

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ФЕДІН МАКСИМ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616.61-002.3-053.2-073-084

БІОФІЗИЧНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОТИРЕЦИДИВНА
ТЕРАПІЯ ПРИ ПІЄЛОНЕФРИТАХ У ДІТЕЙ

14.01.10 – педіатрія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Стоєва Тетяна Вікторівна

кандидат медичних наук, доцент

Одеса 2011

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕЦИДИВНИХ ПІЄЛОНЕФРИТІВ У ДІТЕЙ	10
1.1. Сучасні епідеміологічні, етіопатогенетичні аспекти хронічних пієлонефритів у дітей	10
1.2. Значення методу лазерної кореляційної спектроскопії серед методів дослідження в педіатрії	26
1.3. Сучасні напрямки терапії та профілактики рецидивних пієлонефритів	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1. Загальна характеристика обстежених дітей	43
2.2. Методи біохімічного та біофізичного аналізу	44
2.3. Статистичні методи аналізу результатів дослідження	50
2.4. Забезпечення вимог біоетики	52
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ФАКТОРІВ ПЕРЕБІГУ РЕЦИДИВНИХ ПІЄЛОНЕФРИТІВ У ДІТЕЙ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ ЕТАП ДОСЛІДЖЕННЯ)	53
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ФІЗИКО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДІТЕЙ З РЕЦИДИВНИМИ ПІЄЛОНЕФРИТАМИ (ПРОСПЕКТИВНИЙ ЕТАП ДОСЛІДЖЕННЯ)	64
4.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу рецидивних пієлонефритів з урахуванням критеріїв прогнозу	64
4.2. Аналіз даних біохімічного дослідження	70
4.3. Аналіз даних біофізичного дослідження	74

РОЗДІЛ 5. ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СХЕМ ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ РЕЦИДИВНИХ ПІЄЛОНЕФРИТАХ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ, БІОФІЗИЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ КРИТЕРІЇВ	87
5.1. Обґрунтування добору диференційованих схем профілактики з урахуванням результатів клініко-лабораторних досліджень	87
5.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей з пієлонефритами під впливом диференційованих комплексних протирецидивних схем	92
5.3. Віддалені результати диференційованої протирецидивної терапії у дітей з хронічними пієлонефритами	102
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	110
ВИСНОВКИ	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	130

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	– антиоксидантний захист
BRP	– високий ризик рецидивування
ДІ	– діагностичний інтервал
ДІ	– довірчий інтервал
ДК	– дієнові кон'югати
КАТ	– каталаза
ЛКС	– лазерна кореляційна спектроскопія
МДА	– малоновий діальдегід
НRP	– низький ризик рецидивування
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ФА	– факторний аналіз
AR	– attributable risk – атрибутивний ризик
DB	– diagnostic ball (діагностичний бал)
ФН – FL	– factor loading (факторне навантаження)
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)
OR	– odds ratio – відношення шансів
PAR	– population attributable risk – популяційний атрибутивний ризик
PV ⁻	– predictive value negative (прогностичність негативного результату)
PV ⁺	– predictive value positive (прогностичність позитивного результату)
RR – relative risk	– відносний ризик
RRR	– relative risk reduction – зниження відносного ризику
Se	– sensitivity – діагностична чутливість
Sp	– specificity – діагностична специфічність

ВСТУП

Актуальність теми. Останніми роками спостерігається неухильне зростання рівня патології органів сечової системи у дітей [3, 69, 270].

Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень МОЗ України поширеність захворювань сечової системи за останні п'ять років збільшилась з 40 до 56 на 1000 дитячого населення [124].

Суттєве місце в структурі захворюваності органів сечової системи посідають мікробно-запальні процеси [45,]. Серед інфекцій сечового тракту найбільш складною та серйозною проблемою вважається пієлонефрит у зв'язку із зростанням частоти хронічних форм захворювання. Викликає занепокоєння збільшення майже у 2 рази латентних та малосимптомних варіантів перебігу пієлонефриту, рідше настає повна ремісія та вилікування, що призводить до зниження гомеостатичних функцій нирок [92, 190, 282, 295].

Сьогодні отримані переконливі дані щодо негативних наслідків рецидивуючого пієлонефриту, а саме виникнення невідкладних станів, які потребують госпіталізації [63], формування рубцевих змін у нирковій паренхімі – у 57 % пацієнтів [75], трансформація у хронічне захворювання нирок – у 20 % випадків [159].

Необхідність проведення тривалої антибактеріальної терапії при хронічних пієлонефритах спричиняє зріст резистентності мікроорганізмів [197], викликає розвиток антибіотик-асоційованих ускладнень, ініціює зміни спектру збудників із збільшенням ролі атипової флори [150, 317].

Незважаючи на високу актуальність проблеми рецидивних пієлонефритів у дітей, ряд питань потребують подальшого вивчення. Так, не існує чітких уявлень щодо ролі порушень у системі антиоксидантного захисту у виникненні рецидивів та подальшому перебігу захворювання, не повною мірою вивчений патогенетичний зв'язок між активацією вільнорадикального окиснення ліпідів та особливостями мікроелементного гомеостазу організму. Недосконало визначено характер змін у сечі, що віддзеркалюють топічні процеси, які відбуваються у сечовій системі у різні періоди захворювання, недостатньо

уваги приділяється моніторингу гомеостатичних процесів у періоді ремісії захворювання через недостатню чутливість та інформативність стандартних лабораторних тестів.

Переважно етіологічна спрямованість протирецидивного лікування при хронічних пієлонефритах без диференційованих патогенетичних підходів з урахуванням гомеостатичних особливостей організму не завжди дозволяє досягнути стійкого ефекту [243].

Таким чином, висока розповсюдженість хронічних пієлонефритів у дітей, їх ускладнення та несприятливі наслідки, недостатня ефективність існуючих протирецидивних схем зумовлюють актуальність подальшої розробки проблеми.

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. Підвищити ефективність протирецидивного лікування дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, шляхом проведення комплексної метаболічної корекції з урахуванням біофізичних та біохімічних критеріїв гомеостазу

Завдання досліджень:

1. Вивчити біофізичні параметри сечі методом лазерної кореляційної спектроскопії при хронічному пієлонефриті в дітей
2. Проаналізувати наявність асоціацій біофізичних та клініко-лабораторних показників при хронічному пієлонефриті в дітей та визначити найвагомші фактори ризику рецидивування.
3. Проаналізувати наявність асоціацій біофізичних параметрів з біохімічними показниками метаболізму (стан процесів ПОЛ/АОЗ, мікроелементний гомеостаз) при хронічному пієлонефриті у дітей.

4. Оцінити інформативність біофізичних параметрів у якості діагностично-прогностичних критеріїв та для моніторингу перебігу захворювання.

5. Обґрунтувати та розробити диференційовані схеми протирецидивної терапії дітей при хронічному пієлонефриті з урахуванням біофізичних критеріїв за даними ЛКС, параметрів системи ПОЛ/АОЗ та мікроелементного гомеостазу та оцінити ефективність комплексної схеми з включенням метаболічної корекції.

Об'єкт дослідження – хронічний перебіг пієлонефриту у дітей

Предмет дослідження – клініко-лабораторні показники, біофізичні параметри гомеостазу, системні та топічні показники мікроелементного гомеостазу, процесів пероксидації у динаміці перебігу пієлонефриту.

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

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше визначено діагностичну цінність біофізичних параметрів за методом ЛКС сечі та показано діагностичну значущість ЛК-спектроскопії для моніторингу перебігу хронічних пієлонефритів у дітей.

Визначено критерії та ступені ризику рецидивування хронічного пієлонефриту на підставі оцінки факторного навантаження клініко - анамнестичних ознак.

З'ясовано особливості мікроелементного дисбалансу при хронічному пієлонефриті у дітей. Показано, що зниження сироваткової концентрації цинку з одночасним підвищенням його ренальної екскреції при хронічних пієлонефритах є фактором ризику частого рецидивування.

Науково обґрунтовано доцільність визначення показників стану системи ПОЛ/АОЗ сечі та їх асоціацій з біофізичними параметрами ЛК - спектрів у динаміці перебігу хронічного пієлонефриту у дітей. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем цинку крові та активністю антиоксидантного

ферменту каталази при хронічному пієлонефриті у дітей, що сприяє поширенню уявлень щодо ланок патогенетичного ланцюга.

Показано, що застосування метаболічної корекції (комплексу антиоксидантного препарату та препарату сульфата цинку) при хронічному пієлонефриті підвищує ефективність протирецидивної терапії за рахунок спрямованого патогенетичного впливу.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано алгоритм прогнозу рецидивування пієлонефритів у дітей з використанням біофізичних та біохімічних критеріїв, що дає можливість індивідуального диференційованого підходу до призначення схем протирецидивної терапії.

Результати дослідження дозволяють впровадити в практичну діяльність біофізичний аналіз за допомогою методу ЛКС для діагностики, прогнозування та моніторингу перебігу хронічного пієлонефриту у дітей.

Запропоновано схему комплексної метаболічної терапії із включенням антиоксидантної та електролітної корекції, застосування якої сприяє зниженню кількості рецидивів пієлонефритів у дітей.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність Дитячої міської лікарні № 2 м. Одеси, Дорожньої дитячої клінічної лікарні Одеської залізниці; Дитячої міської поліклініки № 5 м. Одеси, обласних дитячих лікарень міста Харкова та Луганська.

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є індивідуальною роботою автора. Ідея наукової роботи запропонована науковим керівником. Автором у співпраці з науковим керівником здійснено розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, визначена мета та завдання дослідження. Дисертантом самостійно проведено інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтовані напрямки дослідження. Здобувач

провів набір та обробку фактичного матеріалу. Усі клініко – лабораторні дослідження проведені особисто автором або при його безпосередній участі. Самостійно розроблені та опрацьовані анамнестичні анкети. Розробка лікувально-профілактичних схем проведена у співпраці з науковим керівником. Статистична обробка результатів дослідження, їх узагальнення, інтерпретація та висновки здійснені самостійно. Особисто написані всі розділи дисертації, а також основна частина опублікованих праць. Автор провів впровадження матеріалів дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях молодих вчених з міжнародною участю «Вчені майбутнього» (Одеса, 2006, 2007), IV конгресі педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (Київ, 2007), 9 науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії» (Дніпропетровськ, 2008), X ювілейній Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті професора В.М. Сідельнікова (Харків, 2008), Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 150-річчю з дня народження проф. М.Ф. Гамалєї (Одеса, 2009), міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова (Одеса, 2010), засіданнях асоціації педіатрів Одеської області, 2007 - 2010 рр.

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

Публікації. Результати дисертаційної роботи викладено у 12 публікаціях, з яких 5 статей у провідних фахових виданнях, затверджених ВАК України, 7 тез у матеріалах збірників науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕЦИДИВНИХ ПІЄЛОНЕФРИТІВ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У зв'язку із високою поширеністю пієлонефриту в дітей, збільшенням рівня несприятливого перебігу та ускладнень, наявністю дискусійних та остаточно невирішених питань відносно тактики ведення і застосування засобів профілактики, у даному розділі проаналізовано висвітлені у літературних джерелах дані сучасних епідеміологічних, етіопатогенетичних особливостей та напрямків лікування дітей з рецидивними пієлонефритами.

1.1. Сучасні епідеміологічні, етіопатогенетичні аспекти хронічних пієлонефритів у дітей

Інфекції сечової системи (ІСС) у дітей – це доволі поширена група захворювань, яка за розповсюдженістю поступається лише гострим респіраторним інфекціям [69, 127, 243].

Результати вітчизняних епідеміологічних досліджень демонструють, що розповсюдженість мікробно-запальних захворювань сечової системи у дитячій популяції становить 19,1 на 1000 дитячого населення [123, 276]. Подібні показники наведено в роботах іноземних епідеміологічних досліджень. Поширеність пієлонефриту за даними російських дослідників сягає 20 – 22 випадки на 1000 дітей, у Сполучених Штатах Америки щорічно хворіє на пієлонефрит 2,4 – 2,8 % дитячого населення [266].

Упродовж останнього десятиріччя наголошується на двократному збільшенні частоти цієї патології у дитячій популяції [208].

Висока поширеність інфекцій сечової системи визначає не тільки медичну, але й соціальну значущість цієї проблеми. За даними іноземних авторів у Сполучених Штатах Америки ІСС є причиною більш ніж 7 млн. відвідувань лікаря на рік [286]. Близько 15% усіх антибактеріальних препаратів,

що виписуються лікарями США, призначаються у зв'язку ІСС, при цьому їх щорічна вартість складає більше 1 млрд. доларів. Витрати, що пов'язані з амбулаторним лікуванням ІСС, перевищують 1,6 млрд. доларів. Щорічно більше 100000 пацієнтів госпіталізуються з приводу пієлонефриту [326, 329].

Слід зазначити, що сьогодні епідеміологічні дослідження спрямовані не тільки на вивчення поширеності захворювань, але й пильне дослідження факторів ризику їх розвитку. Так, показано, що поширеність інфекцій сечової системи у дітей значно підвищується (у 6–10 разів) у разі впливу несприятливих ендогенних та екзогенних факторів [7, 44, 55, 59, 60, 75, 79, 92, 222, 225, 234, 235, 348] .

Вважається, що стан здоров'я дітей є одним з найбільш чутливих показників, що віддзеркалюють зміни якості навколишнього середовища. Доведено, що в екологічно несприятливих районах реєструється підвищена захворюваність дітей, втім, незважаючи на численні дослідження з екопатології дитячого віку, виявлення екологічно залежних порушень лишається актуальним та остаточно не вирішеним завданням [12, 41, 54, 101, 103, 112, 202, 204, 215].

У теперішній час широку розповсюдженість набувають хронічні захворювання тих органів та систем організму, які виконують переважно бар'єрні функції на межі розподілу двох середовищ – зовнішнього та внутрішнього. Перш за все це стосується органів дихальної і сечової системи [65, 110, 146, 183, 188, 241, 258, 300]. Нирки, як органи виведення у першу чергу реагують на несприятливі фактори зовнішнього середовища, втім завдяки потужним функціональним резервам навіть важкі пошкодження не завжди викликають клінічні прояви, а традиційні методи діагностики, що рекомендуються протоколом, не достатньо чутливі і специфічні для виявлення екопатій [44, 113, 117, 164, 165, 196, 207].

У роботі К.Е. Казакової (2009) продемонстровано зв'язок між патологічними змінами у сечі та проживанням дітей у регіонах із значним техногенним навантаженням. Автор наголошує на кореляції патологічних змін сечового осаду та віком дитини. Так, у дітей старше 8 років вони реєструються

у 2-3 рази частіш, ніж у дітей до 3 років, що пов'язано із тривалим часом впливу пошкоджуючих факторів на ниркову тканину. Аналогічний зв'язок зазначається у багатьох роботах [145, 148, 155, 160, 167, 172, 177, 196, 237, 240]. Привертає увагу факт підвищеної екскреції із сечею таких елементів як Cr, Pb, Hg, Sb, зниження виведення Cu (з 0,045 до 0,01 мг/л) та Zn (з 0,44 до 0,23 мг/л). З урахуванням того, що Cr, As, Sn, Pb, Hg, Sb виводяться із організму переважно через нирки, вони можуть справляти пошкоджуючу дію на різні структури нефрону від клубочкового капіляру до дистального каналця. Тому структура патології сечової системи доволі різноманітна. Втім перше місце у спектрі еконефрології посідають мікробно-запальні захворювання нирок.

Сучасні дослідження показали залежність захворюваності на ІСС від віку та статі дитини. Так, якщо у періоді новонародженості хлопчики хворіють у півтори рази частіше ніж дівчатка, то у подальшому ці показники вирівнюються. До першого року життя частота ІСС серед дівчаток вже у 4 рази більше, а після 1 року частота зустрічаємості ІСС вже у десятки разів перевищує показники хлопчиків.

Важливого значення у розвитку пієлонефриту надається і конституціональним факторам та диспластичним процесам сполучної тканини [106, 198, 335, 339] .

Слід також зазначити, що у дітей на частку первинного пієлонефриту за даними різних авторів припадає лише від 15 до 30% всіх випадків захворювання [221, 273] .

Серед факторів розвитку вторинного пієлонефриту вважають вагомими обтяжену спадковість за захворюваннями сечової системи, патологічний акушерсько-гінекологічний анамнез, а також перинатальні пошкодження ЦНС, дисбіоз кишечника, інфекції зовнішніх сечостатевих органів [160, 171, 272] .

Поряд із ростом поширеності пієлонефриту у дітей сьогодні відбувається суттєвий патоморфоз цього захворювання. Так, лише у 32,6 % випадків пієлонефриту виявляється характерний перебіг із клінічно типовими загостреннями, що не викликає діагностичних утруднень [63, 69, 221].

Викликає занепокоєння збільшення у 2 – 2,5 рази латентних та малосимптомних форм пієлонефриту, менш часто наступає повна ремісія та вилікування, більш інтенсивно формується вторинне зморщування нирок із зниженням їх гомеостатичних функцій, про що наразі повідомляється у численних сучасних наукових публікаціях [74, 92, 97].

У 50 % пацієнтів пієлонефрит проявлявся тільки патологічними змінами сечі (із періодичним погіршенням або без динаміки сечового осаду – у 24,7 % та 25,6 % - відповідно). У 9,2 % випадків клінічній маніфестації передують тривалий латентний період від 5 місяців до 4,5 років. У 7,9 % активний дебют захворювання трансформується у латентний перебіг [221]. Втім наразі не визначено критерії діагностики атипового перебігу та не пропонуються спрямовані організаційні заходи.

Результати довгострокових досліджень, отримані у роботі Косцової Е.А. (2007), показали, що у 10 % випадків виходом гострого пієлонефриту є латентний хронічний запальний процес. У подальшому у цих дітей не вдається досягти суттєвих позитивних результатів. Поступово у процесі спостереження збільшується кількість дітей із мікропротеїнурією, що може вказувати на початок склерозу у каналцях. Такі особливості підтверджуються даними нефросцинтиграфії майже у половини хворих. Характерно, що при рецидивному перебігу хронічного пієлонефриту середня кількість рецидивів становила більше трьох, рецидиви були затяжними та тривали більше шести тижнів. Автор підкреслює недостатню ефективність антибактеріальної терапії дітей із латентним пієлонефритом через відсутність регресу сечового синдрому та погіршення ренальних функцій.

Для неускладнених ІСС характерно рецидивування, яке зазвичай, пов'язане із реінфекцією [193, 218]. Вже після першого епізоду циститу протягом року розвивається рецидив, у 27 % молодих жінок рецидиви розвиваються на протязі 6 місяців після першого епізоду циститу, причому у 50 % хворих рецидиви реєструються 3 та більше разів на рік [218].

При пієлонефритах у дітей рецидивний перебіг спостерігається у 30 – 50% пацієнтів, причому 90 % рецидивів виникають упродовж найближчих 3 місяців після першого епізоду [322].

Існують посилення, що у 35 % хлопчиків та 32 % дівчаток, що перенесли ІМС у віці до 1 року, виникали рецидиви ІСС протягом наступних 3 років [170]. Насторожує захворюваність на ІСС у дітей пре - та пубертатного віку. Так, приблизно у 3% дівчаток та 1 % хлопчиків препубертатного віку діагностується пієлонефрит. Більшість дівчаток, які не проходили радіографічну оцінку після дебюту ІСС, переносять рецидив упродовж першого року та у них з'являється ризик прогресування захворювань нирок в подальшому та виникнення ускладнень під час вагітності.

Сьогодні викликає занепокоєння стрімке зростання супутньої патології при патології нирок [20, 42, 89, 105, 106, 107, 175, 198]. За даними Маковецької Г.А. (2010) рівень патологічних супровідних станів збільшився з 17 до 23 %, при цьому автором також звертається увага на зростання випадків віражу туберкулінових проб із 4,4 % до 10, 0 % у дітей із захворюваннями нирок [57]. У роботах М.М. Каладзе та співав. (2008) в 37,4 % дітей із хронічним пієлонефритом встановлено зниження показників структурно-функціональних властивостей кісткової тканини із уповільненим остеосинтезом внаслідок порушеної гормональної регуляції мінерального гомеостазу, що спричиняє розвиток ренальних остеопатій [90].

Не менш важливою проблемою є ускладнення та наслідки, що асоціюються із ІСС: це функціональні та органічні порушення сечової системи, розвиток та прогресування дисметаболических нефропатій, зниження функції нирок внаслідок ураження паренхіми, порушення імунного статусу хворих, виникнення артеріальної гіпертензії [30, 274, 308, 318, 350].

