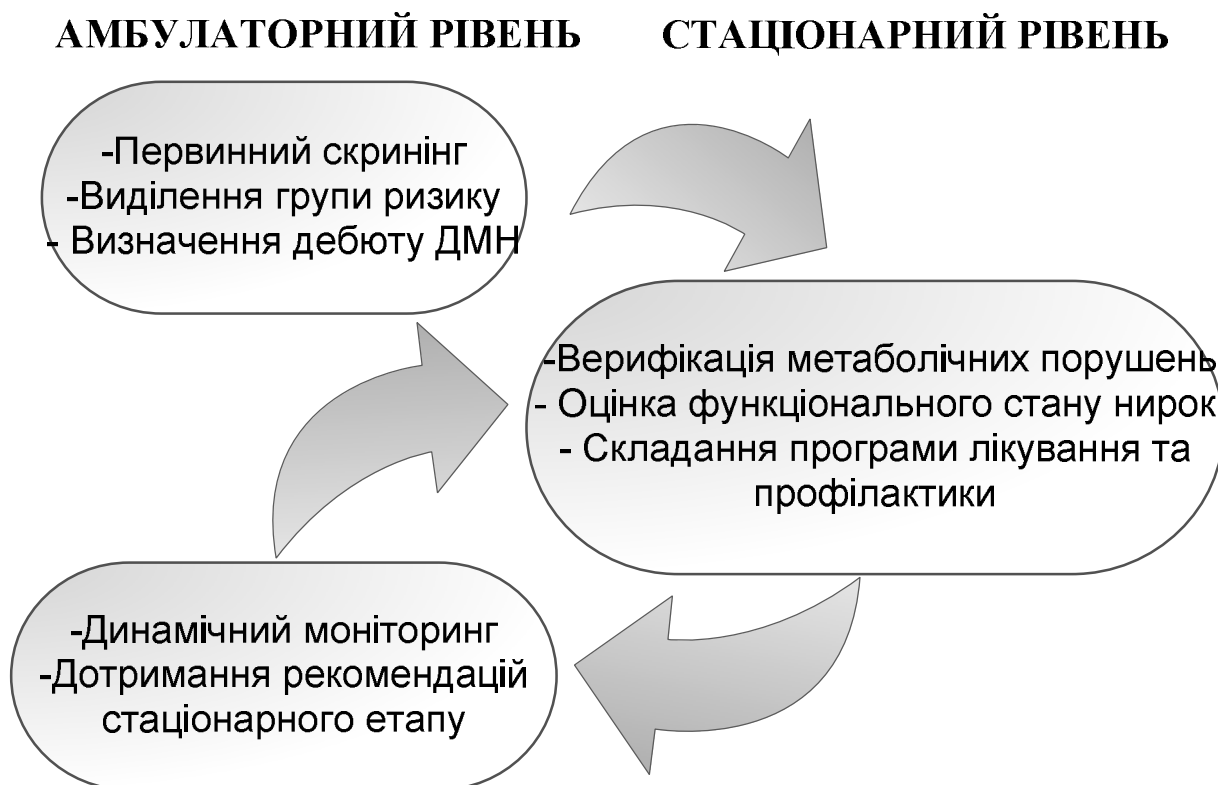


Рис 8.5. Етапна програма ведення пацієнтів з дисметаболічними нефропатіями

Своєчасне виявлення обмінних порушень на рівні первинної ланки медико-санітарної допомоги здійснюється за допомогою скринінгової програми.

- Первинний скринінг проводиться для виявлення маркерів ризику розвитку ДМН та передбачає застосування анкетування для визначення модифікованих та не модифікованих факторів ризику, оцінки особливостей способу життя дитини та її родини, медико-біологічний анамнез та генеалогічний аналіз.

Для визначення суб'єктивного стану здоров'я та з'ясування особливостей способу життя використовується спеціально розроблена анкета (спосіб збору інформації самореєстраційний, кореспондентський);

Для визначення та оцінки факторів ризику розвитку обмінних нефропатій у дітей застосовується розроблений опитувальник (спосіб збору інформації експедиційний).

Інформаційна компонента профілактичних заходів – забезпечення інформацією пацієнтів та їх батьків щодо факторів ризику розвитку та прогресування обмінних порушень.

Одним з напрямків надання допомоги була пропаганда факторів, що сприяють збереженню здоров'я та створення здорового способу життя.

- Доклінічне обстеження дітей групи ризику, які мають характерні ознаки схильності до обмінних нефропатій: оцінка анатомічно - конституціональних характеристик, виявлення стигм дизембріогенезу, аналіз фонової патології.

Важливою складовою доклінічного обстеження є первинний лабораторний скринінг.

- Стаціонарний рівень передбачає проведення комплексного нефрологічного обстеження хворих та дітей групи ризику, уточнення фази дисметаболічного маршу, верифікацію форми та активності дисметаболічних процесу, здійснення моніторингу метаболічних процесів.

З урахуванням виявлених змін на різних етапах обстеження, особливостей етіопатогенезу дисметаболічних нефропатій пропонується схема, котра включає методи первинної та вторинної профілактики та складається із заходів неспецифічного та специфічного (з урахуванням виду метаболічних порушень) характеру (Рис. 8.6).



Рис. 8.6. Провідні напрямки лікування та профілактики при ДМН у дітей

Заходи неспецифічної спрямованості передбачали корекцію та дотримання правильного способу життя із адекватним режимом праці та відпочинку, необхідним фізичним навантаженням, раціональним харчуванням та усуненням шкідливих звичок. Важливим лікувальним фактором вважали контроль за станом уродинаміки, а саме спостереження за своєчасним випорожненням сечового міхура, для чого рекомендували дотримуватися достатнього питного режиму (відповідно віку дитини), вживати напої з рослинними компонентами слабкої сечогінної дії. У випадках супутньої інфекції сечових шляхів для попередження

прогресування запального процесу та кристалоутворення призначали альтернуючі курси уроантисептиків та специфічних бактеріофагів.

Заходи специфічної спрямованості, перш за все, стосувалися складання дієтичного харчування з урахуванням виду дисметаболическої нефропатії, обмеженням специфічних літогенних продуктів, збагаченням раціону дитини вітамінами групи А, В, макро- та мікроелементами. Корекцію метаболічних зсувів проводили медикаментозно із залученням препаратів антиоксидантної, енерготропної, пробіотичної та антимікробної дії. Для відновлення у сечі балансу інгібіторів та промоторів кристалоутворення рекомендували моніторування та корекцію рН сечі, специфічну фітотерапію та диференційоване вживання мінеральних вод.

Протягом всієї програми обстеження та профілактики проводили методичну роботу по інформуванню батьків, дітей та членів їх сімей щодо необхідності ранньої діагностики та профілактики обмінних нефропатій, організували індивідуальні та групові консультації.

Після завершення стаціонарного діагностично-лікувального етапу всі діти отримували щоденник самоконтролю, який містить рекомендації щодо кратності та обсягу контрольних обстежень.

Оцінку ефективності запропонованої програми лікування проводили на підставі даних лонгітудинального спостереження за 70 хворими на дисметаболическу нефропатію дітей, яких було відібрано на скринінговому амбулаторному етапі, у подальшому обстежено в умовах нефрологічного відділення стаціонару для визначення особливостей перебігу задля визначення тактики ведення. Після завершення стаціонарного етапу обстеження та лікування був проведений моніторинг клініко-лабораторних показників та оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів на підставі віддалених результатів.

Для моніторингу обмінних процесів та стану уродинаміки були застосовані виключно неінвазивні методи обстеження – загальний аналіз сечі з оцінкою кристалурії, ЛК – спектроскопія сечі, УЗД сечової системи.

Критерієм оцінки ефективності слугувала частка пацієнтів з достеменною позитивною динамікою показників

Результати динамічного спостереження за станом метаболічних процесів за показниками кристалурії подано на рис. 8.7.

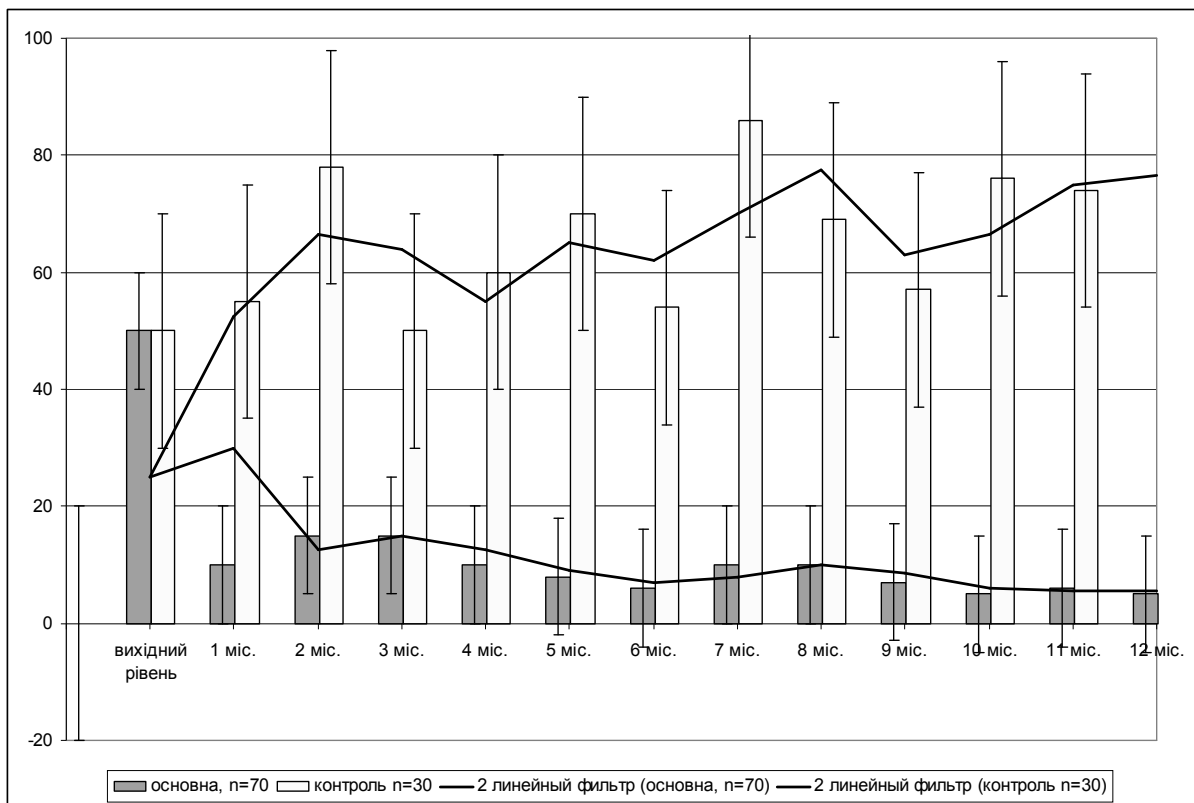


Рис.8.7. Динаміка параметрів кристалурії на віддаленому етапі спостереження

Як видно з наведеної діаграми, вихідний рівень кристалурії зазнав різноспрямованих змін у ході спостереження. Показники, отримані після першого курсу лікування, свідчили про достеменно ефективність запропонованих терапевтичних способів, рівень якої утримувався високим упродовж 2-3 місяців. Після вказаного терміну спостерігалось поступове наростання частки пацієнтів, що мали кристали у сечовому осаді. Це дало змогу визначитися із термінами контрольних спостережень (щоквартально) та строками проведення профілактичних курсів.

Важливим способом контролю метаболічних зсувів на різних фазах дисметаболических порушень, інформативність якого було доведено у ході дослідження, є біофізичне дослідження сечі з визначенням лазерно-

кореляційних спектрів. У якості критерію ефективності було обрано частку пацієнтів з нормологічними спектрами ЛКС. Оцінка ефективності програмного ведення пацієнтів за результатами ЛКС сечі представлена на рис. 8.8.

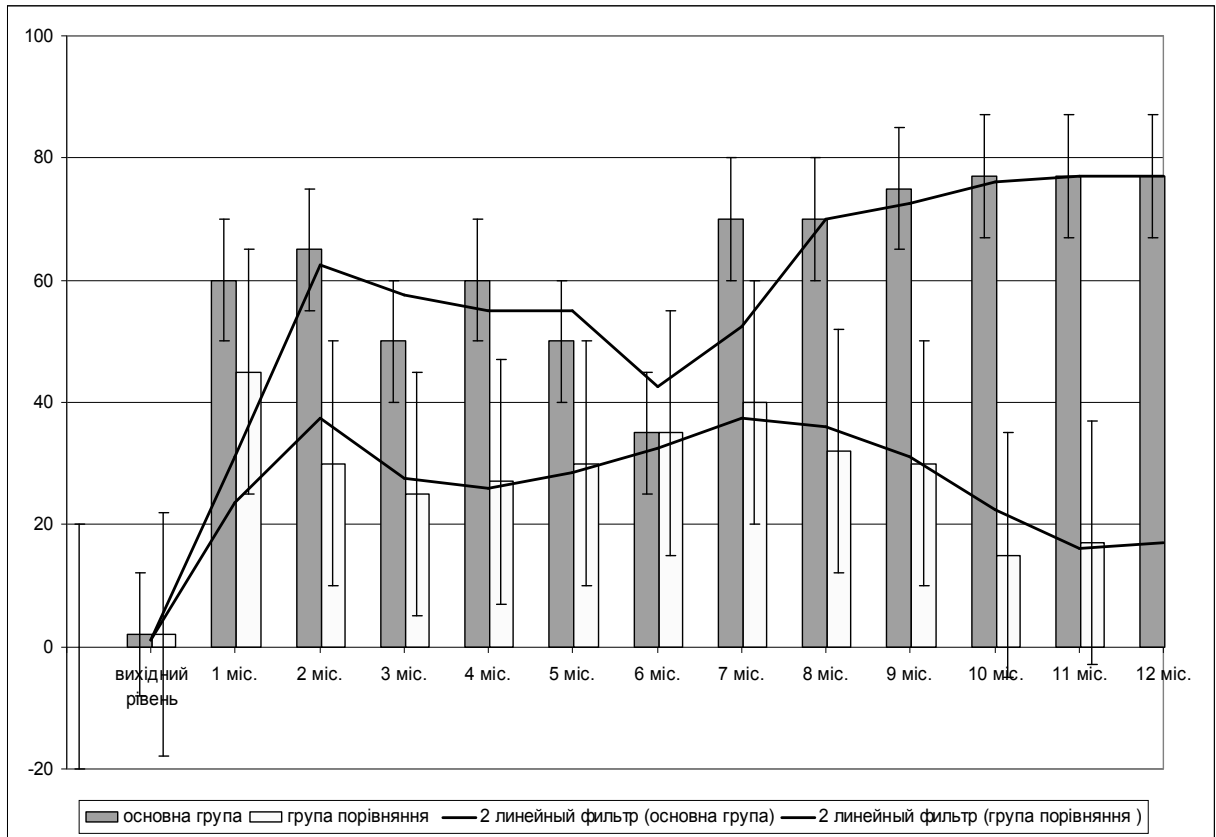


Рис. 8.8 Динаміка параметрів ЛКС на віддаленому етапі спостереження

Як свідчать дані діаграми, у динаміці спостереження у пацієнтів основної групи відбувалось покращення біофізичних параметрів сечі. Рівень, отриманий після проведення спрямованої корекції, утримувався високим упродовж 4-5 міс, після чого спостерігався поступовий спад показників, що слугувало підставою для проведення повторних профілактичних курсів.

У пацієнтів групи порівняння безпосередньо після лікування параметри ЛК-спектрів сечі мали тенденцію до нормалізації, втім ефект був не стійким і вже з другого місяця спостереження реєструвалось зниження нормологічних параметрів ЛКС.

Для контролю ефективності терапії на віддаленому етапі серед інструментальних методів обрали УЗД для візуалізації гіперехогенних включень у мисочковій системі нирок та сечовивідних шляхах. Отримані результати демонструє діаграма (рис. 8.9).

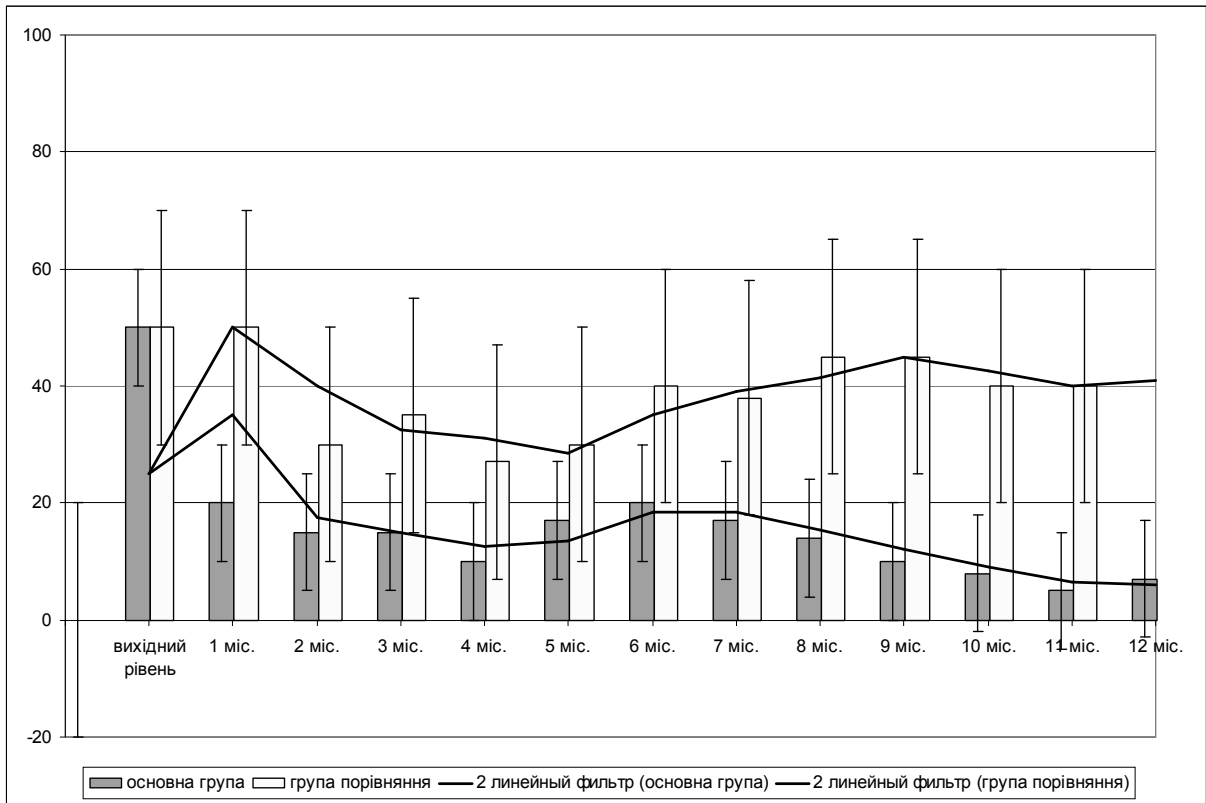


Рис. 8.9. Динаміка параметрів ультрасонографії на віддаленому етапі спостереження

За отриманими даними кількість пацієнтів, у яких за даними УЗД зберігались зміни у вигляді присутності гіперехогенних включень, знижувалась в основній групі та наприкінці терміну спостереження реєструвались лише у 7% випадків, що достеменно відрізнялось від показників групи порівняння.

