

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

ОДЕСА — 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,
з. д. н. т. України
Зубаренко Олександр Всеволодович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 2

Офіційні опоненти: чл.-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор,
з. д. н. т. України
Волосовець Олександр Петрович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 2
доктор медичних наук, професор
Каладзе Микола Миколайович,
Кримський державний медичний університет
імені С. І. Георгієвського МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії
з курсом фізіотерапії
факультету післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор
Дудник Вероніка Михайлівна,
Вінницький національний медичний
університет імені М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 2

Захист дисертації відбудеться 18 квітня 2012 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий 17 березня 2012 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
д. мед. н., професор

Л. Г. Кравченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У сучасних умовах обмінні нефропатії, які включають кристалурію, дисметаболичну нефропатію, варіанти тубулоінтерстиціального нефриту, сечокам'яну хворобу, посідають вагоме місце у структурі нефрологічної патології (І. В. Багдасарова, 2008; М. С. Ігнатова, 2011; М. А. Sepahi, 2010; С. Cartery, 2011). Останнім часом викликають занепокоєння показники темпів приросту нефролітіазу. За даними М. В. Ермана (2008), кількість хворих із вперше 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 і з 75,4 до 113 у дорослих на 100 000 населення відповідного віку. Важливо, що розвиток сечокам'яної хвороби у дорослих здебільшого започатковується у дитячому віці.

Різноманітність клінічних форм і проявів дисметаболичного ураження, несприятливі епідеміологічні тенденції визначають складність проблеми та вимагають вивчення широкого кола остаточно не вирішених питань.

Потребують уточнення регіональні особливості щодо розповсюдженості різних форм дисметаболичних уражень нирок у дітей. За результатами досліджень В. Г. Майданника (2008), рівень оксалатно-кальцієвої кристалурії становить 31,4 %. У деяких регіонах Росії частота гіперкальціурії сягає 38,6 % (Т. А. Ларіна, 2007). За даними французьких дослідників, рівень кристалуричних нефропатій у дітей дорівнює 15–20 % (М. Daudon, 2005). Водночас у Туреччині кристалуричні нефропатії діагностуються у 2,9 % пацієнтів дитячого віку, а в Японії лише у 0,6 % дітей (К. Kazunari, 2002).

Дисметаболичні нефропатії (ДМН), які дебютують у дитячому віці, реалізуються у сечокам'яну хворобу через певний час від початку обмінних розладів. І якщо на етапі виражених клінічних проявів діагноз нефролітіазу не викликає сумнівів, то рання діагностика обмінних нефропатій становить деякі труднощі.

Варто зазначити, що сьогодні не існує чітких критеріїв для верифікації діагнозу дисметаболичної нефропатії. Наявні клінічні та лабораторно-інструментальні ознаки відрізняються мінливістю й не завжди чутливі відносно різних фаз дисметаболичних змін. Внаслідок розвитку адаптації дитини до порушень функціонального стану нирок дизембріогенної природи спостерігається тривалий латентний період обмінних нефропатій, що утруднює діагностику на ранніх фазах (М. С. Ігнатова, 2011; О. П. Волосовець, 2009).

Сечовий синдром з тривалою кристалурією є найбільш характерною рисою дисметаболичного ураження, проте наявність кристалів у сечі може спостерігатися також за умов запального процесу сечової системи (Н. Н.

Смирнова, 2007; М. М. Каладзе, 2008), іноді має транзиторний характер при інтеркурентних захворюваннях. У той же час кристали можуть бути тимчасово відсутні у разі відновлення протикристалізаційної здатності сечі. Однак значення епізодичних кристалурій як факторів ризику прогресування нефропатій не набуло детального вивчення.

Вагому інформацію щодо обмінних порушень отримують під час біохімічного дослідження крові та сечі, яке дає можливість констатувати метаболічні зрушення (А. В. Малкоч, 2006). Втім, відсутність кристалурії та гіперекскреції солей у пацієнтів, які мають передумови для порушень метаболізму, не дозволяє остаточно виключити діагноз обмінної нефропатії.

До кола важливих питань належить проблема полісистемності при ДМН. Оксалатні кристалурії часто поєднуються із патологією травної системи (С. Cartery, 2011), шкірними та респіраторними алергійними станами (Е. А. Гордєєва, 2009), існують дані щодо синтропності дисметаболических нефропатій з гломерулонефритом (Є. В. Прохоров, 2007; В. М. Дудник, 2011), інфекцією сечовивідних шляхів (А. Safaei-asl, 2010). З'ясування міжсистемних взаємозв'язків і врахування їх особливостей необхідне для оптимізації діагностичних підходів та синхронізації терапевтичних заходів.

Важливими передумовами літогенезу є розлади уродинаміки, порушення кровопостачання та лімфатичного дренажу, а також приєднання сечової інфекції (С. Н. Зоркін, 2008). Втім, сьогодні відсутня доказова база щодо урофлоуметричних досліджень при ДМН у дітей.

Методи медикаментозного лікування при ДМН спрямовані на запобігання кристалоутворенню, виведення солей, нормалізацію обмінних процесів. Проте існуюча терапевтична тактика не враховує індивідуальний прогноз та особливості коморбідного фону, не передбачає інтегрованого підходу до етапного ведення пацієнтів.

Таким чином, з огляду на сучасний стан проблеми (зростання розповсюдженості та наявність низки остаточно не вирішених питань), розробка алгоритмів ранньої діагностики і створення патогенетично-обґрунтованих програм диференційованого лікування та профілактики при ДМН у дітей є важливою актуальною проблемою 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, мікроекологіч-

них та уродинамічних особливостей для оптимізації лікувальних заходів і профілактики прогресування патологічного процесу при нефропатіях у дітей.

Завдання дослідження:

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 мікроелементного 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 ДМН у дітей.

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

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

Встановлено патофізіологічну спряженість і визначено кореляційні зв'язки клінічних, метаболічних (вільнорадикальних, клітинно-енергетичних, мікроелементних, лазерноспектроскопічних), функціональних показників при ДМН, 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 дисметаболічного маршу. Вперше з позиції концепції дисметаболічного маршу розроблено патогенетично-обґрунтовану програму спостереження та ведення пацієнтів з дисметаболічними 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 лі-

карні 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. Сідельникова «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, 2011), Міжнародній науково-практичній конференції «Достиження в нефрології, діалізі та трансплантації нирок» (Одеса, 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 та проблемної комісії «Здоров'я матері та дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету.

Публікації. Результати дисертаційної роботи викладено у 44 публікаціях, серед яких розділи у двох монографіях, 24 статті у провідних фахо-

вих виданнях, 3 деклараційні патенти України, 14 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій, методичні рекомендації МОЗ України, інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 316 аркушах друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, обґрунтування методів дослідження, 7 розділів власних спостережень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних літературних джерел складається зі 365 видань (з них англomовних 96). Дисертація містить 93 таблиці та 35 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи. Для виконання завдань дослідження робота складалася з двох етапів: ретроспективного та проспективного, які проводилися на базах лікувальних установ Одеси та Києва. Загальна кількість обстежених пацієнтів з обмінними нефропатіями становила 1070 осіб (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні бази й обсяг ретроспективних і проспективних досліджень

Клінічні бази	Кількість обстежених	
	Ретроспективний етап	Проспективний етап
Відділ дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ	100	—
Урологічне відділення КУ «Міська клінічна лікарня № 10», Одеса	200	—
КУ «Дитяча міська лікарня № 2», Одеса	200	400
Дитяча дорожня клінічна лікарня, Одеса	100	70

За дизайном дослідження відбір пацієнтів на проспективному етапі здійснювали відповідно до критеріїв включення/виключення. Критерії включення: діагностована на підставі клініко-лабораторних ознак ДМН, вік дитини від 3 до 18 років. Критерії виключення: вік дитини до 3 років, наявність органічної обструкції сечових шляхів за результатами УЗД та/або рентгеноурологічного 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.

Клінічне обстеження передбачало оцінку факторів ризику, аналіз скарг, даних анамнезу захворювання, проведення об'єктивного обстеження за загальноприйнятою методикою. Детальне вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу ДМН 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 опитувальник (спосіб збору інформації експедиційний).

Гармонійність фізичного розвитку дітей визначали за допомогою індексу маси тіла Кетле-2 із оцінкою за відповідними номограмами. З урахуванням генетичної детермінованості ДМН у всіх пацієнтів проводився розрахунок індексу обтяженості за обмінними захворюваннями та патологією нирок. При визначенні фенотипових особливостей реєстрували ознаки дисплазії сполучної тканини (Л. Н. Абакумова, 2006).

Задля верифікації типу обмінних порушень усім обстеженим проводили визначення метаболічного профілю на підставі таких досліджень: біохімічний аналіз сироватки крові — загальний білок, глюкоза, креатинін з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), мікроелементний склад (Ca, P, Mg); аналіз конденсату повітря, що видихується (КВП) за вмістом оксалатів, Ca, Mg; загальний та біохімічний аналіз сечі (у разових порціях антикристалоутворювальна здатність (АКУЗ) сечі, розрахунок індексів кристалоутворення, коефіцієнта насичення сечі, тест на перекиси сечі та кальцифілаксію; у добовому об'ємі сечі — мікроелементний склад (Ca, P, Mg), оксалати, сечова кислота).