Незворотні склеротичні зміни у нирковій тканині виявляються в 10 – 30 % дітей, хворих на пієлонефрит. Наслідком прогресуючих склеротичних процесів є розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) [285, 286, 290, 291, 292].

У результаті рецидивних форм пієлонефриту інтенсивно розвивається вторинне зморщування нирок із зниженням їх гомеостатичних функцій [283, 284, 297, 322, 340]. Так, за практичними рекомендаціями K/DOQI (2006), ICC знаходиться серед чинників, що ініціюють розвиток хронічної хвороби нирок. Фактори ризику розвитку хронічної хвороби нирок наведено у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1.

Фактори ризику розвитку ХХН (K/DOQI - 2006)

Причини ініціювання	Діабет, артеріальна гіпертензія Імунні захворювання Системні інфекції Інфекції сечової системи Уролітіаз та обструкція нижніх сечових шляхів Токсичність ліків
Причини прогресування	Артеріальна гіпертензія Гіперглікемія, дисліпідемія Паління Стійка протеїнурія

При вивченні посилок щодо етіології пієлонефриту, встановлено, що традиційно провідне місце посідає *E. Coli*, яка виявляється приблизно у 80 % пацієнтів. Наявність специфічних антигенів обумовлює вірулентні властивості, що спричиняють адгезію мікробної клітини, індукують реакцію запалення, через систему простагландинів впливають на гладеньку мускулатуру сечових шляхів, спричиняють обструкцію, підвищення внутримисочкового тиску та розвиток рефлюксів. Саме наявності специфічних антигенів відводиться головна роль у формуванні нефросклерозу [221].

Сьогодні активно вивчається зв'язок між процесами хронізації пієлонефриту та факторів патогенності штамів *E. Coli*. Вважається, що у періоді клінічного одужання у 50 % випадків не відбувається повної елімінації збудників, а ступінь бактеріурії лише знижується до формально «нормального» рівня. Ще один механізм хронізації пієлонефриту чи його трансформації у латентну форму пов'язують із наявністю бактерій, що позбавлені цілком або частково оболонки (L – форми). Означені мікроорганізми зберігають здатність

до реверсії (відновленню) у бактеріальну клітину та викликати рецидив запалення у сечовій системі.

Поряд із цим упродовж останніх років спостерігається зменшення кількості хворих із бактеріюрією, яка зумовлена *E.coli* (з 76% до 49,5% у 2003 р). [138, 151, 258, 341, 343]. Одночасно повідомляється про збільшення виділення із сечею інших збудників : *Enterococcus Spp.* - виявлялась у 9,9%, *Pseudomonas aeruginosa* - у 9,2%, *Proteus Spp.* - у 8,4%, *Klebsiella pneumonias* - у 6,8%, *Enterobacter Spp.* - у 5,8% випадків.

Доводять, що мікробіологічний спектр змінюється залежно від віку дитини. Так, при визначенні структури мікрофлори у хворих дітей різного віку було встановлено достеменні відмінності у новонароджених пацієнтів та хворих немовлячого та старшого віку. Частота виділення *E.coli* збільшується із віком дитини від новонароджених (22, 7 %) до дітей старшого віку (95,6%), а для *Proteus Spp.*, навпаки, було характерно зменшення частоти виявлення із збільшенням віку дитини (від 39,0 % до 8,3 %).

Характерні також достеменні відмінності ($p < 0,05$) у мікрофлорі сечі залежно від статі дитини. А саме більш часте виявлення *E.coli* та зменшення *Proteus Spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* у дівчаток. Стосовно рівня антибіотикорезистентності мікрофлори сечі у дітей з інфекцією сечової системи, показано, що мікробний спектр не зазнає суттєвих відмінностей у дітей раннього та старшого віку [119, 187, 329].

У теперішній час наголошується на збільшенні ролі так званої атипової флори при патології уrogenітального тракту. За даними літератури ураження органів сечостатевої системи мікоплазмозомою інфекцією становить 40 % від усіх запальних захворювань [3, 15, 29, 134, 245, 316]. Унікальні морфофункціональні властивості *Mycoplasma*, а саме відсутність бактеріальної стінки, визначає її біологічні характеристики як-то Грам - негативне забарвлення, нечутливість до більшості антибактеріальних препаратів, у тому числі бета-лактамів.

Захворювання, що викликані мікоплазмовою та хламідійною флорою, характеризуються рефрактерним до терапії перебігом, часто рецидивують та спричиняють виникнення ускладнень. [63, 150, 168, 178, 191, 226].

Разом із тим, лише простого інфікування сечових шляхів і нирок недостатньо для реалізації в них запального процесу. На думку багатьох авторів слизові оболонки сечових шляхів та структур нирок легко сповільнюються від інфекції, яка потрапила у сечову систему, якщо цьому не перешкоджає змінення резистентності організму [63, 82, 108, 122].

Спонукає до більш глибокого вивчення патогенетичних аспектів формування мікробно-запального процесу у нирках пошук відповідей на численні нез'ясовані проблеми виникнення й, передусім, пов'язані із хронізацією пієлонефриту [323, 332, 345, 347].

Останнім часом суттєвим фактором прогресування ренальної патології вважається пошкодження тубулоінтерстиційної тканини. Цей факт пояснюється тим, що ренальна тубулоінтерстиційна тканина – це складний морфофункціональний комплекс, який є провідним у забезпеченні функції нирок. Зміни інтерстицію, що відбуваються при пієлонефриті, пов'язані із набряком та вогнищевою інфільтрацією у періоді загострення, розвитком склерозу межуточної тканини із розростанням спочатку ретикулінових, а потім колагенових волокон у фазі хронізації процесу. Залежно від ступеня поширеності інфільтрації вирізняють мінімальні, вогнищеві та вогнищевозливні зміни інтрестиційної тканини. Дослідження функції нирок, представлені у роботі Картамишевої Н.Н. (2005), свідчили про обмеження ниркових функцій по осмотичному концентруванню в усіх дітей із хронічним пієлонефритом [91]. При цьому у хворих за наявності частих рецидивів вже у перші роки захворювання виявляється зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а у випадку нечастих рецидивів середній рівень ШКФ приблизно на межі нормативного рівня. Взагалі частота рецидивів впливає на зниження функції нирок наступним чином: середні рівні осмотичного концентрування та клубочкової фільтрації у пацієнтів з рідкими рецидивами первинного

пієлонефриту через 5 років після його початку достеменно вище ($p < 0,005$) показників дітей із частими рецидивами захворювання [91].

При розгляді різних етапів пошкодження тубулоінтерстицію необхідно враховувати многогранність та взаємозв'язок ініціальних ефектів, клітинної взаємодії та функцій специфічних цитокинов [16, 111].

Взагалі, результати відомих досліджень дозволяють представити патогенез тубулоінтерстиційних змін як результат комплексного впливу неімунних та імунних факторів, у тому числі протеїнурії, гіпоксії, ферментурії, компонентів клітинної та гуморальної ланок імунітету [13, 52, 58].

Тому у вивченні патогенетичних механізмів традиційно значна увага приділяється функціональному стану основних ланок імунної системи [1, 62, 80, 88, 125, 131, 253, 255, 256].

Показано, що за умов рецидивного пієлонефриту інтегральний коефіцієнт фагоцитарного захисту достеменно знижується у періоді загострення та лишається низьким у періоді ремісії. Специфічний імунний лімфоцитарно - моноцитарний потенціал також знижений у різні фази захворювання. За наявності латентного перебігу захворювання цей показник лишається стабільно низьким. Порушення утворення антитіл при хронічному пієлонефриті автори пов'язують із масивним депресивним впливом збудників та тривалою антибактеріальною терапією [104, 153, 184, 192].

Аналіз патогенетичних механізмів при пієлонефриті у дітей за даними сучасних літературних джерел свідчить за їх різноманітність [76, 168, 173, 176].

У механізмі розвитку й прогресування хронічного пієлонефриту певна роль відводиться структурно-функціональним порушенням клітинних мембран. Ступінь мембранних пошкоджень від дестабілізації цитомембран до деструкції із загибеллю клітин впливає на важкість перебігу та прогресування захворювання нирок [5, 247, 248, 275, 289, 310, 312, 317].

Пошкодження структур клітинних мембран при мікробно-запальних процесах нирок спричиняє надмірна активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [326, 337].

Попередня функціональна або морфологічна нестабільність цитомембран тубулярного епітелію створює сприятливі умови для адгезії бактерій на поверхні епітелію слизової оболонки сечових шляхів, підвищення проникності мембран для токсинів, імунних комплексів та кінцевих продуктів пероксидації [5, 6, 206, 208].

Доведено, що мікробно-запальний процес у нирках спричиняє деструкцію мембран клітин периферійної крові, зниження рівня фосфоліпідів, підвищення лізофосфатиділхоліну у тромбоцитах та еритроцитах, із підвищенням процесів пероксидації у нейтрофілах [11, 26, 34, 46, 47, 162].

Вважається, що дестабілізація цитомембран корелює з активністю пієлонефриту, залежить від виду уропатогену. Звертається увага на те, що незважаючи на системність запального процесу при пієлонефриті, показники дестабілізації клітинних мембран нефроцитів у сечі перевищують екстрауренальні [5, 49, 114, 118, 156].

Факторами, що ініціюють процеси перекисного окиснення ліпідів, є активні форми кисню: супероксиданіон, гідроксильний радикал, синглетний кисень, перекис водню. У результаті включення молекул кисню у ненасичені жирні залишки утворюються первинні молекулярні продукти – гідроперекиси ліпідів, та вторинні – малоновий діальдегід. Дані літератури свідчать про збільшення концентрацій первинних (гідроперекиси, дієнові кон'югати) та вторинних продуктів ПОЛ при нефропатіях різного генезу [296, 299, 336].

Звертає увагу, що дослідження процесів перекисного окиснення ліпідів переважно стосуються гострого періоду пієлонефриту. Аналіз літературних джерел свідчить, що під час загострення мікробно-запального процесу відбувається активація процесів пероксидації, а саме збільшення МДА на 46,3%, зниження активності каталази майже у 2 рази [35].

Дані щодо особливостей ПОЛ при хронічному пієлонефриті вказують, що інтенсивність процесів пероксидації залежить від багатьох факторів, зокрема від тривалості захворювання [26, 77, 115, 206].

Визначення особливостей функціонування систем ПОЛ-АОЗ проведено у роботі Гвозденко Т.А. на основі експериментальної моделі електролітної нефропатії. Автором встановлено достеменно збільшення в крові щурів

продукту пероксидації ліпідів – МДА та накопичення гідроперекисів ліпідів крові на фоні зниження антиокислювальної активності, що трактувалося як зрив адаптаційних процесів. Вивчення процесів пероксидації у тканинах нирок експериментальних тварин показало підвищення утворення МДА, ДК, основ Шиффа поряд із дефіцитом антиоксидантів, α -ТФ та вітаміну А [46].

У численних дослідженнях показана роль порушень мікроелементного гомеостазу у формуванні гострих та хронічних захворювань [65, 14, 260, 287, 293, 301, 302, 306, 320]. Втім, дослідження особливостей мікроелементного статусу при патології нирок у дітей поодинокі [207, 315].

Важлива особливість метаболізму мікроелементів у дітей полягає у тому, що процеси надходження до організму мінеральних речовин та їх виведення не врівноважені між собою. Фізіологічне значення мікроелементів визначається їх участю у структурі та функції більшості ферментних систем та процесів, що відбуваються в організмі: пластичні процеси та побудова тканин, підтримка кислотно-лужного балансу, регуляція водно-сольового обміну [334, 342, 344].

Розподіл мікроелементів в організмі та накопичення у різних органах та системах обумовлене як хімічними властивостями, так і їх фізіологічною функцією. Мікроелементи є складовими компонентами біологічно активних речовин, беруть участь у метаболічних процесах організму (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Класифікація мікроелементів (Захарова И.Н., 2005)

За життєвою необхідністю	
Есенціальні (необхідні)	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn
Умовно-есенціальні	As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si
Токсичні	Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl
Потенційно-токсичні	Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W, Sn, Zr и др.
За імунномодулюючим ефектом	
Есенціальні для імунної системи	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li
Імунотоксичні	Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au и др.

Значення мікроелементного гомеостазу організму людини не викликає жодних сумнівів. Останніми роками накопичена значна кількість досліджень,

присвячених вивченню впливу мікроелементів на обмін речовин [65, 14, 260]. Наразі доведено наявність дисбалансу мікроелементів внаслідок антропогенного забруднення оточуючого середовища [143, 156, 305, 311]. За умов екологічного неблагополуччя в оточуючому середовищі виявляється підвищений рівень таких мікроелементів як свинець, кадмій, мідь та ін. [65]. Це впливає на елементний склад біосередовищ людини та створює серйозні проблеми для здоров'я дітей [14, 207, 349, 351, 352].

Оскільки вміст макро- та мікроелементів в організмі строго збалансований, підвищення вмісту будь-якого токсичного елемента, наприклад свинцю або ртуті, призводить до зниження концентрації елементів - антагоністів. Часто це є есенціальні елементи, як-то мідь, залізо, цинк, магній [53, 56, 143].

У численних роботах проведено вивчення зв'язку між вмістом важких металів у продуктах харчування та виникненням патологічних станів. Доведено, що вміст важких металів у продуктах навіть якщо й не перевищує відповідних гігієнічних нормативів, лишається значущим у виникненні патології [101, 143, 304, 306, 331].

Ларіонова Т. К. (2004) у своїй роботі підкреслює, що нераціональне харчування із недостатнім вживанням у добовому раціоні деяких макро – та мікроелементів слід розцінювати як фактор ризику захворювань у людей молодого віку [143]. Аналогічної думки дотримується Н.В. Рилова, яка вивчала роль неадекватного харчування у розвитку дефіциту мікроелементів, зокрема, цинку у дітей [152, 207].

У роботі Г.П. Євсєєвої показано, що підвищення рівня свинцю, а також дисбаланс вмісту марганцю та селену є своєрідним преморбідним фоном у дітей та, завдяки негативному впливу, слугує додатковим етіологічним фактором розвитку захворювань. Автор підкреслює, що дисбаланс мікроелементів підсилюється за умов рецидивних та хронічних захворювань дихальної та сечової системи [65, 142]. Багатоелементний аналіз з урахуванням змін вмісту мікроелементів та їх міжелементних взаємодій покладено в основу формування груп ризику по екопатології серед дітей.

Елементний гомеостаз - це окрема форма загальної гомеостатичної системи організму, порушення якої відбиваються на здатності організму до

адаптації в екстремальних умовах. Повноцінний склад есенціальних елементів та мінімальна присутність умовно-токсичних компонент являє важливу умову нормального функціонування організму [67, 95, 132, 140, 141, 216, 219, 220].

Встановлено в умовах експерименту, що дефіцит калію та магнію призводить до зниження чутливості дистальних каналців нирок до антидиуретичного гормону та порушення функцій клітинних pomp. Патологія електролітного обміну супроводжується також порушенням процесів концентрування, реабсорбції, зниженням детоксикаційної та діуретичної функції [46, 161, 165].

За умов мікробно-запального захворювання нирок відбувається зменшення у 1,6 рази концентрації активних йодид-іонів у крові, зниження нікелю, літію, свинцю та підвищення вмісту міді у сироватці поряд із зниженням концентрації міді та марганцю у формених елементах. На думку авторів, зниження показників концентрації свинцю відбувається внаслідок пошкодження структури мембран клітин у дітей із запальними захворюваннями сечової системи [65].

Доведено роль дефіциту магнію у розвитку пієлонефритів. За наявності гострого пієлонефрита у 42 % відбувається зниження вмісту цього мікроелементу в еритроцитах та реєструється достеменно підвищення його фракційної екскреції. Пропонується вважати показник зниження еритроцитарного магнію у якості критерію хронізації запального тубуло-інтерстиційного процесу [109, 144].

При вивченні ролі заліза при патології нирок встановлено його дефіцит у 25 % дітей з пієлонефритом. У дослідженнях А.І. Сафіної показано, що дефіцит заліза у дітей визначається при рецидивуванні хронічного пієлонефриту та не відновлюється навіть у періоді ремісії. У хворих на гострий пієлонефрит реєструються більш низькі показники рівня заліза у порівнянні з пацієнтами із хронічним процесом, що, на думку авторів, пов'язано із високою активністю запального процесу [212].

Останнім часом розширюються уявлення щодо патогенезу багатьох органних дисфункцій, які виникають при мікроелементозах. З'явилась нова інформація про взаємозв'язок мікроелементного обміну із мембрано -

патологічними порушеннями, зокрема із процесами перекисного окиснення ліпідів. Так при аналізі ферментного статусу в дітей із різним вмістом мікроелементів було встановлено, що при дефіциті заліза достеменно нижчий рівень глутатіонпероксидази, є тенденція до зниження активності каталази і підвищення вітаміну Е. При низькому вмісту марганцю у сироватці крові виявляється зниження концентрації супероксиддисмутази ($p < 0,05$). Зниження концентрації міді у сироватці призводить до зниження активності супероксиддисмутази та каталази. У дітей із низьким вмістом цинку визначається більш високий рівень вітаміну Е ($p < 0,05$).

Сьогодні багато уваги приділяється значенню цинку при різноманітній патології. Роль цинку визначається його причетністю до численних гомеостатичних процесів. Він бере участь в обміні жирів, білків, вуглеводів та нуклеїнових кислот. Незважаючи на низьку концентрацію в крові, стабільні зв'язки цинку із макромолекулами роблять його доступним для всіх тканин організму та для задоволення потреби у цьому мікроелементі білків та ферментів. Цинк входить до складу більш 300 металоферментів та є складовою частиною генетичного апарату клітин [109]. Так визначається суттєва роль даного мікроелементу в функціонуванні супероксиддисмутази, алкогольдегідрогенези, лужної фосфатази, карбоангідрази, карбоксипептидази підшлункової залози, нуклеотиділтрансферази (у том числі РНК - та ДНК - полімерази) та багатьох інших ферментів [17,19]. Навіть цей неповний перелік функцій цинку дозволяє уявити широкий спектр порушень при недостатньому надходженні цинку до організму [27, 81, 181, 199, 224, 271, 295, 313, 353].

Цинкдефіцитні стани у дітей супроводжуються алергічними проявами (атопічний дерматит), захворюваннями шкіри (вугрова висипка у підлітків), порушеннями функції підшлункової залози (синтез інсуліну та травних ферментів), зниженням апетиту, смаку, анемією, гіперреактивністю, дефіциту маси тіла, зниженням гостроти зору та ін. [14, 36].

Одним з найважливіших процесів, що контролюється цинком, є перекисне окислення ліпідів (ПОЛ). Підсилення ПОЛ при мікробно-запальних процесах забезпечує елімінацію патогенів. У той же час неконтрольоване окислення ліпідів може призводити до суттєвого пошкодження тканин.

Тому для нормального функціонування організму важливо збереження балансу в системі ПОЛ-АОЗ. Саме цинк входить до складу одного з ключових ферментів антиоксидантної системи супероксиддисмутази, яка каталізує реакцію нейтралізації супероксидних радикалів.

Неабияка роль цинку і у функціонуванні імунної системи завдяки здатності блокувати синтез оксиду азоту, що індукується інтерлейкином І. За наявності цинк-дефіциту має місце атрофія тиміко-лімфатичної системи. Цинк також гальмує апоптоз периферійних клітин [109].

На фоні пієлонефриту дефіцит цинку спричиняє формування стійкого зниження імунітету. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем цинку в сироватці крові та вмістом Т-хелперів у дітей із пієлонефритом. Дефіцит цинку призводить до зменшення популяції природних килерів, знижує здатність нейтрофілів до внутрішньоклітинного кілінгу мікроорганізмів [109].

А.І. Сафіна вважає, що дефіцит цинку в організмі при пієлонефриті призводить до розвитку вторинного імунодефіциту (переважно у Т-клітинній ланці), підвищує захворюваність, спричиняє затяжний та торпідний перебіг й підвищує ризик рецидивів інфекційних захворювань [210, 211].

При вивченні особливостей мікроелементного гомеостазу у хворих із нирковим синдромом на фоні геморагічної лихоманки встановлено, що при будь-якій формі захворювання між цинком та субфракціями клітинного імунітету – CD3+, CD4+, CD8+, CD72+, CD16+, CD95+ існує сильний позитивний кореляційний зв'язок, від $r=0,96$ до $r=0,64$ [32].