Отже застосування методів аналізу сечі та УЗД для моніторингу дозволило оцінити динаміку показників та визначитися із строками проведення повторних профілактичних курсів.

Розрахунок показників клінічної епідеміології демонстрував високу ефективність запропонованої програми ведення пацієнтів з ДМН: RR=0,46, RRR=0,53, NNT=3,1, PF=0,53%.

Отримані результати дозволяють зробити підсумки:

Застосування спрямованої патогенетичної корекції з урахуванням клініко-патогенетичних форм ДМН дозволяє отримати позитивну динаміку клінічних показників за рахунок відновлення процесів метаболізму, параметрів енергообміну, мікроекології, уродинаміки.

Корекція метаболічних розладів поліпшує не лише клінічні показники основного захворювання, але й одночасно покращує перебіг супутньої хронічної патології.

Висока ефективність методів корекції обумовлює доцільність їх включення у програми ведення пацієнтів з ДМН.

Задля постійного моніторингу клінічного стану та параметрів метаболізму необхідно використовувати програму етапного (амбулаторно-поліклінічного та стаціонарного) ведення пацієнтів, що дозволяє вчасно проводити корекцію, запобігати прогресуванню дисметаболических процесів.

Динамічний моніторинг з урахуванням результатів кристалурії та ЛК-спектрів сечі, а також параметрів УЗД нирок дозволяє оптимізувати якість ведення пацієнтів з ДМН.

Отримані результати знайшли відображення в наступних роботах:

1. Стоєва Т.В. Шляхи підвищення ефективності лікування при кристалурічних нефропатіях у дітей / Т.В. Стоєва // Буковинський медичний вісник. – 2010. – №1 (53). – С. 87–89.
2. Стоєва Т.В. Використання динамічної електронейростимуляції у дітей з кристалуріями на фоні нейрогенних дисфункцій сечових шляхів / Т.В. Стоєва // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2010. – №1. – С. 18–20.

3. Стоєва Т.В. Можливості корекції порушень клітино-енергетичного гомеостазу при оксалатно-кальцієвій нефропатії у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №1 (40). – С. 155–157.
4. Особливості перебігу та ефективність етапної антибактеріальної терапії при вторинних пієлонефритах, асоційованих з атиповою мікрофлорою у дітей / Т.В. Стоєва, М.В. Федін, О.Ю. Ємельянова, В.О. Прокопович // Одеський медичний журнал. – 2010. – №2 (118). – С. 40–42.
5. Застосування методів ефективного прогнозування при респіраторних та нефрологічних захворюваннях у дітей / Т.В.Стоєва, Л.Г. Кравченко, М.В. Федін, Г.К. Копійка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. №1. – С. 135–139.
6. Стоева Т.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоева // Здоровье ребенка. – 2011. – №3 (30). – С. 97–104.
7. Стоєва Т.В. Обґрунтування схем профілактики при дисметаболических нефропатіях у дітей / Т.В. Стоєва // Современная педиатрия. – 2011. – №4 (38). – С. 161–163.
8. Дисбаланс мікроелементного гомеостазу та його корекція при нефропатіях у дітей / Т. В. Стоєва, М. В. Федін, Н. М. Фролова // Перинатология та педіатрія. – 2011. – №1. – С. 105–107.
9. Аналіз ефективності протирецидивного лікування при пієлонефритах у дітей з урахуванням особливостей мікроелементного гомеостазу / Т.В. Стоєва, М.В. Федін, Т.І. Рижикова [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15, №2 (58). – С. 78–81.
10. Стоева Т.В. Динамическая электронейростимуляция в лечении нейрогенной дисфункции мочеиспускания / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоева // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : Українська науково-практична конференція, 26-27 березня 2009 р., Харків,: тези доп. – Харків, 2009.– С. 40–41.
11. К обоснованию дифференцированной этапной фармакологической коррекции при полиморбидных состояниях у детей / Т.В. Стоева,

- А.В. Зубаренко, Л.Г. Кравченко [и др.] // International journal on immunorehabilitation. 2009.- Т.11 №1.- С. 131. (XIV Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Тель-Авив, Израиль, 17-20 октября 2009 г. : тез. док.).
12. Стоева Т.В. Алгоритмы диагностики и лечения при дисметаболических нефропатиях у детей / Т.В.Стоева // Украинский журнал нефрологии и диализа. – 2011. – №1. – С. 34–35 (Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки : междунар. научно-пркт. конф., посвященная 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины». Одесса, 29 сент. – 1 окт. 2011 г. : тез. док.).

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підсумовуючи результати досліджень, проведених відповідно до мети та завдань роботи, можна підтвердити актуальність теми та доцільність подальшої розробки проблеми, яка визначається наступними положеннями:

- серед актуальних проблем сучасної нефрології привертає увагу зростання обмінних ренальних порушень (С.В. Рычкова, 2010);
- розвиток дисметаболических нефропатій пов'язаний з серйозними метаболічними порушеннями » (Центр рідкісних захворювань нирок, Тулуза, Франція, 2011);
- у структурі виходів дисметаболических нефропатій: приєднання мікробно-запальних процесів, трансформація у тубулоінтерстиціальний нефрит, уролітіаз, хронічну хворобу нирок (І.М. Османов, 2010, М.С. Ігнатова, 2011);
- клінічно виразна маніфестація спостерігається у 48% випадків, що призводить до невчасної діагностики, терапії та прогресування обмінних порушень;
- методи лабораторної діагностики, які запропоновані у середині минулого сторіччя, не повною мірою віддзеркалюють особливості складних патофізіологічних механізмів, ізольовано характеризують окремі ланки патогенезу;
- терапевтичні заходи обмежуються призначенням дієти, вітамінотерапії, фітотерапії; існуюча терапевтична тактика не враховує індивідуальний прогноз та особливості коморбідного фону, не передбачає інтегрованого підходу до етапного ведення пацієнтів
- у веденні пацієнтів відсутня регламентована послідовність на різних етапах медичного спостереження

Таким чином, з огляду на сучасний стан проблеми (зростання розповсюдженості та наявність низки остаточно невіршених питань) розробка алгоритмів ранньої діагностики і створення патогенетично-обґрунтованих програм диференційованого лікування та профілактики при ДМН у дітей являє важливу актуальну проблему педіатрії.

Для виконання завдань дослідження робота складалась з двох етапів: ретроспективного та проспективного, які проводились на базах лікувальних установ Одеси та Києва. Загальна кількість обстежених пацієнтів з обмінними нефропатіями складала 1070 осіб.

За дизайном дослідження відбір пацієнтів на проспективному етапі здійснювали відповідно критеріям включення/виключення. Критерії включення: діагностована на підставі клініко-лабораторних ознак дисметаболична нефропатія, вік дитини від 3 до 18 років. Критерії виключення: вік дитини до 3 років, наявність органічної обструкції сечових шляхів за результатами УЗД та/або рентгенурологічного обстеження, гостра супутня патологія, вагітність у дівчаток. У ході дослідження також було проведено обстеження 100 практично здорових дітей віком від 3 до 18 років з метою отримання референтних показників.

Клінічний етап передбачав оцінку факторів ризику, аналіз скарг, даних анамнезу захворювання, проведення об'єктивного обстеження за загальноприйнятою методикою. Детальне вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу дисметаболичних нефропатій проводили із застосуванням анкетно-опитувального методу: для визначення суб'єктивного стану здоров'я та з'ясування особливостей способу життя використовували анкету (спосіб збору інформації самореєстраційний, кореспондентський); для визначення та оцінки факторів ризику розвитку обмінних нефропатій у дітей застосовано опитувальних (спосіб збору інформації експедиційний).

Гармонійність фізичного розвитку дітей визначали за допомогою індексу маси тіла (ІМТ) Кетле-2 із оцінкою за відповідними номограмами.

З урахуванням генетичної детермінованості дисметаболических нефропатій у всіх пацієнтів проводився розрахунок індексу обтяженості по обмінним захворюванням та патології нирок. При визначенні фенотипових особливостей реєстрували ознаки дисплазії сполучної тканини (Л.Н. Абакумова, 2006).

Задля верифікації типу обмінних порушень всім обстеженим проводили визначення метаболічного профілю на підставі біохімічного аналізу сироватки крові та конденсату повітря, що видихується; загальний та біохімічний аналіз сечі.

Для детального вивчення кристалурії та моніторингу метаболічних процесів у дітей з ОКК було використано кристаломорфометричний аналіз, в основу якого покладено розрахунок за спеціальними формулами об'ємів кристалів моно- та дигідрату оксалату (Ф. Жуве, 1997р).

З урахуванням значущості мембранопатологічних процесів при дисметаболических нефропатіях у роботі проводилось дослідження параметрів ПОЛ/АОЗ на підставі визначення концентрації ДК та МДА (І.Д. Стальна, 1978) а також активності антиоксидантного ферменту каталази (М.А. Королюк, 1988).

Задля вивчення процесів енергетичного гомеостазу проведено дослідження біохімічних та цитохімічних параметрів енергообміну: рівня молочної та піровиноградної кислот, їх співвідношення (коефіцієнт енергетичного дефіциту), вивчення активності ферментів біоенергетичного обміну лімфоцитів периферійної крові - СДГ, ГФДГ, ГДГ, МДГ, ЛДГ із розрахунком сумарного морфометричного показнику МЦК (мітохондріальний цитохімічний коефіцієнт) (А.И. Клембовский, 1997).

Для з'ясування ролі інтестинального біоценозу у дисметаболических процесах при оксалатно-кальцієвій нефропатії проводили ідентифікацію оксалат-трансформуючої бактерії *Oxalobacter formigenes* у калі методом ПЛР.

Для інтеграційної оцінки метаболічних процесів при ДМН використано метод лазерної кореляційної спектроскопії сечі. Субфракційний спектри сечі реєстрували з використанням лазерного кореляційного спектрометра «ЛКС – 03 – ІНТОКС».

Для вивчення стану уродинаміки нижніх сечових шляхів використовували метод урофлоуметрії. Обстеження здійснювали за допомогою уродинамічної системи ACS 180 PLUS (USA). Характеристики процесу сечовипускання вивчали на підставі графічної реєстрації та розрахунку швидкісних та об'ємних показників.

Статистична обробка результатів проведена з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Для розробки моделей прогнозування перебігу обмінних нефропатій використовували методи логістичної моно- та поліноміальної регресії. Для оцінки діагностичної значущості застосованих методів дослідження проводили розрахунок стандартних операційних характеристик. Ефективність профілактики і лікування за розробленою схемою аналізували за показниками RR, RRR, NNT. Дослідження проводилося з дотриманням вимог біоетики, збереженням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

Проведення всіх етапів дослідження виконано з дотриманням принципів доказової медицини та передбачало забезпечення стандартизації і орієнтацію отриманих результатів на потреби клінічної практики.

За даними ретроспективного обстеження середній вік пацієнтів з ДМН становив 11,0 (95% ДІ 10,2-11,8) років. Значно частіш дисметаболічна нефропатія зустрічалась у дітей шкільного віку, ніж у віці до 7 років ((83,0 ± 1,80)% и (17,0 ± 1,8)%, $p < 0,001$). За гендерним складом суттєвих розбіжностей не встановлено, $p > 0,05$.

Характерно, що в спектрі дисметаболічних нефропатій суттєво переважали нефропатії, зумовлені порушенням обміну щавлевої кислоти 71,7 (95% ДІ 64,9-78,5)%. Рівень нефропатій, пов'язаних з обміном пуринів становив 22,0 (95% ДІ 17,9-26,1)%, з них уратурія зареєстрована у 60,0

(68,1±4,9)%, урікемія – у 28,0 (31,8±4,9)%. Ще 6,0 (95% ДІ 3,7-8,3)% ДМН мали змішаний характер у вигляді сполучення оксалурії та уратурії.

Звертала на себе увагу поширеність супутніх станів при ДМН, яка була документована більш ніж у половини обстежених: патологія шлунково-кишкового тракту та біліарної системи (хронічний гастродуоденіт, вроджена аномалія кишечника, дискінезія жовчовивідних шляхів, ознаки вторинної панкреатичної недостатності) – (33,0±2,3)%, рекурентні респіраторні інфекції та ЛОР - захворювання – (21,0±1,9)%, супутні алергічні стани (атопічний дерматит, респіраторний алергоз, у тому числі бронхіальна астма) - у (19,0±1,9)%, патологія ендокринної системи (затримка фізичного розвитку, диспітуаризм, дифузний зоб) – (7,0±1,3)% пацієнтів, наявність стигм дизембріогенезу – (46,0±2,5)%.

Супутня патологія органів сечовивідної системи виявлялась у 47,0 (95% ДІ 42,6-51,4)% пацієнтів та проявлялась вродженими аномаліями (дистопія нирок, порушення диференціювання ниркової структури) – у 37 дітей (19,6±2,9)%, нейрогенними розладами сечовипускання – 45 (23,9±3,1)%. Серед набутих захворювань нирок домінували мікробно-запальні процеси у – 77 (40,9±3,5)%. Тубулоінтерстиційний нефрит діагностовано у 15 (7,9±1,9)%, гломерулонефрит - у 10 (5,3±1,6)% обстежених. У (5,3±1,6)% встановлено супутню генітальну патологію. Серед обстежених пацієнтів прогресування літогенних процесів призвело до утворення конкрементів у сечовій системі у (6,0±1,7)% дітей.

Вивчення особливостей спадкового фактору, перебігу вагітності та немовлячого віку, характеру харчування та питного режиму, параметрів сечового синдрому лягли в основу визначення основних факторів ризику розвитку ДМН. У результаті процедури факторизації матриці отримано 17 потенційних предикторів ДМН із факторним навантаженням трьох ступенів. Найбільш вагомими факторами виявилися обтяжена спадковість по обмінним захворюванням (ФН II 0,67) та захворюванням сечової системи (ФН II 0,63), порушення кишкового біоценозу(ФН III 0,77),

супутня алергопатологія (ФН III 0,67), нейрогенні розлади сечовивпускання(ФН I 0,69), ознаки НДСТ(ФН II 0,77), недотримання адекватного (за кількістю та якістю) питного режиму (ФН I 0,64), порушення фільтраційних процесів за ШКФ (ФН I 0,50).

З огляду на високу частоту порушень із боку щавлевої кислоти у спектрі ДМН окремо було проведено аналіз факторних навантажень несприятливих ознак при оксалатно-кальцієвій кристалурії. За отриманими даними найбільш значущі факторні навантаження при ОКК зберігають загальні тенденції ДМН (спадкова обтяженість (ФН II 0,59), ознаки НДСТ (ФН II 0,66), а також вказують на високу роль нераціонального вигодовування (ФН I 0,70), супутньої функціональної патології біліарної системи (ФН II 0,60), повторних респіраторних захворювань (ФН I 0,56), інфекції сечової системи (ФН II 0,51).

Для визначення парціального вкладу окремих предикторів у загальну прогностичну модель використовували метод логістичної регресії (табл.2). За отриманими даними було створено 7 прогностичних моделей, за вмістом яких на підставі коефіцієнту значущості, можна визначати ризик розвитку ДМН.

З урахуванням завдання роботи на наступному кроці дослідження проведено оцінку значущості обраних факторів в аспекті послідовних фаз обмінних нефропатій. Для аналізу ролі та взаємозв'язків факторів у розвитку ДМН та СКХ застосовували метод мультиномінальної регресії з детальним співставленням ознак, що вивчаються.

З результатами статистичної обробки матеріалу, обрані для аналізу ознаки мають певну значущість у послідовних фазах дисметаболических процесів. Втім, цікавим виявляється визначення їх цінності у межах кожного предиктору. Так, першим фактором, який, на відміну від інших, мав істотну різницю в групі ДМН та СКХ був вік дітей, $p < 0,001$. Отриманий коефіцієнт кореляції був значно вищим при СКХ, імовірно тому, що для утворення конкременту в умовах літогенного метаболізму

потребується певний час. У дітей з довгочасним перебігом обмінних нефропатій ризик каменеутворення зростає, а коефіцієнт сягає 0,488 ($p < 0,01$). Слід також зазначити, що вікові особливості тісно пов'язані із тривалістю дисметаболических процесів та мають суттєвий вплив на усі інші предиктори.

Коефіцієнт кореляції між гендерними особливостями та дисметаболізмом не мав сильного зв'язку, але вказував на більший внесок при СКХ (0,142), що співпадає з клінічними спостереженнями (СКХ характеризується збільшенням питомої ваги пацієнтів чоловічої статі, $p < 0,01$).

Анамнестичні дані щодо повторних респіраторних захворювань є значущими, але не мають істотних відмінностей при порівнянні в групах СКХ та ДМН. Роль повторних курсів антибіотикотерапії, яку отримували пацієнти, виявилася значною для послідовних фаз дисметаболізму. На наш погляд, у даному випадку йдеться не за літогенний ефект антибіотиків, а про зв'язок із коморбідними станами, які вимагають призначення антибіотикотерапії, або про її наслідки, як-то розвиток мікроекологічних порушень.

До факторів, які мали значну асоціацію ($p < 0,05$) із обмінними порушеннями на стадії ДМН відносяться алергічні стани, прояви яких характеризувалися ранньою маніфестацією у вигляді бронхообструктивного синдрому, малюкової форми атопічного дерматиту, конституційних ознак атопії, що реєструвалися на фоні кристалурії.

Захворювання ШКТ демонстрували високий прямий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) з дисметаболическими процесами із зростанням коефіцієнту по мірі прогресування обмінних порушень. Вочевидь у фазі ДМН особливу роль відіграють переважно функціональні розлади травлення та дисбіотичні процеси, з віком зростає частота хронічної гастродуоденальної патології, яка більш суттєво впливає на процеси інтестинального метаболізму літогенних речовин, а саме, щавлевої кислоти.