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, 1997).

З урахуванням значущості мембранопатологічних процесів при ДМН у роботі проводилося *дослідження параметрів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ)* на підставі визначення концентрації дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) (І. Д. Стальна, 1978), а також активності антиоксидантного ферменту каталази (М. А. Корольок, 1988).

Задля вивчення процесів *енергетичного гомеостазу* проведено дослідження біохімічних і 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 показника —

мітохондріального цитохімічного коефіцієнта (МЦК) (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 полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для *інтеграційної оцінки метаболічних процесів* при ДМН використано метод ЛКС сечі з визначенням молекулярних субфракцій за допомогою 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. Результати урофлоуметрії аналізували з урахуванням статі дітей та вікових нормативних показників.

Статистична обробка результатів проведена з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. При порівняльному аналізі отриманих даних використовували критерій Стюдента (для параметричних методів), критерій Манна — Уїтні (для непараметричних методів). Взаємозв'язок ознак вивчали на підставі кореляційного аналізу методом Спірмена (r), для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками застосовували критерій χ^2 Пірсона. Вивчення впливу факторів ризику проведено методом факторного аналізу з визначенням головних компонент у процедурі варимаксного обертання за допомогою розрахунку кореляційних матриць і відокремлення та ідентифікації головних компонент. 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. Обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензованих програмних продуктів ("EXCEL", "STATISTICA"). Дослідження проводилося з дотриманням вимог біоетики, збереженням конфіденційності **щодо** особистої інформації про пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. У роботі науково обґрунтовано систему інтегрованого ведення пацієнтів з ДМН на підставі ранньої діагностики, моделювання прогнозу перебігу обмінних порушень і диференційованого застосування заходів патогенетично-спрямованої корекції.

Проведення всіх етапів дослідження виконано з дотриманням принципів доказової медицини та передбачало забезпечення стандартизації й орієнтацію отриманих результатів на потреби клінічної практики.

За даними ретроспективного обстеження, середній вік пацієнтів із ДМН становив 11,0 (95 % ДІ 10,2–11,8) років. Значно частіше ДМН виявлялась у дітей шкільного віку — (83,0±1,8) %, ніж у віці до 7 років — (17,0±1,8) % ($p < 0,001$). За гендерним складом суттєвих розбіжностей не встановлено ($p > 0,05$).

Характерно, що у спектрі ДМН 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), із них уратурія зареєстрована у 60 ((68,1±4,9) %) дітей, урикемія — у 28 ((31,8±4,9) %) ($p < 0,001$). 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, документована у 52,2 % (95 % ДІ 47,3–57,1) 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, респіраторні алергози) — у (19,0±1,9) %, патологія ендокринної системи (затримка фізичного розвитку, диспітуаризм, дифузний зоб) — у (7,0±1,3) % пацієнтів, наявність стигм дизембріогенезу — у (46,0±2,5) % хворих.

Супутня патологія органів сечовивідної системи виявлялась у 47,0 % (95 % ДІ 42,6–51,4) пацієнтів і проявлялась вродженими аномаліями (дистопія нирок, порушення диференціювання ниркової структури) — у (19,6±2,9) % дітей, нейрогенними розладами сечовипускання — у (23,9±3,1) %. Серед набутих захворювань нирок домінували мікробно-запальні процеси — у (40,9±3,5) % дітей. Тубулоінтерстиційний нефрит діагностовано у (7,9±1,9) %, гломерулонефрит — у (5,3±1,6) % хворих. Серед обстежених пацієнтів прогресування літогенних процесів призвело до утворення конкрементів у сечовій системі у (6,0±1,7) % дітей.

Вивчення клінічних особливостей, спадкового фактора, перебігу вагітності та немовлячого віку, характеру харчування і 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 (ФН) трьох ступенів. Найбільш вагомими факторами виявилися обтяжена спадковість за обмінними захворюваннями (ФН II 0,67) і захворюваннями сечової системи (ФН II 0,63), порушення кишкового біоценозу (ФН III 0,77), супутня алергопатологія (ФН III 0,67), нейрогенні розлади сечовипускання (ФН I 0,69), ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини (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 рівня щавлевої кислоти, у спектрі ДМН окремо було проведено аналіз ФН несприятливих ознак при ОКК. За отриманими даними найбільш значущі факторні навантаження при ОКК зберігають загальні тенденції ДМН (спадкова обтяженість — ФН II 0,59, ознаки сполучнотканинної диспластичності — ФН II 0,66), а також вказують на важливу 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 коефіцієнта значущості можна визначати ризик розвитку ДМН.

З урахуванням завдання роботи на наступному кроці дослідження проведено оцінку значущості обраних факторів у аспекті послідовних фаз обмінних нефропатій. Для аналізу ролі та взаємозв'язків факторів у розвитку ДМН та сечокам'яної хвороби (СКХ) застосовували метод мультиномінальної регресії з детальним зіставленням ознак, що вивчаються (див. табл. 2).

Як демонструють наведені результати, обрані для аналізу ознаки мають певну значущість у послідовних фазах дисметаболических процесів. Цікавим виявляється визначення їх цінності у межах кожного предиктора. Так, першим фактором, який мав істотну різницю в групі ДМН і СКХ, був вік дітей ($p < 0,001$). Отриманий коефіцієнт кореляції був значно вищим при СКХ, імовірно тому, що для утворення конкремента 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 і 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 збігається з клінічними спостереженнями (СКХ характеризується збільшенням питомої ваги пацієнтів чоловічої статі; $p < 0,01$).

До факторів, які мали значну асоціацію ($p < 0,05$) із обмінними порушеннями на стадії ДМН, належать алергічні стани, прояви яких характеризувалися ранньою маніфестацією у вигляді бронхообструктивного синдрому, малюкової форми атопічного дерматиту, конституційних ознак атопії, що реєструвалися на фоні кристалурії.

**Результати регресійного аналізу визначення
предикторів розвитку та прогресування
обмінної нефропатії**

Ознаки	Регресійний аналіз						Мультиномінальний аналіз			
	ДМН			СКХ			Spearman's Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)			
	B	Std. Error	Wald	B	Std. Error	Wald	coef. (ДМН)	sig	coef. (СКХ)	sig
F1	-0,103	0,084	1,509	0,412	0,17	5,56	-0,022	0,734	0,488**	0,000
F2	0,024	0,678	0,001	-2,384	1,05	5,10	-0,101	0,117	0,142	0,240
F3	2,556	1,284	3,962	3,754	1,78	4,41	0,115	0,073	-0,130	0,285
F4	-4,148	1,411	8,638	-4,61	1,69	7,35	0,198**	0,002	0,271*	0,023
F5	-1,424	0,903	2,486	-0,181	1,234	0,021	0,158*	0,014	0,012	0,919
F6	-1,641	0,975	2,831	-3,862	1,318	8,59	0,234**	0,000	0,441**	0,000
F7	-0,917	0,958	0,916	1,08	1,24	0,75	0,184**	0,004	0,181	0,134
F8	-2,292	1,136	4,073	-4,711	1,39	11,47	0,226**	0,000	0,575**	0,000
F9	-2,631	1,210	4,728	-3,344	1,39	5,72	0,248**	0,000	0,533**	0,000
F10	-2,197	0,961	5,232	-3,441	1,18	8,37	0,226**	0,000	0,547**	0,000
F11	-0,727	0,945	0,592	-1,150	1,29	0,790	0,155*	0,016	0,143	0,239
F12	-0,509	0,865	0,346	-2,676	1,214	4,856	0,188**	0,003	0,654**	0,000
F13	-1,828	1,141	2,565	-2,774	1,441	3,705	0,394**	0,000	0,767**	0,000
F14	-2,355	1,067	4,869	-4,25	1,45	8,51	0,180**	0,005	0,577**	0,000
F15	-2,929	1,306	5,029	-5,79	1,55	13,80	0,462**	0,000	0,825**	0,000

Примітки:

1. F1 — вік; F2 — стать; F3 — респіраторна патологія в анамнезі; F4 — повторні курси антибактеріальної терапії; F5 — супутня алергопатологія; F6 — супутня патологія травної системи; F7 — ознаки НДСТ; F8 — супутня патологія органів сечовивідної системи; F9 — обтяжена спадковість за захворюваннями сечової системи; F10 — обтяжена спадковість за захворюваннями обміну; F11 — патологія вагітності у матері; F12 — нераціональне харчування; F13 — неадекватний питний режим; F14 — зниження добового діурезу; F15 — порушення кишкового біоценозу.
2. * — кореляція значуща на рівні $p < 0,01$.
3. ** — кореляція значуща на рівні $p < 0,05$.

Захворювання шлунково-кишкового тракту демонстрували високий прямий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) з дисметаболічними процесами зі зростанням коефіцієнта у міру 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 диспластичною залежністю, а за умов прогресування, у фазі СКХ, 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 відбувається паралельно прогресуванню обмінних порушень і, вочевидь, пов'язано з формуванням хронічної ниркової патології.

На високому рівні ($p < 0,01$) визначається вплив спадковості у розвитку та прогресуванні дисметаболізму зі зростанням від ДМН до СКХ.