Значення цинку у механізмах запального процесу полягає у пригніченні активності фактору транскрипції NF- κ B в наслідок чого знижується продукція цитокінів – інтерлейкіну 8, фактору некрозу пухлин α , трансформуючого фактору росту β та інших медіаторів місцевого запалення. Також цинк необхідний для процесів синтезу С-реактивного протеїну.

Доведено, що цинк виступає інгібітором мембранотоксичної дії солей важких металів [212].

Цікаві дані щодо клінічної значущості цинку наведені у роботі А.М. Закірової (2005). Авторами було проведено вивчення не тільки клінічно маніфестного, але й латентного дефіциту цинку. Показано, що вихідний

латентний дефіцит цинку підвищується під впливом несприятливих умов та приводить до формування рецидивної патології. За результатами даного дослідження латентний дефіцит цинку можна очікувати при наступних ознаках: несприятливий перебіг внутрішньоутробного періоду, низькі показники фізичного розвитку, належність пацієнтів до групи дітей, які часто хворіють на респіраторні захворювання [68].

Дослідження особливостей метаболізму цинку при хронічному гломерулонефриті показало, що концентрація даного мікроелементу корелює із рівнем клубочкової фільтрації, загального білку сироватки крові та концентрацією альбумінів.

Зниження концентрації цинку при гломерулонефриті проявляється підвищеною цинкурією, яка визначається несприятливою прогностичною ознакою [125]. У своєму дослідженні Т.П. Макарова дійшла висновку, що дефіцит цинку при різних нефропатіях у дітей пов'язаний як із підвищеним витрачанням цинку на реалізацію імунної відповіді, так і з підвищеною його екскрецією [125].

У роботі Кузнецової вказано, що діти із хронічними запаленнями нирок відносяться до групи ризику розвитку дефіциту цинку внаслідок його підвищеного витрачання. Автор підкреслює, що надходження цинку із їжею не попереджує цинкову недостатність при патології нирок, так як його екскреція із сечею більш висока. Вивчення концентрації цинку під час загострення запального процесу виявило зниження його рівня у крові [109].

Отже, можна вважати, що однією з провідних причин розвитку дефіциту цинку при мікробно-запальних процесах у нирках є підсилення екскреції із сечею внаслідок ураження тубулоінтерстиційної тканини нирок та порушення реабсорбції, а також підсилене його витрачання за умов запального процесу та окислювального стресу.

Значна роль відводиться підвищеному витрачанням цинку у процесах регенерації, а також метаболічних зсувах у організмі. Наслідком цих процесів стає підсилення перекисного окиснення ліпідів та формування «порочного кола». Дефіцит цинку зумовлює пошкодження клітин та внутрішньоклітинних структур нирок та підтримує запальні та дистрофічні зміни [109].

Втім, особливості мікроелементного гомеостазу при пієлонефриті в дітей досліджено недостатньо. Потребує поглибленого вивчення метаболізм цинку при хронічному перебігу процесу, з'ясування ролі цинк-дефіциту в патогенетичних механізмах ренального хронічного запалення.

1.2. Значення методу лазерної кореляційної спектроскопії для визначення біофізичних параметрів біологічних рідин

Найбільш інтегративною системою, яка тонко реагує на зміни в організмі, є гомеостаз. Вивчення динаміки гомеостатичних показників дає можливість оцінювати не лише важкість патологічного процесу, але й прогнозувати характер перебігу захворювання. Незважаючи на високу інформативність існуючих методів діагностики, їх розмаїття створює помітні труднощі в інтерпретації результатів з позиції системного підходу до оцінки гомеостазу, поряд з цим, деякі з них інвазивні, що небажано для педіатричної практики.

Метод ЛКС, який нещодавно почав активно вивчатися у клінічній практиці, дозволяє реєструвати субфракційний склад різних біологічних рідин та надає інформацію щодо багатопараметрових зсувів у інтегральній системі гомеостазу [10, 24, 38, 100, 120, 269].

Метод заснований на вимірюванні спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання гелій-неонового лазера у результаті світлорозсіювання при проходженні крізь дисперсну систему.

Взаємодія із світлорозсіюючими частинками, що знаходяться у броунівському русі, розширює спектр розсіяного світла, причому зміни його частоти відбуваються пропорційно до швидкості руху частинок, яка залежить у свою чергу від їх розміру [61, 84].

Для монодисперсних систем ЛКС дозволяє визначити константи дифузії частинок та обчислити їх гідродинамічні розміри. Втім, у більшості випадків розчини біологічних рідин многокомпонентні, тому для полідисперсних систем було розроблено спеціальні математичні методи обробки ЛК - спектрів.

Зареєстровані кореляційні функції підлягають математичній обробці методом регуляції за допомогою спеціальною процедури, що входить до комплексу програмного забезпечення спектрометру. Результатом розрахунку при означеному способі є функція розподілу світлорозсіюючих часток за гідродинамічним діаметром. Метод ЛКС надає можливості проводити дослідження безпосередньо на нативних біологічних зразках без використання їх фракціонування. Це дозволяє швидко вимірювати інтегральні міжмолекулярні взаємодії, а також оцінювати агрегаційну рівновагу між низько- та високомолекулярними комплексами та іншими компонентами рідини та реєструвати мультипараметричні конфірмаційні зміни у системі, яка вивчається [10].

Численні дослідження, що проведені за допомогою методу ЛКС, переважно стосуються дорослого населення. Отримані попередньо результати описують референтні величини ЛК – спектрів сечі у здорових контингентів та у пацієнтів із різноманітними захворюваннями.

У той же час у доступній літературі ми не зустріли результатів вивчення особливостей ЛК – спектрів сечі у дітей під час перебігу хронічного пієлонефриту.

Тахауов Р.М. вважає ЛКС одним з найбільш зручних моніторних неспецифічних методів лабораторного аналізу, що дозволяє швидко отримувати інформацію про співвідношення гідродинамічних радіусів світлорозсіюючих частинок у біологічних гетерогенних рідинах [231]. Незважаючи на неспецифічність отриманої інформації, сумарна гістограма субфракційного складу речовини, що вивчається, адекватно та повно віддзеркалює співвідношення біосубстратів, які містяться всередині, в широкому діапазоні – від 1нм до 10 мкм.

Жоден з існуючих методів не дозволяє проаналізувати одночасно частинки розміром від мономірних альбумінів та глобулярних білків до високополімерізованих імунних комплексів, як метод ЛКС.

Згідно сучасних уявлень першу зону ЛК – спектру складають переважно низькомолекулярні мономірні альбуміни та гілко-ліпідні комплекси. До другої групи входять глобуліни та ліпопротеїди високої щільності. Третя зона містить ліпопротеїди низької щільності, низькомолекулярні імунні комплекси, частинки ДНК та РНК. У четвертій зоні знаходяться імунні комплекси середнього розміру та ліпопротеїди дуже низької щільності. П'ята зона відображує активізацію імунопоезу з утворенням аутоімунних комплексів, а також містить хіломікрони [10].

Традиційні методи біохімічних досліджень, зазвичай, передбачають проведення аналітичного етапу з використанням хімічних реагентів, що спричиняє порушення міжмолекулярних взаємодій та утруднює оцінку складу багатокомпонентних рідин. Наприклад, відомий метод осадової хроматографії, що використовується для вивчення субфракційного макромолекулярного складу сироватки крові, має наступні недоліки: потребує значного об'єму біологічного матеріалу, вимагає тривалого часу для проведення аналізу, не враховує природи міжмолекулярних взаємозв'язків. Означені мінуси обмежують його використання у педіатричній практиці.

Лазерно-кореляційна спектроскопія дозволяє аналізувати нативні біопроби без порушення та викривлення складних міжмолекулярних системних зв'язків, що є функціональною характеристикою інгредієнтів. Отже, ЛКС надає унікальної можливості не лише структурного, але й функціонального аналізу корпускулярного складу біологічних рідин.

У багатьох дослідженнях показна принципова можливість використання ЛКС – методу для оцінки стану анаболічних та катаболічних процесів у організмі [120, 268].

За наявності аутоімунної патології (системний червоний вовчак, аутоімунний тиреоїдит, тромбоцитопенія) вивчалась динаміка параметрів ЛКС залежно від фази та стадії патологічного процесу з метою створення критеріїв об'єктивного прогнозування.

При інфекційних захворюваннях проведено оцінку фармакодинаміки препаратів для підтвердження їх біологічної активності. Проводилось вивчення природи гомеостатичних зсувів при використанні інвазивної терапії (УФ опромінювання крові, гемосорбція) для об'єктивізації використаних процедур.

У ряді робіт продемонстровано високу чутливість ЛКС для формування груп підвищеного ризику при проведенні онкологічного скринігу населення. Клінічні та експериментальні дослідження встановили можливість чіткого диференціювання ЛК – спектрів плазми при онкологічних та соматичних захворюваннях [100, 120]. Доведено, що головним прогностичним маркером є підвищення внеску у світлорозсіювання частинок малого гідродинамічного розміру (до 80 нм), яке формується вже за три місяці до появи клінічних ознак захворювання.

ЛКС – метод успішно використовується у токсикологічних дослідженнях при визначенні мінімально ефективних доз досліджуваних речовин із подальшим розрахунком нешкідливих рівнів впливу на людину [10, 116]. Метод також рекомендований для токсикометрії ксенобіотиків, вивчення їх здатності до кумуляції та інтоксикації, визначення порогового рівню впливу шкідливих хімічних речовин на організм та гігієнічного нормування.

Поряд із цим існують дослідження, результати яких свідчать, що ЛКС дозволяє оцінювати функціональну напругу у системі обміну речовин та гуморального імунітету, котра виникає при радіаційному впливі.

Отже, характер субфракціонного складу сироватки крові визначає особливості системи гомеостазу, функціональний стан якої пов'язаний з процесами внутрішніх органів.

Патогенетичне обґрунтування використання ЛКС у клінічній медицині пов'язано із тим, що процеси, які розвиваються при різних захворюваннях, спричиняють різноманітні порушення гомеостазу та показників водно-сольового обміну, кислотно-лужного стану, активності ферментів, концентрації білку, співвідношення білкових фракцій та ліпопротеїдів, підвищенням імунних комплексів, накопиченням продуктів деградації білків, токсичних речовин та ін.

Причому співвідношення окремих молекулярних інгредієнтів у плазмі крові значною мірою варіюють залежно від природи патологічного процесу.

Синонімами лазерної кореляційної спектроскопії, що використовуються у біологічних дослідженнях, є доплерівська спектроскопія, спектроскопія оптичного зміщення, квазіпружне світлорозсіювання. Означені методи застосовуються задля визначення гідродинамічних розмірів різноманітних субстратів. Аналіз біологічних багатокомпонентних рідин потребує попереднього розподілу, тому для полідисперсних систем розроблено спеціальні математичні методи обробки спектрів з розрахунком кореляційних функцій методом регуляризації. У результаті обчислення утворюється гістограма світлорозсіюючих часточок за розміром. На осі ординат відображується відсотковий внесок частинок у світлорозсіювання, а по осі абсцис – їх розміри у нанометрах (рис 1.1).

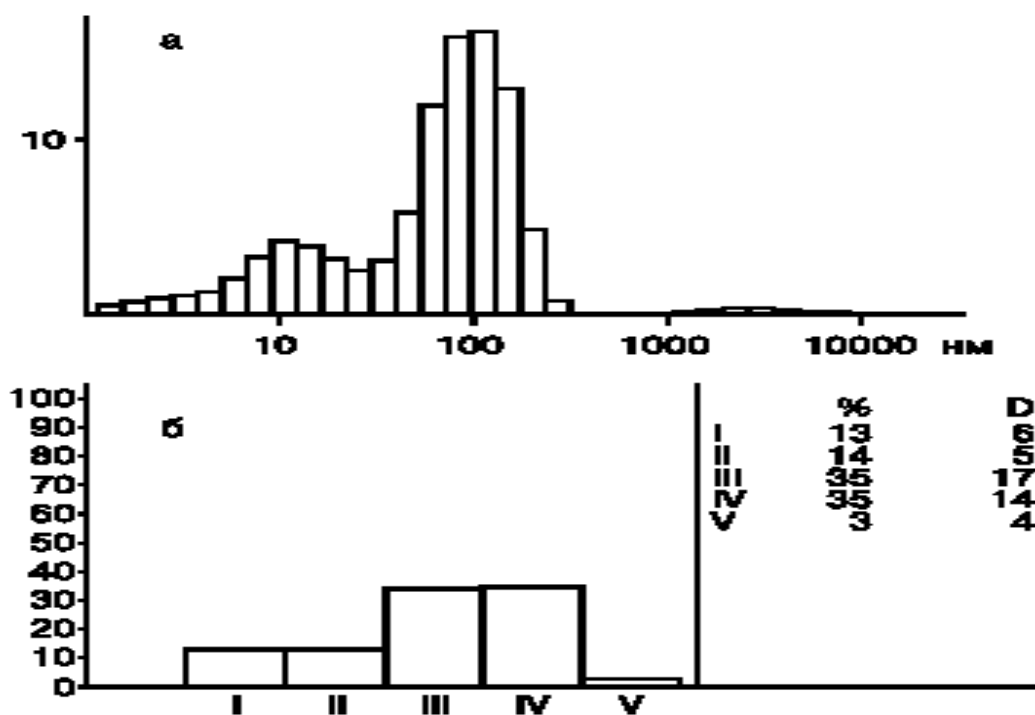


Рис. 1.1. Сумарна гістограма розподілу світлорозсіюючих часточок за розміром після регуляризації ЛК – спектру сироватки крові та її семіотична обробка (Н.А. Лісова, 2001).

Гістограма містить 32 стовпчики, кількість яких віддзеркалює число субфракцій молекул при обробці кореляційної функції. Ширина стовпчиків збільшується при переході від найменших діаметрів до найбільших.

Залежно від збільшення чи зниження відсоткового вкладу у світлорозсіювання частинок тієї або іншої фракції класифікація ЛКС сироватки крові передбачає ідентифікацію восьми різних напрямків зсувів (табл. 1.3)

Таблиця 1.3

Спрямованість спектральних зсувів при ЛКС

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

Чутливість методу також підкреслюється у роботі Н.А. Лісової (2001), яка показала, що інтенсивність світлорозсіювання високомолекулярних субстратів можлива при концентрації навіть нижче ніж 1 мкг/мл.

Тобто висока чутливість методу ЛКС достатня для ідентифікації білкових інгредієнтів у крові та інших рідинах, наприклад, слізній рідині, конденсаті повітря, що видихується [179, 246].

Слід підкреслити, що висока чутливість методу відносно білкових компонентів дозволяє використовувати ЛКС і для спектрального аналізу сечі.

Дослідженнями Лісової Н.А. (2001) показано інформативність методу ЛКС сечі та крові для оцінки тяжкості патологічного процесу та ефективності терапії при гломерулонефритах, пієлонефритах, сечокам'яній хворобі та

кристалурічних діатезах у дітей. Втім в роботі не проводилось вивчення субфракційного складу сечі у різні періоди хронічного перебігу пієлонефриту у дітей [22].

У роботі Р.М. Дубового наведено аналіз використання методу ЛКС задля визначення характеру розподілу частинок сироватки крові, сечі та ротоглоткових змивів при порушеннях елементного статусу різної природи. Автором доведено, що у пробах біологічних рідин при підвищеному вмісті токсичних мікроелементів, спостерігається суттєве підвищення вкладу переважно дрібних часток ЛК – спектру. Проведений кореляційний аналіз став підґрунтям для висновку про наявність певного зв'язку між концентрацією токсичних мікроелементів у біологічних рідинах та зсувами ЛК – спектру. Динаміка ЛК-спектрів, що відбувалася під впливом коригуючої терапії, дозволила автору дійти висновку щодо можливості використання методу ЛКС для оцінки ефективності лікувальних заходів [261].

Цікаво, що при вивченні субфракційного складу сечі хворих на пієлонефрит визначено гомеостатичні зсуви та їх зв'язок із рівнем уропротеїнів. Доведено, що характер напрямків зсувів субфракційного складу в певній мірі може визначати й етіологію запального процесу у нирках [195].

У роботі О. Бондар (2007) проведено визначення операційних характеристик методу ЛКС сечі у вагітних жінок з патологією сечовидільної системи. Автором визначено, що чутливість методу ЛКС становить 86,5 % та перевищує чутливість загально-клінічних досліджень сечі на 13,4 %. Тому в роботі рекомендовано застосування кореляційної спектроскопії сечі для експресної діагностики прееклампсії, оцінки ступеня її важкості та ефективності проведеної терапії [25].

Перспективність визначення ЛК – спектру сечі у нефрологічних хворих обґрунтовується також тим, що за допомогою ЛКС можливо реєструвати білкові складові сечі, яка вважається вільною від білка при використанні загальноприйнятих лабораторних методик.

Отже, підґрунтям застосування методу ЛК-спектроскопії є наступні її характеристики:

- широкий діапазон досліджуваних фракцій (від 1 до 10000 нм);
- можливість вивчення нативних біологічних рідин та незначні об'єми біопроб (250 мкл сечі та 25 мкл сироватки крові);
- нескладні процедури підготовки зразків для дослідження та швидкість виконання (5 – 8 хвилин);
- повна автоматизація та висока інформативність методу.

Вищезазначене визначає потенційну ефективність використання ЛКС у педіатричній нефрологічній практиці та обумовлює доцільність поглиблення наукових розробок з напрямку вивчення інформативності методу при хронічному пієлонефриті у дітей.

1.2. Сучасні напрямки терапії та профілактики хронічних пієлонефритів у дітей

Серед проблем, пов'язаних із мікробно-запальними захворюваннями сечової системи у дітей питання адекватного лікування найбільш актуальні [7, 9, 69, 266]. Погляд на терапевтичні підходи при пієлонефриті зазнав істотних змін упродовж минулого десятиріччя. Перш за все це стосується етіотропної антибактеріальної терапії, що пов'язано зі зміною спектру уропатогенних збудників, проблемами інвазивних властивостей та полірезистентності мікроорганізмів до уросептиків, котрі призначаються традиційно. Сьогодні запропоновано новітні схеми антибактеріальної терапії, апробовані та широко використовуються препарати останніх генерацій. Втім результати аналізу ефективності терапії мікробно-запальних уражень нирок не завжди задовільні та часто суперечливі [4, 104, 72, 75, 268, 277, 278, 281, 309].

Так, відповідно до сучасної концепції та згідно чинного вітчизняного протоколу, антибіотики – це основний компонент терапії при інфекції сечової системи, їх використання сприяє ліквідації мікробно-запального процесу,

знижує вірогідність пошкодження ниркової паренхіми, запобігає зростанню антибіотикорезистентності збудників, що вважається показником якості лікування [193, 267, 307, 319, 321, 325, 328].

У той же час є посилення, що антибактеріальна терапія гострого пієлонефриту не завжди має достатню ефективність [104, 239].

Причиною такого стану багато авторів вважають випадки необґрунтовано тривалого та частого призначення антибіотиків і хіміопрепаратів у дітей з пієлонефритами, що спричиняє зміну реактивності та зниження опірності організму до інфекції, а також може викликати сенсibiliзацію та призводить до суперінфекції [45, 51, 70, 75, 78].

А.І. Сафіна також, проводячи аналіз ефективності терапії дітей із пієлонефритами, зупиняється на помилках антибактеріальної терапії при інфекції сечової системи, серед котрих виділяє наступні: застосування антибактеріальних препаратів з недоказаною ефективністю (нітроксолін, фуразидін, фуразолідон, метронідазол, лінкоміцин, тетрацикліни, хлорамфенікол), неаргументоване призначення парентеральних препаратів, надмірна тривала антибактеріальної терапії [213, 214].

У своїй роботі С.В. Лук'янов неефективність антибактеріальної терапії при пієлонефриті у дорослих пояснює застосуванням таких бактеріостатичних засобів як-то тетрацикліни, амфеніколи, сульфаніламідни та діамінопіримідіни за виключенням ко-тримоксазолу, використанням препаратів з нефротоксичною дією – цефалоспоріни першої генерації, аміноглікозиди, поліміксини, або із загальним токсичним впливом – амфеніколи, тетрацикліни, фторхінолони [83, 122].

Важливою причиною недостатньої ефективності терапії наразі є поява резистентності мікроорганізмів до препаратів-антибіотиків. Епідеміологічні дослідження з вивчення резистентності збудників інфекції сечової системи постійно тривають у багатьох країнах світу та є самостійними елементами, або складовими компонентами масштабних проектів, наприклад SENTRY. Нерідко ці дослідження є багатоцентровими, наприклад проект ECO-SENS, який

проводиться на території країн Європи та Канади [197]. За результатами цих досліджень доведено, що наразі спостерігається повсюдне підвищення резистентності мікрофлори до антибактеріальних препаратів [298].