Значущими при ДМН виявились ознаки НДСТ. Чіткий кореляційний зв'язок на рівні $p < 0,01$ можна пояснити багатофункціональною роллю структур сполучної тканини у процесах клітинної енергетики, метаболізму щавлевої кислоти, підтримці мікроелементного балансу. Імовірно, на ранніх стадіях дисметаболізму спільні механізми енергетичного та мікроелементного гомеостазу зумовлюють високий рівень асоціації з диспластикозалежністю, а за умов прогресування, у фазі сечокам'яної хвороби, їх вплив знижується внаслідок розвитку органічних структурних порушень.

Синтропна патологія органів сечової системи високозначуща як для ДМН (0,226, $p < 0,01$), так і для СКХ (0,575, $p < 0,01$). Посилення кореляційного зв'язку проходить паралельно прогресуванню обмінних порушень та, вочевидь, пов'язано з формуванням хронічної ниркової патології.

На високому рівні ($p < 0,01$) визначається вплив спадкових механізмів у розвитку дисметаболізму із зростанням від ДМН до СКХ. Патологія вагітності виявляється значущою на рівні $p < 0,05$ для ДМН.

Неабияку роль у процесах дисметаболізму відіграє нераціональне харчування та неадекватний питний режим. При сечокам'яній хворобі рівень коефіцієнту кореляції по харчуванню збільшується у 3,5 рази (з 0,188 при ДМН до 0,654 – при СКХ). Це пояснюється віковими особливостями харчування. Саме у підлітковому віці, коли рівень сечокам'яної хвороби підвищується, спостерігаються найбільші дієтичні порушення, як-то недотримання режиму, розбалансованість раціону по основним нутритивним інгредієнтам, тип харчування «out of home», «fast – food», споживання у значній кількості рафінованих вуглеводів, синтетичних продуктів, надмірне споживання з їжею хлориду натрію. Неадекватний за якістю та кількістю питний режим мав кореляційний коефіцієнт 0,394 ($p < 0,01$) при ДМН та сягав 0,767 ($p < 0,01$) при СКХ, тобто був вищим у 1,9 рази.

Отже результати проведеного мультиномінального аналізу підтверджують єдність патогенетичних механізмів на різних фазах прогресування обмінних нефропатій від дисметаболічної нефропатії до сечокам'яної хвороби.

Аналіз клініко-анамнестичних даних на проспективному етапі у значній мірі збігався з результатами ретроспективного обстеження.

Вивчення даних анамнезу дозволило встановити типову динаміку дисметаболічних процесів у 2/3 дітей з вторинними ДМН: до встановлення діагнозу у 74 (95% ДІ 66,5-81,5)% пацієнтів були документовані епізоди персистуючої кристалурії, у 64,3 (95% ДІ 57,0-71,6)% випадків поступове прогресування метаболічних розладів супроводжувалось змінами сечового осаду у вигляді еритроцитурії, лейкоцитурії, мікропротеїнурії. Параметри сечового синдрому змінювались з віком пацієнтів: співвідношення ізольованої кристалурії та кристалурії у сполученні з мікрогематурією, мікропротеїнурією становило 2 : 1 у дітей до 11 років, та 1 : 3 у пацієнтів старше 11 років.

За даними УЗД візуалізація гіперехогенних включень у мисочковій системі нирок дітей молодше 7 років спостерігалась у (14,6±5,0)% випадків, у пацієнтів з 7 до 11 років - у (64,8±6,5)%, у дітей старше 11 років – у (63,2±5,8)% випадків. Отже наведені дані можуть слугувати відображенням динаміки обмінних порушень за наступним сценарієм, визначеним нами як дисметаболічний марш:

- початок маніфестації обмінних порушень припадає на критичні періоди розвитку, у дітей молодшого віку розвивається здебільшого на фоні конституціональних ознак дисметаболізму, та проявляється епізодами гіперкристалурії;

- за наступної поступової маніфестації обмінних порушень зберігається зв'язок із періодами максимальної вразливості дитячого організму до екзо- та ендогенних чинників; із збільшенням віку дитини

співвідношення кристалурія : дисметаболічна нефропатія зрушується у бік нефропатії;

- після 11-12 років в структурі обмінних нефропатій з'являється сечокам'яна хвороба, виникають зміни гендерної структури, характерні для сечокам'яної хвороби, відбувається укрупнення гіперехогенних включень та формування мікролітів у мисочковій системі нирок, що визначає тенденцію прогресування метаболічних розладів.

Отже поступовий розвиток та прогресування обмінних ренальних порушень у дітей демонструють фазовий перебіг дисметаболічного маршу.

Відповідно до завдань роботи у обстежених дітей вивчали особливості перебігу та характер обмінних зсувів при дисметаболічних нефропатіях. Провідне місце у структурі обмінних порушень посідає оксалатна нефропатія, рівень якої сягає 71,7 (95% ДІ 64,9-78,5)%, що співпадає з даними ретроспективного аналізу. Оцінка фізичного розвитку дітей показала різноспрямований вплив ниркових дисметаболічних процесів: у дітей з оксалатною нефропатією у (27,8±4,0)% випадків спостерігали збільшення ІМТ, у (5,2±2,0)% - зменшення. При уратній нефропатії підвищення показника встановлено у (16,6±5,6)% дітей, а його зниження - у (33,3±7,2)% дітей.

З урахуванням єдності біохімізму щавлевої кислоти та основних метаболітів сполучної тканини як-то гліцин, серін, гідроксіпролін, проведено клінічне вивчення фенотипових ознак диспластичності у обстежених дітей. За результатами клінічного огляду було встановлено, що у 85 (69,7±4,1)% дітей з оксалатною нефропатією та 20 (46,5±7,6)% пацієнтів з уратною нефропатією виявляються зовнішні та вісцеральні маркери НДСТ.

Оцінка функції нирок у дітей з ДМН проводилась з акцентуванням на визначення функціонального стану тубулярного відділу нефрону. Встановлено, що 127 (74,7% 95%ДІ 68,41-81,3) обстежених мали парціальні порушення каналцевих функцій. Звертало на себе увагу порушення

добової ритміки сечовипускань у $(68,0 \pm 3,5)\%$ пацієнтів. На фоні зниження добового діурезу у більшості пацієнтів реєструвалося підвищення рівня відносної щільності сечі (>1025). Високий рівень сатурації літогенних речовин, на що вказує підвищення коефіцієнту насичення сечі ($> 6,7$), встановлено у $(26,4 \pm 3,3)\%$.

Комплексну оцінку метаболічного профілю при ДМН у дітей здійснювали за результатами лабораторних досліджень. При визначенні біохімічних параметрів гомеостазу було встановлено, що за наявності ДМН не настає суттєвих коливань рівня холестерину, β - ліпопротеїдів і амілази, визначається закономірне підвищення рівня сечової кислоти у дітей з уратною нефропатією, зберігається азотовидільна функція нирок. Але фільтраційні процеси зазнають певних змін: підвищення рівня ШКФ реєструвалась у $(10,0 \pm 3,0)\%$ пацієнтів групи ОДМН та $(21,0 \pm 5,8)\%$ групи УДМН, зниження рівня фільтрації виявлено відповідно у $(15,0 \pm 3,5)\%$ та $(10 \pm 4,3)\%$ дітей. При цьому було встановлено, що у пацієнтів із тривалістю дисметаболічного процесу від 1 до 5 років визначаються процеси гіперфільтрації, а при терміні понад 5 років поступово збільшується питома вага гіпофільтрації. Тобто по мірі прогресування обмінних порушень відбувається поступове зниження парціальних функцій нирок ($r = -0,38$, $p < 0,003$). Отже, метаболічні порушення при обмінних нефропатіях супроводжуються зростанням функціонального навантаження не лише на каналцевий апарат нефрону, але й впливають на процеси гломерулярної фільтрації, наслідком чого може стати пошкодження ниркової паренхіми. Для визначення особливостей мембрано-клітинних та клітинно-енергетичних процесів при ДМН було проведено аналіз стану пероксидації та енергетичного метаболізму в обстежених пацієнтів

За отриманими даними було встановлено, що при дисметаболічних нефропатіях у дітей відбуваються багаторівневі порушення різних ланок біоенергетичних процесів. Так, лише у $(9,0 \pm 4,0)\%$ обстежених стан процесів перекисного окиснення ліпідів відповідав фізіологічному рівню.

Інтенсифікація процесів ПОЛ у вигляді підвищення вмісту МДА та ДК спостерігалася у більшості хворих. При цьому активність АОЗ була знижена майже у 2 рази порівняно з референтними показниками. Надлишкове утворення активних форм кисню призводить до пошкодження енергетичних структур клітин, спричинює порушення переносу електронів між компонентами дихального ланцюга, чинить негативний вплив на рівні субклітинних поліферментних систем, підсилюючи запрограмований апоптоз клітин. У той же час низький рівень антиоксидантного захисту підтримує оксидативний стрес та напружує енергетичний дефіцит.

Визначений дисбаланс у системі лактат/піруват ($p < 0,001$) вказував на порушення окислювального фосфорилування у клітинах із дефіцитом синтезу АТФ. Роль дефіциту енергетичного метаболізму при ДМН зумовлюється високою енергозалежністю каналцевих функцій нефрону, значним вмістом мітохондрій у клітинах тубулярного апарату нирок. Водночас мав місце дисбаланс у системі мітохондріальних ензимів, який проявлявся зниженням активності ключового ферменту СДГ ($p < 0,05$), що свідчить про системні розлади біоенергетичних процесів. Інтегральна оцінка клітинного енергообміну за показником МЦК свідчила про його односпрямоване порушення за різних типів ДМН, втім більш виразне при оксалатній нефропатії.

Отже дані комплексного аналізу біоенергетики віддзеркалюють наявність порушень енергетичного обміну при ДМН та можуть слугувати одним з аргументів у підтвердженні теорії взаємозв'язку оксалатно-кальцієвого обміну з пригніченням функціонування мітохондрій – а саме виникнення на тлі дефекту мікроенергетичних процесів внутрішньоклітинної секвестрації кальцію з формуванням кристалів щавлевокислого кальцію у нирках. Складність цього процесу підтверджують дані сучасних експериментальних досліджень (С.А. Ершова, 2003), які свідчать, що *in vitro* надлишок оксалату в мітохондріях знижує поглинання ферментів у циклі Кребса, спричиняє порушення

енергетики, підсилення ПОЛ і викликає кристалурію з поступовим формуванням мікролітів.

При визначенні спряженості патогенетичних механізмів в умовах мембрано-деструктивних та енергодефіцитних процесів паралельно досліджували характеристики елементного гомеостазу, які визначали наступні тенденції: підвищення рівня кальцію при оксалатній нефропатії та незначне зниження його рівня при уратній нефропатії, сталий рівень сироваткового фосфору, зниження концентрації магнію при оксалатній та уратній нефропатії. З огляду на роль магнію у процесах аеробного й анаеробного гліколізу, окислювального фосфорилування у мітохондріях та білкового синтезу колагену через регуляцію металопротеїназ, можна дійти висновку щодо спряженості механізмів мікроелементного дисбалансу, біоенергетичної недостатності та диспластикозалежності. При аналізі асоціативних зв'язків виявлено зворотну кореляцію між виразністю клінічних ознак НДСТ ($r=-0,47$), рівнем коефіцієнту енергетичного дефіциту ($r=-0,54$) та концентрацією магнію у сироватці крові.

У ході роботи суттєву роль відводили дослідженням метаболічного профілю сечі. З огляду на існуючий зв'язок біохімічних та біофізичних процесів, зокрема літогенної активності, із об'ємом виділеної сечі звертали увагу на параметри діурезу, які виявилися зниженими у пацієнтів з оксалатною та уратною нефропатією. Добова екскреція оксалатів та уратів мала характерні зміни відповідно до типу дисметаболічної нефропатії: середній рівень екскреції оксалатів при ОДМН становив $(0,37 \pm 0,03)$ ммоль/л, при уратній нефропатії рівень сечової кислоти дорівнював $(2,88 \pm 0,43)$ ммоль/л.

Розрахунок відносного показнику концентрації каменеутворюючих речовин – співвідношення оксалату та креатиніну вказував на сприятливі для активного кристалоутворення умови. Визначені зсуви підтверджено результатами аналізу АКУЗ сечі, рівень якої був достеменно зниженим при оксалатній нефропатії. Найбільш виразних змін серед параметрів

метаболичного профілю сечі зазнали показники мембранолітичних процесів за рівнем кальцифілаксії ($p < 0,001$) та концентрації перекисів ($p < 0,001$) у сечі, які визначають ступінь гіпероксалурії.

Паралельно з вивченням метаболичного профілю сечі проведено дослідження ниркової екскреції мікроелементів у обстежених пацієнтів з ДМН. За отриманими даними зсуви мікроелементного складу сечі реєструвалися у хворих як з оксалатною, так і з уратною нефропатією. Співвідношення концентрації кальцію та магнію, які чинять антагоністичний вплив на літогенні процеси у сечі демонструвало вірогідність активного кристалоутворення. Рівень кальцію при ОДМН сягав $(3,42 \pm 0,32)$ ммоль/л, що достеменно ($p < 0,01$) перевищувало референтні показники, одночасно рівень магнію знижувався до $(0,89 \pm 0,20)$ ммоль/л, $p < 0,001$, а Ca/Mg коефіцієнт був підвищений у 4,1 рази. За даними кореляційного аналізу було встановлено прямий зв'язок на рівні $r = 0,58$ між показниками екскреції оксалатів та кальцію, та одночасно зворотній - між оксалурією і концентрацією магнію у сечі ($r = -0,43$).

Порушення АКУЗ сечі до оксалатів закономірно призводить до підвищеної агрегації кристалів. Дослідження процесів кристалізації за морфометричними параметрами постає можливим, якщо кристали мають правильну геометричну форму. Саме таким вимогам відповідають кристали оксалатів, геометрія яких найчастіше співпадає з формами октаедру (моногідрати) та додекаедру (дигідрати). За результатами морфометричного аналізу середня кількість кристалів моногідратів становила $(13,0 \pm 0,4)/\text{мм}^3$ ($V = (372,0 \pm 16,3)\text{нм}^3/\text{мм}^3$), дигідратів $(7,0 \pm 0,3)/\text{мм}^3$ ($V = (511,0 \pm 35,3)\text{нм}^3/\text{мм}^3$). Загальний кристалічний об'єм дорівнював $(883,0 \pm 46,5)\text{нм}^3/\text{мм}^3$.

Визначення морфометрії кристалів оксалату посередньо вказує на характер процесів ініціації кристалоутворення, а саме – для дигідратного оксалату кальцію ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) центром кристалізації слугує як колоїдна (органічна), так і сольова (неорганічна) матриця, у випадку дигідратного

оксалату кальцію ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) центрами кристалізації виступають органічні речовини у вигляді матричних накопичень. Розрахунок сумарного кристалічного об'єму дозволяє об'єктивізувати інформацію щодо активності процесів кристалізації у хворого у результаті того, що при однаковій кількості кристалів в одиниці біологічного матеріалу (сечі) рівень загального кристалічного об'єму відрізняється, сприяє оптимізації лікувальної та профілактичної тактики, проведенню моніторингу процесів кристалоутворення ($\text{Se}/63$; $\text{Sp}/75$; $\text{LR}^+ 2,5$; $\text{LR}^- 0,5$; $\text{PV}^+/83$; $\text{PV}^- /50$).

Незважаючи на те, що кристалурія у значній мірі є віддзеркаленням метаболічних процесів та часто передує клінічним проявам і біохімічним змінам при обмінних нефропатіях, її інформативність внаслідок непостійного персистуючого характеру не завжди висока. Відсутність кристалурії може спричиняти затримання своєчасної діагностики, особливо якщо йдеться про ранні клінічні фази дисметаболізму. У такому випадку перспективним вбачається аналіз біофізичних показників сечі.

Результати дослідження структурно-оптичних властивостей сечі за методом лазерної кореляційної спектроскопії вказували на наявність суттєвих відмінностей у співвідношенні субмолекулярних фракцій сечі у дітей з ДМН. За параметрами семіотичної класифікації ЛК-спектрів сечі встановлено багатокomпонентний симптомокомплекс, що характеризує функціонування анаболічних та катаболічних процесів та основних зсувів у біофізичній системі. Загальними характеристиками ЛКС сечі при ДМН є зниження рівня нормологічних спектрів. Гідролітичні процеси катаболізму переважають у дітей з ОДМН, а макромолекулярні анаболічні зсуви характеризують УДМН.

Зміни спектрів при оксалатній та уратній нефропатії вирізняються загальним зниженням вкладу нормологічних спектрів, наростанням макромолекулярних та змішаних гомеостатичних зсувів. Рівень інтоксикаційно-подібних зсувів - (76-220нм) зберігається при оксалатній нефропатії та знижується при уратній нефропатії. Крім того при оксалатній

нефропатії відбувається збільшення катаболічних спектрів, а при уратній - дистрофічно-подібних. Високим виявляється рівень спектрів (221-1500нм) алергічної спрямованості незалежно від типу нефропатії. Вклад надвисокомолекулярних спектрів (>1500нм), що відображує аутоімунopodobні зсуви, зберігається високим порівняно із контролем в обох групах, але має переважання при уратній нефропатії.

Отже ЛКС високочутливо реагує на гомеостатичні зсуви та відбиває складні багатокомпонентні патогенетичні механізми при нефропатіях у дітей. Це стало підґрунтям для визначення особливостей ЛК – спектрів сечі у різні фази дисметаболічного процесу від кристалурії до СКХ.

За отриманими результатами ЛК-спектри мають відповідні зміни залежно від фази дисметаболічних зсувів. Так, на початковому етапі за наявності кристалурії рівень нормологічних спектрів зменшується за рахунок гідролітичних та змішаних. Прогресування метаболічних порушень та розвиток дисметаболічної нефропатії супроводжується зменшенням нормологічних спектрів, з одночасним наростанням катаболічних зсувів, що пов'язано з екскрецією низькомолекулярних протеїнів та топічними процесами у ниркових структурах, які забезпечують різний ступінь гідролізу білкових компонентів. При ДМН характерним також є наростання питомої ваги макромолекулярних фракцій. При СКХ нормологічні спектри мінімальні за частотою, а перерозподіл спектральних характеристик відбувається за рахунок збільшення надвисокомолекулярних інгредієнтів (>1500 нм), що вочевидь пов'язано з полімеризацією уропротеїнів і мембрано-деструктивними процесами у нирках та сечовивідних шляхах, а також надходженням високомолекулярних тканинних компонентів до сечі. Діагностична значущість метода за операційними характеристиками ЛК-спектрів (Se/86; Sp/80; LR⁺ 4,36; LR⁻ 0,18; PV⁺/60; PV⁻/90), дозволяє застосовувати метод у програмах скринінгу при обмінних нефропатіях.