Отримані дані вказували на роль нераціонального харчування при СКХ. Збільшення коефіцієнта кореляції у 3,5 рази (з 0,188 при ДМН до 0,654 — при СКХ) можна пояснити віковими особливостями харчування. Саме у підлітковому віці, коли рівень СКХ підвищується, спостерігаються найбільші дієтичні порушення, як-от: недотримання режиму, розбалансованість раціону за основними нутритивними інгредієнтами, 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 і сягав 0,767 ($p < 0,01$) при СКХ, тобто вказував на значущість фактора у прогресуванні дисметаболізму.

Отже, результати проведеного мультиномінального аналізу підтверджують єдність патогенетичних механізмів на різних фазах прогресування обмінних нефропатій від ДМН до СКХ. Урахування значущості факторів ризику розвитку та прогресування перебігу обмінних нефропатій на етапі амбулаторної ланки дозволить проводити вчасну діагностику та визначитися з тактикою ведення пацієнтів.

На проспективному етапі дослідження було виділено клініко-діагностичні параметри перебігу ДМН, рекомендовані для використання на рівні стаціонарної ланки надання медичної допомоги.

Відповідно до завдань роботи в обстежених дітей вивчали особливості перебігу та характер обмінних зрушень при ДМН. Провідне місце у структурі обмінних порушень — 71,7 % (95 % ДІ 64,9–78,5) — посідала оксалатна нефропатія, що збігається з даними ретроспективного аналізу.

З урахуванням єдності біохімізму щавлевої кислоти й основних метаболітів сполучної тканини, як-от: гліцин, серин, гідроксипролін — проведено клінічне вивчення фенотипових ознак диспластичності в обстежених дітей. За результатами клінічного огляду було встановлено, що у (69,7±4,1) % дітей з оксалатною нефропатією та (46,5±7,6) % пацієнтів з уратною нефропатією виявляються зовнішні та вісцеральні маркери НДСТ ($p < 0,001$).

При аналізі функціонального стану тубулярного відділу нефрону встановлено парціальні порушення каналцевих функцій у 74,7 % (95 % ДІ 68,41–81,3) пацієнтів. Підвищення рівня відносної щільності сечі (>1025) на фоні порушення добової ритміки сечовипускань і зниження добового діурезу реєструвалося у 68,0 % (95 % ДІ 61,0–75). Високий рівень сатурації літогенних речовин за коефіцієнтом насичення сечі (КНС) встановлено у 26,4 % (95 % ДІ 19,8–33) дітей.

При визначенні функціональних ренальних параметрів у дітей з ДМН було встановлено, що за умов збереження азотовидільної функції нирок певних змін зазнають фільтраційні процеси: у пацієнтів із тривалістю дисметаболичного процесу від 1 до 5 років визначаються процеси гіперфільтрації за показником ШКФ, а при терміні понад 5 років поступово збільшується питома вага гіпофільтрації. Тобто з прогресуванням 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 ушкодження ниркової паренхіми.

При проведенні клінічного обстеження типу динаміку дисметаболичних процесів визначено у 2/3 дітей з 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 супроводжувалося змінами сечового осаду у вигляді еритроцитурії, лейкоцитурії, мікропротеїнурії. Параметри сечового синдрому змінювалися з віком пацієнтів: співвідношення ізольованої кристалурії та кристалурії у поєднанні з мікрогематурією, мікропротеїнурією становило 2 : 1 у дітей до 11 років, 1 : 3 — у пацієнтів після 11 років.

За даними УЗД, візуалізація гіперехогенних включень у мисковій системі нирок дітей до 7 років спостерігалась у (14,6±5,0) % випадків, у пацієнтів з 7 до 11 років — у (64,8±6,5) %, у дітей після 11 років — у

(63,2±5,8) % випадків. Наведені дані можуть слугувати відображенням динаміки обмінних порушень за таким сценарієм, визначеним нами як дисметаболический 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 подальшої поступової маніфестації обмінних порушень зберігається зв'язок із періодами максимальної вразливості дитячого організму до екзо- й ендогенних чинників; зі збільшенням віку дитини співвідношення кристалурія : ДМН зрушується у бік нефропатії;

— після 11–12 років у структурі обмінних нефропатій з'являється СКХ, виникають зміни гендерної структури, характерні для цієї хвороби, відбувається укрупнення гіперехогенних включень і формування мікролітів у мисковій системі нирок, що визначає тенденцію прогресування метаболічних розладів.

Отже, поступовий розвиток і прогресування обмінних ренальних порушень у дітей демонструють фазовий перебіг дисметаболического маршу.

Результати комплексної оцінки метаболічного профілю при ДМН дозволили виділити патогномонічні закономірності, які характеризували загальнопатогенетичну модель обмінної нефропатії. Спільні патогенетичні механізми моделі характеризувалися мікроелементним дисбалансом і порушеннями у системі ПОЛ/АОЗ.

Вивчення елементного гомеостазу демонструвало підвищення рівня сироваткового кальцію при оксалатній нефропатії ($p < 0,01$). Рівень фосфору не зазнав істотних змін ($p > 0,05$). Зниження концентрації магнію до ($0,79 \pm 0,05$) ммоль/л ($p < 0,01$) супроводжувалося зростанням кальцій-магнієвого співвідношення ($p < 0,001$). З огляду на роль магнію у процесах аеробного й анаеробного гліколізу, окиснювального фосфорилування у мітохондріях і білкового синтезу колагену через регуляцію металопротеїназ, можна дійти висновку щодо спряженості механізмів мікроелементного дисбалансу, біоенергетичної недостатності та диспластикозалежності. При аналізі асоціацій виявлено оборотну кореляцію між концентрацією магнію у сироватці крові та вираженістю клінічних ознак НДСТ ($r = -0,47$), а також рівнем коефіцієнта енергетичного дефіциту ($r = -0,54$).

Для визначення особливостей мембраноклітинних і клітинно-енергетичних процесів при ДМН було проведено аналіз стану пероксидації та енергетичного метаболізму в обстежених пацієнтів (табл. 3).

Як свідчать результати, наведені у табл. 3, при ДМН у дітей відбуваються багаторівневі порушення різних ланок біоенергетичних процесів, більш виражені при оксалатній нефропатії. У 91,2 % (95 % ДІ 86,9–95,5) встановлено інтенсифікацію процесів ПОЛ у вигляді підвищення вмісту

МДА та ДК. При цьому активність АОЗ була суттєво знижена порівняно з референтними показниками ($p < 0,001$). Надлишкове утворення активних форм кисню призводить до ушкодження енергетичних структур клітин, спричинює порушення перенесення електронів між компонентами дихального ланцюга, негативно впливає на рівні субклітинних поліферментних систем, підсилюючи запрограмований апоптоз клітин. У той же час низький рівень АОЗ підтримує оксидативний стрес і напружує енергетичний дефіцит.

Таблиця 3

**Характеристика мембраноклітинного
та енергетичного статусу при дисметаболичній нефропатії**

Показники	Контроль	ОДМН	УДМН	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1	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	4,80±0,40	3,58±0,44	<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	2,88±0,32	<0,001	<0,001	>0,05
Піруват, ммоль/л	0,11±0,02	0,17±0,02	0,17±0,02	<0,05	<0,05	>0,05
Коефіцієнт енергетичного дефіциту	11,82±0,47	17,81±0,83	17,46±0,58	<0,001	<0,001	>0,05
СДГ, ум. од.	20,13±1,04	15,97±1,65	16,57±2,24	<0,05	>0,05	>0,05
ГФДГ, ум. од.	12,80±1,27	19,17±4,41	17,53±4,30	>0,05	>0,05	>0,05
ГДГ, ум. од.	12,90±0,99	11,77±1,89	11,77±1,89	>0,05	>0,05	>0,05
МДГ, ум. од.	10,80±1,24	10,23±1,70	10,23±1,70	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ, ум. од.	13,97±1,43	19,70±2,44	20,10±4,09	<0,05	>0,05	>0,05
МЦК	3,82±1,08	13,96±3,77	12,15±5,37	<0,01	>0,05	>0,05

Примітка. ОДМН — оксалатна дисметаболична нефропатія; УДМН — уратна дисметаболична нефропатія.

Визначений дисбаланс у системі лактат/піруват ($p < 0,001$) вказував на порушення окиснювального 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 встановлено дисбаланс у системі мітохондріальних ензимів, який проявлявся зниженням

активності ключового ферменту СДГ ($p < 0,05$), що вказує на системні біоенергетичні розлади. Інтегральна оцінка клітинного енергообміну за показником МЦК свідчила про його односпрямоване порушення за різних типів ДМН, втім, більш виражене 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 фоні дефекту мікроенергетичних процесів внутрішньоклітинної секвестрації кальцію з формуванням кристалів шавлевокислого 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.

У ході роботи суттєву роль відводили дослідженням метаболічного профілю сечі. З огляду на існуючий зв'язок біохімічних і біофізичних процесів, зокрема літогенної активності, із об'ємом виділеної сечі, звертали увагу на параметри діурезу, які виявилися зниженими у пацієнтів з оксалатною й уратною нефропатією ($p < 0,05$).

Розрахунок відносного показника концентрації каменеутворювальних речовин — співвідношення оксалату та креатиніну — вказував на сприятливі для активного кристалоутворення умови. Визначені зрушення підтверджено результатами аналізу АКУЗ сечі, рівень якої був вірогідно зниженим при оксалатній нефропатії (табл. 4).