Ретельне вивчення особливостей антибактеріальної терапії на підставі аналізу взаємодії макро – та мікроорганізмів при інфекції сечової системи у дітей проведено у роботі М.С Ігнатової та співавторів. Показано, що за останні 10 років зареєстровано підвищення стійкості бактерій до триметоприму та цефалоспоринів першого покоління [72, 73]. Аналогічні дані наводить В.В. Рафаельський, в роботі якого описано зниження у 2 рази клінічної та мікробіологічної ефективності терапії неускладнених інфекцій сечових шляхів при застосуванні ко-тримоксазолу [197]. Вважається, якщо рівень резистентності уропатогенних штамів *E.coli* до антибіотику складає більш 10 – 20% , то це є передумовою обмеження його застосування як препарату вибору [86].

Чутливість до таких антибіотиків як амоксиклав та уназин за даними літератури складає 57 - 61%, найбільш ефективними засобами лишаються цефипім, цефтриаксон, нітрофурантоїн, цефуроксим. Практично 100% сприйнятливості зберігається лише у фторхінолонів [71, 72, 232, 238, 279, 288].

Слід зазначити, що відносно ефективності схем профілактичної терапії при інфекції сечової системи у дітей кількість досліджень нечисленна [278].

Сучасні протоколи щодо протирецидивного лікування мікробно-запальних процесів сечової системи у дітей містять рекомендації по застосуванню альтернуючих курсів антибактеріальної терапії [193]. У роботах з цього напрямку показано однакову терапевтичну ефективність щоденної та альтернуючої (через день) схем профілактики, водночас зазначається, що друга схема за вартістю більш доступна. Є дані, що у разі рецидивного перебігу інфекції сечових шляхів ефективно застосування цефадроксилу у дозі 12,5 – 15,0 мг/кг увечері, через день, протягом 4 – 6 місяців [71, 72].

Втім, у дослідженні Е.А. Косцової показано, що пролонговане антибактеріальне протирецидивне лікування у дітей із пієлонефритом не

впливає на частоту та тяжкість рецидивів, а тривале застосування антибактеріальної протирецидивної терапії на амбулаторному етапі спричиняє виникнення несприятливих реакцій [104].

Професор Багдасарова І.В. підкреслює важливу роль препаратів уросептичної спрямованості в лікуванні та профілактиці пієлонефритів у дітей. При цьому автор теж зазначає втрату колишньої високої ефективності препаратів цієї групи внаслідок резистентності до них антибактеріальної флори, а для вирішення проблеми уросептичної терапії пієлонефритів пропонує використання препарату фурагіну, що додатково містить у своєму складі карбонат магнію [190].

Дітям раннього віку у випадках пієлонефриту із діагностованим пухирно-сечовідним рефлюксом I – III ступеня пропонується проведення профілактичної терапії низькими дозами нітрофурантоїну або ко-тримоксазолу, що дозволяє знизити кількість рецидивів інфекції та зменшує утворення рубців у нирковій паренхімі [73, 74].

У матеріалах XV Російського національного конгресу "Человек и лекарство" (2008р) зроблено наголос на тому, що нераціональне застосування антибіотиків призводить не лише до низької ефективності лікування, але й спричиняє формування та селекцію резистентних штамів збудників. У ході роботи конгресу було зазначено, що неефективність терапії інфекції сечової системи значною мірою обумовлена прихильністю до традиційних, часто застарілих методів лікування, коли призначаються старі неефективні препарати, які не спроможні ліквідувати інфекційний процес.

Оприлюднені на конгресі дані щодо рівня резистентності збудників відносно антибактеріальних препаратів показали високий рівень резистентності *E.coli* до ко-тримоксазоолу (28,7 %) та ампіциліну (39,1 %), низький рівень резистентності по відношенню до амоксициліну/клавулонату (6,25%), нітрофурантоїну (0 %), фторхінолонам (6,25 %), цефуроксиму (6,25 %), цефотаксиму (0 %), фосфоміцину (0 %) [203].

Несприятливими світовими тенденціями щодо резистентності уропатогених збудників сьогодні вважають наступні: підвищення стійкості *E.coli* до амоксициліну/клавулонату та фторованим хінолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину) у деяких країнах Європи до 9 – 15%. Найменший рівень стійкості *E.coli* у Європі спостерігається до цефалоспоринів III генерації (цефадроксилу, мецилінаму), гентаміцину, фосфоміцину та нітрофурантоїну [269].

З метою зниження частоти рецидивів інфекції сечових шляхів Л.Г. Пак із співавторами проведено дослідження по вивченню ефективності низьких доз антибіотиків задля профілактики [170]. При цьому науковцями були встановлені такі механізми дії мінімальних концентрацій деяких антибіотиків:

- зменшення адгезивних властивостей бактерій;
- послаблення формування або експресії антигенів на поверхні бактерій;
- інгібування адгезії *E.coli* пefлоксацином у субінгібуючих дозах пов'язано із скороченням продукції протеїнів фімбріями з крихкістю зовнішніх мембран.

Автори вважають раціональним призначення профілактичних курсів антибіотиків у дозі 20 – 30 % від повної дози у режимі одноразового прийому перед сном задля створення необхідної концентрації у сечових шляхах протягом ночі, що дозволяє підвищити ефективність терапії [170, 324, 333, 338].

Не менш складною проблемою є визначення тривалості антибактеріальної терапії при пієлонефритах у дітей. На сьогоднішній день немає єдиного погляду щодо термінів призначення антибактеріальної терапії при інфекції сечової системи. Існує точка зору, що хворим на пієлонефрит не завжди обґрунтовано призначають протирецидивну антибіотикотерапію [3, 87, 98, 217, 223]. Вважається, що протирецидивне застосування антибактеріальних препаратів у загально терапевтичних дозах, особливо переривчастим курсом, спричиняє розвиток дисбіозу кишківника, призводить до рецидивних вульвовагинитів, а також формуванню антибіотикорезистентності. У випадках тривалої

антибіотикотерапії не виключена можливість передозування, виникнення побічних ефектів [282].

У той же час не викликає сумніву, що при певних ситуаціях тривалість антибактеріальної терапії може сягати кількох місяців або років. Пролонговану протирецидивну антибактеріальну терапію слід призначати при пухирно-сечовідному рефлюксі, гідронефрозі, рецидивному перебігу пієлонефриту.

Актуальною проблемою сьогодення є виникнення кандидоза сечових шляхів. Вибір препаратів протирецидивної терапії у такому випадку дуже складний та проводиться з високою обачністю внаслідок можливого розвитку небажаних побічних ефектів, можливості генералізації мікотичного процесу.

У періоді ремісії пієлонефриту у 66,6% дітей нормалізація клініко-лабораторних показників не супроводжується санацією сечі, що свідчить про недостатню ефективність антибактеріальної терапії [214, 244]. На думку Яковлева С.В (2001) до профілактичного застосування антибактеріальних препаратів слід ставитися дуже обережно, тому що не існує достеменних даних щодо ефективності та доцільності профілактичних курсів антибіотиків [269]. Так, за даним Савельєвої О.В. (2003) через 6 місяців після проведення антибактеріальної терапії повне відновлення паренхіми нирок за результатами динамічної та статичної нефросцинтиграфії відбувалося лише у 46 % хворих на пієлонефрит, часткове поліпшення - у 12 % дітей, а у 42 % зберігались вихідні зміни ниркової паренхіми [194]. Крім того також зазначається, що профілактичне застосування антибіотиків сприяє селекції стійких штамів мікроорганізмів [129, 346].

Тому до теперішнього часу питання ефективності тривалої антибактеріальної терапії лишаються відкритими, оскільки не існує чітких доказів у підтримку такого протирецидивного застосування антибіотиків [98, 104, 129].

Важливу роль у лікуванні мікробно-запального ураження нирок посідає патогенетичний компонент терапії. Одним з цих напрямків з урахуванням особливостей патогенетичних зрушень вважається застосування

імуномодулюючих засобів. У якості імуномодулюючої терапії використовуються засоби неспецифічної стимуляції (вітамінні комплекси, мембраностабілізуючі препарати, пробіотики, фітопрепарати), які забезпечують підвищення фагоцитарної активності макрофагів, підвищення синтезу інтерферону та захисних антитіл [243, 314, 330]. Широкого використання знайшли рекомбінантні інтерферони, лейкінферон. Описано застосування стимуляторів рослинного походження (елеутерокок, заманиха, ехінацея та ін.) у вікових дозах при лікуванні інфекції сечової системи у дітей [96].

Показаннями до проведення імунокоригуючої терапії при інфекції сечової системи пропонують наступні критерії: ранній вік, тяжкий перебіг мікробного ураження нирок із ускладненнями, у тому числі обструктивний пієлонефрит; тривалий (більш одного місяця) рецидивний перебіг захворювання; пієлонефрит у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання; особливості з боку мікрофлори, як-то виділення *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Hafnia*; полірезистентність до антибіотиків, змішана флора, непереносимість антибактеріальної терапії [128, 133, 243].

Доведено, що імуномодулююча терапія не доцільна у фазі максимальної активності процесу, а її використання необхідне під час стихання мікробно-запального процесу. Призначення імуномодулюючої терапії у дітей з пієлонефритами сприяє скороченню тривалості активного періоду захворювання та термінів перебування хворих у стаціонарі, знижує ризик повторних рецидивів ГРЗ. У роботі Н.В. Коровіної показано ефективність препаратів рекомбінантного інтерферону (Віферон, Реаферон), лізоциму, лікопиду [243].

Останніми роками набув поширення напрямок активної імунізації при хронічному пієлонефриті із застосуванням бактеріальних вакцин, наприклад препарату солкоуровак, що містить 10 штамів різних патогенних мікроорганізмів в інактивованій формі. Доведено високу ефективність, що порівнюється із тривалою низько-дозовою хіміопрфілактикою, препарату урваксом. У ході спеціального дослідження було виявлено, що урваксом

потенціює гуморальний та клітинний імунітет, крім того препарат компенсує імуносупресію, яка виникає внаслідок прийому антибіотиків [170].

Важливим компонентом комплексного лікування при хронічному перебізі пієлонефриту є корекція порушень мікрофлори кишково-шлункового тракту, враховуючи її роль у становленні імунних процесів. Необхідність такої терапії зростає під час проведення тривалої антибактеріальної терапії [8, 243]. Задля корекції контамінації кишкової мікрофлори рекомендується застосування як моно-, так і багатоконпонентних пробіотиків [149, 166]. Неабияку роль у відновленні кишкового мікробіоценозу відіграє раціональне харчування із повним комплексом необхідних речовин для організму дитини, яка перебуває у процесі росту. З урахуванням супутнього дефіциту вітамінів та мікроелементів, що доволі часто спостерігається у дітей з інфекцією сечової системи, а також того факту, що хімічні елементи не синтезуються в організмі, а надходять зовні [14, 294] необхідним є застосування есенціальних елементів у вигляді фармпрепаратів та/або збагачення раціону хворих.

У ряді досліджень доведено роль системної ензимотерапії у лікуванні хронічного пієлонефриту. Показано, що поліензимні препарати як-то вобензим, флогезим, впливають на ланки запального процесу, з одного боку безпосередньо знижують його активність, а з іншого боку – модулюють фізіологічні захисні реакції організму [243, 254].

З огляду на роль процесів пероксидації ліпідів у патогенезі мікробно-запальних процесів розглядається необхідність застосування антиоксидантної терапії при пієлонефриті у дітей. Її важливість обґрунтована у роботі Є.В. Архіпова (2009), на думку якого значущість антиоксидантної терапії в лікуванні пієлонефриту підвищується тому, що інтенсифікація дестабілізації цитомембран та перекисне окиснення ліпідів може відбуватись внаслідок активної нераціональної емпіричної антимікробної терапії [5]. Доведено, що дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ, що лежить в основі клітинного запалення, є передумовою виникнення рецидивного перебігу з прогресуванням до хронічної хвороби нирок [35, 40, 50, 77, 115, 137, 139, 158, 206, 252, 280].

У рамках національного протоколу рекомендується застосування антиоксидантного препарату ліпін [193]. Водночас, враховуючи склад препарату, не можна виключати виникнення побічних алергічних реакцій.

У роботі З.С. Брциєвої (2008) показано, що на фоні традиційної терапії пієлонефриту показники активності перекисного окиснення ліпідів мають лише тенденцію до зниження (концентрація МДА у хворих знизилась від $(30,7 \pm 0,5)$ нмоль/л до $(29,2 \pm 0,3)$ нмоль/л), у зв'язку із чим автором було рекомендовано призначення терапії із включенням антиоксиданту Вітрум-лайф [26].

Вважається, що у гострому періоді, коли активність антиоксидантної системи досить висока, терапія антиоксидантами не проводиться. За умов регресу мікробно-запального процесу у нирковій тканині через 3 – 5 днів від початку антибактеріальної терапії призначаються антиоксиданти упродовж 3 – 4 тижнів. Доведена ефективність застосування препаратів вітаміну Е, С, β -каротину, тіотриазоліну з антиоксидантною метою [85,182,185,229,233,242].

При лікуванні інфекції сечової системи традиційно широко використовується фітотерапія [303, 327]. Рекомендуються трави, яким притаманна протизапальна, антисептична та регенеруюча дія. Лікування лікарськими травами починається зазвичай у періоді стихання мікробно-запального процесу у нирках та при проведенні переривчастого протирецидивного лікування поряд із антибактеріальними препаратами. Одночасне призначення фітотерапії та антимікробних ліків підсилює ефект останніх за рахунок відновлення уродинаміки, а також завдяки мембраностабілізуючому ефекту на клітини епітелію каналців [96]. По мірі стихання гостроти запального процесу обсяг фітотерапії розширюється шляхом призначення багатокомпонентних зборів. Додатково включаються рослини, які здатні підвищувати імунологічний захист організму, поліпшувати функції шлунково-кишкового тракту [243].

Отже, незважаючи на наявність широкого асортименту сучасних антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів для лікування інфекцій сечової системи, терапія пієлонефритів асоційована із низкою остаточно не вирішених

проблем. Сюди відносяться питання термінів застосування антибактеріальної терапії при рецидивному пієлонефриті, проблеми антибіотикорезистентності, розвитку побічних ефектів (імуносупресія, суперінфекція, дестабілізація цитомембран, дисбіоз) за необхідності тривалого прийому, недостатньої клінічної ефективності ізольованої етіотропної терапії без корекції патогенетичних зсувів, добору ефективних засобів патогенетичної спрямованості в якості компонентів загальної схеми протирецидивної терапії.

Підсумовуючі дані проведеного огляду літературних джерел, слід зазначити, що одностайно наразі підкреслюється висока розповсюдженість інфекції сечової системи, зокрема пієлонефриту в дітей. Актуальність проблеми зумовлюють й негативні віддалені наслідки, як-то ускладнення, хронізація процесу із формуванням хронічної хвороби нирок.

Поряд з цим виникають дискусійні остаточно не вирішені питання щодо патофізіологічних механізмів формування та перебігу хронічного пієлонефриту. Дотепер відсутнє чітке уявлення щодо ролі порушень у системі ПОЛ/АОЗ у виникненні рецидивів та подальшому перебігу захворювання. Не повною мірою вивчено патогенетичний зв'язок між процесами вільнорадикального окиснення ліпідів та змінами мікроелементного гомеостазу організму. Недостатня чутливість та низька інформативність стандартних лабораторних тестів ускладнюють моніторування гомеостатичних процесів у періоді ремісії захворювання.

Важливою залишається проблема недостатньої ефективності сучасних методів протирецидивної терапії при пієлонефриті у дітей. Певні патогенетичні особливості хронічного пієлонефриту вочевидь потребують використання не лише етіотропної терапії, але й патогенетично-спрямованої корекції з урахуванням індивідуальних особливостей дитячого організму.

Все вищенаведене обумовлює доцільність подальшого вивчення проблеми хронічного пієлонефриту у дітей, розробки науково обґрунтованих протирецидивних заходів, що дозволяють впливати на пато - та саногенез, та оптимізувати схеми протирецидивної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному розділі наведена загальна характеристика обстежених дітей з хронічними пієлонефритами, особливості перебігу яких склали об'єкт дослідження, обґрунтовані методи дослідження (клінічні, біофізичні, біохімічні, мікробіологічні, статистичні) та поданий їх опис.

2.1. Характеристика обстежених дітей

У ході ретроспективного дослідження проведено вивчення 200 історій хвороб дітей із діагностованим хронічним пієлонефритом. Діагноз встановлювали на підставі клінічних даних, результатів лабораторних, інструментальних, рентгенологічних методів дослідження, згідно з наказами МОЗ України № 365 (від 20.07.2005) з лікування дітей з пієлонефритом та № 627 (від 03.11.2008) з лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом.

Пацієнтів ретроспективного дослідження було розподілено на 2 групи з урахуванням частоти загострень пієлонефриту: з рецидивами до 2 разів на рік ($n=62$), та з рецидивами більше 2 разів на рік ($n=138$). Означений розподіл хворих проводили задля подальшого вивчення факторів прогнозування частих загострень пієлонефриту.

Проспективні дослідження базувалися на даних динамічного спостереження за 92 дітьми з хронічними пієлонефритами. Цих пацієнтів було відібрано відповідно до дизайну дослідження з урахуванням критеріїв включення та виключення. Розподіл за віком та статтю наведено у табл. 2.1.

Критеріями включення вважали діагностований хронічний пієлонефрит без ознак органічної або функціональної обструкції сечових шляхів, вік дитини від 4 до 18 років.

Критеріями виключення були такі: вік дитини до 4 років, наявність органічної або функціональної обструкції сечових шляхів за результатами УЗД та/або рентген-урологічного дослідження, вторинні імунодефіцитні стани, гостра супутня патологія, вагітність у дівчаток.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів з хронічними пієлонефритами за статтю та віком

Стать	4 – 8 років		9 – 13 років		14 - 18 років		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хлопчики	7	29,16	9	37,50	8	33,33	24	26,08
Дівчатка	16	23,52	24	35,29	28	41,17	68	73,91
Усього	23	25,00	33	35,86	36	39,13	92	100

Серед пацієнтів, які відповідали вимогам дизайну дослідження, за допомогою розробленого прогностичного алгоритму було виділено 27 хворих з хронічним пієлонефритом, що не мали ризику рецидивування пієлонефриту та 65 хворих, яких було віднесено до групи ризику рецидивування пієлонефриту.

2.2. Методи біохімічного та біофізичного аналізу

Виходячи з мети й завдань роботи, вибір методів дослідження визначався необхідністю загальноклінічної та нефрологічної оцінки хворих з визначенням біофізичних та біохімічних параметрів у ході спостереження. Комплексне обстеження дітей, хворих на пієлонефрит, проводили у гострому періоді, а також у динаміці після проведеного курсу терапії в основній групі, і в ці ж терміни – у контрольній групі хворих.

Загальноклінічні методи включали збір анамнезу, об'єктивне обстеження, загальний аналіз крові й сечі, аналіз калу на яйця гельмінтів та найпростіших;

Нефрологічне обстеження передбачало проведення біохімічного дослідження крові та сечі, функціональної проби Зимницького,

бактеріологічного аналізу сечі, УЗД органів сечової системи, та, за необхідності, рентгенурологічного обстеження.

Додаткові методи обстеження відповідно до завдань роботи включали:

- Дослідження процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту (за концентрацією продуктів перекисного окислення ліпідів: дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), а також активністю антиоксидантного ферменту каталази (КТ).

- Дослідження мікроелементного гомеостазу крові та сечі з визначенням концентрації наступних елементів: Ca, K, Na, Cl, Mg, Zn.

- Дослідження біофізичних параметрів сечі із реєстрацією субфракційного складу задля виявлення напрямків гомеостатичних відхилень за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

З урахуванням значущості вільнорадикального окиснення з деструкцією клітинних мембран у виникненні численних патологічних станів у роботі проводилось вивчення топічних особливостей процесів ПОЛ у хворих на пієлонефрит за допомогою визначення в сечі концентрації первинних продуктів пероксидації – дієнових кон'югатів та вторинного продукту – малонового діальдегіду, а також концентрації антиоксидантного ферменту каталази.

Методика спектрофотометричного визначення вмісту дієнових кон'югатів в сечі.

Принцип методу оснований на встановленні вмісту первинних продуктів перекисного окислення ліпідів в сечі по поглинанню ліпідним екстрактом монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій області спектра (233 нм).