Отже застосування методу ЛКС дає можливість не лише визначати субфракційні параметри сечі, але й прогнозувати перебіг обмінних процесів, здійснювати моніторинг гомеостатичних зсувів та оцінювати ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Таким чином, перебіг обмінних нефропатій при загальнопатогенетичній формі ДМН характеризується комплексом метаболічних зрушень, як-от: мікроелементний дисбаланс, мембранодеструктивні процеси, порушення клітинної енергетики. Це важливо враховувати при проведенні поглибленої діагностики на стаціонарному етапі надання медичної допомоги.

Згідно з результатами власних досліджень, у 80 дітей з ДМН, що становить 26,6 % (95 % ДІ 21,5–31,7), у структурі коморбідних станів виявляється респіраторна патологія. Серед обстежених дітей з ОКК домінували респіраторні захворювання алергічного генезу. Необхідно відмітити, що до моменту маніфестації респіраторного алергозу у (57,1±13,2) % пацієнтів уже були діагностовані ознаки atopічної конституції та реєструвалася персистуюча кристалурія, тобто процеси становлення алергічних реакцій перебігали паралельно з ренальними метаболічними розладами.

Дослідження метаболічної функції легенів у дітей з ДМН, асоційованими з респіраторними алергозами, на підставі аналізу складу КВП демонструвало збільшення рівня екскреції з експіратом оксалату, який був підвищеним у 2,77 разу, а також інтенсифікацію мембранодеструктивних процесів. Коефіцієнт кореляції між концентрацією оксалату в експіраті та ступенем бронхообструкції становив $r = 0,65$ на рівні $p < 0,01$, а з концентрацією МДА — $r = 0,73$ на рівні $p < 0,001$.

Поряд із загальними метаболічними зрушеннями при ДМН, асоційованих з респіраторною патологією алергічного генезу, було задокументовано суттєві зміни з боку клітинно-енергетичних процесів, що відбивалися зниженням антиоксидантних процесів ($p < 0,05$), більш вираженим порушенням активності мітохондріальних ферментів за СДГ і

ЛДГ ($p < 0,05$) на фоні підвищення МЦК ($p < 0,01$). Це дало змогу виділити окрему патогенетичну модель ДМН і позначити її як біоенергетичну.

Захворювання травної системи у спектрі коморбідної патології діагностовано у 120 пацієнтів, що становило 42,0 % (95 % ДІ 33,6–50,4). У дітей з ОКК функціональні розлади біліарного тракту встановлено у $(36,6 \pm 4,4)$ % випадків, хронічний гастрит і гастродуоденіт — у $(12,5 \pm 3,0)$ %, синдром подразненого кишечника з переважанням запорів — у $(15,8 \pm 3,3)$ %. Звертала на себе увагу висока частота кишкових контамінаційних порушень: зниження титру лактобактерій ($< 10^7$) у $(51,6 \pm 4,5)$ %, біфідобактерій ($< 10^8$) — у $(44,1 \pm 4,5)$ % випадків, змінена загальна кількість кишкової палички — у $(24,2 \pm 3,9)$ %, надмірне зростання умовно-патогенної флори ($> 10^5$) — у $(15,8 \pm 3,3)$ % досліджень. Порушення біоценозу поєднувалися з інтестинальною деколонізацією оксалаттрансформуючої бактерії *Oxalobacter formigenes*, яка використовує оксалати як постачальники енергії за рахунок специфічних ензимів (*Oxalyl-CoA decarboxylase* і *formyl-CoA transferase*). Кореляційний аналіз свідчив про наявність сильного зворотного зв'язку, який демонструє підвищення рівня оксалурії ($r = -0,74$; $p < 0,01$) і кристалурії ($r = -0,48$; $p < 0,01$) за відсутності ОхF.

Особливості порушення кишкового мікробіоценозу, виявлені у пацієнтів з ДМН, асоційованими з патологією травної системи, дозволили відокремити мікроекологічну патогенетичну модель обмінної нефропатії.

Синтропна патологія сечової системи, встановлена у 100 пацієнтів (33,3 %; 95 % ДІ 27,9–38,7), у переважній кількості випадків була представлена супутніми мікробно-запальними процесами. Слід зазначити, що присутність сечової інфекції може бути як чинником кристалоутворення (уреазна активність деяких мікроорганізмів сприяє підвищенню рН сечі, що призводить до зниження розчинності та випадання кристалів солей), так і його наслідком. Незважаючи на складність взаємовпливу мікробного запалення та метаболічних зрушень, роль

уроінфекції в процесах кристало- та каменеутворення не викликає сумніву, зокрема, конкременти інфекційного генезу при нефролітіазі у дорослих становлять 15–25 % (І. С. Колпаков, 2006).

За даними проведеного дослідження, позитивні результати мікробіологічного аналізу сечі були отримані у 30 % (95 % ДІ 20,9–39,1) дітей з ОКК без ознак активного мікробно-запального процесу. Отже, відсутність клінічних ознак мікробного запалення на момент обстеження не унеможливорює персистенції мікроорганізмів, яка підтримує запальний процес, порушує уродинаміку, негативно впливає на транспорт літогенних речовин і активізує процеси кристалоутворення.

Враховуючи наявність мікробної контамінації сечі, ДМН, асоційовані з інфекцією сечової системи, також зараховували до мікроекологічної моделі обмінної нефропатії.

Аналіз уродинамічних процесів свідчив, що за відсутності клінічних ознак функціональних порушень у 25,0 % (95 % ДІ 20,0–30,0) обстежених дітей реєструються відхилення параметрів урофлоуметрії (у межах до 10 % від нормативних) у вигляді зниження показників Q-max — $(25,0 \pm 6,1)$ %, Q-mid — $(20,0 \pm 5,7)$ %, уповільнення TQ-max — $(16,0 \pm 5,2)$ %, підвищення RV — $(10,0 \pm 4,2)$ %. У 1/3 пацієнтів з кристалурією визначено характерний ступінчастий тип урофлоуметричної кривої. Встановлене порушення показників урофлоуметрії, яке відображує передумови прогресування літогенних процесів, дало змогу відокремити уродинамічну патогенетичну модель ДМН.

Отже, виявлені особливості патофізіологічних механізмів обмінних нефропатій і спряженість патогенетичних процесів з клінічними проявами дозволили виділити окремі клініко-патогенетичні форми ДМН:

I. Загальнопатогенетична — вирізняється переважанням мембрано-деструктивних процесів на фоні мікроелементних зрушень, спостерігається при ДМН і не пов'язана з коморбідними станами.

II. Біоенергетична — характеризується переважанням порушень

процесів клітинної енергетики та виявляється при ДМН, асоційованих з респіраторними алергозами (бронхіальна астма).

III. Мікроекологічна — характеризується переважанням порушень мікробіоценозу вивідних систем організму і трапляється при ДМН на фоні коморбідної патології травного тракту (порушення кишкового мікробіоценозу) та сечовивідної системи (мікробна контамінація сечі).

IV. Уродинамічна — характеризується переважанням розладів уродинаміки нижніх сечових шляхів у дітей з ДМН.

На підставі отриманих даних, враховуючи загальні патофізіологічні механізми та специфічні особливості виділених клініко-патогенетичних форм, проведено розробку диференційованих схем лікування із застосуванням заходів неспецифічної та специфічної корекції.

Характер заходів неспецифічної корекції базувався на традиційних загальних рекомендаціях при ДМН та доповнювався впливом на виявлені у ході проведеного факторного аналізу чинники розвитку та прогресування обмінних порушень, що підлягають модифікуванню.

Специфічна медикаментозна корекція передбачала диференційоване призначення патогенетично-спрямованих лікувальних комплексів(ЛК).

- ЛК1(базисний) призначався пацієнтам, які мали загальні для ДМН порушення у вигляді елементних зсувів та дисбалансу у системі ПОЛ/АОЗ. Провідний напрямок – антиоксидантний ефект. Медикаментозна група – комплексні препарати з включенням магнію. Ефективність застосування ЛК1: RR-0,43; RRR-0,56; NNT-2,7

- ЛК2 призначався пацієнтам з ДМН, які мали ознаки клітинного енергодефіциту. Провідний напрямок – енерготропна терапія. Медикаментозна група – препарати L-карнітину, що поліпшують метаболізм та енергозабезпечення тканин. Ефективність застосування ЛК2: RR-0,42; RRR-0,57; NNT-3,0

- ЛК3 та ЛК4 призначали пацієнтам з ДМН, які мали мікроекологічні

порушення. Провідний напрямок ЛК3 – відновлення біоценозу кишечника, медикаментозна група – препарати пре- та пробіотичної дії. Ефективність застосування ЛК3: RR-0,17; RRR-0,81; NNT-2,0

- Провідний напрямок ЛК4 – санація сечі. Медикаментозна група – антимікробні препарати нітрофуранового ряду. Ефективність застосування ЛК4: RR-0,50; RRR-0,49; NNT-4

- ЛК5 призначався пацієнтам з виявленими уродинамічними розладами. Провідний напрямок – немедикаментозна нейро-рефлекторна корекція уродинамічних порушень. Ефективність застосування ЛК5: RR-0,40; RRR-0,60; NNT-2

Отримані результати дозволили розширити концепцію дисметаболічного маршу та сформулювати наступні положення:

– різні форми обмінних порушень при нефропатіях (кристалурія, дисметаболічна нефропатія, сечокам'яна хвороба) є послідовними фазами єдиного патологічного процесу;

– головне завдання концепції – рання діагностика дебюту метаболічних порушень, формування груп ризику, визначення прогнозу та проведення системного обстеження з урахуванням коморбідних станів;

– у рамках концепції «дисметаболічного маршу» пропонується дотримання принципів інтеграції, послідовності та систематичності задля оптимізації лікувально-профілактичної тактики та моніторингу її ефективності.

Базуючись на принципах концепції та враховуючи дані комплексного динамічного спостереження, було розроблено програму, яка включає алгоритм діагностики та лікувально-профілактичних заходів на амбулаторно-поліклінічному і стаціонарному етапах.

Оцінку ефективності програмного ведення пацієнтів проводили на підставі лонгітудінального спостереження за 70 пацієнтами. У якості порівняння паралельно обстежували хворих (30 дітей), які отримали традиційну терапію. Критеріями ефективності на віддаленому етапі було

обрано параметри неінвазивних методів: УЗД сечовивідної системи (1 раз на 3 місяці) та загального і спектрометричного аналізів сечі (1 раз на міс) (рис. 9.1). Отримана позитивна динаміка за віддаленими результатами упродовж 1 року спостереження демонструвала ефективність запропонованої програми за показниками клінічної епідеміології ($RR=0,46$, $RRR=0,53$, $NNT=3,1$, $PF=0,53\%$).

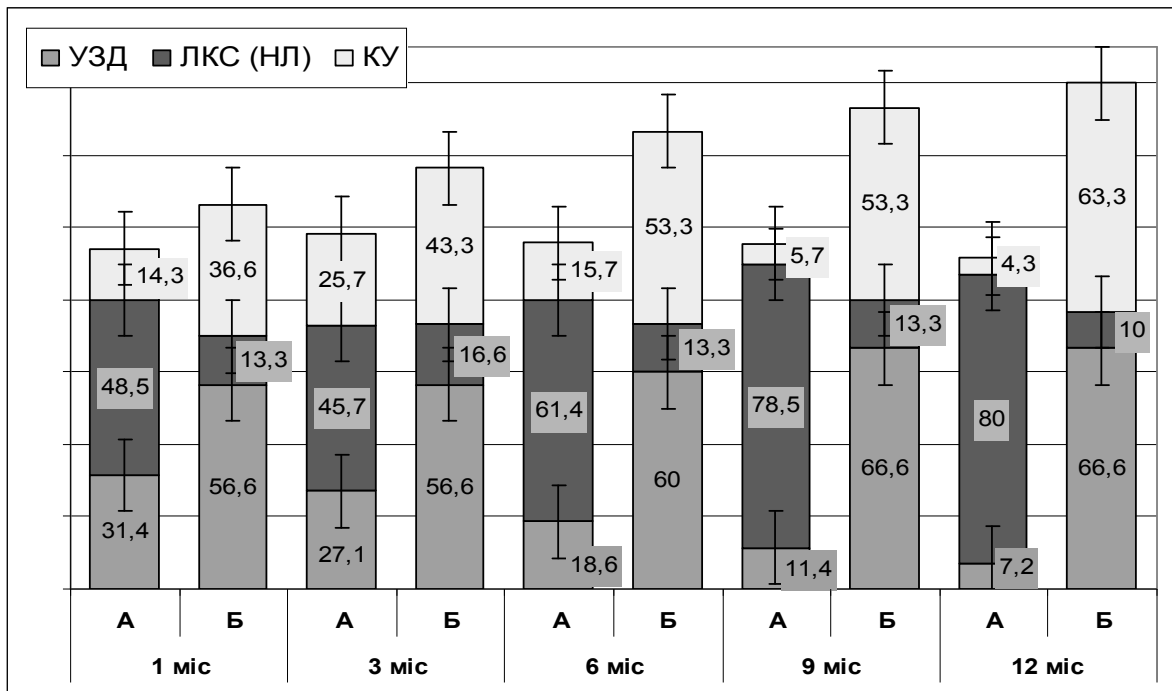


Рис.9.1. Інтегральна оцінка динаміки клініко-метаболических показників у процесі спостереження у пацієнтів основної групи (А) і групи порівняння (Б).

Катамнестичне спостереження глибиною до 3 років демонструвало збереження на достатньому цільовому рівні гомеостатичних показників у пацієнтів основної групи. Виходів у сечокам'яну хворобу не задокументовано. У групі порівняння позитивна динаміка була менш виразною, поглиблення метаболических розладів зумовило активацію процесів кристалізації, що спричинило укрупнення мікролітів за даними УЗД у $43,3\pm 9,0\%$ пацієнтів. Прогресування дисметаболического маршу призвело до розвитку сечокам'яної хвороби у 2 дітей ($6,6\pm 4,5\%$) групи порівняння. Таким чином, віддалені результати проведених досліджень підтверджують ефективність запропонованої програми ведення пацієнтів з дисметаболическими нефропатіями.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове наукове вирішення актуальної проблеми сучасної педіатрії з оптимізації якості діагностики, лікування та профілактики при дисметаболических нефропатіях у дітей шляхом створення патогенетично-обґрунтованої програми інтегрованого ведення хворих з урахуванням фаз розвитку обмінних порушень, особливостей метаболічних, мікроекологічних та уродинамічних процесів.

1. Встановлено, що у спектрі дисметаболических нефропатій і кристалурій у дітей провідне місце посідають форми, обумовлені порушенням обміну щавлевої кислоти – 71,7% (95% ДІ 64,9-78,5). Виділено найвагоміші предиктори ризику розвитку ДМН: обтяжена спадковість по обмінним захворюванням (ФН ІІ 0,67) та захворюванням сечової системи (ФН ІІ 0,63), порушення кишкового біоценозу (ФН ІІІ 0,77), супутня алергопатологія (ФН ІІІ 0,67), нейрогенні розлади сечовипускання (ФН І 0,69), ознаки НДСТ (ФН ІІ 0,77), недотримання адекватного (за кількістю та якістю) питного режиму (ФН І 0,64), порушення фільтраційних процесів за швидкістю клубочкової фільтрації (ФН І 0,50), які дозволяють на амбулаторному етапі виділити групу ризику.

2. Визначено особливості інтегральних показників гомеостазу при дисметаболических нефропатіях у різні фази обмінних порушень: по мірі прогресування метаболічних розладів поглиблюються зсуви у бік макромолекулярних спектрів із збільшенням гідродинамічного розміру біокомпонентів до 1500нм. Визначено кореляційні зв'язки параметрів ЛКС з показниками метаболічного профілю сечі: антикристалутворюючою здатністю ($r=0,77$), процесами пероксидації ($r=0,70$), рівнем кальцифілаксії ($r=0,40$). Діагностична значущість спектральних параметрів ЛКС за оперативними характеристиками ($Se = 86\%$, $Sp = 80\%$) дозволяє

використовувати метод для діагностики та моніторингу перебігу дисметаболического маршу.

3. Доведено діагностичну значущість при оксалатно-кальцієвій кристалурії методу кристаломорфометрії, який за морфологією кристалів оксалатів дозволяє визначитися з характером ініціалізації літогенезу. Встановлено, що співвідношення кристалів моногідрату та дігідрату оксалату сечі становить 1 : 1,8, а загальний кристалічний об'єм сягає $883,0 \pm 46,5 \text{ нм}^3/\text{мм}^3$. Визначено кореляції морфометричних параметрів із клінічними ознаками (дизурічний синдром, $r=0,46$) та показниками сечового синдрому (гематурія, $r=0,66$). Метод кристаломорфометрії надає можливості поряд із реєстрацією кількості кристалів в одиниці біоматеріалу визначати їх сумарний об'єм, що робить його інформативним для оцінки ефективності проведеної терапії ($Se = 60\%$, $Sp = 78\%$).

4. Встановлено, що в генезі дисметаболических нефропатій та кристалурій мають місце загально-патогенетичні зміни у вигляді мембрано-деструктивних процесів (активація системи пероксидації ліпідів (ДК – у 2,5 рази, МДА – у 3,8 рази) та пригніченням у 1,7 рази рівня антиоксидантного захисту за активністю каталази, $p < 0,001$), а також мікроелементних зрушень за метаболізмом магнію -зниження його сироваткової концентрації ($0,79 \pm 0,05 \text{ ммоль/л}$) і ниркової екскреції ($0,89 \pm 0,20 \text{ ммоль/л}$), $p < 0,001$), що обґрунтовує необхідність призначення мікроелементної корекції препаратами магнію.

5. Показано, що дисметаболическі нефропатії у дітей у більшості випадків - 62,9% (95% ДІ 55,5-70,0%) - характеризуються порушеннями клітинного енергообміну (зростання коефіцієнту енергетичного дефіциту – $p < 0,05$, дисбаланс цитохімічної активності ферментів СДГ, ЛДГ, ГФДГ – $p < 0,05$, та підвищення у 3,6 разів мітохондріального цитохімічного коефіцієнту – $p < 0,001$). Встановлено асоціацію виявлених змін з особливостями

коморбідного стану, а саме респіраторною патологією ($\chi^2=10,35$, $p<0,0013$), у разі її алергічного генезу у 45,0% (95% ДІ 33,9-56,1) дітей спостерігається порушення метаболічної функції легень у вигляді підвищеного виведення оксалатів з експіратом. Виявлені біоенергетичні порушення визначають доцільність призначення препаратів енерготропної дії.