Таблиця 4

Метаболічний профіль сечі обстежених пацієнтів, %

Показники	Контроль, 1	ОДМН, 2	УДМН, 3	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Наявність АКУЗ до оксалатів	90,00±6,70	21,80±6,53	69,70±10,28	<0,001	>0,05	<0,01
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

Як продемонстровано у табл. 4, за умов оксалатної нефропатії більш виражених змін зазнали показники мембранолітичних процесів за рівнем кальцифілаксії ($p < 0,001$) і концентрації перекисів ($p < 0,001$) у сечі.

Дослідження ниркової екскреції макроелементів у обстежених пацієнтів з ДМН демонструвало вірогідність активного кристалоутворення за умов концентраційного дисбалансу кальцію та магнію, які чинять антагоністичний вплив на літогенні процеси у сечі. Рівень кальцію при ОДМН сягав ($3,42 \pm 0,32$) ммоль/л, що вірогідно ($p < 0,01$) 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 разу. За даними кореляційного аналізу було встановлено прямий зв'язок на рівні $r = 0,58$ між показниками екскреції оксалатів і кальцію та одночасно зворотний — між оксалурією та концентрацією магнію у сечі ($r = -0,43$).

Дослідження процесів кристалізації за морфометричними параметрами вказувало на кількісне переважання кристалів моногідратів оксалату (співвідношення моногідратів і дигідратів становило 1,8 : 1,0), втім, внесок дигідратів — ($511,0 \pm 35,3$) nm^3/mm^3 у загальний кристалічний об'єм — ($883,0 \pm 46,5$) nm^3/mm був значно вищим ($p < 0,001$). З огляду на те, що морфометрія кристалів оксалату посередньо вказує на характер процесів ініціації кристалоутворення (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, для дигідратного оксалату кальцію ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) центрами кристалізації виступають матричні нагромадження органічних речовин), врахування результатів морфометричного аналізу дає можливість оптимізувати схеми лікувальної та профілактичної тактики. Розрахунок сумарного кристалічного об'єму дозволяє деталізувати інформацію щодо активності кристалізації у результаті того, що при однаковій кількості кристалів в одиниці вимірювання рівень загального кристалічного об'єму різниться; це дозволяє об'єктивно моніторувати процеси кристалоутворення (Se/63; Sp/75; LR⁺ 2,5; LR⁻ 0,5; PV⁺/83; 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 (особливо на ранніх фазах дисметаболізму) не завжди висока. У такому разі перспективним вважається дослідження структурно-оптичних властивостей сечі за методом ЛКС з визначенням субмолекулярних фракцій сечі. За параметрами семіотичної класифікації ЛК-спектрів сечі встановлено багатоелементний симптомокомплекс, що характеризує анаболічну та катаболічну спрямованість процесів.

Загальними характеристиками ЛКС сечі при ДМН є зниження рівня нормологічних спектрів. Гідролітичні процеси катаболізму переважають у дітей з ОДМН, а макромолекулярні анаболічні зрушення характеризують УДМН. Більш докладно ЛК-зрушення демонструє рис. 1.

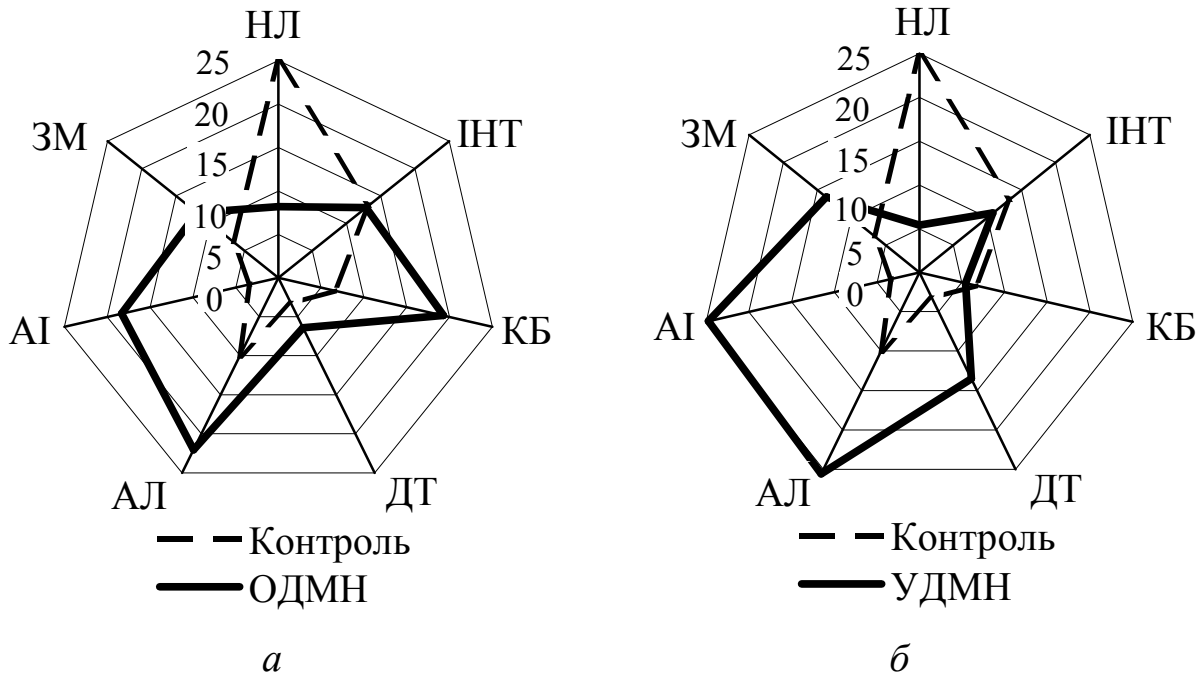


Рис. 1. Характеристики ЛК-спектрів сечі при оксалатній (а) та уратній (б) нефропатії порівняно з референтними показниками (контроль)

Як свідчать наведені діаграми, зміни спектрів при оксалатній та уратній нефропатії вирізняються загальним зниженням вкладу нормологічних (НЛ) фракцій, наростанням макромолекулярних і змішаних гомеостатичних зрушень (ЗМ). Рівень інтоксикаційноподібних (ІНТ) зрушень (76–220 нм) зберігається при оксалатній нефропатії та знижується при уратній нефропатії. Крім того, при оксалатній нефропатії відбувається збільшення катаболічних (КБ) спектрів, а при уратній — дистрофічноподібних (ДТ). Високим виявляється рівень спектрів (221–1500 нм) алергічноподібної (АЛ) спрямованості, незалежно від типу нефропатії. Вклад надвисокомолекулярних спектрів (>1500 нм), що відображує автоімуніподібні (АІ) зрушення, зберігається високим порівняно з контролем в обох групах, але переважає при уратній нефропатії.

Здатність ЛКС чутливо реагувати на гомеостатичні зрушення та відображати складні багатокомпонентні патогенетичні механізми стала підґрунтям для визначення особливостей ЛК-спектрів сечі у різні фази дисметаболического процесу — від кристалурії до СКХ. За отриманими результатами, на початкових фазах дисметаболізму за наявності кристалурії рівень нормологічних спектрів зменшується за рахунок гідролітичних і змішаних. Прогресування метаболічних порушень і розвиток ДМН супроводжуються зменшенням нормологічних спектрів з одночасним наростанням катаболічних зрушень, що пов'язано з екскрецією низькомолекулярних протеїнів і топічними процесами у ниркових структурах, які забезпе-

чують різний ступінь гідролізу білкових компонентів; одночасно спостерігається поступове зростання питомої ваги макромолекулярних фракцій. При СКХ нормологічні спектри мінімальні за частотою, а перерозподіл спектральних характеристик відбувається за рахунок збільшення надвисокомолекулярних інгредієнтів, що, вочевидь, пов'язано з полімеризацією уропротейнів і мембранодеструктивними процесами у нирках та сечовивідних шляхах, а також надходженням високомолекулярних тканинних компонентів до сечі. Діагностична значущість методу за операційними характеристиками ЛК-спектрів (Se/86; Sp/80; LR⁺ 4,36; LR⁻ 0,18; PV⁺/60; PV⁻/90) дозволяє застосовувати його у програмах скринінгу при ДМН, а також для прогнозування перебігу обмінних процесів і моніторингу гомеостатичних зрушень у ході лікування та профілактики.

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 атопічної 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, асоційованими 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 унеможливає 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 макроелементних 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 і доповнювався впливом на виявлені у ході проведеного факторного аналізу чинники розвитку та прогресування обмінних порушень, що підлягають модифікуванню.

Усі пацієнти отримували рекомендації відносно дотримання здорового способу життя з організацією раціонального режиму дня відповідно до віку дитини та регулярних дозованих фізичних навантажень. Дієтотерапія передбачала виключення з раціону продуктів харчування, що містять метаболіти літогенних речовин, і базувалася на створенні раціонального повноцінного різноманітного харчування з урахуванням вікових потреб зростаючого організму, особливостей порушеного обміну та виключенням функціонального навантаження на тубулярний апарат нирок. Пацієнти отримували курси фітотерапії. Особливу увагу приділяли регулюванню водного балансу з урахуванням фізіологічних вікових потреб дитини у рідині та показників метаболічного профілю сечі.