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

2. Розчин HCl, рН 2,0 (0,1н HCl з рН 1,1 розводять водою 1:4).

Хід визначення. До 0,2 мл сечі додають 4 мл суміші «гептан - ізопропанол» (1:1) та струшують 10 – 15 хвилин на лабораторному струшувачі. Далі в пробірку додають 1 мл розчину HCl (рН 2) та 2 мл гептану, інтенсивно

струшують та після відстоювання та розшарування суміші на фази (на що уходить 20 – 25 хвилин) відбирають верхній, гептановий шар, який використовують для визначення в ньому ацилгідроперекісей за ступенем світло-поглинання при довжині хвилі 233 нм.

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

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

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

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

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

$V_c = 0,2$ мл – об'єм узятій сечі.

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46.

Методика спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду в сечі.

Принцип методу оснований на утворенні зафарбованого комплексу при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою.

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

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

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

Хід визначення. Для дослідження відбирають 0,1 мл сечі, додають 2,0 мл дистильованої води. До отриманої суміші додають 1,0 мл розчину ТХО та 1,0 мл розчину ТБК. Пробу підігрівають в киплячій водянній бані протягом 10 хвилин, потім центрифугують 10 хвилин при 3000 об/хв. (на центрифугі ОПН – 3).

Інтенсивність зафарбування вимірюють при довжині хвилі 540 нм в кюветі з товщиною шару 1 см.

Для проведення розрахунків використовувалась формула:

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

4 мл – об'єм водної фази,

0,1 мл – об'єм сечі,

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

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

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46.

Методика визначення каталази

Активність ферменту каталази визначали за допомогою спектрофотометричного аналізу за методом М.А. Корольок та співав. (1988).

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

$$E = (A_{\text{хол}} - A_{\text{дос}}) \cdot V \cdot t \cdot K \text{ (мкат/л)},$$

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

A контр і A дос - екстинкція контрольної та дослідної проб,

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

t - час інкубації (600 с),

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

За численними посиланнями аналіз мікроелементного гомеостазу є інформативним методом діагностики стану здоров'я людини. Дефіцити або надлишок есенціальних елементів в організмі людини проявляється патологічними зсувами клінічних, біохімічних та морфологічних показників.

Мікроелементи є складовими частками багатьох білків та беруть участь у найважливіших біохімічних процесах, зокрема, виконують основні функції у вільно-радикальному окисненні, окисно-відновлювальних реакціях,

тканинному диханні тощо. Синергічні та антагонічні взаємозв'язки мікроелементів з органічною матрицею (білки, ферменти, гормони, вітаміни) є складною проблемою у вивченні біологічної ролі мікроелементів.

Методики вивчення мікроелементного складу крові та сечі

Мікроелементний склад крові та сечі вивчався за допомогою стандартних наборів реактивів фірми DAC-SpectroMed s.r.l. на спектрофотометрі «СФ-46».

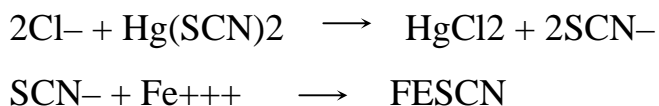
1. Визначення вмісту кальцію. Метод спектрофотометрії з о-крезолфталейном.

Принцип методу: кальцій у зразку реагує з крезолфталейном у лужному середовищі, формуючи кольоровий комплекс.

Інтенсивність забарвлення, що утворюється, виміряного при довжині хвилі 570 (550-590) нм, прямо пропорційна концентрації кальцію.

2. Визначення вмісту хлору. Метод спектрофотометрії з тїоціонатом ртуті.

Принцип методу: хлор в зразку, за допомогою реакцій, описаних нижче, формує кольоровий комплекс:



Інтенсивність забарвлення, що утворюється, виміряного при довжині хвилі 480 (440-500) нм, прямо пропорційна концентрації хлору.

3. Визначення вмісту магнію. Метод спектрофотометрії з калмагітом.

Принцип методу: іони магнію реагують з калмагітом в лужній середі, приводячи до утворення забарвленого комплексу. EGTA, який поставляється в наборі, призначений для нейтралізації впливу кальцію.

Інтенсивність забарвлення, що утворюється, виміряного при довжині хвилі 500-550 нм, пропорційна концентрації магнію.

4. Турбідиметричне визначення вмісту калію без депротеїнізації. Тетрафенілборатний реагент.

Принцип методу: іони калію в зразку реагують з тетрафенілборатом натрію з утворенням колоїдної суспензії. Інтенсивність каламутності, що утворюється, вимірної при довжині хвилі 578 (± 10) нм, пропорційна концентрації калію.

5. Визначення вмісту натрію. Уранилацетатний реагент.

Принцип методу: Натрій при взаємодії з уранилацетатом і магнієм, випадає в осад у вигляді потрійної солі натрій-магній уранилацетату, надлишок урану реагує з фероціанідом, утворюючи хромофор.

Інтенсивність забарвлення, що утворюється, вимірюється при довжині хвилі (550 ± 10) нм, пропорційна концентрації натрію.

6. Визначення вмісту цинку. Метод спектрофотометрії з 5-Br-PAPS.

Принцип методу: цинк в зразку реагує з 2-(5-бром-2-пиридулазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)-фенолом у лужному середовищі, формуючи забарвлений комплекс.

Інтенсивність забарвлення, що утворюється, вимірюється при довжині хвилі 550 (± 10) нм, прямо пропорційна концентрації цинку.

Система гомеостазу вважається найбільш інтегративною та високочутливою системою, що віддзеркалює метаболічні процеси, які відбуваються в організмі людини.

Вивчення динаміки гомеостатичних зсувів дає можливість оцінювати не лише важкість патологічного процесу, а й оцінювати його перебіг у динаміці.

Метод лазерної кореляційної спектроскопії дозволяє реєструвати субфракційний склад різних біологічних рідин та надає інформацію про багатопараметрові зсуви в інтегральній системі гомеостазу.

Висока чутливість методу ЛКС відносно білкових інгредієнтів сечі, яка за даними більшості лабораторних методів вважається вільною від білка, дозволяє його використання при нефрологічній патології. Біофізичне дослідження сечі з метою реєстрації її субфракційного складу, проводилось за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Методика проведення лазерної кореляційної спектроскопії сечі.

Важливу інформацію щодо процесів гомеостазу організму надає лазерна кореляційна спектроскопія. Для вивчення топічних гомеостатичних процесів з ранкової порції сечі у центрифужну пробірку відливали 10 мл та центрифугували при 2000 об./хв. протягом 30 хвилин. На наступному кроці 1мл надосадної рідини відбирали в стерильні пластикові пробірки типу «Еппендорф» об'ємом 1,5 мл, швидко заморожували при $t=-20^{\circ}\text{C}$ та зберігали до моменту дослідження. В замороженому вигляді матеріал можна зберігати 3 місяці. Попередні спроби, які ми виконували під час оволодіння методикою, довели, що результати дослідження матеріалу після зберігання протягом 60-90 діб не відрізняються від результатів, які отримані через 1 – 2 доби. Транспортування з місця зберігання в лабораторію виконували в холодильній сумці. Безпосередньо перед дослідженням зразки розморожували в термостаті при $t= 37^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин та повторно центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 об/хв. Потім зразки в об'ємі 250 мкл розміщували в кюветі ЛКС спектрометра та проводили вимірювання в частотному діапазоні 8192 Гц в кількості 1000 накопичень.

Регуляцію спектру проводили з використанням нелінійної шкали, після чого встановлювали відповідність спектру до тієї чи іншої дискретної семіотичної групи за допомогою програми класифікатора. Вимірювання субфракційного складу сечі реєстрували з використанням лазерного кореляційного спектрометра «ЛКС – 03 – ІНТОКС», розробленого в лабораторії молекулярної та радіаційної біофізики Санкт – Петербурзького інституту ядерної фізики РАН, виробник – НПО «Прогресс» АН України (м. Одеса) та призначеного для визначення гідродинамічних розмірів мікрочастинок у біологічних рідинах [10].

2.3. Статистичні методи аналізу результатів дослідження

Статистична обробка результатів лабораторних дослідження проведена з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Для

виконання описової статистики розраховувались середні арифметичні значення (M), стандартні похибки середнього значення (m), 95% довірчі границі для середніх (ДІ). При порівняльному аналізі отриманих даних використовували критерій Ст'юдента (для параметричних методів), критерій Манна – Уїтні (для непараметричних методів). Для обробки даних був використаний математичний пакет статистичного аналізу STATISTICA 6.0.

Вивчення впливу факторів ризику рецидивування пієлонефритів проведено методом факторного аналізу, що дозволяє враховувати численні ознаки, виділяти серед них найвагоміші та встановлювати взаємозв'язок між ними. Основою методу є визначення головних компонент, що здійснюється за допомогою процедури варімаксного обертання, розрахунку кореляційних матриць і відокремлення та ідентифікації головних компонент. В ході дослідження виділились фактори першого, другого, третього, четвертого та п'ятого роду. Значущість ознак визначалась за величиною факторного навантаження. Так при високому $>0,7$, та середньому $>0,5$ факторному навантаженні ознаки визначали вірогідність ризику розвитку рецидивів. Серед способів обчислення навантажень були використані центроїдний метод та методи обертання (варімакс, біквартімакс). Для визначення кількості факторів використовували формулу Терстоуна для зв'язку кількості ознак з кількістю існуючих факторів.

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

Достовірність отриманих показників встановлювали визначенням довірчого інтервалу (ДІ), для якого розраховували стандартну похибку середнього (СПС). Визначення 95% ДІ відношення шансів відповідало значенню $p=0,05$. Якщо 95% ДІ не включав значення 1,0, то це свідчило про достовірну асоціацію показників ризику з $p<0,05$.

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

- діагностичної чутливості ($Se = a/a+c$),
- діагностичної специфічності ($Sp = d/b+d$),
- прогностична цінність позитивного результату ($PV+ = a/a+b$)
- прогностична цінність негативного результату ($PV- = d/c+d$)

Для оцінки ефективності терапевтичних методик розраховували показники:

- відношення шансів ($OR = ad/bc$)
- відносний ризик ($RR = (a/(a+b))/(c/(c+d))$)

За діагностичний інтервал приймали 95 % ДІ, тобто у цих межах знаходиться істинне популяційне значення показників.

2.4. Забезпечення вимог біоетики

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

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

Набір матеріалу, клінічні й функціональні дослідження проводилися на базах: КУ Міська дитяча лікарня № 2 м. Одеси, Дорожня дитяча клінічна лікарня Одеської залізниці, Дитячий санаторій «Зелена гірка» МОЗ України м. Одеси.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ФАКТОРІВ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ ПІЄЛОНЕФРИТІВ У ДІТЕЙ

Враховуючи важливість визначення прогнозу перебігу пієлонефритів у дітей у даному розділі наведено результати ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних даних, виділено найбільш інформативні фактори медико-біологічного, екологічного, соціального рівня для прогнозування рецидивування мікробно-запального процесу у нирках задля добору адекватної терапевтичної тактики.

Висока частота хронічних пієлонефритів у дітей, а також численні несприятливі процеси, які відбуваються у нирковій паренхімі внаслідок повторних загострень, потребують визначення факторів ризику рецидивування задля виробки подальшої ефективної тактики ведення хворих.

Для визначення ознак рецидивування пієлонефритів у роботі проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 200 дітей із верифікованим хронічним пієлонефритом. Вивченню підлягали архівні документи I педіатричного відділення міської лікарні №2 та педіатричного відділення дитячої дорожньої клінічної лікарні м. Одеси за період з 2006 по 2009 роки. Середній вік пацієнтів становив $(8,7 \pm 1,8)$ роки, за гендерним складом виявлялося переважання дівчаток, $p < 0,001$.

Факторами ризику вважали причини або умови (внутрішні чи зовнішні), які збільшують імовірність розвитку захворювання, його несприятливого перебігу.

В ході аналізу, враховуючі дані літератури та власного досвіду, було вирізнено основні чинники (всього 76 ознак), які можуть бути пов'язані з розвитком мікробно-запальних процесів у нирках. Для обробки матеріалу дані з історій хвороб переносили до матриці спостереження. З метою вилучення із матриці найбільш інформативних ознак проводили процедуру факторизації матриці. В результаті факторизації отримали коефіцієнти кореляції (факторні

навантаження – ФН) кожного досліджуваного фактору з іншими показниками (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Факторні навантаження основних ознак при хронічному пієлонефриті у дітей

Досліджувані ознаки	Factor I	Factor II	Factor III	Factor IV	Factor V
Неповноцінне харчування	0,5172	0,0614	-0,0023	-0,0194	-0,0063
Недотримання питного режиму	-0,0089	-0,0897	0,5021	-0,1475	0,0703
Вживання неякісного пиття	-0,3532	0,1139	0,6206	0,2048	-0,0577
Обтяжена спадковість	-0,8682	0,0256	0,0293	0,0695	-0,1540
Маргінальна активність запального процесу (I або III)	0,2288	-0,1305	-0,0485	0,1748	-0,5803
Тривалий гострий період	0,0489	-0,2365	-0,0861	0,5179	0,1496
Немотивований субфебрилітет	0,0229	0,6129	-0,0576	0,0271	0,2360
Дисгармонійний фізичний розвиток	0,0174	0,1209	-0,0228	0,3283	0,6048
Супутня алергопатологія	-0,0437	0,2714	0,1803	-0,0993	-0,5848
Категорія "Діти, які часто хворіють"	0,2243	-0,1992	-0,6267	-0,1800	0,1418
Супутня патологія ШКТ	-0,0886	0,1572	0,1146	0,5879	-0,2203
Закрепи	0,6450	-0,1752	0,1640	-0,0356	0,1516
Глистяна інвазія	0,1407	0,0245	-0,0855	0,5449	0,1438
Персистуюча лейкоцитурія	0,2461	0,1083	0,1426	0,0031	-0,8043
Підвищення рН сечі	-0,3429	0,0393	-0,6209	-0,0305	0,1766
Персистуюча кристалурія	0,2045	0,0566	0,0873	0,6281	-0,2320
Атиповий етіологічний чинник	-0,5129	-0,0975	-0,1152	-0,0601	0,1590
Мікроальбумінурія	0,0705	0,8227	-0,0198	0,0189	-0,0362
Недотримання протирецидивного режиму	0,0647	0,8187	-0,4281	0,1631	-0,2011
Безконтрольний прийом антибіотиків	-0,4543	0,1953	0,5543	0,0588	-0,0574

Примітки:

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

Як видно з таблиці 3.1 до фактору першого роду належали обтяжена спадковість за захворюваннями сечової системи у родичів першої лінії спорідненості (ФН 0,86), наявність у дитини функціональних закрєпів (ФН 0,64), неповноцінне харчування (ФН–0,51) з порушенням якості, кількості та режиму дієтичного раціону, а також виявлення атипичних збудників (*Mycoplasma*) в етіології пієлонефриту (ФН–0,51).

Вагомими ознаками серед факторів другого роду виявилися мікроальбумінурія (ФН 0,82), недотримання рекомендацій щодо протирецидивного режиму, а саме самовільне припинення прийому антибактеріальних препаратів, порушення питного режиму, недотримання частоти та обсягу контрольних лабораторних та інструментальних обстежень, нераціональне лікування інтеркурентних інфекцій (ФН 0,81), а також наявність в анамнезі епізодів «немотивованих» підйомів температури (ФН 0,61).

Посутнє факторне навантаження (ФН – 0,62) ознак третього роду мала патологія респіраторної системи, в структурі якої превалював контингент дітей, що часто хворіють на рекурентні респіраторні захворювання. Значущі факторні навантаження ознак цього роду також були пов'язані з питним режимом та в більшій мірі стосувалися якості пиття (ФН 0,62), та з особливостями сечового синдрому, а саме зсувом рН сечі у лужний бік (ФН – 0,62). Недотримання режиму антибактеріальної протирецидивної терапії із самовільним використанням антибіотиків без урахування чутливості мікрофлори, неадекватним вибором дози препарату та тривалості курсу лікування характеризував рівень факторного навантаження ФН – 0,55.

Факторні навантаження четвертого роду переважно стосувалися супутньої патології. Перше місце за рівнем факторного навантаження (ФН–0,62) посідала дисметаболічна нефропатія з персистуючою кристалурією. Факторне навантаження 0,58 – стосувалося патології травної системи (функціональні розлади шлунково-кишкового та біліарного тракту). Також фактори четвертого роду визначали особливості перебігу захворювання, а саме тривалість гострого періоду понад 5 днів (ФН 0,51).

До факторів п'ятого роду зараховували прояви сечового синдрому у вигляді персистуючої лейкоцитурії (ФН–0,80), дисгармонійний фізичний розвиток (ФН 0,60). Супутня алергічна патологія (ФН – 0,58) займала третє місце. Факторне навантаження ознак активності мікробно-запального процесу за клініко-лабораторними показниками становило ФН– 0,58.

Отже, проведений факторний аналіз дозволив відокремити основні клініко-анамнестичні та лабораторні ознаки, які пов'язані із хронічним перебігом пієлонефриту у дітей. Отримані результати в повній мірі узгоджуються з даними сучасних провідних нефрологів [9, 15, 75].

Виявлення у хворого вищезначених факторів дає можливість відносити його до групи ризику хронічного перебігу пієлонефриту. Перш за все, це необхідно для виробки тактики протирецидивного лікування. Втім, тільки визначення ризику хронічного перебігу не передбачає прогнозування характеру подальшого розвитку захворювання, а саме не надає інформацію щодо частоти подальших загострень.

У зв'язку із цим для з'ясування впливу певних ознак на характер перебігу хронічного пієлонефриту пацієнтів було розподілено на 2 групи (табл. 3.2) з урахуванням частоти загострень захворювання : з рецидивами до 2 разів на рік (n=62), та з рецидивами більше 2 разів на рік (n=138).

Як свідчать результати, наведені у таблиці 3.2, найвагомішими факторами ризику щодо рецидивного перебігу захворювання є наявність спадкової обтяженості, неадекватне харчування, недотримання питного режиму, максимальна або мінімальна активність запального процесу, супутня патологія ШКТ, гельмінтоз, дисгармонійний фізичний розвиток, персистуючий сечовий синдром у вигляді лейкоцитурії, мікроальбумінурії.

Такі ознаки як маргінальна активність запального процесу, функціональні розлади біліарного тракту, супутні алергози не мали статистичних відмінностей між групами. Слід зазначити, що фактор «атиповий етіологічний збудник» або «наявність полівалентної мікрофлори» не мав достеменної різниці у групах порівняння, але був значно вищим у пацієнтів з частими рецидивами.

Таблиця 3.2

Абсолютна та відносна частота бінарних ознак з урахуванням частоти рецидивів у групах дітей з хронічним пієлонефритом

Досліджувані ознаки		Кількість рецидивів		≤ 2 на рік		>2 на рік		Всього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Неповноцінне харчування	ні	23	25,8	66	74,2	89		100	
	так	39	35,1	72	64,8	111			
Недотримання питного режиму (якість/кількість)	ні	36	67,9	17	32,1	53		100	
	так	26	17,7	121	82,3	147			
Обтяжена спадковість по захворюваннях сечової системи	ні	50	65,8	26	34,2	76		100	
	так	12	9,7	112	90,3	124			
Маргінальна активність запального процесу (I або III)	ні	49	79,1	98	71,0	117		100	
	так	13	20,9	40	28,9	83			
Тривалий гострий період	ні	44	35,5	80,0	64,5	124		100	
	так	18	23,7	58,0	76,3	76			
Немотивований субфебрилітет	ні	22	51,2	21	48,8	43		100	
	так	40	25,5	117	74,5	157			
Дисгармонійний фізичний розвиток	ні	48	42,8	64	57,2	112		100	
	так	14	15,9	74	84,1	88			
Супутня алергопатологія	ні	34	40,0	51	60,0	85		100	
	так	28	24,3	87	75,7	115			
Категорія "Діти, які часто хворіють"	ні	35	68,6	16	31,4	51		100	
	так	27	18,1	122	81,9	149			
Супутня патологія ШКТ	ні	36	50,7	35	49,3	71		100	
	так	26	20,1	103	79,9	129			
Закрепи	ні	11	57,9	8	42,1	19		100	
	так	51	28,2	130	71,8	181			
Глистяна інвазія	ні	53	85,4	99	71,7	152		100	
	так	9	14,5	39	28,2	48			
Персистуюча лейкоцитурія	ні	33	63,5	19	36,5	52		100	
	так	29	19,6	119	80,4	148			
Підвищення рН сечі	ні	51	82,2	95	68,9	146		100	
	так	11	17,7	43	31,1	54			
Персистуюча кристалурія	ні	31	57,4	23	42,6	54		100	
	так	31	21,2	115	78,8	146			
Атиповий етіологічний збудник	ні	48	77,4	81	58,7	129		100	
	так	14	22,5	57	41,3	71			
Мікроальбумінурія	ні	25	64,1	14	35,9	39		100	
	так	37	22,9	124	77,1	161			
Недотримання протирецидивного режиму	ні	21	63,6	12	36,4	33		100	
	так	41	24,5	126	75,5	167			
Безконтрольний прийом антибіотиків	ні	29	32,9	59	67,1	88		100	
	так	33	29,5	79	70,5	112			

Асоціацію ознак у групах порівняння залежно від частоти рецидивів визначали за допомогою статистики χ^2 (Табл 3.2).