6. Визначено, що при дисметаболических нефропатіях мають місце мікроекологічні порушення, асоційовані з коморбідними станами: із боку сечової системи – інтермітуюча асимптомна бактеріурія із переважанням флори сімейства *Enterobacter* у титрі $<10^3$ КУО/мл ($\chi^2=13,84$, $p<0,0002$), та кишкового тракту – відсутність інтестинальної оксалат-трансформуючої бактерії *Oxalobacter formigenes* на тлі зниження рівнів *Lactobacillus* та *Bifidobacillus* у 73,3% (95% ДІ 65,3-81,1) дітей ($\chi^2=17,20$, $p<0,0001$). Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між ідентифікацією *Oxalobacter formigenes* із рівнем добової ниркової екскреції оксалатів ($r=-0,75$). Зазначені порушення обумовлюють необхідність спрямованої корекції з урахуванням топіки контамінаційних порушень.

7. Встановлено, що у 25,0 % дітей з ДМН (95% ДІ 20,0-30,0) реєструються уродинамічні розлади у вигляді зниження (у межах до 10%) максимальної (у $25,0\pm 2,5\%$) та середньої (у $20,0\pm 5,7\%$) швидкості сечовипускання, збільшення об'єму залишкової сечі (у $10,0\pm 4,2\%$). Показано кореляційний зв'язок параметрів урофлоуметрії із ступенем кристалурії на рівні $r=0,57$. Для корекції уродинамічних розладів обґрунтовано доцільність призначення динамічної електро-нейростимуляції.

8. Доведено ефективність включення у традиційні лікувальні комплекси при ДМН у дітей диференційованої корекції відповідно до виділених клініко-патогенетичних форм: при загально-патогенетичній - включення препаратів магнію (терапевтична ефективність застосування: RR-0,43; RRR-0,56; NNT-2,7), при біоенергетичній - препаратів магнію та карнітину (RR-0,42; RRR-0,57; NNT-3,0), при мікроекологічній формі, асоційованій з

порушеннями кишкового біоценозу, - препаратів магнію, пробіотиків та пребіотиків (RR-0,17; RRR-0,81; NNT-2,0), при мікроекологічній формі, асоційованій з мікробною контамінацією сечі, - препаратів магнію та уросептику (RR-0,50; RRR-0,49; NNT-4), при уродинамічній - препаратів магнію та динамічної електронейростимуляції (RR-0,40; RRR-0,60; NNT-2).

9. Розроблено програму інтегрованого етапного ведення хворих, яка включає алгоритм ранньої діагностики, прогнозування перебігу, динамічний моніторинг метаболічних процесів за даними лазерної кореляційної спектроскопії, кристаломорфометрії, ультразвукового дослідження нирок та диференційоване застосування запропонованих лікувальних комплексів. Показано терапевтичну та профілактичну ефективність програми для запобігання подальшого розвитку дисметаболічного маршу за результатами віддалених спостережень (RR=0,46, RRR=0,53, NNT=3,1, PF=0,53%)

Таким чином, у роботі науково обґрунтовано систему інтегрованого ведення пацієнтів з дисметаболічними нефропатіями на підставі ранньої діагностики, моделювання прогнозу перебігу обмінних порушень та диференційованого застосування заходів патогенетично-спрямованої корекції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації системи спостереження та моніторингу перебігу обмінних нефропатій рекомендується поетапна програма ведення пацієнтів.

Амбулаторно-поліклінічний етап (1-й рівень):

— первинний скринінг для виявлення факторів ризику ДМН на підставі запропонованої анкети та Інформаційного листа МОЗ України № 201 «Спосіб прогнозування диференційованого ризику розвитку нефропатій дисметаболічного та мікробно-запального генезу у дітей»;

— вторинний скринінг обстеження дітей групи ризику (психофізичний розвиток, стигми дизембріогенезу), показники аналізу сечі (загального та ЛК-спектроскопії).

Стаціонарний етап (2–3-й рівень):

— комплексне нефрологічне обстеження хворих і дітей групи ризику для уточнення фази дисметаболічного маршу й оцінки функціонального стану нирок за алгоритмом запропонованих методичних рекомендацій;

— розробка лікувально-профілактичних схем з урахуванням клініко-патогенетичного варіанта перебігу ДМН.

2. З урахуванням виявлених змін на різних етапах обстеження, особливостей етіопатогенезу дисметаболічних нефропатій пропонується схема, яка включає методи первинної та вторинної профілактики і складається із заходів неспецифічного та специфічного характеру:

— заходи неспецифічної спрямованості передбачають корекцію та дотримання здорового способу життя, контроль за станом уродинаміки, профілактику мікробно-запальних процесів;

— заходи специфічної спрямованості: дієтотерапія (обмеження відповідних літогенних продуктів залежно від типу обмінних порушень), медикаментозна корекція метаболічних зрушень з урахуванням виділених клініко-патогенетичних форм дисметаболічної нефропатії.

3. Протягом усієї програми ведення дітей здійснюється освітня робота (індивідуальні та групові консультації) з інформування сім'ї щодо принципів моніторингу, терапії, профілактики при обмінних нефропатіях.

4. Алгоритми ведення дітей з дисметаболічними нефропатіями викладено у методичних рекомендаціях МОЗ України: «Мікроекологічні порушення та їх корекція при оксалатно-кальцієвій кристалурії у дітей» (2012), «Використання динамічної електронейростимуляції в педіатричній практиці» (2012).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аббакумова Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Л. Н. Аббакумова – СПб. : СПбГПМА, 2006. – 36 с.
2. Аверченко М. В. Клинико-гемодинамическая характеристика заболеваний почек у детей : автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / М. В. Аверченко. – Екатеринбург, 2006. – 26 с.
3. Акарачкова Е. С. Дефицит магния : клиника, диагностика, терапия / Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2007. – № 20. – С. 25–30.
4. Акарачкова Е. С. Оценка эффективности применения Магне В6 у пациентов с клиническими проявлениями стресса / Е. С. Акарачкова // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 2–3. – С. 1–4.
5. Аксенова М. Е. Тяжелые металлы : механизмы нефротоксичности [Электронный ресурс] / М. Е. Аксенова // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – Режим доступа к журн.: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=4844>.
6. Актуальные проблемы современной педиатрии (Лекции для врачей) / Под ред. А. Д. Царегородцева, В. С. Сухорукова, Ю. С. Смолкина. – М. : 2002. – 120 с.
7. Алгоритм диагностики камней почек / Л. Ф. Капсаргина, Ф. П. Капсаргин, В. М. Трояков А. А. Дорофейчик [и др.] // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 34–35.
8. Альтернативы дисфункции митохондрий в патогенезе нефропатий / А. И. Клембовский, В. В. Невосгруева, М. С. Игнагова // 2 съезд педиатров–нефрологов России. – М., 2000. – С. 157.
9. Аль-Шухри С. Х. Наш опыт в лечении камней мочеточника при помощи дистанционной ударно–волновой литотрипсии / С. Х. Аль–Шухри, В. Г. Иванов–Тюрин // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 59–62.

10. Аляев, Ю. Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю. Г. Аляев, В. И. Руденко, Е. В. Философова // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 8. – С. 534–540.
11. Аляева Ю. Г. Расстройства мочеиспускания / Ю. Г. Аляева, В. А. Григорян, З. К. Гаджиева. – М. : Литература, 2006. – 208 с.
12. Андреева Д. М. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с патологией органов мочевой системы / Д. М. Андреева // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 54, № 14. – С. 60–63.
13. Ахмина Н. И. Патогенетические звенья гестозов и их влияние на формирование плода / Н. И. Ахмина // Мать и Дитя : VI Российский форум : материалы. – М., 2004. – С. 19–20.
14. Бажора Ю. И. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одеса : Друк, 2002. – 400 с.
15. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 29–34.
16. Балкаров И. М. Распознавание уратного тубулоинтерстициального нефрита с использованием диагностической анкеты / И. М. Балкаров // Терапевтический архив. – 2000. – № 1. – С. 47–51.
17. Басаргина Е. Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Е. Н. Басаргина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 129–133.
18. Батько А. Б. Динамика селективной энзимурии при экспериментальном нефролитиазе: патогенетическое обоснование применения антагонистов кальция / А. Б. Батько // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 226–228.
19. Бельмер С. В. Микроэлементы, пробиотики, кишечная микрофлора, иммунитет / С. В. Бельмер // Педиатрия. – Т. 87, № 3. – С. 92–94.

20. Бельська О. А. Особливості діагностики і лікування гломерулонефриту у дітей з оксалатно-кальцієвою гіпероксалуриєю : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / О. А. Бельська. – Харків, 2003. – 16 с.
21. Біостатистика / За заг. ред. В. Ф. Москаленка. – К. : Книга плюс, 2009. – 184 с.
22. Благоприятное воздействие антиоксидантной терапии на структурную перестройку почки в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза / Н. В. Мотина, В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев [и др.] // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 57–61.
23. Бороздун С. В. Клинико-метаболические особенности кристаллурии у детей с факторами риска развития сердечно–сосудистой патологии : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / С. В. Бороздун. – Красноярск, 2007. – 20 с.
24. Бурчинский С. Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции [Электронный ресурс] / С. Г. Бурчинский // Здоровье Украины. – 2004. – № 103. – Режим доступа к журн. : <http://health-ua.com/articles/983.html>.
25. Вербицкий В. И. Особенности течения, клиники и диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста / В. И. Вербицкий, О. Л. Чугунова, В. А. Таболин // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 1, № 2. – С. 230–233.
26. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии / А. Н. Бритов, Н. А. Елисеева, А. Д. Деев, И. М. Балкаров // Терапевтический. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 41–45.
27. Влияние гипохлорита натрия на динамику восстановления структурных элементов и функциональных способностей почек в постишемическом периоде [Электронный ресурс] / А. П. Данилков, В. И. Кирпатовский, Ю. В. Кудрявцев [и др.] // Вестник реабилитации органов и тканей. – 2004. – № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.journal6.narod.ru/Text/Kir-3Rus.htm>.

28. Влияние фитокомплексов клеточной культуры марены сердцелистной на развитие экспериментального нефролитиаза у крыс / О. В. Азарова, В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев [и др.] // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 81–85.
29. Возможности лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности методом внутриволостного лекарственного электрофореза / В. В. Протошак, А. Ю. Шестаев, К. Х. Чибиров [и др.] // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.-практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 206–207.
30. Волгина Г. В. Роль кальция в профилактике нефролитиаза / Г. В. Волгина // Фарматека. – 2006. – № 20. – С. 49–53.
31. Волосовец А.П. Пробиотики в современной педиатрии: перспективы клинического использования и оптимизация выбора / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов // Здоров'я України . – 2009. – № 1–2. – С. 41.
32. Ворохта Ю.М. Гігієнічна оцінка впливу мінерального складу питних вод на здоров'я населення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец 14.02.01 – “Гігієна” / Ю.М. Ворохта. – Київ, 2007. – 20с.
33. Вощула В. И. Мочекаменная болезнь : этиотропное и патогенетическое лечение и профилактика / В. И. Вощула // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 7(240). – С. 112–118.
34. Вторичная профилактика гломерулонефритов у детей с сопутствующими нарушениями оксалатного обмена / Е. В. Прохорова, Е. А. Бельская, И. М. Островский [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 201–203.
35. Вьюшкова Н. В. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние при пиелонефрите / Н. В. Вьюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6 (111). – С. 27–30.
36. Вязова А. В. Методические подходы к разработке медицинских технологий для больных хроническим бронхитом, сочетанным с

- нефропатиями / А. В. Вязова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003. – № 13. – С. 75–80.
37. Галюков И. А. Оценка состояния и коррекция биоэнергетической системы организма методом Фолля наиболее часто встречающихся проявлений нейроборрелиоза в восстановительном периоде заболевания / И. А. Галюков // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. – 2009. – № 4. – С. 300–307.
38. Гейльберг И. П. Современные подходы к диетическому и медикаментозному лечению мочекаменной болезни / И. П. Гейльберг // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3. – № 3. – С. 374–380.
39. Гишак Т. В. Обмін магнію у дітей та роль дефіциту магнію у клінічній практиці / Т. В. Гишак, Ю. В. Марушко // Современная педиатрия. – 2011. – № 5 (39). – С. 89–93.
40. Гіперурикемія: компонент метаболічного синдрому та незалежний патогенетичний чинник / Н. М. Гуріна, І. О. Мосендз, А. А. Шупрович, В. В. Корпачев // Семейна медицина. – 2005. – № 3. – С. 59–61.
41. Гіперурикемія: компонент метаболічного синдрому та незалежний патогенетичний чинник (частина II) / Н. М. Гуріна, І. О. Мосендз, А. А. Шупрович, В.В. Корпачев // Семейна медицина. – 2005. – № 4. – С. 74–78.
42. Горилловский Л. М. Малоинвазивные методы лечения в урологии [Электронный ресурс] / Л. М. Горилловский, М. Б. Зингеренко // Трудный пациент. – 2005. – № 10–11. – Режим доступа к журн. : http://www.trudnyipacient.ru/archive/n10n11-2005/n10n11-2005_57.html.
43. Горчакова Л. Н. Скрининг–обследование детского населения московской области / Л. Н. Горчакова // Альманах клинической медицины. – 2002. – № 5. – С. 163–169.
44. Дамулин И. В. Возможности применения идебенона в неврологической практике / И. В. Дамулин // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С.106–107.
45. Дасаева Л. А. Современные представления об этиологии и патогенезе формирования мочевых камней [Электронный ресурс] / Л. А. Дасаева, Е. М.

Шилов, С. Н. Шатохина // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 2. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=17395>.

46. Дзеранов Н. К. Лечение мочекаменной болезни : комплексная медицинская проблема [Электронный ресурс] / Н. К. Дзеранов, Д. А. Бешлиев // Лечащий врач. – 2002. – № 11. – Режим доступа к журн. : <http://www.lvrach.ru/2002/11/4529780/>.

47. Дзеранов Н. К. Лечение мочекаменной болезни : реалии сегодняшнего дня [Электронный ресурс] / Н. К. Дзеранов // Здоров'я України. – 2006. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://health-ua.com/articles/1235.html>.

48. Дзеранов Н. К. Современный подход к диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей [Электронный ресурс] / Н. К. Дзеранов // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – Режим доступа к журн. : <http://www.lvrach.ru/2006/10/4534549/>.

49. Дизметаболическая нефропатия : метод. рекомендации / сост. : Н. А. Никитина. – Одесса : «Олимпия», 1992. – 12 с.

50. Дизметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей / В. В. Длин, И. М. Османов, Э. А. Юрьева, П. В. Новиков. – М. : Оверлей, 2005. – 232 с.

51. Дисметаболическа нефропатія : сучасні погляди / О. О. Добрик, С. Л. Няньковський, М. О. Секунда, А. З. Новікевич // Современная педиатрия. – 2006. - № 2 (11). – С. 142–144.

52. Дисплазия соединительной ткани у детей с оксалатными нефропатиями / О. А. Игнатова, В. И. Макарова, Л. И. Меньшикова, Н. В. Тюкова // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 6. – С. 29–31.

53. Діагностика та лікування дизметаболических нефропатій у дітей : метод. рекомендації / уклад. : І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна, О. В. Лавренчук, Н. І. Желтовська. – К., 2008. – 21 с.

54. Длин В. В. Эффективность гинджалелинга для лечения дисметаболической нефропатии у детей / В. В. Длин, И. М. Османов //

Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2005. – Т. 2, № 4. – С. 53–56.

55. Дороднева Е. Ф. Метаболический синдром / Е. Ф. Дороднева, Т. А. Пугачева, И. В. Медведева // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 7–12.

56. Дудник В. М. Клініко-лабораторні особливості хронічного гломерулонефриту у дітей Подільського регіону / В. М. Дудник, Г. Ю. Звенігородська // Современная педиатрия. – 2011. – № 5 (39). – С. 192–194.

57. Евсеева Г. П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей : автореф. дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Г. П. Евсеева. – Хабаровск, 2009. – 38 с.

58. Евтушенко С. К. Метаболический (митохондриальный) инсульт у детей / С. К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 2 (18). – С. 10–15.

59. Ензимодіагностика дисфункції тубулярного епітелію нирок у дітей, хворих на пієлонефрит / Л. Я. Мигаль, І. В. Багдасарова, О. О. Дащенко [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1 (13). – С. 28–31.

60. Ензимурічні критерії оцінки ефективності лікування дітей, хворих на пієлонефрит / І. В. Багдасарова, Л. Я. Мигаль, О. О. Дащенко [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 29–32.

61. Ершова М. В. Применение идебенона для коррекции митохондриальной патологии при болезни Фридрейха / М. В. Ершова, С. Н. Иллариошкин // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 107–107.

62. Ершова С. А. Дисфункция митохондрий при нефропатиях у детей (Обзор литературы) [Электронный ресурс] / С. А. Ершова // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=9445>.

63. Журавлева Л. А. Эффективность липидной кинетической модели тестирования биоантиоксидантов / Л. А. Журавлева, В. Н. Ушкалова // Вестник Тюменского государственного университета. – 2011. – № 5. – С. 108–118.
64. Журкина О. В. Лактатдегидрогеназа крови и мочи при доброкачественных и злокачественных новообразованиях почки / О. В. Журкина // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1 (25). – С. 103–105.
65. Залеский М. Г. Динамика показателей диагностикума «ЛИТОС–системы» у больных с мочекаменной болезнью на фоне приема муколитиков и санаторно–курортного лечения / М. Г. Залеский, И. В. Мещеряков, Л. И. Захарова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 10. – С. 70.
66. Залеский М. Г. Роль мучина в формировании уровня литогенности мочи / М. Г. Залеский, В. Л. Эммануэль // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 10. – С. 70–71.
67. Залеский М. Г. Физико-химическая интерпретация результатов исследования литогенной мочи с помощью диагностикума «ЛИТОС–система» / М. Г. Залеский, В. Л. Эммануэль // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 19–23.
68. Запалення нирок і сечовидільних шляхів у дітей : патогенез, діагностика, лікування / Д. А. Сеймівський, В. Ф. Петербургський, О. А. Каліщук // Современная педиатрия. – 2009. – № 2 (24). – С. 164–167.
69. Застосування Канефрону Н у хворих з подагричною нефропатією на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок / В. М. Лісовий, Н. М. Андоньєва, О. А. Гуц [та ін.] // Здоров'я України. – 2007. – № 17. – С. 1–2.
70. Захарова И. Н. Возможности применения препаратов карнитина в педиатрической практике // И. Н. Захарова, Т. М. Творогова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 4. – С. 88–93.