Специфічна корекція передбачала диференційоване призначення патогенетично-спрямованих лікувальних комплексів (ЛК).

Базисний лікувальний комплекс (ЛК1) призначався усім пацієнтам, які мали загальні для ДМН порушення у вигляді мікроелементних зрушень і дисбалансу у системі ПОЛ/АОЗ. Провідний напрямок — корекція елементного метаболізму. Медикаментозна група — комплексні препарати з включенням магнію. Обґрунтування вибору препарату за такими положеннями:

— корекція оксидативних мембранодеструктивних процесів. Багатофункціональність, а саме ко-факторна роль Mg у численних ферментативних та енергетичних процесах, гліколізі, гідролітичному розщепленні АТФ, метаболізмі нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, цАМФ, визначає посередню участь Mg у клітинних антиоксидантних механізмах;

— корекція змінених властивостей сечі. Відновлення концентрації Mg сечі, який вважається одним з основних інгібіторів оксалатного літогенезу, дозволить усунути дисбаланс у системі інгібіторів й активаторів кристалізації та знизити агрегаційну здатність кристалів.

Схема застосування препарату: спосіб введення оральний, дозування з розрахунку 10–20 мг/кг на добу за магнієм, тривалість курсу — 1 міс.

Отримані результати ефективності ЛК1: RR = 0,43; RRR = 0,56; NNT = 2,7.

Лікувальний комплекс № 2 (ЛК2) призначався пацієнтам з біоенергетичною формою ДМН. Провідний напрямок — енерготропна терапія. Медикаментозна група — препарати L-карнітину, що поліпшують метаболізм та енергозабезпечення тканин.

Вибір препарату для нормалізації клітинного енергообміну здійснювали, виходячи з притаманних L-карнітину функцій:

— трансфер до мітохондрій активованих вільних жирних кислот;

— функціонування системи бета-окиснення й ацетил-КоА;

— участь у біохімічних процесах фосфоліпідів, метаболізмі пірувату;

— вплив на ензимну активність дегідрогеназ циклу трикарбонових кислот.

Схема застосування препарату: спосіб введення оральний, дозування з розрахунку 50–100 мг/кг на добу, тривалість курсу — 1 міс.

Отримані результати ефективності ЛК2: RR = 0,42; RRR = 0,57; NNT = 3,0.

Лікувальний комплекс № 3 (ЛК3) призначали пацієнтам з мікроекологічною формою ДМН, асоційованою з коморбідною патологією травної системи.

Провідний напрямок ЛК3 — відновлення біоценозу кишечника, медикаментозна група — препарати пре- та пробіотичної дії. Призначення препаратів для відновлення кишкової мікрофлори проводили за таким алгоритмом:

— пацієнтам, у яких за даними ПЛР-аналізу була ідентифікована ОхF, для регуляції кишкового біоценозу та створення сприятливих умов для життєдіяльності оксалат-метаболізуючої флори призначали препарат пре-

біотичної дії на основі лактулози;

— пацієнтам з відсутньою колонізацією OxF призначали препарат пробіотичної дії, який містить у своєму складі біфідо- та лактофлору, здатну брати участь у метаболізмі оксалатів.

Схема застосування пребіотика: спосіб введення оральний, дозування з розрахунку 10–15 мл на добу, тривалість курсу — 2 тиж. Схема застосування пробіотика: спосіб введення оральний, дозування з розрахунку 1–2 дози на добу, тривалість курсу — 2 тиж.

Отримані результати ефективності ЛК3: RR = 0,17; RRR = 0,81; NNT = 2,0.

Лікувальний комплекс № 4 (ЛК4) призначали пацієнтам з мікроекологічною формою ДМН, асоційованою з коморбідною патологією сечової системи.

Провідний напрямок ЛК4 — санація сечі. Медикаментозна група — антимікробні препарати нітрофуранового ряду. Вибір антимікробного препарату для ерадикації виявленої флори базувався на таких 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 застосування препарату: спосіб введення оральний. Режим дозування: початкова доза з розрахунку 5–7 мг/кг на добу (7 днів), підтримуюча доза 1/3 від добової дози. Тривалість курсу — 30 днів.

Отримані результати ефективності ЛК4: RR = 0,50; RRR = 0,49; NNT = 4.

Лікувальний комплекс № 5 (ЛК5) призначався пацієнтам при виявленні уродинамічної форми ДМН. Провідний напрямок — фізіотерапевтична нейрорефлекторна корекція уродинамічних розладів. Доцільність включення динамічної електростимуляції для корекції параметрів уродинаміки визначалася такими положеннями:

- можливість рефлекторного впливу на патогенетичні механізми;
- наявність біологічного зворотного зв'язку за рахунок динамічного нейроподібного імпульсу;
- відновлення нейрорефлекторних зв'язків і активація процесів саморегуляції.

Режим фізіотерапії: процедури динамічної нейроелектростимуляції проводили за лабільною методикою (вплив на біологічні зони) та стабільною (стимуляція біологічно активних точок на меридіанах шлунка, сечового міхура, нирок, селезінки та переднього серединного меридіана) на комфортному енергетичному рівні у частотному режимі 77 Гц. Кількість

сеансів — 10.

Отримані результати ефективності ЛК5: RR = 0,40; RRR = 0,60; NNT = 2.

Після проведеного курсу лікування стабільний результат за клініко-метаболическими та функціональними показниками зберігався протягом 4–5 міс. До 6-го місяця спостерігали поступове погіршення клініко-лабораторних параметрів, що слугувало підґрунтям для призначення профілактичних курсів кожні 6 міс.

Отримані результати дослідження дозволили розширити концепцію дисметаболического маршу та сформулювати такі положення:

— різні форми обмінних порушень при нефропатіях (кристалурія, дисметаболическа 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 «дисметаболического 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, ми розробили програму, яка включає алгоритм діагностики та лікувально-профілактичних заходів на амбулаторно-поліклінічному і стаціонарному етапах.

Ефективність програмного ведення пацієнтів оцінювали на підставі лонгітудинального спостереження за 70 пацієнтами. Для 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 міс. та проведення загального і спектрометричного аналізів сечі 1 раз на місяць (рис. 2).

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 %).

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 вираженою, поглиблення метаболічних розладів зумовило активацію процесів кристалізації, що спричинило укрупнення мікролітів за даними УЗД у (43,3±9,0) % пацієнтів. Прогресування дисметаболического маршу призвело до розвитку сечокам'яної хвороби у 2 ((6,6±4,5) %) дітей групи порівняння.

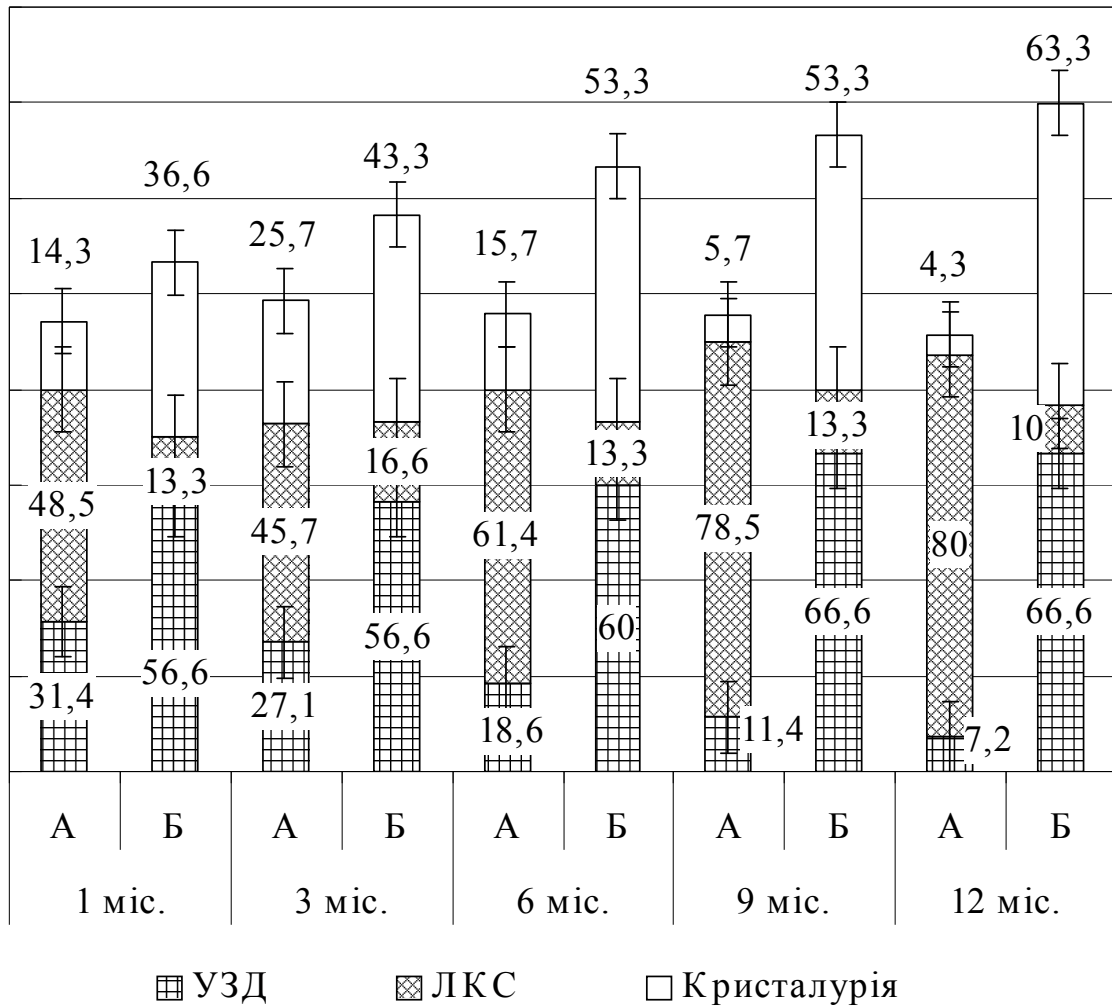


Рис. 2. Інтегральна оцінка динаміки клініко-метаболических показників у процесі спостереження у пацієнтів основної групи (А) і групи порівняння (Б)