Таблиця 3. 3

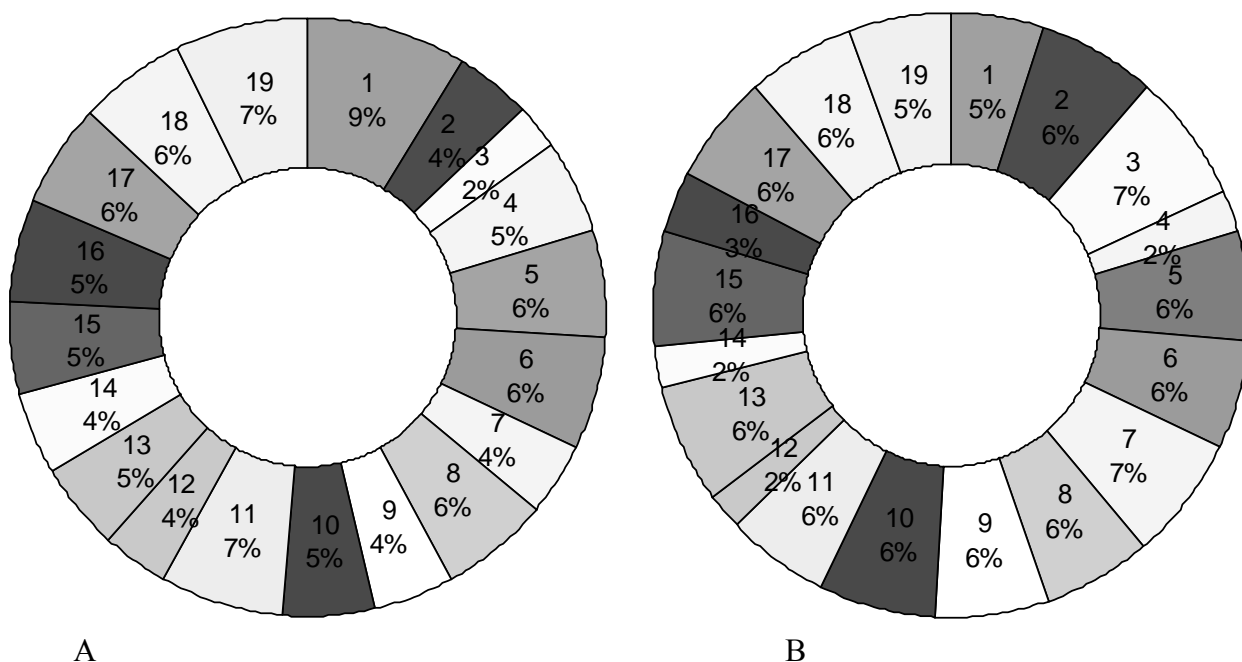
Асоціація досліджуваних ознак із клінічним перебігом
піелонефриту із частими рецидивами

Ознака	χ^2	Ступ. своб	Критеріальне значення	P
Неповноцінне харчування	1,99	1,000	0,157	> 0,05
Недотримання питного режиму	45,96	1,000	0,000	<0,01
Обтяжена спадковість	69,36	1,000	0,000	<0,01
Маргінальна активність запального процесу (I або III)	1,41	1,000	0,234	> 0,05
Тривалий гострий період	3,07	1,000	0,079	> 0,05
Немотивований субфебрилітет	10,41	1,000	0,001	<0,01
Дисгармонійний фізичний розвиток	16,73	1,000	0,000	<0,01
Супутня алергопатологія	5,61	1,000	0,101	> 0,05
Категорія "Діти, які часто хворіють"	45,31	1,000	0,000	<0,01
Супутня патологія ШКТ	19,98	1,000	0,000	<0,01
Закрепи	7,10	1,000	0,007	<0,01
Глистяна інвазія	4,43	1,000	0,035	> 0,05
Персистуюча лейкоцитурія	34,62	1,000	0,000	<0,01
Підвищення рН сечі	3,91	1,000	0,048	> 0,05
Персистуюча кристалурія	24,12	1,000	0,000	<0,01
Атиповий етіологічний чинник	6,55	1,000	0,010	> 0,05
Мікроальбумінурія	24,82	1,000	0,000	<0,01
Недотримання протирецидивного режиму	19,68	1,000	0,000	<0,01
Безконтрольний прийом антибіотиків	0,28	1,000	0,590	> 0,05

Як видно з таблиці 3.2 ознаки обтяжної спадковості, нераціонального харчування та питного режиму, супутньої патології респіраторної системи, шлунково-кишкового тракту, дисметаболічної нефропатії, дисгармонійного

фізичного розвитку, персистуючого сечового синдрому та неадекватної протирецидивної терапії мають сильний зв'язок з наявністю повторних рецидивів пієлонефриту, тобто відмінності не носять випадковий характер, притаманні загальній популяції.

Отримані дані було також підтверджено визначенням ступеня факторних навантажень у пацієнтів з урахуванням частоти рецидивів пієлонефриту (рис 3.1).



1-Неповноцінне харчування; 2-Недотримання питного режиму; 3-Обтяжена спадковість; 4-Маргінальна активність запалення; 5-Тривалий гострий період; 6-Немотивований субфебрилітет; 7-Дисгармонійний фізичний розвиток; 8-Супутня алергопатологія; 9-Категорія "ЧБД"; 10-Супутня патологія ШКТ; 11-Закрепи; 12-Глистяна інвазія; 13-Персистуюча лейкоцитурія; 14-Підвищення рН сечі; 15-Персистуюча кристалурія; 16-Атиповий етіологічний збудник; 17-Мікроальбумінурія; 18-Недотримання протирецидивного режиму; 19-Безконтрольний прийом АБ.

Рис 3.1. Порівняльна характеристика факторних навантажень з урахуванням частоти (А<2 р/рік; В> 2 р/рік) загострень пієлонефриту

Як видно з наведених діаграм, ступінь факторних навантажень був різним у дітей з частими та рідкими рецидивами пієлонефриту. Так, у дітей з частими рецидивами переважала питома вага факторів: «обтяжена спадковість», «недотримання питного режиму», «дисгармонійний фізичний розвиток»,

«супутня респіраторна патологія», «персистуюча лейкоцитурія», «персистуюча кристалурія».

У дітей з нечастими рецидивами високу питому вагу мали фактори: «неповноцінне харчування», «маргінальна активність запалення», «закрепи», «глистяна інвазія», «підвищення рН сечі», «атиповий етіологічний збудник», «безконтрольний прийом антибіотиків».

Порівняльний аналіз факторів у дітей з частими та рідкими рецидивами доповнювали методом ефективної сегментації, який дозволяє здійснювати покрокове виявлення найважливіших факторів – вузлів для розподілу пацієнтів та відбору групи з ризиком частих рецидивів пієлонефриту.

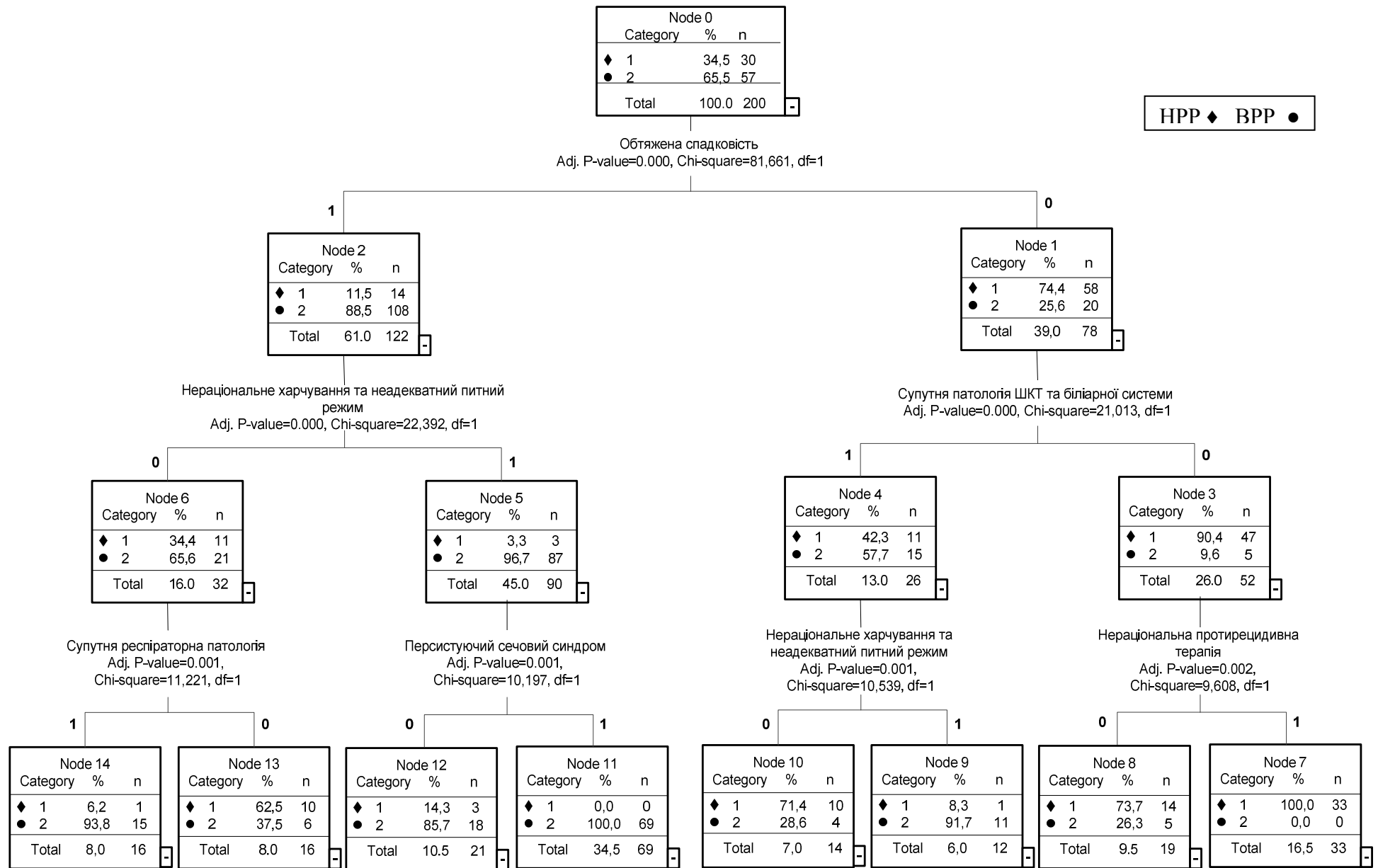
За допомогою програмного пакету Answer Tree було розроблено алгоритм прогнозування перебігу хронічних пієлонефритів у дітей, фрагмент якого наведений на рис. 3.2.

Як видно з рис 3.2., кореневим вузлом (Node 0) при розподілі хворих та виділені групи з ризиком частих рецидивів є обтяжена спадковість ($\text{Chi-square} = 81,6$).

За наявності обтяженої спадковості у випадку частих рецидивів другим вузловим фактором (Node 2) є нераціональне харчування та неадекватний питний режим ($\text{Chi-square} = 22,3$). Наступні вузлові фактори (Node 5 та Node 6) – це персистуючий сечовий синдром ($\text{Chi-square} = 10,2$) у вигляді мікроальбумінурії, лейкоцитурії, кристалурії та супутня респіраторна патологія ($\text{Chi-square} = 11,2$).

На відміну від пацієнтів із частими рецидивами, вузловими факторам у дітей без ризику частих рецидивів виявилися наступні: Node 1 – супутня патологія ШКТ та біліарної системи ($\text{Chi-square} = 21,1$), Node 3 – нераціональна протирецидивна терапія ($\text{Chi-square} = 9,6$), Node 4 – нераціональне харчування та неадекватний питний режим ($\text{Chi-square} = 10,5$).

Таким чином, отримані результати дозволяють виділити пацієнтів групи ризику по розвитку частих рецидивів пієлонефриту та прогнозувати характер перебігу захворювання.



З метою розробки диференціальних критеріїв для прогнозування рецидивного перебігу хронічного пієлонефриту, визначались показники відношення шансів (OR), популяційного атрибутивного ризику (PAR), рангу ознаки (RP), а також обчислювався діагностичний бал (DB) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Оціночно-прогностична таблиця визначення ступеня ризику частих рецидивів (усі показники знаходяться в межах 95% ДІ).

Чинник	OR	PAR	RP	DB
Неповноцінне харчування	1,208	0,010	35	3
Недотримання питного режиму	1,112	0,011	36	4
Вживання неякісного пиття	1,246	0,026	39	6
Обтяжена спадковість	8,030	0,038	46	12
Маргінальна активність запалення	0,951	0,047	34	3
Тривалий гострий період	0,663	0,026	27	1
Немотивований субфебрилітет	0,875	0,017	31	2
Дисгармонійний фізичний розвиток	0,703	0,010	29	1
Супутня алергопатологія	0,940	0,003	33	3
Категорія "Діти, які часто хворіють"	1,764	0,018	41	8
Супутня патологія ШКТ	1,154	0,006	38	5
Закрепи	1,709	0,048	40	6
Глистяна інвазія	0,870	0,015	30	1
Персистуюча лейкоцитурія	5,296	0,003	44	10
Підвищення рН сечі	0,933	0,006	32	2
Персистуюча кристалурія	1,841	0,001	42	9
Атиповий етіологічний чинник	1,118	0,031	37	4
Мікроальбумінурія	1,841	0,001	43	9
Недотримання протирецидивного режиму	5,425	0,007	45	10
Безконтрольний прийом антибіотиків	0,664	0,024	28	1

Як видно з таблиці 3.4., розподіл хворих до відповідних груп ризику ґрунтувався на математичному розрахунку бальної оцінки факторів ризику. Визначальними ознаками були обрані ті, для яких ранг OR виявився найбільш високим, а саме вище 20. За отриманими балами на підставі методу логістичної регресії обчислено теоретичну вірогідність розвитку захворювання.

Розрахунок проводився за формулою :

$$P = e^z / (1 + e^z), \quad z = -8,24 + 0,14x,$$

де x – сумарний бал для кожного пацієнта,

e^z – експонента, де « e » - основа натуральних логарифмів.

Після отримання вірогідності впливу на захворювання кожної окремої ознаки, ця вірогідність була перерахована на діагностичні бали.

Адекватність моделі логістичної регресії оцінювалася за критерієм χ^2 при рівні значущості $p < 0,05$. Окремо оцінювалася значущість коефіцієнтів регресії (за критерієм Стюдента та Вальда $p < 0,05$). Для категорії пацієнтів, які набрали загальну кількість балів < 54 (що відповідає вірогідності від 0,03 до 0,34), у 87% випадків ризик частих рецидивів не прогнозується.

Під час перевірки ефективності прогнозування вірогідності рецидивування пієлонефриту за сумарним балом вище 54 була виявлена висока точність методу і незначна тенденція до гіпердіагностики, що в умовах безперервного зростання захворюваності на хронічний пієлонефрит можна вважати припустимим.

Отримані результати знайшли відображення в наступних роботах:

1. Федін М.В. 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.
2. Федін М.В. Нефропатії у дітей з рецидивними респіраторними захворюваннями / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Р.М. Папінко, М.В. Федін // Сучасна педіатрія. – 2010. – №1. – С. 193 – 195.
3. Федін М.В. Прогнозування розвитку нефропатій у дітей з позиції доказової медицини / Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка, М.В. Федін // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – №4. – С. 139 (Актуальні питання педіатрії : X ювілейна Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора В.М. Сідельнікова. Харків, 20-22 листопада 2008р. : тези доп.).

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ФІЗИКО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ПІСЛОНЕФРИТОМ

Враховуючи значення клінічних та лабораторних методів обстеження для верифікації діагнозу, визначення особливостей та моніторингу перебігу хронічного пієлонефриту в дітей, у розділі 4 представлено клініко-анамнестичні характеристики, визначено біохімічні показники (маркери системи перекисного окиснення ліпідів - антиоксидантного захисту, електролітний склад) крові та сечі обстежених пацієнтів та показники лазерної кореляційної спектроскопії сечі, з урахуванням особливостей перебігу захворювання.

4.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу рецидивних респіраторних захворювань у обстежених дітей

У роботі проведено обстеження 92 пацієнтів з хронічними необструктивними пієлонефритами.

З урахуванням завдань дослідження проводилось вивчення діагностично-прогностичних характеристик перебігу пієлонефриту з огляду на те, що несприятливі наслідки, ускладнення більш імовірні у разі частих рецидивів мікробно-запального процесу. Для визначення особливостей хронічного перебігу мікробно-запального процесу у нирках діти були розподілені на дві групи (табл. 4.1). Першу групу (n=27) склали пацієнти, які за результатами прогностичного алгоритму не мали ризику частого рецидивування. До другої групи (n=65) увійшли пацієнти, які за прогнозом мали високий ризик повторних загострень пієлонефриту.

За гендерно-віковими показниками обидві групи були репрезентативними. Середній вік обстежених склав $10,40 \pm 4,23$ роки. За гендерним складом в обох групах обстежених достеменно переважали дівчатка.

Таблиця 4.1

Загальна характеристика обстежених хворих

Показники	Низький ризик рецидивування (НРР)		Високий ризик рецидивування (ВРР)		Р
Середній вік пацієнтів	10,30 ± 4,39		10,51±4,08		>0,05
Кількість пацієнтів чоловічої статі	10	37,1±8,5%	14	21,5±4,6%	>0,05
Кількість пацієнтів жіночої статі	17	62,9±8,5 %	51	78,5±4,6%	>0,05
Середня тривалість захворювання	11,4±2,2		17,8±2,2		>0,05

З урахуванням чинників, що впливають на виникнення та перебіг захворювання проаналізовано анамнез життя дітей, які перебували під наглядом. Встановлено, що несприятливий перебіг вагітності мав місце у 15 (55,5%) дітей групи НРР та у 43 (66,1%) дітей групи ВРР, ускладнені пологи – відповідно у 3 (11,1%) та 18 (27,6 %) пацієнтів, $p < 0,05$.

Зважаючи на значення еко-соціальних факторів, проведено аналіз житлових умов обстежених пацієнтів, хворих на пієлонефрит, при цьому у 75,0% випадків (69 хворих) відзначено наявність несприятливих факторів: мешкання поблизу автомагістралі – група НРР 6 (22,2±7,9%) пацієнтів, група ВРР 31 (47,7±6,2%) пацієнтів ($p < 0,05$), поблизу залізниці – група НРР 1 (3,7±3,6%), група ВРР 3 (4,61±2,6%) пацієнтів ($p > 0,05$), близько автозаправних станцій та автостоянок – група НРР 8 (29,6±8,7%), група ВРР 36 (55,3±6,1%) пацієнтів ($p < 0,05$). У батьків більшості обстежених дітей, у 75 (81,5%) встановлено наявність шкідливих звичок достеменно з переважанням в групі ВРР: НРР – у 5 (18,5±7,4%), ВРР – у 26 (40,0±6,0%) пацієнтів ($p < 0,05$).

Важливо підкреслити, що вивчення спектру супутньої патології у дітей з хронічними пієлонефритами свідчило про її високий рівень, що продемонстровано у табл. 4.2.

Таблиця 4.2.