71. Зоркий Н. С. Уролитиаз у детей [Электронный ресурс] / Н. С. Зоркий, А. И. Акопян // Доктор.ру. – 2005. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://medafarm.ru/php/content.php?id=8377>.
72. Зоркин С. Н. Множественные обструкции мочевых путей у детей / Под ред. С. Н. Зоркина. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 144 с.
73. Иванников А. И. Оценка неспецифической цитотоксичности мочи в гигиеническом мониторинге состояния здоровья детского населения г. Воронежа / А. И. Иванников // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2 (49). – С. 283–284.
74. Иванов В. В. Фитотерапия при остром пиелонефрите / В. В. Иванов, В. Е. Хитрихеев // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 68–71.
75. Игнатова М. С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М. С. Игнатова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86б № 6. – С. 6–13.
76. Игнатова М. С. Клинико–генетические аспекты диагностики нефропатий у детей [Электронный ресурс] / М. С. Игнатова, О. В. Шатохина // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=9745>.
77. Изучение клинического случая Тяжёлая гипонатриемия с высоким содержанием натрия в моче и осмолярностью / Йуст ван дер Хук, Евонт Дж. Хум, Гийс М.Т. Де Йонг [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 89–93.
78. Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий / С. Н. Иллариошкин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007. – № 3. – С. 23–27.
79. Иллариошкин С. Н. Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции / С. Н. Иллариошкин // Consilium Medicum. – 2007. – № 9 (8). – С. 107–108.

80. Имакбердиев А. У. Уникальная генетическая система митохондрий / А. У. Имакбердиев // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 32–36.
81. Иванов Д. Д. Вибрані питання дитячої нефрології / Д. Д. Иванов – К. : «Ходак», 2003. – 140 с.
82. К вопросу лечения мочекаменной болезни у беременных / Р. С. Тиллабоев, У. М. Рустамов, Ж. И. Абдуллажанов, А. Р. Юлдашев // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 117.
83. Кабак Ю. А. Взаємозв'язок антиоксидантного статусу зі станом метаболізму щавлевої кислоти у хворих на рецидивний уролітіаз / Ю. А. Кабак // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 4 (120). – С. 89–93.
84. Казанцева Л. З. Клинические проявления, диагностика и возможности лечения важнейших генетически детерминированных заболеваний, связанных с патологией обмена органических кислот у детей [Электронный ресурс] / Л. З. Казанцева, Е. А. Николаева // Лечащий врач. – 1999. – № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.lvrach.ru/1999/01/4527355/>.
85. Казимирко В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека [Электронный ресурс] / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев // Здоровья України. – 2004. – № 98. – Режим доступа к журн. : <http://health-ua.com/articles/773.html>.
86. Каладзе Н. Н., Титова Е. В. Состояние гормональной регуляции фосфорно–кальциевого обмена у детей с хроническим пиелонефритом // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 5, № 8. – С. 14–17.
87. Калдыбекова А. А. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в нефрологической практике / А. А. Калдыбекова // Уральский медицинский журнал. – 2006. – № 8. – С. 5–8.
88. Калдыбекова А. А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф.

дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А. А. Калдыбекова. – Екатеринбург, 2008. – 24 с.

89. Карпухин И. В. Санаторно–курортное лечение больных мочекаменной болезнью и мочекаменными диатезами / И. В. Карпухин, А. А. Ли // Вопросы курортологии. – 2001. – № 2. – С. 49–53.

90. Каюков И. Г. Современные методы функциональной диагностики заболеваний почек : диагностика нарушений водно–солевого гомеостаза / И. Г. Каюков, А. М. Есаян // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 87–100.

91. Кириллов В.И. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей/ В.И. Кириллов, Н.А. Богданова //Росс.вестник перинат и педиатрии.–2007.–Т.52, №4.– С.42–49.

92. Кіцула Л. М. Гігієнічна та токсикологічна оцінка харчування дошкільного віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.02.01 «Гігієна» / Л. М. Кіцула. – Львів, 2002. – 20 с.

93. Клембовский А. И. Митохондриальная дисфункция при нефропатиях у детей [Электронный ресурс] / А. И. Клембовский // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=7089>.

94. Клинико–генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1–го типа / С. В. Папиж, Л. С. Приходина, Е. Ю. Захарова, М. Nagel // Клинические наблюдения. – 2011. – № 4. – С. 63–69.

95. Клиническая картина гиперактивного мочевого пузыря у детей. Эффективность лечения минирином / Е. Л. Вишневский, А. П. Панин, Р. О. Игнатъев, Н. Б. Гусева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 3. – С. 83–88.

96. Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани у детей с пиелонефритом / А. И. Сафина, С. В. Мальцев, Н. Р. Захарова, П. Н. Шараев // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 1. – С. 44–47.

97. Клінічна ефективність енерготропної терапії у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О. В. Тяжка, Н. І.

- Горобець, Т. В. Починок [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4 (31). – С. 52–55.
98. Ключников С. О. Обоснование применения L–карнитина и коэнзима Q10 у подростков / С. О. Ключников, Д. А. Ильяшенко, М. С. Ключников // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. С. 102–104.
99. Ключников С. О. Эффективность Карнитона и Кудесана у подростков. Клинико–функциональное и психологическое исследование / С. О. Ключников, Д. А. Ильяшенко, М. С. Ключников // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 23–26.
100. Коваль Е. А. Нарушение пуринового обмена при сахарном диабете второго типа [Электронный ресурс] / Е. А. Коваль, О. Г. Николаев, Н. И. Солодина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2004. – № 151. – Режим доступа к журн. : <http://ns.vsmc.ac.ru/publ/vest/015/Site/index.htm>.
101. Колпаков И. С. Мочекаменная болезнь / И. С. Колпаков. – М. : Издательский центр «Академия», 2006. – 224 с.
102. Колпаков И. С. Мочекаменная болезнь взгляд уролога поликлиники / И. С. Колпаков // Амбулаторная хирургия. – 2006. – № 4. – С. 25–30.
103. Комарова О. В. Цитохимический анализ лимфоцитов периферической крови у детей с хроническим гломерулонефритом в условиях различных схем кортикостероидной терапии [Электронный ресурс] / О. В. Комарова, Т. В. Сергеева, В. М. Шищенко // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1, № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=3214>.
104. Кондрашова М. Н. Оригинальный цито–био–химический метод выявления индивидуальных различий физиологического состояния организма по комплексной характеристике (Паттерну) активности сукцинатдегидрогеназы / М. Н. Кондрашова, Н. В. Хундерякова, М. В. Захарченко // [www. Medline.ru](http://www.Medline.ru). – 2010. – Т. 10. – С. 27–43.

105. Конюшевская А. А. Течение острого гломерулонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани / А. А. Конюшевская // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 59–63.
106. Копелевич В. М. Витаминоподобные соединения L–карнитин и ацетил–L–карнитин : от биохимических исследований к медицинскому применению / В. М. Копелевич // Український біохімічний журнал. – 2005. – Т. 77, № 4. – 30–50.
107. Копелевич В. М. Витаминоподобные соединения L–карнитин и ацетил–L–карнитин : от биохимических исследований к медицинскому применению - методические рекомендации / В. М. Копелевич. – Москва, 2011. – 40 с.
108. Коровина Н. А. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 86–90.
109. Корпачев В. В. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата [Электронный ресурс] / В. В. Корпачев, Н. М. Гурина // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 2 (8). – Режим доступа к журн. : <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-1825/article-1844/>.
110. Костев Ф. І. Патогенетичне обґрунтування застосування антиоксидантного препарату α -токоферолу ацетату у комплексній профілактиці рецидивного уролітіазу / Ф. І. Костев, Ю. А. Кабак. – Інтегративна Антропологія. – 2010. – № 1 (15). – С. 65–70.
111. Красюк І. В. Клінічна оцінка та корекція змін концентрації мікроелементів у крові хворих на хронічний гломерулонефрит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.37 «Нефрологія» / І. В. Красюк. – Київ, 2008. – 16 с.
112. Кривоустов С. П. О роли магния и витамина В₆. Профилактика и лечение их дефицита у детей [Электронный ресурс] / С. П. Кривоустов // Здоровье ребенка. – 2008. – № 2 (11). – Режим доступа к журн. : <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-5026/article-5073/print.html>.

113. Криушкина Д. С. Влияние антропогенных факторов (тяжелых металлов) на здоровье детей с патологией почек / Д. С. Криушкина // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2 (49). – С.290–291.
114. Кузнецова Е. Г. Показатели макро– и микроэлементного состояния у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Е. Г. Кузнецова. – Иваново, 2007. – 20 с.
115. Кушниренко С. В. Возможности энзимотерапии при дисметаболических нефропатиях у детей / С. В.Кушниренко // Современная педиатрия. – 2010. – № 2 (30). – С. 185–187.
116. Лазарева В. Н. Возможности рутинных методов обследования в диагностике причин бессимптомной гематурии у детей / В. Н. Лазарева // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2 (49). – С. 293.
117. Ларина Т. А. Распространенность гиперкальциурии по результатам скринингового обследования детей региона с высокой частотой мочекаменной болезни / Т. А. Ларина, Т. А. Кузнецова, А. Н. Цыгин // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 41–43.
118. Леонтьева И. В. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L–карнитина для терапевтической коррекции [Электронный ресурс] / И. В. Леонтьева, В. С. Сухоруков // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 2. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/a030712.htm>.
119. Лечение дисметаболических нефропатий : информ. лист / Российская медицинская академия последипломного образования. – М., 2007. – 4 л. – для педиатров и нефрологов.
120. Лисовая Н. А. Лабораторные подходы к выявлению мочекаменной болезни. Доклиническая диагностика у детей [Электронный ресурс] / Н. А. Лисовая // Terra medica. – 2006. – № 1 (9). – Режим доступа к журн. : http://www.terramedica.spb.ru/ld1_2006/lisovaja.htm.

121. Лисовая Н. А. Новый подход к лабораторной диагностике нарушений гомеостаза : диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии [Электронный ресурс] / Н. А. Лисовая // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=7659>.
122. Логинов А. Г. Состояние энергетического метаболизма лимфоцитов регионарного лимфатического узла при имплантации никелида титана / А. Г. Логинов // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 2 (116). – С. 139–142.
123. Лукьянова Л. Д. Фармакология митохондриальных дисфункций / Л. Д. Лукьянова // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 102–103.
124. Лучанинова В. Н. Факторы риска, ранние клинические и лабораторные признаки дизметаболических нефропатий у детей [Электронный ресурс] / В. Н. Лучанинова, О. В. Семешина // Практика педиатра. – 2007. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/j0107057.htm>.
125. Лындин А. А. Активность митохондриальных ферментов у детей первого года жизни с почечной патологией / А. А. Лындин // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2 (49). – С. 305–306.
126. Магниева тайны библиотеки Кохрана : современный взгляд на проблему [Электронный ресурс] / О. А. Громова, Е. Ю. Лисицына, И. Ю. Торшин, О. Н. Грачева // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2011. – № 5. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/a1501117.htm>.
127. Маковецкая Г. А. Функциональный портрет почки при тубуло–интерстициальных поражениях у детей // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 55–62.
128. Малкоч А. В. Дисметаболические нефропатии у детей / А. В. Малкоч, В. А. Гаврилова // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 32–36.
129. Малкоч А. В. Мочекаменная болезнь у детей / А. В. Малкоч, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 10–15.

130. Малкоч А. В. Пребиотики и их роль в формировании кишечной микрофлоры / А. В. Малкоч, С. В. Бельмер // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 111–115.
131. Мамбетова А. М. Диспластические синдромы у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы / А. М. Мамбетова, Р. А. Жетишев, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 46–51.
132. Мартынова С. Н. Модель экодетерминированной нефропатии / С. Н. Мартынова, Е. Э. Перский // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – 2010. – Т. 11, № 905. – С. 20–26.
133. Махачев Б. М. Значение ферментурии для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии у детей / Б. М. Махачев, А. А. Корсунский, Г. А. Гаджимирзаев // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 6. – С. 29–31.
134. Медико-санітарна допомога хворим дітям нефрологічного профілю / В. В. Безрук, Ю. М. Нечитайло, Т. О. Безрук, Т. П. Андрійчук // Современная педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 171–173.
135. Мельник В. А. Особенности обмена щавелевой кислоты при расстройствах тонкокишечного переваривания и всасывания у детей с синдромом мальабсорбции и кожными проявлениями аллергии / В. А. Мельник, А. И. Мельник // Аллергические заболевания у детей : современные проблемы диагностики, терапии и реабилитации : науч.-практ. конф. : Новосибирск, декабрь, 1998 : материалы. – Новосибирск, 1998. – С. 160–169.
136. Мембраностабилизирующие препараты в детской терапевтической практике / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, И. М. Османов [и др.] // В кн. Ребенок и лекарство, Т.2. Фармакотерапия в педиатрии, (цикл лекций). – М. : «Оверлей», 2000. – С. 19–25.
137. Метаболический синдром у детей и подростков : Консенсус IDF / П. Зиммет, Д. Альберти, Ф. Кауфман [и др.] // Diabetes Voice. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 29–32.

138. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. / А. Ю. Жариков, Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 37–50.
139. Микроальбуминурия как один из ранних диагностических признаков поражения почек у пациентов с нарушением пуринового обмена / М. В. Лебедева, И. М. Балкаров, Т. И. Лукачева [и др.] // Терапевтический архив. – 1996. – № 6. – С. 40–43.
140. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброкурином / И. Ф. Беленичев, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 20–26.
141. Михайлова Т. В. Состояние парциальных функций почек при дизметаболических нефропатиях у детей / Т. В. Михайлова, С. С. Винокурова // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 2. – С. 38–40.
142. Мовшович Б. Л. Экологозависимая патология : диагноз, программы вмешательства в общей врачебной практике / Б. Л. Мовшович // Вестник семейной медицины. – 2006. – № 3 . – С. 46–48.
143. Морфологічні зміни нирок при подагричному гломерулонефриті / О. В. Синяченко, Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін, М. К. Пола // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 5–9.
144. Мочевая кислота – маркер и / или новый фактор риска сердечно–сосудистых осложнений / Ж. Д. Кобалова, Ю. В. Котовская, В. В. Толкачева, Ю. Л. Караулова // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 11(3). – С. 32–39.
145. Мухин И. В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции. Сообщение 1 / И. В. Мухин // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 45–49.

146. Мухин Н. А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, С. В. Моисеев // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 9. – С. 5–10.
147. Мухин Н. А. Клиническое значение ранней диагностики уратной нефропатии [Электронный ресурс] / Н. А. Мухин // Топ Медицина. – 1998. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/urology/detail.php?ID=16935>.
148. Мягкова Т. В. Клинико-лабораторное течение нефропатии у больных подагрой с метаболическим синдромом / Т. В. Мягкова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 2 (10). – С. 21–24.
149. Нагибович О. А. Дисфункция канальцев при диабетической нефропатии [Электронный ресурс] / О. А. Нагибович // Медтехника и медизделия. – 2001. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.my-diabet.com/articles/oa-nagibovich-disfunkcija-kanalcev-pri-diabeticheskoj-nefropatii>.
150. Накостенко Т. Н. Изменения клеточного энергообмена и возможности их коррекции у детей дошкольного и младшего школьного возраста / Т. Н. Накостенко : автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. мед. наук. – М., 2007. – 16 с.
151. Насонов Е. Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова, В. Г. Барскова // Терапевтический архив. – 2006. – № 6 (78). – С. 77–84.
152. Наточин Ю. В. Молекулярная физиология почки и проблемы детской нефрологии (нарушения функций почек, хроническая почечная недостаточность) [Электронный ресурс] / Ю. В. Наточин // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=6977>.
153. Наточин Ю. В. Молекулярная физиология почки и проблемы детской нефрологии (нарушения функций почек, хроническая почечная недостаточность) / Ю.В. Наточин // Актуальные проблемы нефрологии:

инфекции мочевой системы у детей : Росс. науч.-практ. конф. : материалы. – Оренбург, 2001. – С. 72–85.

154. Нежданова М. В. Влияние свинца и ртути на состояние почек у детей / М. В. Нежданова // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 4. – С. 19–23.

155. Нестеренко З. В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). – С. 131–133.

156. Нестеренко З. В. Преобразование структуры органов и тканей человека / З. В. Нестеренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 4 (25). – С. 136–139.

157. Никитина В. В. Динамика изменений некоторых метаболитов обмена углеводов и липидов у детей и подростков, проживающих в условиях равнины / В. В. Никитина, А. И. Абдулнатилов, П. А. Шарапкикова // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 6. – С. 62–65.

158. Николаева Е. А. Применение Элькара (левокарнитина) при первичной и вторичной митохондриальной недостаточности у детей // Е. А. Николаева, А. Н. Семякина, П. В. Новиков // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 31–34.

159. Ниткин Д. М. Факторы рецидивного камнеобразования при мочекаменной болезни / Д. М. Ниткин, А. А. Гресь, Т. С. Тарендь // Медицинские новости. – 2006. – № 1. – С. 128–130.

160. Новгородцева Т. П. Мембранные липиды больных хроническим бронхитом, сочетанным с уролитиазом в фазе клинической ремиссии / Т. П. Новгородцева, А. В. Вязова, Н. В. Жукова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 7–9.

161. О роли процессов свободнорадикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов, О. С. Талалаева [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 58–63.

162. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем / И. С. Белоусова, Е. Л.

Вишневский, В. С. Сухоруков, Е. И. Шабельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 51–55.

163. Овчаренко Л. С. Конституциональная, иммунная и нейроэндокринная дисрегуляция у детей как эквивалент метаболического синдрома детского возраста [Электронный ресурс] / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 2. – Режим доступа к журн. : <http://immuno.health-ua.com/article/171.html>.

164. Огулов А. Т. Ранняя диагностика и профилактика почечных нарушений / А. Т. Огулов, О. А. Хазова, О. Э. Хазов. – М. : Предтеча, 2009. – 80 с.

165. Одинец Ю. В. Особливості макро– та мікроелементарного обміну крові дітей, хворих на нефропатію / Ю. В. Одинец, В. О. Головачова, В. М. Зовський // Здоровье ребенка. – 2010. – № 4 (25). – С. 72–75.

166. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте [Электронный ресурс] / В. И. Скворцова, Я. Р. Нарциссова, М. К. Бодыхов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 1. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/a070164.htm>.

167. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза / Ю. Г. Мотин, А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов [и др.] // Морфология. – 2011. – Т. V, № 1. – С. 33–37.