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 розв'язання 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 метаболических, 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 за обмінними захворюваннями (ФН ІІ 0,67) та захворюваннями сечової системи (ФН ІІ 0,63), порушення кишкового біоценозу (ФН ІІІ 0,77), супутня алергопатологія (ФН ІІІ 0,67), нейрогенні розлади сечовивипускання (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: у міру прогресування метаболічних розладів поглиблюються зрушення у бік макромолекулярних спектрів зі збільшенням гідродинамічного розміру біокомпонентів до 1500 нм. Визначено кореляційні зв'язки параметрів ЛКС з показниками метаболічного профілю сечі: антикристалоутворювальною 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 дигідрату оксалату сечі становить 1 : 1,8, а загальний кристалічний об'єм сягає $(883,0 \pm 46,5)$ нм³/мм³. Визначено кореляції морфометричних параметрів із клінічними ознаками (дизуричний синдром, $r = 0,46$) та показниками сечового синдрому (гематурія, $r = 0,66$). Метод кристаломорфометрії дає змогу поряд із реєстрацією кількості кристалів у 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 загальнопатогенетичні зміни у вигляді мембранодеструктивних процесів: активація системи пероксидації ліпідів (ДК — у 2,5 рази, МДА — у 3,8 разу) та пригнічення у 1,7 разу рівня антиоксидантного захисту за активністю каталази ($p < 0,01$), — а також елементних зрушень за метаболізмом магнію: зниження його сироваткової концентрації — $(0,79 \pm 0,05)$ ммоль/л і ниркової екскреції — $(0,89 \pm 0,20)$ ммоль/л ($p < 0,01$), 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 клі-

тинного енергообміну: зростання коефіцієнта енергетичного дефіциту ($p < 0,05$), дисбаланс цитохімічної активності ферментів СДГ, ЛДГ, ГФДГ ($p < 0,05$), підвищення у 3,6 разу мітохондріального цитохімічного коефіцієнта ($p < 0,001$). 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 наявні мікроекологічні порушення, асоційовані з коморбідними станами: з боку сечової системи — інтермітуюча асимптомна бактеріурія з 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 фоні зниження рівнів *Lactobacillus* та *Bifidobacillus* у 73,3 % (95 % ДІ 65,3–81,1) дітей ($\chi^2 = 17,20$; $p < 0,0001$). Встановлено зворотний 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 $(25,0 \pm 6,1)$ % хворих і середньої у $(20,0 \pm 5,7)$ % дітей швидкості сечовипускання, збільшення об'єму залишкової сечі у $(10,0 \pm 4,2)$ % пацієнтів. Показано кореляційний зв'язок параметрів урофлоуметрії зі ступенем кристалурії на рівні $r = 0,57$. Для корекції уродинамічних розладів обґрунтовано доцільність призначення динамічної електронеуростимуляції.

8. Доведено ефективність включення у традиційні лікувальні комплекси при ДМН у дітей диференційованої корекції відповідно до виділених клініко-патогенетичних форм: при загальнопатогенетичній — препаратів магнію (терапевтична ефективність застосування: RR = 0,43; RRR = 0,56; NNT = 3,0); 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 і пребіотиків (RR = 0,17; RRR = 0,81; NNT = 2,0); при мікроекологічній формі, асоційованій з мікробною контамінацією сечі, — препаратів магнію та уросептика (RR = 0,50; RRR = 0,49; NNT = 4); при уродинамічній — препаратів магнію та динамічної електронеуростимуляції (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 і диференційоване застосування запропонованих лікувальних комплексів. Показано терапевтичну та профілактичну ефективність програми для запобігання подальшому розвитку дисметаболічного маршу за результатами віддалених спостережень (RR = 0,46, RRR = 0,53, NNT = 3,1, PF = 0,53 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.3 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 «Спосіб прогнозування диференційованого ризику розвитку нефропатій дисметаболічного та мікробно-запального генезу у дітей» (Інформаційний лист МОЗ України № 201, 2011 р.);

— 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 (з урахуванням виду метаболічних порушень) 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 електростимуляції в педіатричній практиці» (2012).

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стоєва Т. В. Дисметаболічні нефропатії у дітей. Сучасний погляд на проблему / Т. В. Стоєва, О. В. Зубаренко // Избранные лекции по педиатрии ; под ред. А. С. Сенаторовой. — Х., 2011. — С. 544—557. *(Дисертантом підготовлено розділ з теми дисметаболічних нефропатій).*

2. Стоєва Т. В. Профілактика при нефропатіях у дітей // Профилактическая педиатрия / под ред. А. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко. — Одесса : Чорномор'я, 2011. — С. 139—200. *(Дисертантом підготовлено розділ з теми нефропатій дисметаболічного та мікробно-запального генезу).*

3. Зубаренко О. В. Роль анамнестичних даних у визначенні факторів ризику розвитку дисметаболічних нефропатій у дітей / О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва, Г. К. Копійка // Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2007. — Т. 7, № 4. — С. 90—93. *(Особисто запропоновано дизайн ретроспективного дослідження, проведений аналіз отриманих даних).*

4. Оценка физиологических основ гомеостаза у здоровых детей по результатам ЛКС-метрии (современные методические подходы) / Т. В. Стоєва, О. Л. Тымчишин, А. К. Копейка, М. В. Федин // Український медичний альманах. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 135—138. *(Дисертантом проведено аналіз та інтерпретацію показників).*

5. 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. *(Дисертантом проведено аналіз, статистичну обробку отриманих результатів та їх узагальнення).*

6. Стоєва Т. В. Критерії доклінічної діагностики дисметаболічних нефропатій у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Зубаренко // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 130—132. *(Дисертант провела комплексне обстеження дітей групи ризику розвитку нефропатій, аналіз отриманих результатів).*

7. Багдасарова І. В. Особливості дисметаболічних нефропатій у дітей старшого віку / І. В. Багдасарова, Т. В. Стоєва, Н. І. Желтовська // Педіат-

рія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 6. — С. 24—27. (*Дисертант провела ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з дисметаболічними нефропатіями, здійснила статистичну обробку отриманих клініко-анамнестичних даних*).

8. Багдасарова И. В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей / И. В. Багдасарова, Т. В. Стоева, Н. И. Желтовская // Перинатологія та педіатрія. — 2009. — № 3 (39). — С. 71—73. (*Дисертантом проведено ретроспективний аналіз, здійснено обробку та узагальнення отриманих даних*).

9. Зубаренко А. В. Коррекция микроэкологического состояния кишечника при оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева, О. А. Портнова // Biomedical and biosocial anthropology. — 2009. — № 12. — С. 180—182. (*Дисертантом проведено комплексне обстеження дітей з дисметаболічними нефропатіями, обґрунтовано напрямки корекції та оцінку ефективності проведеної терапії*).

10. Зубаренко А. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4 (19). — С. 132—136. (*Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, комплексне обстеження дітей з дисметаболічними нефропатіями*).

11. 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. (*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних*).

12. 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. (Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я : 3-тя Міжнарод. наук.-практ. конф. Луганськ, 26–27 березня 2009 р. : праці). (*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів*).

13. Кристалурійні ураження нирок у дітей: особливості перебігу / Т. В. Стоева, Л. П. Бас, Л. Н. Ківенко, Л. М. Желоміага // Медицина транспорту України. — 2009. — № 4 (32). — С. 72—75. (*Дисертантом здійснено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію параклінічних даних*).

14. Стоева Т. В. Возможности прогнозирования развития дисметаболических нефропатий у детей / Т. В. Стоева, А. К. Копейка // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 4 (114). — С. 52—55. (*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки*).

15. Нефропатії у дітей з рецидивними респіраторними захворюваннями / О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва, Р. М. Папінко, М. В. Федін // Современная педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 112—115. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки).*

16. Стоєва Т. В. Шляхи підвищення ефективності лікування при кристалуричних нефропатіях у дітей / Т. В. Стоєва // Буковинський медичний вісник. — 2010. — № 1 (53). — С. 87—89.

17. Стоєва Т. В. Використання динамічної електронејростимуляції у дітей з кристалуриями на фоні нейрогенних дисфункцій сечових шляхів / Т. В. Стоєва // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2010. — № 1. — С. 18—20.