Вивчення коморбідного фону дітей з хронічним пієлонефритом залежно від прогнозу захворювання

Показники	Низький ризик рецидивування (НРР)		Високий ризик рецидивування (ВРР)		P
	Число	Середнє значення ± SD	Число	Середнє значення ± SD	
Рекурентні респіраторні захворювання	8	29,60±8,70	38	58,40±6,10	<0,05
Хронічні вогнища інфекції	12	44,40±8,50	57	87,60±4,10	<0,001
Тонзиліт	8	29,60±8,70	35	53,80±6,20	<0,05
Аденоїдит	2	7,41±5,00	17	26,15±5,40	<0,05
Карієс	2	7,41±5,00	5	7,69±3,30	>0,05
Хронічна патологія органів травлення : хронічні гастрити, гастроуденіти	12	44,40±9,50	27	36,90±5,90	>0,05
Функціональні захворювання органів травлення: дискінезії ЖВШ, кишечника	8	29,63±8,70	34	52,30±6,10	<0,05
Алергози	7	25,90±8,40	21	32,30±5,80	>0,05
Дисметаболична нефропатія	5	18,50±7,50	25	38,40±6,00	<0,05
Синдром дисплазії сполучної тканини	10	37,00±9,20	28	43,00±6,10	>0,05
Паразитарна інвазія	5	18,50±7,50	19	29,20±5,60	>0,05
Вульвіт, вульвовагиніт, баланіт, баланопостит	2	7,40±5,00	11	16,9±4,50	<0,05
Залізодефіцитна анемія	2	7,40±5,00	8	12,30±4,10	>0,05

Вочевидь найбільш часто виявляється патологія органів респіраторної системи. Наявність хронічних вогнищ інфекції реєструвалася у 69 (75 %) дітей. Рівень цього показнику був значно вищим ($p < 0,001$) у групі ВРР. Хронічна функціональна та органічна патологія кишково-шлункового тракту виявлялася

у 81 (88,0 %), при чому достеменно різниця у групах порівняння зареєстрована за показниками функціональних порушень травлення, які переважали в групі ВРР. Супутню алергопатологію діагностовано майже на одному рівні в обох групах – у 30,4 % пацієнтів.

Відносно урогенітальних розладів було встановлено, що їх рівень пов'язаний із віком дітей та реєструється високим переважно у пацієнтів молодшої (від 4 до 6 років) групи та у дітей старше 12 років. Захворювання урогенітального тракту реєструвалися у 43 (46,7 %) обстежених. Слід зазначити, що в групі НРР зареєстровано більш високий рівень дисметаболічної нефропатії. З цього можна припустити, що кристалурії, котрі виникають внаслідок обмінних порушень, спричиняють певну підтримку мікробно-запального процесу.

Ознаки дисплазії сполучної тканини відносно гіпермобільності суглобів (за критеріями Бейтона) та малих аномалій розвитку – додаткові хорди, пролапс мітрального клапану, перетинки жовчного міхура тощо) зустрічалися у 41,3 % пацієнтів. Доведено, що порушення функції сполучної тканини та системність процесів дисплазії слугують критерієм несприятливого перебігу багатьох патологічних процесів, тому присутність цих ознак у дітей, хворих на пієлонефрит, можна вважати критерієм ризику рецидивного перебігу.

Насторожує високий рівень глистяної інвазії (аскаридоз, ентеробіоз, лямбліоз), виявлений за даними ІФА у 26,1 % дітей з хронічними пієлонефритами.

Аналіз фізичного розвитку дітей показав наступні особливості: гармонійний розвиток був притаманний 58 (63,1 %) пацієнтам з хронічними пієлонефритами. Дисгармонійні варіанти (36,9 %) представлено таким чином: більше випадків нижче середнього за масою – 15 дітей (16,3 %), низьких – 3 (3,3 %) %, вище середнього за масою – 5 (5,43 %); за ростом – нижче середнього – 7 (7,6 %), низьких – 1 (1,08 %), вище середнього – 3 (3,26 %). Тобто суттєво переважали ознаки затримки фізичного розвитку.

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що у більшості пацієнтів з хронічним пієлонефритом мала місце поліморбідність з домінуванням патології ЛОР – органів та респіраторного тракту. Загалом, аналіз супутньої патології у дітей з хронічними пієлонефритами показав картину, аналогічну отриманій при ретроспективному аналізі.

З огляду на хронічний перебіг мікробно-запального процесу у нирках особливу увагу приділяли аналізу етіологічних чинників у обстежених хворих. Встановлено, що результати бактеріологічного дослідження сечі були позитивними у 1/3 обстежених дітей. Спектр збудників представлений *E. Coli* (46,6 %), *Streptococci* (10 %), *Staphylococci* (20 %), *Pseudomonas* (26,6 %), *Candida* (6,7 %).

Характерно, що за відсутності мікробних організмів у сечі (55 пацієнтів) за даними бактеріологічного аналізу, при проведенні ПЛР в 45,5 % визначалися різні представники класу *Mollicutes* (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*).

Слід підкреслити, що у разі пієлонефритів, асоційованих з мікоплазмою, сечовий синдром характеризувався наявністю у обстежених мікрогематурії (у 72,0 %), мікропротеїнурії (у 44,0 %).

Виявлені особливості етіологічного спектру уропатогенів при пієлонефритах узгоджуються із результатами сучасних мікробіологічних досліджень [134], котрі свідчать за зростання ролі атипової флори у виникненні інфекцій сечової системи. Зареєстровані етіологічні зміни при хронічному пієлонефриті імовірно пов'язані з необґрунтованим медикаментозним навантаженням, зниженням імунологічної реактивності дитячого організму. Визначення значущості атипової мікрофлори у групах пацієнтів з урахуванням ризику рецидивування не показало достеменної різниці: в групі НРР ($22,2 \pm 7,4\%$), у групі ВРР – ($30,7 \pm 6,9\%$), $p > 0,05$.

У процесі роботи вивчення клінічних характеристик інтерморбідного періоду в дітей з хронічними пієлонефритами також проводили з урахуванням прогнозу рецидивування (табл. 4.3).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що клінічні патогномонічні особливості, які притаманні мікробно-запальному процесу у нирках, спостерігалися у більшості пацієнтів обох груп. При цьому достеменно різницю між показниками та їх дисоціацію з урахуванням прогнозу рецидивування зареєстровано по больовому та інтоксикаційному синдромах.

Таблиця 4.3.

Клінічні характеристики інтерморбідного періоду
у дітей з хронічними пієлонефритами

Показники	Низький ризик рецидивування (НРР)		Високий ризик рецидивування (ВРР)		Р
Больовий синдром	23	85,1±5,8%	31	47,7±5,5%	<0,001
Інтоксикаційний синдром	16	59,3±8,6%	51	78,5±4,9%	<0,05
Дизурічний синдром	14	51,8±8,8%	27	41,5±5,5%	> 0,05
Сечовий синдром	23	85,1±5,8%	48	73,8±4,8%	> 0,05
Астено-вегетативний синдром	19	70,4±8,7%	56	86,2±4,27%	> 0,05

Як видно з таблиці 4.3, у дітей за відсутності ризику рецидивування переважали ознаки больового синдрому ($p < 0,001$), а в групі дітей із ризиком частого рецидивування мали перевагу ознаки інтоксикації ($p < 0,05$).

Тобто можна дійти висновку, що повторні загострення пієлонефриту здебільшого спричиняють патофізіологічні зсуви основних регуляторних систем організму. У свою чергу означені процеси за принципом хибного кола підсилюють інтоксикаційні прояви.

Це свідчить про необхідність поглибленого вивчення патогенетичних особливостей біохімічних та біофізичних механізмів при хронічному пієлонефриті та важливість їх урахування при складанні схем протирецидивної терапії.

4.2. Аналіз даних біохімічного дослідження

Зважаючи на багатоконпонентність патогенетичних процесів при хронічному пієлонефриті у дітей, задля вибору оптимальної тактики лікування проводили вивчення біохімічних та біофізичних параметрів гомеостазу.

Враховуючи експериментальні та клінічні дані щодо патогенетичної ролі системних та локальних процесів пероксидації при мікробно-запальних процесах у сечовій системі, в роботі проведено вивчення показників системи ПОЛ/АОЗ у крові та сечі дітей, хворих на хронічний пієлонефрит з урахуванням характеру прогнозу захворювання.

За результатами проведеного дослідження у хворих на хронічний пієлонефрит встановлено дисбаланс системи ПОЛ/АОЗ за показниками малонового діальдегіду ($34,33 \pm 2,60$ мкмоль/л), дієнових кон'югатів ($78,71 \pm 2,99$ мкмоль/мл) та каталази ($170,90 \pm 11,80$ мкат/мл). У ході роботи проведена порівняльна оцінка параметрів перекисного окиснення ліпідів залежно від характеру прогнозу (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники системи ПОЛ/АОЗ крові у пацієнтів з урахуванням прогнозу

Показники	Референтні значення 1	Низький ризик рецидивів (НРР) 2	Високий ризик рецидивів (ВРР) 3	P1-2	P1-3	P2-3
ДК (мкмоль/мл)	$47,34 \pm 1,82$	$71,18 \pm 2,88$	$86,24 \pm 3,11$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
МДА (мкмоль/л)	$17,32 \pm 0,72$	$31,84 \pm 2,19$	$36,83 \pm 2,31$	< 0,001	< 0,001	< 0,05
КАТ (мкат/мл)	$228,93 \pm 10,90$	$189,27 \pm 12,18$	$152,68 \pm 11,53$	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Як видно, дослідження системи ПОЛ/АОЗ у крові виявили збіжні тенденції, а саме значну активацію процесів пероксидації ліпідів в обох групах обстежених. У пацієнтів групи ВРР рівень цих показників був достеменно вищим та корелював із рівнем інтоксикаційних проявів ($r_s = 0,72$).

Рівень активності антиоксидантного ферменту каталази у дітей із ризиком частого рецидивування був достеменно нижчим як від нормативних значень, так і відносно показників у пацієнтів без ризику частих загострень. Тобто порушення регуляції рівня активних метаболітів кисню, за яку значною мірою відповідає система антиоксидантного захисту, пов'язано із наявністю ризику несприятливого прогнозу захворювання.

Таким чином, аналіз результатів досліджень процесів ПОЛ/АОЗ виявив суттєві порушення ліпоперекисного гомеостазу, що підсилювалися водночас із недостатньою ефективністю функціонування системи антиоксидантного захисту. Встановлене зниження рівня активності каталази віддзеркалює зниження захисних можливостей антиоксидантного захисту та спричиняє структурну та функціональну дезорганізацію клітинних мембран, що є важливою патогенетичною ланкою. Відомо, що виснаження функціональних ресурсів системи антиоксидантного захисту підтримує мембрано-дестабілізуючі ефекти, зумовлює гальмування процесів саногенезу.

Важливо підкреслити, що вивчення показників перекисного окиснення у сечі також показало збільшення концентрації первинних продуктів ПОЛ – ДК майже в 10 разів порівняно з референтними величинами. Концентрація одного з кінцевих продуктів - МДА в порівнянні з референтними показниками була збільшена в 5 разів (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники перекисного окиснення сечі обстежених пацієнтів з
урахуванням прогнозу

Показники	Референтні значення 1	Низький ризик частих рецидивів (НРР) 2	Високий ризик частих рецидивів (ВРР) 3	P1-2	P1-3	P2-3
ДК (мкмоль/мл)	0,42±0,12	3,29±0,61	4,88±0,62	< 0,001	< 0,001	<0,05
МДА (мкмоль/л)	0,92±0,03	3,62±0,45	5,26±0,62	< 0,001	< 0,001	< 0,05

Як видно з таблиці 4.5, за наявності ознак рецидивування рівень дієвих кон'югатів і малонового діальдегіду був вищим, ніж у дітей без такого ризику, що можливо пояснює збереження тривалого запального процесу на тлі мембранопатологічних змін на місцевому рівні.

З огляду на існуюче положення щодо ролі дисбалансу мікроелементного гомеостазу у формуванні патології нирок, одним із завдань роботи поставлено вивчення особливостей електролітного складу крові у дітей з хронічними пієлонефритами. В роботі проведено дослідження рівня кальцію, калію, натрію, хлору, магнію, цинку в сироватці крові пацієнтів, що перебували під спостереженням (рис .4.1).

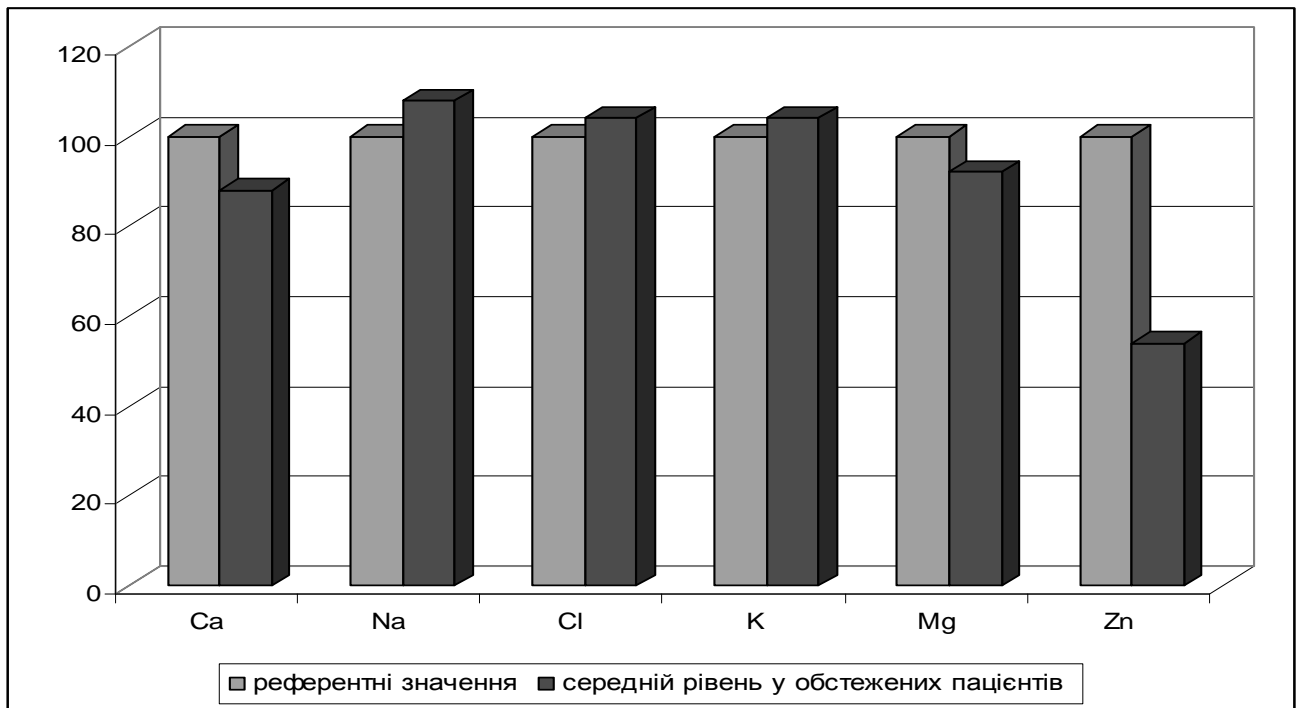


Рис. 4.1. Порівняння показників мікроелементного складу крові у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит з референтними показниками

Як демонструє рисунок, найбільш суттєві зміни серед показників елементного гомеостазу стосувалися сироваткової концентрації цинку. При аналізі концентрації мікроелементів залежно від характеру прогнозу пієлонефриту встановлено, що концентрація цинку мала достеменні відмінності між групами залежно від характеру прогнозу пієлонефриту. А саме рівень цинку у дітей з ризиком частих рецидивів був значно нижчим та дорівнював

54,47 мг/дл на відміну від показників у пацієнтів без високого ризику рецидивування, у яких рівень цього елемента знаходився у межах коливань референтних показників.

Отримані результати, а також літературні дані відносно значення метаболізму цинку за наявності хронічних патологічних станів у дітей, ініціювали проведення дослідження його концентрації не лише в крові, а й у сечі обстежених хворих. Проведений аналіз демонстрував підвищення екскреції цинку до 600 мг/дл у 76,9 % пацієнтів.

Визначені особливості метаболізму цинку дозволили дійти висновку щодо патогенетичної значущості виявлених змін при хронічному пієлонефриті. Задля інтегративної оцінки метаболічних зсувів проводили вивчення кореляційних зв'язків між клініко-лабораторними характеристиками та показниками рівня цинку. У результаті було встановлено, що зниження сироваткової концентрації цинку достеменно частіш реєструвалось у дітей, які мали часті епізоди загострень ($p < 0,001$). Крім того було з'ясовано залежність між дефіцитом цинку крові та активністю системи антиоксидантного захисту, а саме рівнем каталази, що підтверджувалося статистично значущим кореляційним зв'язком ($r_s = 0,77$, $p < 0,05$), та з превалюванням інтоксикаційних ознак ($r_s = 0,64$, $p < 0,05$), поліморбідним фоном ($r_s = 0,61$, $p < 0,05$), переважанням внутріклітинної флори у мікробному спектрі ($r_s = 0,52$, $p < 0,05$).

Таким чином можливо припустити, що фактори ризику, притаманні дітям з ризиком частих рецидивів, як-то складний поліморбідний фон, клінічні загально-інтоксикаційні прояви, атиповий етіологічний спектр, інтенсивність процесів вільно-радикального окиснення на фоні низького антиоксидантного контролю та мікроелементний дисбаланс відбивають механізми рецидивування мікробно-запального процесу у нирках.

Для більш чіткого уявлення відносно особливостей означених патологічних зсувів при хронічному перебігу пієлонефриту в подальшому проводили моніторинг показників метаболізму в динаміці спостереження.

4.3. Аналіз даних біофізичного дослідження

Проведений біохімічний аналіз на підставі вивчення особливостей окремих патогенетичних ланок хронічних мікробно-запальних процесів у нирках свідчив про різноманіття метаболічних зсувів. Втім розуміння патогенезу рецидивування пієлонефритів потребує вивчення не лише ізольованих біохімічних показників біологічних рідин, але й визначення загальних патофізіологічних закономірностей. Не менш важливим є також дослідження та моніторування комплексних механізмів топічного хронічного запалення. У зв'язку із цим, задля інтегральної оцінки параметрів системи гомеостазу в роботі застосовували метод лазерної кореляційної спектроскопії.

Даний метод був обраний завдячуючи наступним позиціям:

- можливість проведення не лише системної але й топічної оцінки метаболічних зсувів за результатами спектрального аналізу сечі;
- отримання об'єктивної характеристики на підставі програмної обробки отриманих даних.

Незважаючи на певну зацікавленість в останні роки методом ЛКС, існуючі дані щодо субфракційного складу біологічних рідин (плазми крові, сечі, ліквору, ексудатів та трансудатів, носоглоткових змивів та конденсату повітря, що видихують) переважно стосуються дорослого контингенту.

Так, показники кореляційних спектрів сечі дорослих представлені в літературі з визначенням характерних рис, а саме передбачають розподіл спектру інтенсивності світлорозсіювання на 4 дискретні зони з урахуванням розміру частинок : I (до 75 нм); II (76 – 220 нм); III (221–1500 нм); IV (понад 1500 нм). При цьому оцінка семіотичних зсувів проводиться відносно нормологічного діапазону та передбачає виділення гідролітичних (із збільшенням низько - та середньо-молекулярних субфракцій) та полімерних (із збільшенням високо - та понад-високомолекулярних субфракцій) ЛК - спектрів. Гідролітичні спектри відображають процеси інтоксикаційного, катаболічного та дистрофічного напрямку, полімерні спектри включають алергічно-спрямовані та автоімунно-спрямовані зсуви (рис 4.2).