168. Онопко В. Ф. Анализ прогностических факторов при обструкции верхних мочевых путей / В. Ф. Онопко // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 40-41.

169. Определение концентрации белка в моче у детей с обменной нефропатией, кристалло–кальциевой кристаллурией / В. А. Бондаренко, Т. П. Бондарь, В. Н. Иванова [и др.] // Урология. – 2005. – № 2. – С. 64–66.

170. Опыт применения натрия пирофосфата при оксалатном нефролитиазе в эксперименте / А. Ю. Жариков, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 32–37.

171. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей / Н. К. Сухотина, И. Л. Крыжановская, В. В. Коновалова, Т. А. Куприянова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 298–301.
172. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова. – Киев: Книга плюс, 2002. – С. 214–225.
173. Особенности терапии хронического гломерулонефрита у детей с нарушениями оксалатно–кальциевого обмена / Е. В. Прохоров, Е. А. Бельская, И. М. Островский [и др.] // Современная педиатрия. – 2007. – № 3 (16). – С. 121–122.
174. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста / В. И. Вербицкий, О. Л. Чугунова, С. В. Яковлева [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 4–9.
175. Оценка эффективности лечения заболеваний мочевого пузыря методом наружного и внутритканевого лекарственного электрофореза / В. В. Протошак, А. Ю. Шестаев, Е. А. Андреев, Г. Н. Пономаренко // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч. –практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 205–206.
176. Пак Л. Г. Марена в лечении мочекаменной болезни / Л. Г. Пак / Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 25. – С. 1702–1704.
177. Папаян А. В. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности / А. В. Папаян, В. В. Архипов, Е. А. Береснева // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 83–90.
178. Патология органов мочевой системы у детей Оренбургской области [Электронный ресурс] / А. А. Вялкова, Л. М. Гордиенко, Л. Ю. Слюсарева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 4. – Режим доступа к журн. : <http://nephro.ru/magazine/article.php?id=8871>.

179. Патофізіологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах / В.С. Дзюрак, А.С. Крикун., В.В. Когут, А.І. Бойко // Здоровье мужчины. – 2006. – № 3. – С. 98–107.
180. Пепенін В. Р. Уролітіаз у дітей : еволюція поглядів на проблему [Електронний ресурс] / В. Р. Пепенін, В. В. Спиридоненко // Здоровье мужчины. – 2005. – № 2 (13). – Режим доступа к журн. : <http://urology.com.ua/old/pagesid-605.html>.
181. Перекисное окисление липидов и "трибулиновая" активность мочи как показатели неинвазивного контроля стресс-устойчивости гандболистов в период соревнований / Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская, И. А. Волчегорский, Е.Д. Пушкарев [Электронный ресурс] // Теория и практика физической культуры. – 2000. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://lib.sportedu.ru/Press/TRPFK/2000N4/p39-41.htm>.
182. Плетнева Е. С. Возможность коррекции нарушений адаптации у детей с помощью энерготропной терапии / Е. С. Плетнева // Человек и лекарство : XV конгресс : материалы. – М., 2008. – С. 609.
183. Поборский А. Н. Состояние клеточной энергопродукции и ее оптимизация у детей в начальный период обучения в неблагоприятных условиях среды / А. Н. Поборский // Экология человека. – 2005. – № 9. – С. 32–35.
184. Полиенко А. К. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире / А. К. Полиенко, О. А. Севостьянова, В. А. Моисеев // Урология. – 2006. – № 1. – С. 74–78.
185. Попова Л. Ю. Экологически детерминированные нефропатии у детей, проживающих в регионе с высокой антропогенной нагрузкой / Л. Ю. Попова, О. О. Трубка // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 202–203.
186. Применение Кудесана (коэнзима Q₁₀) у часто болеющих детей / С. О. Ключников, Е. С. Гнетнева, Т. Н. Накостенко, В. С. Сухоруков // Педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 80–83.

187. Применение препарата Магнерот® в детской кардиологической практике [Электронный ресурс] / М. А. Школьников, Е. К. Ерастова, Н. И. Клейменова, Е. П. Дикевич // Трудный пациент. – 2010. – № 1–2. – Режим доступа к журн. : http://www.t-pacient.ru/archive/tp1-2-10/tp1-2-10_639.html.
188. Прохоров Е. В. Характеристика дизметаболической уратной нефропатии у детей / Е. В. Прохоров, И. В. Балычевцева, Т. П. Борисова // Врачебная практика. – 2000. – № 2. – С. 28–32.
189. Пушкарева Е. Ю. Клинико–патогенетические механизмы формирования дизметаболической нефропатии у детей в зависимости от возраста : автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Е. Ю. Пушкарева. – Тюмень, 2010. – 24 с.
190. Радловська З. Т. Біохімічні зміни в крові та лейкоцитах периферійної крові у пацієнтів з гострим запаленням / З. Т. Радловська // Український медичний часопис. – 2000. – № 2(16). – С. 133–136.
191. Раннее выявление нефропатий у детей Московской области / Л. Н. Горчакова, Э. А. Канарская, Т. В. Сорокина, О. В. Мех // Альманах клинической медицины. – 1998. – № 1. – С. 137–145.
192. Ранняя УЗ–диагностика нефролитиаза у детей / И. В. Зорин, Е. В. Журба, Л. В. Ванюшина // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2 (49). – С. 283.
193. Распространенность патологии органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города // К. Е. Казакова, Е. И. Кондратьева, А. А. Терентьева, Л. П. Рихванов // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 132–134.
194. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
195. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева, Я. Ф.Зверев // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53–58.

196. Роль генетичних чинників у виникненні природжених вад розвитку нирок у дітей / О. З. Гнатейко, І. Ю. Кулачковська, О. Л. Личковська, Н. Р. Косцик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 14–16.
197. Роль мікроелементів в розвитку пієлонефриту у дітей / Т. П. Макарова, С. В. Мальцев, Е. В. Агафонова, В. С. Валиев // Російський педіатричний журнал. – 2002. – № 2. – С. 24–28.
198. Роль питания в формуванні оксалатно–кальцієвої кристаллурии и нефролітиаза в дитячому віці / Е. И. Прахин, Л. С. Эверт, С. В. Бороздун, М. Ю. Реушев // Вопросы детской диетологии. – 2003. – № 2. – С. 64–66.
199. Руководство по нефрологии / Под ред. А. И. Дядыка, Е. А. Дядык. – К. : Четверта хвиля, 2011. – 600 с.
200. Румянцева Г.В. Применение гомеопатических препаратов в комплексной терапии дизметаболической нефропатии у детей : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Г. В. Румянцева. – Оренбург, 2004. – 23 с.
201. Рычкова С.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / С.В. Рычкова // Лечащий врач.– 2010.– №8.– С. 11–15.
202. Сакалош Л. П. Ультразвукові методи дослідження ниркового кровотоку у дітей. Характеристики ниркового кровотоку в нормі / Л. П. Сакалош // Український медичний часопис. – 2001. – № 3 (23). – С. 140–141.
203. Санаторова А. С. Болезни энергетического обмена в педиатрической практике: взгляд из будущего / А. С. Санаторова, И. Ю. Кондратова // Современная педиатрия. – 2009. – № 1 (23). – С. 25–30.
204. Секунда М. О. Дизметаболическая нефропатия – “робочий” діагноз у практиці дитячого нефролога / М. О. Секунда, С. Р. Мацюра, Р. Я. Мацюра // 100 років Українському Лікарському Товариству (з 1910 р.) : XIII Конгрес СФУЛТ, 01-03 жовтня 2010 р., Львів : тези доп. – Львів, 2010. – С. 185.
205. Семешина О. В. Алгоритм ранней диагностики дисметаболических нефропатий и мочекаменной болезни у детей // О. В. Семешина, В. Н. Лучанинова // Беллютень ВЦСНЦ с РАМН. – 2005. – № 4 (42). – С. 91–92.

206. Сергеева К. М. Вторичные нефропатии у детей. Диагностика и принципы лечения / К. М. Сергеева, Н. Н. Смирнова // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 19–29.
207. Сетко А. Г. Дисбаланс микроэлементов, как критерий донозологической диагностики состояния здоровья детей / А. Г. Сетко, Н. П. Сетко // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 222–227.
208. Сидоренко С. В. Эффективность применения геля «Ламифарэн» в комплексном лечении детей с дизметаболической нефропатией / С. В. Сидоренко, Т. И. Завгородько, В. Н. Завгородько // Проблемы развития медицинской реабилитации на Дальнем Востоке : науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию первого детского санатория в регионе – МУЗ «Детский санаторий «Амурский» : материалы. – Хабаровск, 2007. – С. 222–224.
209. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та підлітків (поширеність, особливості діагностики та лікування) / Волосовець О.П., Леженко Г.О., Кривопустов С.П., Прохоров Є.В [та ін]. – Запоріжжя, ЗДМУ, 2007.–135 с.
210. Скулачев В. П. Роль мембранных структур в биоэнергетике / В. П. Скулачев // Журнал Российской академии наук. – 1974. – № 3. – С. 47–58.
211. Случай нефрокальциноза и нефролитиаза у новорожденного ребенка / С. М. Максимова, И. Г. Самойленко, Э. В. Бухтияров [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 115–119.
212. Смирнов А. В. Лечение гломерулопатий циклоспорином : правильный подход с неверным обоснованием // А. В. Смирнов // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 9–19.
213. Смирнова И. С. Факторы риска развития вторичной оксалурии у детей. обзор литературы / И. С. Смирнова, О. А. Игнатова // Экология человека. – 2009. – № 11. – С. 57–62.
214. Смирнова Н. Н. Можно ли диагностировать дисметаболическую нефропатию (оксалурию) при обнаружении кристаллов оксалата кальция в

- разовых порциях мочи / Н. Н. Смирнова // Нефрология. – 2004. – Т. 2, № 8. – С. 106–107.
215. Смоленков А. А. Коррекция нарушений активности митохондриальных ферментов у детей с пузырно–мочеточниковым рефлюксом / А. А. Смоленков, А. А. Лындин // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2 (49). – С. 295–296.
216. Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни / Ю. Г. Аляев, В. И. Руденко, М.–С. А. Газимиев, Г. М. Кузьмичева // Урология. – 2006. – № 2. – С. 6–12.
217. Современные аспекты метаболической коррекции / И. С. Чекман, В. С. Сухоруков, И. В. Леонтьева, С. О. Ключников // Здоров'я України. – 2007. – № 7. – С. 12.
218. Содержание липидов в мембранах почечной ткани у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом / Н. И. Казеко, В. А. Жмуров, А. А. Боровский [и др.] // Урология. – 2005. – № 5. – С. 56–58.
219. Сорокман Т. В. Епідеміологія та структура дисплазії сполучної тканини в дітей / Т. В. Сорокман, І. В. Ластівка // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16). – С. 57–61.
220. Спектр и активность Ig–протеиназ мочи как маркер хронического пиелонефрита / О. Д. Зинкевич, Ю. А. Глушко, Н. А. Сафина, Ю. А. Тюрин // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 43–45.
221. Старцев В. Ю. Значение использования комбинированных растительных комплексов у больных с урологической патологией / В. Ю. Старцев, П. С. Солтан // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 167–168.
222. Степанович О. В. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Астраханской области / О. В. Степанович, К. В. Мирошников // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 5. – С. 16–17.

223. Структура гомеостатических почечных функций при дисметаболических нефропатиях у детей / А. Н. Ни, В. Н. Лучанинова, В. В. Попова, О. В. Семешина // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 68–72.
224. Структурные и функциональные изменения почек у больных СПИДом / А. И. Гоженко, Б. А. Насибуллин, О. П. Горобец [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С.31–34.
225. Сумбаев В. В. Ксантинооксидаза как компонент системы генерирования активных форм кислорода [Электронный ресурс] / В. В. Сумбаев, А. Я. Розанов // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – Режим доступа к журн. : http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_1_3.htm.
226. Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии [Электронный ресурс] / В. С. Сухоруков // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – № 2. – Режим доступа к журн. : <http://rpt.health-ua.com/article/38.html>.
227. Сухоруков В. С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений [Электронный ресурс] / В. С. Сухоруков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 8. – Режим доступа к журн. : <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/465/6992/>.
228. Тодоров И. Н. Митохондрии : окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК в развитии патологий, процессе старения и апоптозе / И. Н. Тодоров // Российский химический журнал. – 2007. – Т. L1, № 1. – С. 93–106.
229. Торшин В. А. Клиническое значение уровня лактата крови в лабораторной экспресс–диагностике / В. А. Торшин // Справочник заведующего КДЛ. – 2006. – № 11. – С. 43–49.
230. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Российский медицинский журнал. – Т. 16, № 1. – С. 1–10.

231. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Кардиология. – 2008. – № 10. – С. 14–21.
232. Узунова А. Н. Активность камнеобразования мочи как фактор формирования вторичного хронического пиелонефрита у детей / А. Н. Узунова, А. Э. Мартюшов // Вестник Южно–Уральского государственного университета. – 2009. – № 39. – С. 71–74.
233. Узунова А. Н. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей при дисметаболической нефропатии / А. Н. Узунова, А. А. Петрунин // Вестник Южно–Уральского государственного университета. – 2010. – № 19–23. – С. 117–121.
234. Уокер У. Митохондриальная токсичность аналогов нуклеозидов [Электронный ресурс] / У. Уокер, Г. Иаккомсей // Лечение ВИЧ–инфекции. – 2005. – Режим доступа к журн. : http://www.tokb.ru/elibrary/book/aids/files/8_Mitochondrial_Toxicity_of_Nucleoside_Analogs.pdf.
235. Ураження нирок кристалами солей : метод. рекомендації / уклад. : М. М. Кассараба, О. О. Добрик. – Львів, 2007. – 57 с.
236. Утц И. А. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальные нефропатии в педиатрической нефрологии / И. А. Утц, М. Л. Костина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 146–149.
237. Фарбирович В. Я. Лечение пациентов с мочекаменной болезнью в клинике урологии КемГМА / В. Я. Фарбирович, С. А. Худяшов, О. А. Устинова // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 119–121.
238. Федин А. И. Современные подходы к энергокорректирующей терапии гипоксических поражений мозга / А. И. Федин, С. А. Румянцева // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 8. – С. 104–105.
239. Ферментативная активность нейтрофилов лабораторных крыс в репродуктивном периоде онтогенеза при повреждении покровных тканей под

влиянием нового биологически активного препарата на основе эмбрионально–яичной массы / Л. Д. Тимченко, Е. Г. Затона, М. В. Походенко // Вестник МГОУ. – 2010. – № 1. – С. 71–75.

240. Ферментативные признаки раннего поражения почек у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом [Электронный ресурс] / Е. В. Мелехина, В. А. Таболин, И. Э. Волков [и др.] // Южно–Российский медицинский журнал. – 1999. – № 4–5. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/6890407.htm>.

241. Фракционная экскреция натрия и литогенные субстанции в моче у детей с уролитоазом А.М. Мазо, А.И. Акопян, С.Н. Зоркин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. –Т.12, №4. – С. 301 – 305.

242. Функциональное состояние почек при пиелонефрите у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. П. Герасимова, О. В. Савельева // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 4. – С. 15–19.

243. Функциональное состояние почек у больных мочекаменной болезнью в разных возрастных группах // А. Н. Россоловский, П. В. Глыбочко, В. М. Попков [и др.] // Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 68–71.

244. Функциональное состояние почек у детей при различных видах вскармливания / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, О. К. Нетребенко, А. В. Еремеева // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С.133–136.

245. Характер питания детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации / В. А. Тутельян, А. К. Батурин, И. Я. Конь [и др.] // Педиатрия. – Т. 88, № 6. – С. 77–83.

246. Царегородцев А. Д. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии / А. Д. Царегородцев, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 3–9.

247. Цимбаліста О. Л. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію / О. Л.

- Цимбаліста, О. І. Гаврилюк // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 52–54.
248. Чекман И. С. Современные аспекты метаболической коррекции / И. С. Чекман, В. С. Сухоруков, И. В. Леонтьева, С. О. Ключников // Здоров'я України. – 2007. – № 7. – С. 12.
249. Черепанова Е.В. Факторы риска возникновения мочекаменной болезни у детей/ Е.В.Черепанова, Н.К. Дзеранов // Урология. — 2007. — № 6. — С. 87–90.
250. Чугунова О. Л. Особенности течения нефропатий у детей раннего возраста / О. Л. Чугунова, Н. Г. Голубева, В. Д. Толстова // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины : 2-я конф. мол. учен. России с междунар. участ. : материалы. – М., 24 – 28 апреля 2001. – Т.2. – С. 104.
251. Чугунова О. Л. Поражение почек у новорожденных детей. Диагностика, особенности течения и лечения / О. Л. Чугунова : в кн. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста / под ред. В. Ф. Демина, С. О. Ключникова, Г. А. Самсыгиной. – М., 2002. – Т. 2, С. 172–196.
252. Шабельникова Е. И. Морфо–функциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена / Е. И. Шабельникова : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с.
253. Шайлиева Л. О. Клинические особенности и состояние бронхиального дерева больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипероксалурией : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.43 «Пульмонология» / Л. О. Шайлиева. – Спб, 2005. – 20 с.
254. Шакиров Д. Ф. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов у работников нефтеперерабатывающей промышленности / Д. Ф. Шакиров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 14–16.
255. Швец Н. Метаболический синдром : методы ранней диагностики и лечения / Н. Швец, Т. Бенца // Ліки України. – 2002. – № 9. – С. 11–14.

256. Шулутко Б. И. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 89–97.
257. Щевелев Т.С. Лечение мочекаменной болезни и дисметаболических нефропатий у детей и у взрослых с применением нутрицевтиков / Т.С. Щевелев // Международная научно-практическая конференция корпорации XXI век. — М. — К., 2003. — С. 269–288.
258. Экономические аспекты детской нефрологической заболеваемости и ее последствий / Н. Ю. Перепелкина, С. Б. Чолоян, А. К. Екимов [и др.] // Экология человека. – 2005. – № 2. – С. 40–42.
259. Экскреция фосфолипидов с мочой у больных диабетической нефропатией / Ф. В. Валеева, И. Г. Салихов, Э. Н. Хасанов [и др.] // Сахарный диабет. – 2001. – № 3. – С. 6–8.
260. Эмануэль В. Л. Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи / В. Л. Эмануэль. – Санкт-Петербург – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2007. – 128 с.
261. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей / Т. В. Маргиева, И. Е. Смирнов, А. Г. Тимофеева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 2. – С.34–38.
262. Энергетический обмен клетки в норме и патологии. Возможности его оценки [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик, А. А. Федорова, Я. В. Куриленко // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – Режим доступа к журн. : <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-7612/article-7662/>.
263. Эрман М.В. Лекции по педиатрии / М.В. Эрман. – СПб.: Фолиант, 2001.– 480с.
264. Эффективность Канефрона® Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно–кальциевой кристаллурией / В. В. Длин, О. В. Шатохина, И. М. Османов, Э. А. Юрьева // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 66–69.