18. Зубаренко О. В. Можливості корекції порушень клітинно-енергетичного гомеостазу при оксалатно-кальцієвій нефропатії у дітей / О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва // Перинатологія та педіатрія. — 2010. — № 1 (40). — С. 155—157. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, обґрунтовано напрямки лікування, сформульовано висновки).*

19. 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. Прокіпович // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 2 (118). — С. 40—42. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, обґрунтовано напрямки лікування, сформульовано висновки).*

20. 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. *(Дисертанту належить розділ з прогнозування перебігу нефропатій у дітей).*

21. Зубаренко А. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3 (30). — С. 97—104. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, комплексне обстеження дітей з дисметаболическими нефропатіями, запропоновано напрямки медикаментозної та немедикаментозної терапії).*

22. Стоєва Т. В. Обґрунтування схем профілактики при дисметаболических нефропатіях у дітей / Т. В. Стоєва // Современная педиатрия. — 2011. — № 4 (38). — С. 161—163.

23. Стоєва Т. В. Дисбаланс мікроелементного гомеостазу та його корекція при нефропатіях у дітей / Т. В. Стоєва, М. В. Федін, Н. М. Фролова // Перинатологія та педіатрія. — 2011. — № 1. — С. 105—107. *(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів, обґрунтовано напрямки лікування, сформульовано висновки).*

24. Аналіз ефективності протирецидивного лікування при пієлонефритах у дітей з урахуванням особливостей мікроелементного гомеостазу

/ Т. В. Стоєва, М. В. Федін, Т. І. Рижикова, В. О. Прокопович, О. Г. Серкіс, Г. О. Нікітіна // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т. 15, № 2 (58). — С. 78—81. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, обґрунтовано напрямки лікування, сформульовано висновки).*

25. Пат. 13369 Україна, МПК (2006) А61В 10/00 Пристрій для збирання конденсату з повітря, що видихають / Стоєва Т. В., Соболева К. Б., Комлевий О. М., Чернявський В. Г., Папінко Р. М. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № U200511340 ; заявл. 30.11.2005 ; опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3. — 2 с. *(Дисертанту належить ідея способу, відпрацювання методики, оформлення матеріалу).*

26. Пат. 53813 Україна, МПК (2009) А61В 10/00 Система для діагностики функціонального стану нижніх сечовивідних шляхів / Зубаренко О. В., Стоєва Т. В., Годлевська Т. Л. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № U201001409 ; заявл. 11.02.2010 ; опубл. 25.10.2010, Бюл. № 20. — 3 с. *(Дисертантом проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів з нефропатіями).*

27. Пат. 55534 Україна, МПК (2009) А61N 1/32 Спосіб корекції уродинаміки при дисметаболических нефропатіях у дітей / Зубаренко О. В., Стоєва Т. В., Годлевська Т. Л. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № U201010148 ; заявл. 17.08.2010 ; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 23. — 3 с. *(Дисертанту належить ідея способу, проведення клініко-функціонального обстеження, статистичний аналіз).*

28. Diagnostic potentialities of laser correlation spectroscopy in pediatric practice / Т. V. Stoeva, K. V. Soboleva, R. M. Papinko, M. V. Fedin, L. V. Ruzanova // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : міжнарод. наук.-практ. конф. Одеса, листопад 2006 р. : тези доп. — Одеса : ОДМУ, 2006. — С. 4—5. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки).*

29. Зубаренко О. В. Застосування лазерної кореляційної спектроскопії в педіатричній нефрології / О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва // Актуальні питання педіатрії : 8-ма Всеукр. наук.-практ. конф., присв. пам'яті професора В. М. Сідельникова, Київ, 16—18 листопада 2006 р. : тези доп. — К., 2006. — С. 28. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

30. 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 : 4-й конгрес педіатрів України. Київ, 17—19 жовтня 2007 р. : матеріали. — К. : НМУ ім. О. О. Богомольця, 2007. — С. 99. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

31. Копейка А. К. Возможность интегративного подхода в донологической диагностике заболеваний почек у детей методом ЛКС-метрии

/ А. К. Копейка, Т. В. Стоева, О. Л. Тымчишин // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : конф. Одеса, листопад 2007 р. : матеріали. — Одеса : ОДМУ, 2007. — С. 63. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки).*

32. Стоева Т. В. Виявлення дисметаболических нефропатій у дітей на доклінічному етапі / Т. В. Стоева // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : Українська наук.-практ. конф. Харків, 13—14 березня 2008 р. : тези доп. — Харків, 2008. — С. 124—125.

33. Стоева Т. В. Проблема раціонального харчування дітей з дисметаболическою нефропатією / Т. В. Стоева // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 3. — С. 54. *(Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії : 9-та наук.-практ. конф. Дніпропетровськ, 19 квітня 2008 р. : тези доп.).*

34. Стоева Т. В. Роль питання в профілактиці вторичної гіпероксалурії у дітей / Т. В. Стоева // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2008. — Т. 8, № 3 (23). — С. 65. *(Сучасна нутриціологія в педіатрії: фундаментальні і прикладні аспекти : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Полтава, 22—23 травня, 2008 р. : тези доп.).*

35. Зубаренко О. В. Особливості урофлоуметрії при кристалуричних нефропатіях у дітей / О. В. Зубаренко, Т. В. Стоева // Експериментальна і клінічна медицина. — 2008. — № 4. — С. 101. *(Актуальні питання педіатрії : 10-та ювілейна Всеукр. наук.-практ. конф., присв. пам'яті професора В. М. Сідельникова. Харків, 20—22 листопада 2008 р. : тези доп.). (Дисертантом проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

36. Зубаренко А. В. Динамическая электронейростимуляция в лечении нейрогенной дисфункции мочеиспускания / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : Українська наук.-практ. конф. Харків, 26—27 березня 2009 р. : тези доп. — Харків, 2009. — С. 40—41. *(Дисертантом проведено комплексне обстеження дітей з дисметаболическими нефропатіями та оцінку ефективності проведеної терапії).*

37. К обоснованию дифференцированной этапной фармакологической коррекции при полиморбидных состояниях у детей / Т. В. Стоева, А. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко, Н. Г. Лотыш, С. В. Прохорова // International journal on immunorehabilitation. — 2009. — Т. 11 № 1. — С. 131. *(14-й Междунар. конгр. по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Тель-Авив, Израиль, 17—20 октября 2009 г. : тез. докл.). (Дисертанту належать матеріали стосовно клініко-лабораторного обстеження дітей з дисметаболическими нефропатіями).*

38. Зубаренко О. В. Використання кристалометричного аналізу в оцінці ефективності терапії при дисметаболичній нефропатії у дітей / О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва, Г. С. Черняк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : наук.-практ. конф. Тернопіль, 17 червня 2010 р. : тези доп. — Тернопіль, 2010. — С. 99—100. *(Дисертантом проведено аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, сформульовано висновки).*

39. Зубаренко А. В. Полиморбидные состояния у подростков с дисметаболической нефропатией / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва // Педиатрия из XIX в XXI век : 2-я Российская науч. конф. Санкт-Петербург, 15 октября 2010 г. : материалы. — СПб., 2010. — С. 61. *(Дисертантом проведено клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

40. Зубаренко О. 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 : 11-й з'їзд ВУЛТ. Київ, 28—30 вересня 2011 р. : матеріали). *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

41. Стоєва Т. В. Алгоритмы диагностики и лечения при дисметаболических нефропатиях у детей / Т. В. Стоєва // Украинский журнал нефрологии и диализа. — 2011. — № 1. — С. 34—35. (Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки : междунар. науч.-практ. конф., посв. 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины». Одесса, 29 сент. — 1 окт. 2011 г. : тез. докл.).

АНОТАЦІЯ

Стоєва Т. В. Дисметаболическі нефропатії та кристалурії у дітей: клініко-патогенетичне обґрунтування терапії і профілактики. — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 — педіатрія. — Одеський національний медичний університет МОЗ України. — Одеса, 2012.

Дисертацію присвячено проблемі оптимізації лікувальних заходів і профілактики прогресування патологічного процесу при дисметаболических нефропатіях у дітей на підставі розробки та впровадження патогенетично-обґрунтованої програми інтегрованого ведення хворих.

Дослідження проведено у два етапи. На першому (ретроспективному) етапі в результаті факторного аналізу клініко-анамнестичних даних 400 пацієнтів із ДМН і 200 хворих на СКХ виділено предиктори розвитку обмінних нефропатій, за методом поліноміального регресійного аналізу створено прогностичну модель перебігу обмінних нефропатій, запропоновано концепцію дисметаболічного маршу.

На проспективному етапі проведено комплексне обстеження 470 пацієнтів з ДМН із використанням загальноклінічних та спеціальних (метаболічний профіль, ЛКС, кристаломорфометрія, урофлоуметрія) методів та оцінено їх діагностичну значущість. Показано превалювання ($p < 0,05$) у структурі ДМН та кристалурій порушень обміну щавлевої кислоти. Встановлено патогенетичну роль мембранодеструктивних процесів ($p < 0,001$) та мікроелементних зрушень за метаболізмом магнію ($p < 0,001$). Визначено роль інтестинальних мікроекологічних порушень, а саме розладів кишкового біоценозу, відсутності *Oxalobacter formigenes* ($p < 0,001$). Доведено особливості метаболічної функції легень щодо підвищеного виведення оксалатів з експіратом (за аналізом конденсату повітря, що видихається).

Встановлено патофізіологічну спряженість і визначено кореляційні зв'язки клінічних, метаболічних (вільнорадикальних, клітинно-енергетичних, мікроелементних, лазерноспектроскопічних), функціональних показників при дисметаболічних нефропатіях, виокремлено клініко-патогенетичні форми з урахуванням метаболічного та коморбідного фону. Запропоновано диференційовані патогенетично-спрямовані лікувальні комплекси та програму ведення пацієнтів, яка включає алгоритм поетапної діагностики (скринінговий, загальноклінічний, спеціалізований нефрологічний етапи), визначення прогнозу перебігу, диференційованої тактики лікування і профілактики, показано її ефективність за безпосередніми та віддаленими результатами: RR = 0,46; RRR = 0,53; NNT = 3,1.

Ключові слова: діти, оксалатно-кальцієва кристалурія, дисметаболічна нефропатія, профілактика, лікування.

АННОТАЦІЯ

Стоєва Т. В. Дисметаболические нефропатии и кристаллурии у детей: клиничко-патогенетическое обоснование терапии и профилактики. — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 — педиатрия. — Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. — Одесса, 2012.

Диссертационная работа посвящена проблеме оптимизации лечебных мероприятий и профилактики прогрессирования патологического процесса при дисметаболических нефропатиях у детей на основании разработки и внедрения патогенетически-обоснованной программы интегрированного ведения больных.

Исследование проводилось в два этапа. На первом (ретроспективном) этапе в ходе факторного анализа клинико-анамнестических данных 400 пациентов с ДМН и 200 больных с мочекаменной болезнью выделены предикторы развития обменных нефропатий. Наиболее важными оказались: отягощенная наследственность по обменным заболеваниям (ФН 0,67) и заболеваниям мочевой системы (ФН 0,63), нарушение кишечного микробиоценоза (ФН 0,77), сопутствующая аллергопатология (ФН III 0,67), нейрогенные расстройства мочеиспускания (ФН 0,69), признаки НДСТ (ФН 0,77), несоблюдение адекватного (по качеству и количеству) питьевого режима (ФН 0,64), нарушение фильтрационных процессов по СКФ (ФН 0,50). На основании метода полиномиального регрессионного анализа создана прогностическая модель течения обменных нефропатий, предложена концепция дисметаболического марша.

На проспективном этапе проведено комплексное обследование 470 пациентов, больных ДМН, с применением общеклинических и специальных (метаболический профиль, ЛКС, кристалломорфометрия, урофлоуметрия) методов и оценена их диагностическая значимость. Показано превалирование ($p < 0,05$) в структуре ДМН и кристаллурий нарушений обмена щавелевой кислоты.

Определены особенности интегральных показателей гомеостаза в разные фазы обменных нарушений по данным ЛКС: по мере прогрессирования метаболических расстройств увеличивается вклад макромолекулярных спектров с увеличением гидродинамического размера биоингредиентов. Проанализированы корреляционные взаимосвязи параметров ЛКС с показателями метаболического профиля мочи: антикристаллообразующей способностью мочи ($r = 0,77$), процессами пероксидации ($r = 0,70$), кальцифилаксией ($r = 0,40$). Доказана диагностическая значимость при оксалатно-кальциевой кристаллурии метода кристалломорфометрии, позволяющего по структуре кристаллов оксалатов определить характер инициализации литогенеза. Определены корреляции морфометрических параметров с клиническими признаками (дизурический синдром; $r = 0,46$) и показателями мочевого синдрома (гематурия; $r = 0,66$).

Установлено, что в генезе дисметаболических нефропатий и кристаллурий имеют место общие патогенетические изменения в виде мембрано-деструктивных процессов, а также микроэлементных сдвигов по метаболизму магния, что обосновывает необходимость проведения микроэлементной коррекции. Определена роль интестинальных микроэкологических нарушений. Установлена обратная корреляционная связь между колонизацией *Oxalobacter formigenes* и уровнем суточной ренальной экскреции оксалатов ($r = -0,75$). Доказаны особенности метаболической функции легких в виде повышенного выведения оксалатов с экспиратом (по анализу конденсата выдыхаемого воздуха). У 25,0 % обследованных выявлены нарушения уродинамики, что демонстрировало предпосылки для прогрессирования литогенных процессов.

Установлена патофизиологическая сопряженность и определены корреляционные ассоциации клинических, метаболических (свободнорадикальных, клеточно-энергетических, микроэлементных, лазерноспектроскопических), функциональных показателей при дисметаболических нефропатиях, выделены отдельные клинико-патогенетические формы ДМН на основании особенностей метаболического профиля и коморбидных состояний.

Доказана эффективность включения в традиционные лечебные комплексы при ДМН у детей дифференцированной коррекции в соответствии с выделенными клинико-патогенетическими формами: при общеметаболической — включение препаратов магния (терапевтическая эффективность применения: RR = 0,43; RRR = 0,56; NNT = 2,7); при биоэнергетической — препаратов магния и карнитина (RR = 0,42; RRR = 0,57; NNT = 3,0); при микроэкологической форме, ассоциированной с нарушениями кишечного биоценоза, — препаратов магния, пробиотиков и пребиотиков (RR = 0,17; RRR = 0,81; NNT = 2,0); при микроэкологической форме, ассоциированной с микробной контаминацией мочевой системы, — препаратов магния и уросептика (RR = 0,50; RRR = 0,49; NNT = 4); при уродинамической форме — препаратов магния и динамической электронейростимуляции (RR = 0,40; RRR = 0,60; NNT = 2).

С позиции концепции дисметаболического марша и полученных результатов разработана программа наблюдения и ведения пациентов с ДМН, которая включает алгоритм поэтапной диагностики, определение прогноза течения, дифференцированной тактики на амбулаторно-поликлиническом, стационарном этапах и показана ее эффективность по ре-

зультатам непосредственных и отдаленных наблюдений: RR = 0,46, RRR = 0,53, NNT = 3,1.

Ключевые слова: дети, оксалатно-кальциевая кристаллурия, дисметаболическая нефропатия, профилактика, лечение.

ANNOTATION

Stoieva T. V. Dysmetabolic nephropathy and crytalluria in children: clinical-pathogenetic grounding of therapy and prevention. — A manuscript.

The thesis for the doctor of medical sciences degree in speciality 14.01.10 — pediatrics. — The Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Odessa, 2012.

The thesis is devoted to the problem of medical actions optimization and preventive maintenance of pathological process progressing in dysmetabolic nephropathies in children on the basis of working out and introducing the pathogenetically grounded program of the integrated conducting of patients.

The research was carried out by two stages. On the first (retrospective) stage, on the basis of the factorial analysis result of clinical-anamnestic data of 400 patients with dysmetabolic nephropathies and 200 patients with urolithiasis, predictors of metabolic nephropathies development were allocated, following the polynomial regression analysis the prognostic model of metabolic nephropathies course was framed, the conception of dysmetabolic march was offered.

On prospective stage the complex inspection of 470 patients with dysmetabolic nephropathy by means of general clinical and special (biochemical, laser correlation spectroscopy, crystallomorphometry, urofloumetry) methods of examination was made and their diagnostic significance was estimated. The prevalence ($p < 0.05$) in the structure of dysmetabolic nephropathy and crystal-luria disturbances of oxalic acid metabolism were shown. The pathogenetic role of membrane-destructive processes ($p < 0.001$) and microelement shifts behind a magnesium metabolism ($p < 0.001$) was established. The role of intestinal microecological disturbances (disorders of the intestinal biocenosis, absence of oxalate-transforming bacteria *Oxalobacter formigenes* $p < 0.0001$) was defined. Features of metabolic function of lungs with hyperexpiration of oxalate were proved in dysmetabolic nephropathies in children.

The pathophysiological connection was established and correlation links among clinical, metabolic (free-radical, cellular-energetic, microelement, lazer-spectroscopic), functional indicators were defined in dysmetabolic nephropa-

thies, clinico-pathogenetical forms were isolated, taking into consideration metabolic and comorbid pathological background condition. Differentiated pathogenetically directed medical complexes and the program of conducting patients, which included algorithms of stage-by-stage diagnosing (screening, generally clinical, specialized nephrological stages), definitions of the course prognosis, differentiated management of treatment and preventive maintenance were offered, the effectiveness of the introduced program according to the immediate and distant results was shown: RR = 0.46, RRR = 0.53, NNT = 3.1.

Key words: children, oxalate-calcium crystalluria, dysmetabolic nephropathy, preventive maintenance, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКУЗ	— антикристалоутворювальна здатність сечі
АОЗ	— антиоксидантний захист
ДІ	— діагностичний інтервал
ДК	— дієнові кон'югати
ДМН	— дисметаболична нефропатія
КВП	— конденсат повітря, що видихується
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)
Ox ^F	— <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)

Підписано до друку 07.03.2012. Формат 60x84/16.
Папір письмовий. Друк різнографічний. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 1585.

Одеський національний медичний університет
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.