265. Эффективность медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей с генетически детерминированными заболеваниями соединительной ткани [Электронный ресурс] / Е. А. Николаева, В. С. Сухоруков, А. Н. Семякина [и др.] // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. – 2005. – № 3. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/a030711.htm>.
266. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков/ Н. А. Коровина, Т. М. Творогова, И. Н. Захарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 6. – С. 21–29.
267. Юрьев К. Л. Канефрон при нефрологической патологии у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом / К. Л. Юрьев // Український медичний часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 1–4.
268. Яковец Е. А. Уродинамическая картина при гиперактивном мочевом пузыре у детей / Е. А. Яковец, А. И. Шевела // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний : X регион. науч.–практ. конф. урологов Западной Сибири, 2011 г., Барнаул : тез. докл. – Барнаул, 2011. – С. 267–268.
269. Яковлева Е. А. Методика, эффективность и возможные осложнения аурикулоэлектростимуляции / Е. А. Яковлева // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 76–78.
270. A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease // S. Siva, E. R. Barrack, G. P. Reddy [et al.] // BJU Int. – 2009. – Vol. 103, № 1. – P. 18–21.
271. Agarwal R. Oxidative stress and clinical outcomes / R. Agarwal // Pediatric nephrology. – 2008. – Vol. 23. – P. 1195–1199.
272. Alaya A. Paediatric urolithiasis in central coast region of Tunisia : Changes in stone composition according to age and gender / A. Alaya, M. F. Najjar, A. Nouri // Archives of Italian Urology and Andrology. – 2010. – Vol. 82, № 3. – P. 135–139.

273. An update and practical guide to renal stone management / N. Johri, B. Cooper, W. Robertson [et al.] // *Nephrology clinical practice*. – 2010. – № 116. – P. 159–171.
274. Anticalculus effect of triclosan mouthwash containing phytate : a double-blind, randomized, three-period crossover trial / F. Grasses, J. Perello, P. Sanchis [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 616–621.
275. Assimos D. G. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation / D. G. Assimos, R. P. Holmes // *Urol. Res*. – 2004. – Vol. 32, № 5. – P. 311–316.
276. Assimos D. G. Uric Acid nephrolithiasis : recent progress and future directions / D. G. Assimos, T. C. Ngo // *Rev. Urol.* – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 17–27.
277. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis / C. W. Chen, Y. H. Chou, C. H. Huang [et al.] // *Urol. Res*. – 2009. – Vol. 37, № 4. – P. 193–196.
278. Asymptomatic hypercalciuria : prevalence and metabolic characteristics. G Berçem, O. Cevit, H. B. Toksoy [et al.] // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2001. – № 68. – P. 315–318.
279. Bhandari A. Nephrolithiasis : Reducing the risk of recurrence / A. Bhandari, M. Menon // *Contemporary Urology*. – 2003. – Vol. 15, № 2. – P. 36–52.
280. Bradly A. Chronic kidney disease in children : the global perspective / A. Bradly, W. Chadha, V. Chadha // *Pediatric Nephrology*. – 2007. – Vol. 13. – P. 288–291.
281. Calcium nephrolithiasis: effect of water hardness on urinary electrolytes / B. Schwartz, N. Schenkman, J. Bruce [et al.] // *Urology*. – 2002. – V. 60. – P. 23–27.
282. Cameron M. A. Nephrolithiasis in children / M. A. Cameron, O. W. Moe, K. Sakhaee // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20, № 11. – P. 1587–1592.
283. Coe F. L. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones / F. L. Coe, A. Evan, E. Worcester // *Clinical journal of the American society of nephrology*. – 2011. Vol. 6, № 8. – P. 2083–2092.

284. Coenzyme Q10 : a review of its promise as a neuroprotectant / A. J. Young, S. Johnson, D. C. Steffens, P. M. Doraiswamy // *CNS Spectr.* – 2007. – № 12. – P. 62–68.
285. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria / L. Borghi, T. Schianchi, T. Meschi [et al] // *N Engl. J Med.* – 2002. – V. 346. – P. 77–84.
286. Correlations between crystalluria and composition of calculi / Z. Kaid–Omar, M. Daudon, A. Attar [et al.] // *Prog. Urol.* – 1999. – Vol. 9, № 4. – P. 633–641.
287. Crystalluria: A clinically useful investigation in children with primary hyperoxaluria post-transplantation / P. Jouvret, L. Priqueler, M. F. Gagnadoux, D. Jan [et al] // *Kidney International* . –1998. – V. 53. – P. 1412–1416
288. Dani C. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study / C. Dani // *Biol. Neonate.* – 2002. – № 82. – P. 103–108.
289. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women : Nurses' Health Study II / G. C. Curhan, W. C. Willett, E. L. Knight, M. J. Stampfer // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – № 164. – P. 885–891.
290. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers/ D. Ebert, A. Hesse, C. Nicolay, R. Siener // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, № 3. – P. 1037–1043.
291. Direct quantification of the enteric bacterium oxalobacter formigenes in human fecal samples by quantitative competitive-template PCR / H. Sidhu, R. P. Holmes, M. J. Allison [et al.] // *Journal of clinical microbiology.* – 1999. – Vol. 37, № 5. – P. 1503–1509.
292. Dyslipidemia, oxidative stress and cardiac dysfunction in children with chronic renal failure: effects of L–carnitine supplementation / T. H. El–Metwally, E. A. Hamed, A. R. Ahmad, N. A. Mohamed // *Ann. Saudi Med.* – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 270–277.

293. Eddy A. A. Chronic kidney disease progression / A. A. Eddy, E. G. Nelson // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 2964–2966.
294. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors/ O. Traxer, B. Huet, J. Poindexter [et al] // *J. Urol.*– 2003. –V170 (pt 1). –P. 397–401.
295. Effect of dietary calcium on stone forming propensity / H.J. Heller, M.F. Doerner, L.J .Brinkley [et al] // *J. Urol.*– 2003.– V. 169.– P. 470–474.
296. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism / L. J. Brinkley, C. Y. Pak, S. T. Reddy [et al] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 265–274.
297. Effect of oxalate on function of kidney mitochondria / T. Strzelecki, B. R. McGraw, C. R. Scheid [et al.] // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141, № 2. – P. 423–427.
298. Effect of Soda Consumption on Urinary Stone Risk Parameters / C. M. Passman, R. P. Holmes, J. Knight [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 347–350.
299. Effects of diuretic therapy on spontaneous expulsion of urinary calculi, urinary pH, and crystalluria in lithiasic patients / Z. Kaid-Omar, A. Belouatek, A. Driouch, H. Taleb-Bendiab // *Prog. Urol.* – 2001. – Vol. 11, № 3. – P. 450–457.
300. Factors related to colonization with *Oxalobacter formigenes* in U.S. adults / J. P. Kelly, G. C. Curhan, D. R. Cave [et al] // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 673– 679.
301. Family history in stone disease : how important is it for the onset of the disease and the incidence of recurrence? / H. H. Koyuncu, F. Yencilek, B. Eryildirim, K. Sarica // *Urology resource*. – 2009. – № 10. – P. 240–249.
302. Finkelstein V. A. Strategies for preventing calcium oxalate stones / V. A. Finkelstein, D. S. Goldfarb // *CMAJ*. – 2006. – № 174. – P. 1407–1409.
303. Gerasimov S. V. Probiotic prophylaxis in pediatric recurrent urinary tract infections / S. V. Gerasimov // *Clin. Pediatr.* – 2004. – № 43. – P. 95–98.
304. Grases F. Renal lithiasis and nutrition / F. Grases, A. Costa-Bauza, R. M. Prieto // *Nutrition journal*. – 2006. – № 5. – P. 5–23.

305. High phosphorus diet rapidly induces nephrocalcinosis and proximal tubular injury in rats / H. Matsuzaki, M. Uehara, K. Suzuki [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. – 1997. – Vol. 43, № 6. – P. 627–641.
306. Holmes R.P. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation / R.P. Holmes, D.G. Assimos // *Urol. Res.* – 2004. – V. 32. – P. 311–316.
307. Hunt J. Exhaled Breath Condensate : an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease / J. Hunt // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 28–34.
308. Influence of urinary citrate levels on spontaneous calcium oxalate dihydrate crystalluria / M. A. Hassani, C. Hennequin, B. Lacour, M. Daudon // *Prog. Urol.* – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 650–655.
309. Insights on the pathology of kidney stone formation / F. L. Coe, A. P. Evan, J. E. Lingeman, E. M. Worcester // *Urol. Res.* – 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 383–389.
310. Intestinal colonization with oxalobacter formigenes and its relation to urinary oxalate excretion in pediatric patients with idiopathic calcium urolithiasis / P. Sikora, J. Niedzwiadek, E. Mazur [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – P. 369–373.
311. Khan S. R. Experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in mice / S. R. Khan, P. A. Glenton // *The Journal of Urology*. – 2010. – № 3. – P. 1189–1196.
312. Khan S. R. Hyperoxaluria–induced oxidative stress and antioxidants for renal protection / S. R. Khan // *Urol Res.* – 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 349–357.
313. L–carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells / A. Berni, R. Meschini, S. Filippi [et al.] // *Mutat. Research.* – 2008. – Vol. 650, № 2. – P. 165–174.
314. Lewandowski. S. The influence of a high–oxalate/low–calcium diet on calcium oxalate renal stone risk factors in non–stone–forming black and white South African subjects. S. Lewandowski, A. Rodgers, I. Schloss // *BJU Int.* 2001. – V. 87. –P. 307–311.

315. Liebman M. Probiotics and other key determinants of dietary oxalate absorption / M. Liebman, I. A. Al-Wahsh // American Society for Nutrition. – 2001. – № 2. – P. 254–260.
316. López M. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis / M. López, B. Hoppe // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – V 25(1). – P. 49–59
317. Low Prevalence of Hypercalciuria in Japanese Children / K. Kazunari, T. Kumi, K. Risako [et al.] // *Nephron.* – 2002. – № 91. – P. 439–443.
318. Marengo S. R. Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Potential Roles of Oxalate in Nephrolithiasis / S. R. Marengo, M. P. Andrea // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, № 7. – P. 368–377.
319. Massey L. K. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk / L. K. Massey, M. Liebman, S. A. Kynast–Gales // *J. Nutr.* – 2005. – № 135. – P. 1673–1677.
320. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis / L. Massey // *Magnes. Res.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P.123–126.
321. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease / F. R. Spivacow, A. L. Negri, E. E. del Valle [et al.] // *Pediatric Nephrology (Germany)*. – 2008. – № 7. – P. 7.
322. Metabolic syndrome and self–reported history of kidney stones : the National Health and Nutrition Examination Survey / B. West, A. Luke, R. A. Durazo–Arvizu [et al] // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2008. – Vol. 51, N 5. – P. 741–747.
323. Mitochondrial dysfunction is a primary event in renal cell oxalate toxicity / L.C. Cao, T.W. Honeyman, R. Cooney // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66, № 5. – P. 1890–1900.
324. Moe O. W. Kidney stones : pathophysiology and medical management / O. W. Moe // *Lancet.* – 2006. – Vol. 28, № 367. – P. 333–344.
325. Molecular identification of oxalobacter formigenes with the polymerase chain reaction in fresh or frozen fecal samples / C. K. Ak, B. C. Jeong, J. H. Lee [et al.] // *BJU International.* – 2001. – Vol. 88, № 6. – P. 627–632.

326. Mutlu G. M. Collection and analysis of Exhaled Breath Condensate in humans / G. M. Multu, K. W. Garey // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 5. – P. 731–737.
327. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury : A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure / M. Nangaku // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2006. – № 17. – P. 17–25.
328. Naseri M. Metabolic factors associated with urinary calculi in children / M. Naseri, A. R. Varasteh, S. A. Alamdaran // *Iranian journal of kidney disease.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 32–38.
329. Nickavar A. Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection. / A. Nickavar, K. Sotoudeh // *International journal of preventive medicine.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 4–9.
330. O’Hara A. M. Gut Microbiota : Mining for Therapeutic Potential // / A. M. O’Hara // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – № 5. – P. 274–284.
331. Odvina C. V. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk / C. V. Odvina // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1, № 6. – P. 1269–1274.
332. Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis / C. Cartery, S. Faguer, A. Karras [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 1895–1902.
333. Oxalobacter formigenes and Its Potential Role in Human Health / S. H. Duncan, A. J. Richardson, P. Kaul [et al] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2002. – Vol. 68, № 8. – P. 3841–3847.
334. Pak C. Y. Medical management of urinary stone disease / C. Y. Pak // *Nephrol. Clin. Pract.* – 2004. – № 98. – P. 49–53.
335. Parks J.H. Changes in urine volume accomplished by physicians treating nephrolithiasis / J.H. Parks, E.R. Goldfischer, F.L. Coe // *J. Urol.*– 2003.– V. 169.– P. 863–866.

336. Phytotherapy and renal stones : the role of antioxidants. A pilot study in Wistar rats / F. Grases, R. M. Prieto, I. Gomila [et al.] // *Urol. Res.* – 2009. – Vol. 37, 1. – P. 35–40.
337. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia / C. Y. Pak, J. R. Poindexter, C. Reilly [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, № 2. – P. 607–612.
338. Prophylaxis of Experimentally Induced Calcium Oxalate Nephrolithiasis in Rats by Zhulingtang, a Traditional Chinese Herbal Formula / Chou-Huang Tsai, Tien-Chien Pan, Ming-Tsong Lai [et al.] // *Urol. Int.* – 2009. – Vol. 82, № 4. – P. 464–471.
339. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake and the Risk of Gout in Men / H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350. – P. 1093–1103.
340. Recurrent urinary tract infection in girls : do urodynamic, behavioral and functional abnormalities play a role? / S. Rudaitis, B. Pundziene, M. Jievaltas [et al.]. // *Journal of nephrology.* – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 766–773.
341. Relationship between serum carnitine, acylcarnitines, and renal function in patients with chronic renal disease/ D. Fouque, S. Holt, F. Guebre-Egziabher [et al.] // *J. Ren. Nutr.* – 2006. – Vol. 16. – P. 125.
342. Rieu P. Lithiases d'infection / P. Rieu // *Ann. Urol. (Paris).* – 2005. – № 39. – P. 16–29.
343. Role of oxalobacter formigenes in calcium oxalate stone disease: a study from North India / R. Kumar, M. Mukherjee, M. Bhandari [et al.] // *European urology.* – 2002. – № 41. – 318–322.
344. Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi / F. Grases, P. Sanchis, J. Perello, A. Costa-Bauza // *Int. J. Urol.* – 2006. – № 13. – P. 252–256.
345. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder / K. Sakhaee // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 304–309.
346. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis / K. Sakhaee // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75, №6. – P. 585–595.

347. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis / S. Domrongkitchaiporn, W. Sopassathit, W. Stitchantrakul [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – V 65. – P. 1835–1841.
348. Scheffler I. E. A century of mitochondrial research: achievements and perspective / I. E. Scheffler // *Mitochondrion.* – 2000. – Vol. 3, № 31. – P. 3–23.
349. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia / N. Schlesinger // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – № 11. – P. 4133–4138.
350. Sepahi M. A. Clinical manifestations and etiology of renal stones in children less than 14 years age / M. A. Sepahi, A. Heidari, A. Shajari // *Renal data from the Asia – Africa.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 181–184.
351. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers / M. Daudon, C. Hennequin, G. Boujelben [et al.] // *Kidney International.* – 2005. – № 67. – P. 1934–1943.
352. Siener R. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization / R. Siener, A. Jahnen, A. Hesse // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2004. – № 58. – P. 270–276.
353. Siener R. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation / R. Siener, A. Hesse // *Eur. J. Nutr.* – 2003. – № 42. – P. 332–337.
354. Sikora P. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers // P. Sikora, M. Zajączkowska, B. Hoppe // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – № 24. – P. 1997–2003.
355. Stone composition, metabolic profile and the presence of the gut-inhabiting bacterium oxalobacter formigenes as risk factors for renal stone formation / R. D. Mittal, R. Kumar, B. Mittal [et al.] // *Medical principles and practice.* – 2003. – № 12. – P. 208–213.
356. Study of spontaneous crystalluria on a series of patients in the Tadla Azilal Moroccan area / M. Mbarki, A. Oussama, A. Elbouadili [et al.] // *Arch. Esp. Urol.* – 2006. – № 6. – P. 653–659.

357. Taylor E. N. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men : new insights after 14 years of follow-up / E. N. Taylor, M. J. Stampfer, G. C. Curhan // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – № 15. – P. 3225–3232.
358. Thamilselvan S. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status / S. Thamilselvan, M. Menon // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 96, № 1. – P. 117–126.
359. Thamilselvan V. Oxalate-induced activation of PKC- α and - δ regulates NADPH oxidase-mediated oxidative injury in renal tubular epithelial cells / V. Thamilselvan, M. Menon, S. Thamilselvan // *Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. 1399–1410.
360. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies / B. Belay, N. Esteban-Cruciani, C. A. Walsh, F. J. Kaskel // *Pediatric Nephrology.* – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 308–317.
361. Thomas D. W. Probiotics and prebiotics in pediatrics – Clinical report / D. W. Thomas, F. R. Greer // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1217–1231.
362. Urinary oxalic acid excretion differs after oral loading of rats with various oxalate salts / R. Z. Hossain, Y. Ogawa, M. Morozumi [et al.] // *International Journal of Urology.* – 2003. – Vol. 10, Issue 1. – P. 43–48.
363. Urolithiasis in Okinawa, Japan : A relatively high prevalence of uric acid stones / R. Z. Hossain, Y. Ogawa, S. Hokama [et al.] // *International Journal of Urology.* – 2003. – Vol. 10, Issue 8. – P. 411–415.
364. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. / K. VanDervoort , J. Wiesen , R. Frank [et al.] // *J. Urol.* – 2007 . – V. 177(6). – P. 2300–2305.
365. Zimmermann D. J. Influence of a high-oxalate diet on intestinal oxalate absorption / D. J. Zimmermann, A. Hesse, G. E. von Unruh // *World J. Urol.* – 2005. – № 23. – P. 324–329.