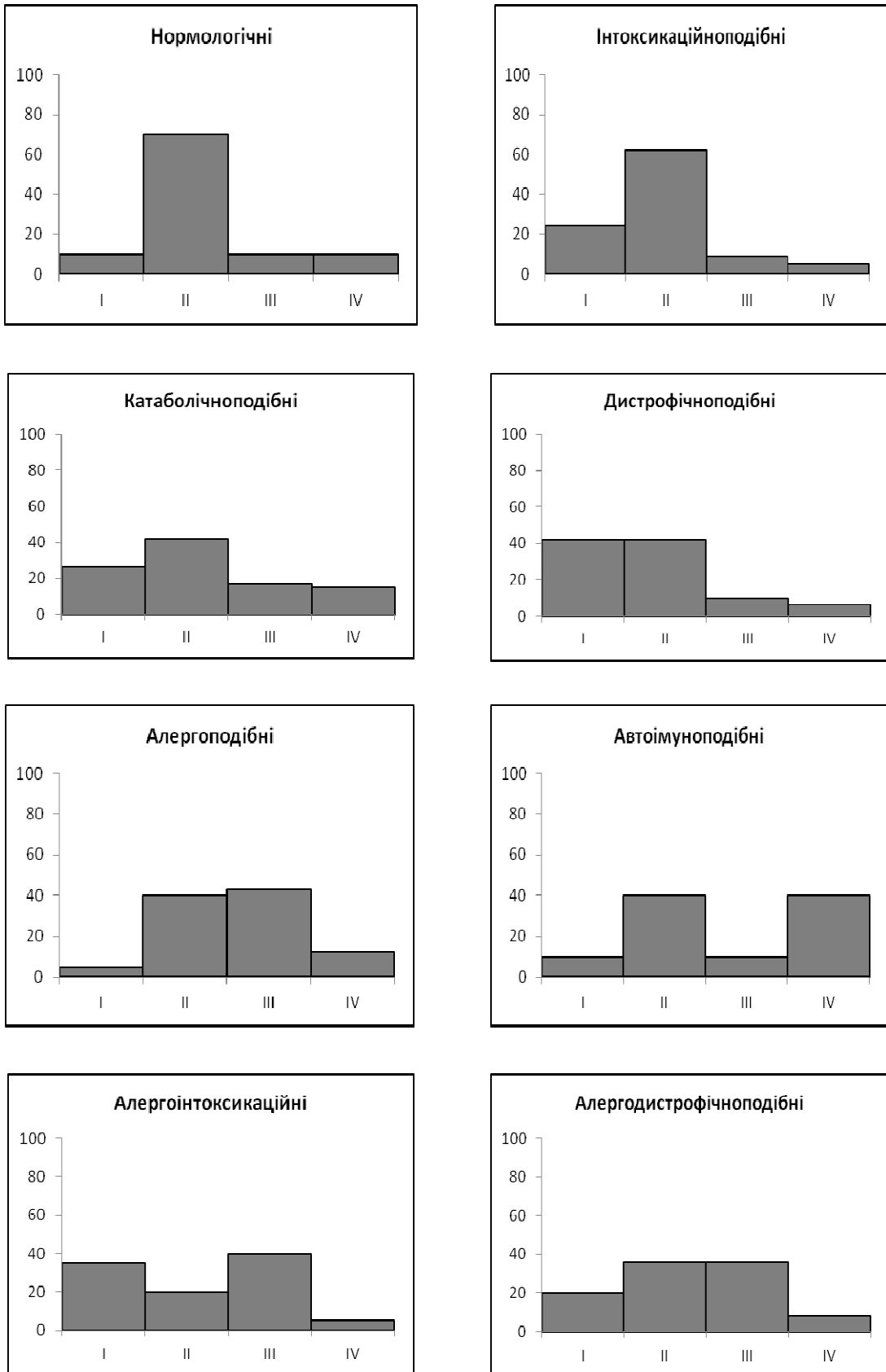


Рис. 4.2. Усереднені типи гомеостатичних зсувів ЛК – спектрів сечі (Бажора Ю.І, Носкін Л.О, 2002).

Для оцінки субфракційного складу сечі дітей з хронічним пієлонефритом було проведено попереднє вивчення характеристик ЛК – спектрів 70 клінічно здорових дітей, які не мали анамнестичних даних щодо хронічної патології. Спектрометричне дослідження проводили після вивчення результатів загального аналізу сечі, за умов відсутності будь-яких патологічних змін.

Результати аналізу субфракційного спектру сечі у практично здорових дітей представлено на гістограмі (рис 4.3)

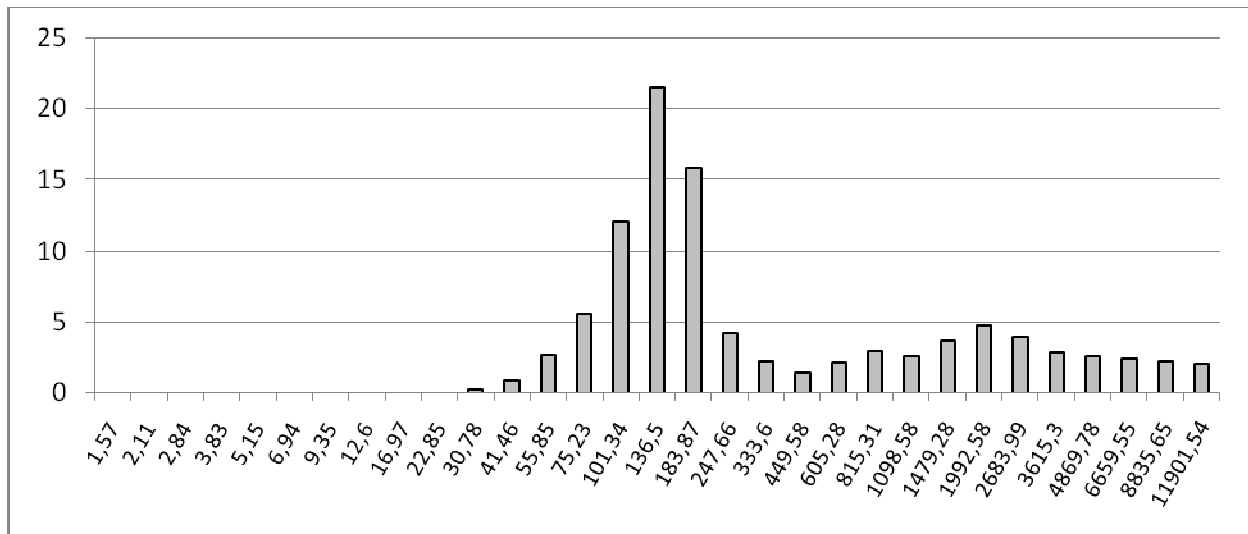


Рис 4.3. Сумарна гістограма розподілу часток за розміром у сечі практично здорових дітей.

Як видно з наведеної гістограми розмір часток ЛК – спектру сечі дітей без уявної патології коливається у діапазоні від 0 до 11000 нм.

Згідно до процедури дослідження для визначення напрямків гомеостатичних зсувів отриманий спектр підлягав семіотичній обробці. За критеріями інтенсивності світлорозсіювання в спектрі було виділено 4 дискретні зони (рис 4.4).

Отримані дані дозволили дійти висновку, що незважаючи на різну розмірність часток спектру сечі, що ідентифікується, у різних за віком контингентів обстежених, кількість дискретних зон, а також спрямованість спектральних трансформацій є подібною у дорослих та дітей. Це дало змогу використовувати для визначення характеристик ЛКС у обстежених нами пацієнтів доведені відомі спрямованості гомеостатичних зсувів.

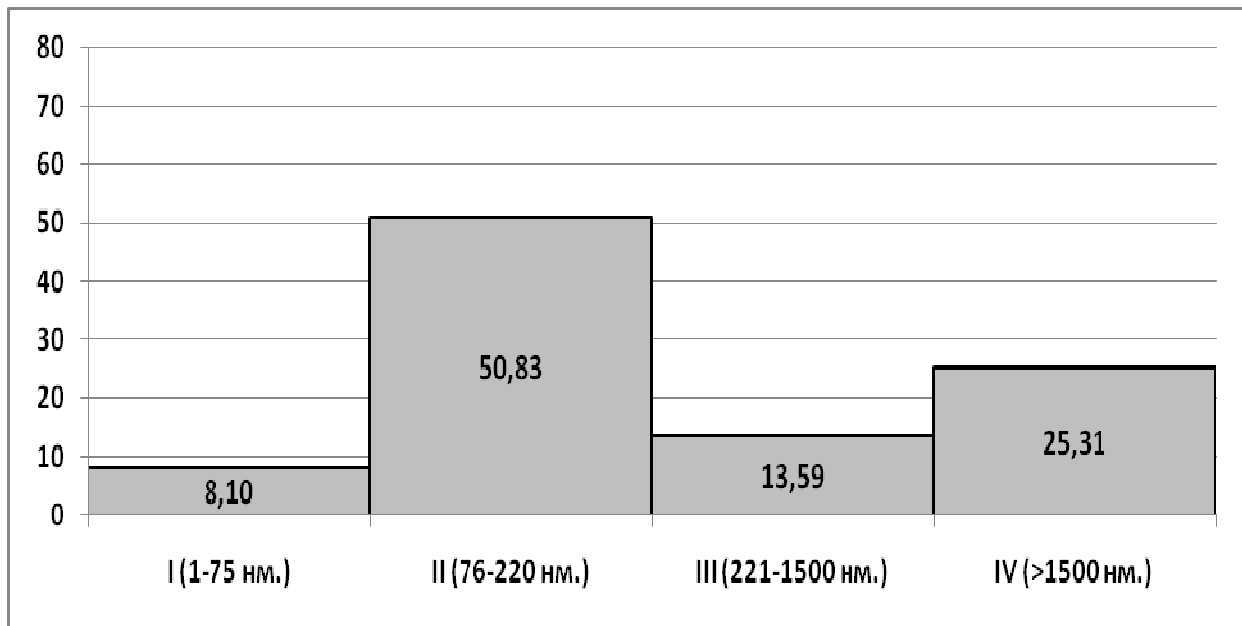


Рис 4.4. Дискретні зони ЛК – спектру сечі у здорових дітей

Для визначення особливостей субфракційного складу сечі у дітей із хронічними пієлонефритами проведено аналіз ЛК - спектрів 92 пацієнтів.

Порівняння показників сумарної гістограми обстежених пацієнтів із здоровим контингентом дозволило виявити певні відмінності (рис. 4.5).

Перш за все, це позначалося графічними характеристиками сумарної гістограми, а саме її загальним сплюсненням у хворих. Окрім того, пік світлорозсіювання на гістограмах хворих на пієлонефрит припадав на спектр 101,34 нм (14,78%) - 136,5 нм (15,14%), на відміну від гістограм референтної групи, де реєструвалося два піки: основний на рівні 136,5 нм (21,47%) та додатковий - на рівні 1992,58 нм (4,79%). Підйом гістограми на рівні 1992,58 нм, що реєструвався у референтній групі, нівелювався у обстежених пацієнтів.

При зіставленні спектральних характеристик було встановлено, що у досліджуваних зразках спостерігався перерозподіл процентного вкладу частинок у світлорозсіювання. У пацієнтів із пієлонефритом за рахунок зменшення кількості середньомолекулярних та понадвисокомолекулярних компонентів, збільшувалися вклади як високомолекулярних, так і низькомолекулярних фракцій одночасно.

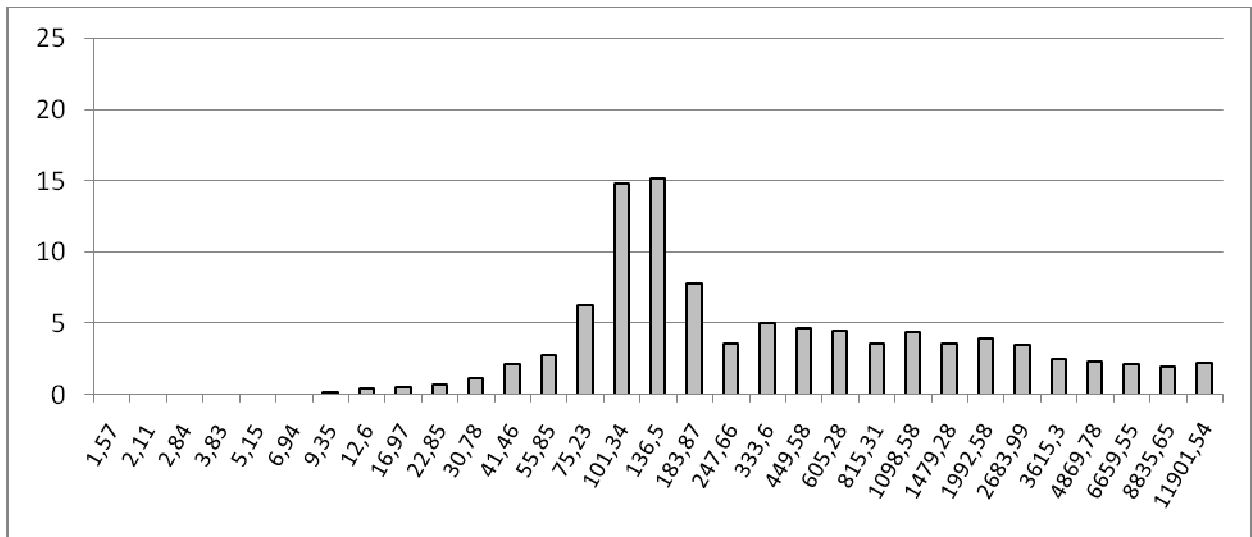


Рис. 4.5. Сумарна гістограма розподілу часток за розміром у сечі дітей, хворих на хронічний пієлонефрит

Аналіз метаболічних зсувів за усередненим розподілом показав наявність семіотичних характеристик гідролітичної спрямованості (рис. 4.6). Серед спектрів переважали інтоксикаційно-подібні з підвищенням вкладу середньо-молекулярних фракцій та катаболічно-подібні із перерозподілом у бік середньо-молекулярних та частково низькомолекулярних субфракцій. Водночас встановлено збільшення в 1,9 разів порівняно із референтними даними рівня полімерних спектрів.

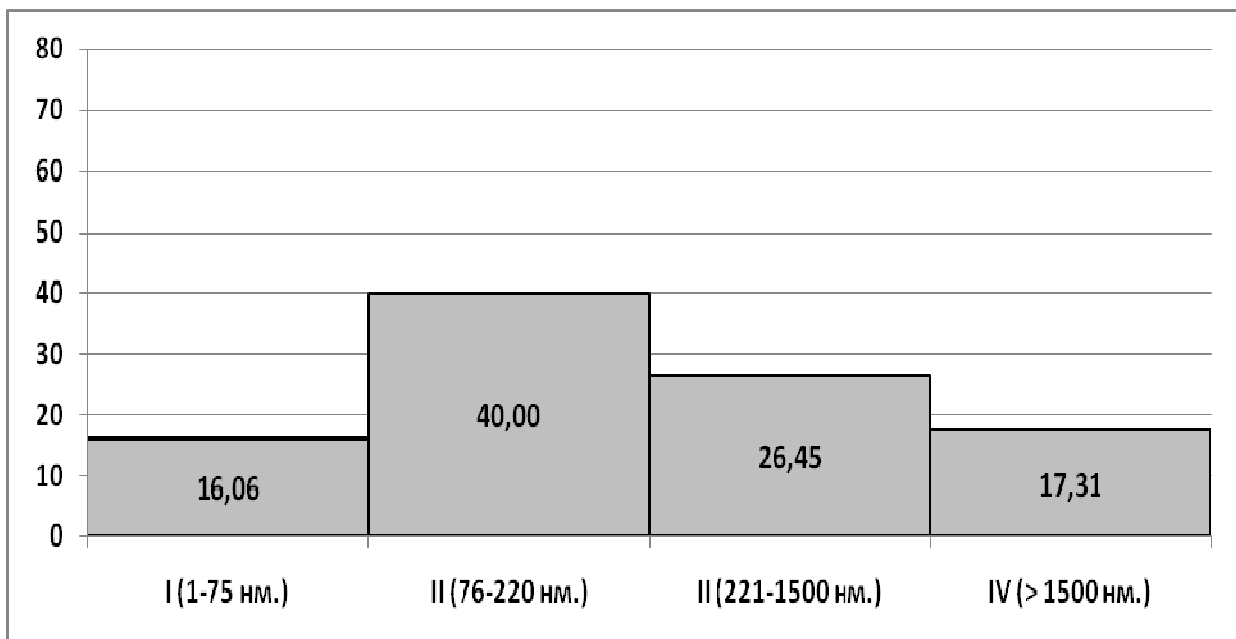


Рис. 4.6. Дискретні зони ЛК – спектру сечі дітей, хворих на хронічний пієлонефрит.

Підвищення при хронічному пієлонефриті часток із гідродинамічним радіусом 1 – 75 нм та 221 – 1500 нм відображує формування синдрому системного запалення у відповідь на екзогенний інфекційний патоген.

Задля більш докладного вивчення особливостей спектральних характеристик обстежених пацієнтів у роботі проведений порівняльний аналіз гістограм з урахуванням прогнозу захворювання (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Рівень семіотичних зсувів ЛК-спектрів сечі
з урахуванням прогнозу захворювання

ЛК – зсуви, що подібні до	Референтна група		Низький ризик рецидивування (НРР)		Високий ризик рецидивування (ВРР)	
	n=70	%	n=27	%	n=65	%
нормологічних	51	72,86	6	22,22*	3	4,62*/**
інтоксикаційних	7	10,00	7	25,93	10	15,38
катаболічних	4	5,71	3	11,11	12	18,46
дистрофічних	1	1,43	2	7,41*	22	33,85*/**
алергічних	2	2,86	8	29,63*	17	26,15
автоімунних	1	1,43	1	3,70	0	0
алергоінтоксикаційних	3	4,29	0	0	1	1,54
алерго-автоімунних	1	1,43	0	0	0	0

Примітки: 1. * – достеменна різниця у порівнянні з референтним показником

2. ** – достеменна різниця показників у групах ВРР та НРР

Як свідчить таблиця 4.6 рівень нормологічноподібних спектрів у дітей обох груп був достеменно нижчим у порівнянні з референтними показниками. При цьому було визначено відмінності серед досліджуваних груп. Так, у дітей з високим ризиком рецидивування пієлонефриту нормологічні спектри зустрічалися у 4,8 рази менше, ніж у пацієнтів групи НРР. Рівень

інтоксикаційних спектрів переважав у групі НРР, втім не суттєво. Характерно, що частота зсувів катаболічної спрямованості була достеменно вищою за наявності ознак ризику частих рецидивів. Аналіз ЛКС зрушень за ступенем виразності (початковий, середній, високий) показав, що у дітей групи ВРР були присутні зміни середнього та високого ступеня, а зсуви початкового ступеня майже не реєструвалися. Слід підкреслити, що спектри дистрофічної спрямованості також достеменно переважали в групі ВРР, при цьому зустрічалися зсуви середнього та високого ступеня, тобто корелювали із частотою рецидивів пієлонефриту ($\chi^2 = 0,036$, $p < 0,05$). Алергоподібні спектри високого ступеня спостерігалися одночасно в обох групах та не мали суттєвої різниці за частотою зустрічаємості між групами. Серед різновидів змішаних ЛК - параметрів виявлено лише алергоінтоксикаційні зсуви (3 дитини з референтної групи проти 1 дитини з групи ВРР), а також алергоавтоімунний зсув, що був зареєстрований у одного пацієнта референтної групи.

Отримані в ході спектрального аналізу результати узгоджуються із літературними даними відносно вивчення ЛКС сечі у дорослих пацієнтів з нефропатіями. Зокрема, подібні тенденції із підвищенням рівня алергоподібних спектрів сечі описані у хворих на пієлонефрит.

Загально визначено, що алергоподібні зсуви належать до макромолекулярних напрямків ЛК – спектрів. Згідно отриманих результатів рівень алергоподібних зсувів був підвищений більш ніж у 9 разів порівняно із референтними величинами. Високомолекулярні частки, що притаманні таким спектрам, з'являються внаслідок процесів полімеризації більш низькомолекулярних компонентів – уропротеїнів, або внаслідок деструктивних процесів у нирках та сечових шляхах, що в свою чергу спричиняє надходження високомолекулярних тканинних компонентів до сечі.

Серед інтоксикаційних, катаболічних та дистрофічних характеристик найбільшу інформацію щодо ступеня важкості мікробно-запального процесу надають дистрофічноподібні зсуви, рівень яких пов'язаний з уреапотеазною активністю ниркової тканини, за рахунок якої відбувається гідроліз

протеїнових комплексів. Доведено, що дистрофічноподібні зсуви віддзеркалюють перебіг деструктивних процесів у тканинах за наявності ішемії, гіпоксії, при активації позаклітинного протеолізу. Отже, значне підвищення рівня дистрофічних зсувів у обстежених пацієнтів доводить, що виявлені метаболічні зсуви, віддзеркалюють наявність топічного хронічного запального процесу в нирках.

Для з'ясування патогенетичних зв'язків між показниками метаболічних зрушень за клінічними, біохімічними та біофізичними характеристиками в роботі проведено визначення клініко-лабораторних паралелей.

Як вже було зазначено, найбільш характерними ЛК - спектрами при хронічному пієлонефриті у дітей, не залежно від характеру прогнозу, виявлялися алергоподібні. Клініко-лабораторні співставлення визначили наступні особливості: прямий зв'язок ЛК-зрушень високого ступеня із фебрільною температурою ($r_s=0,59$), наявністю больового ($r_s=0,67$) та сечового (значна лейкоцитурія) синдрому ($r_s=0,72$).

Інтоксикаційноподібні спектри переважили у пацієнтів, які за результатами прогнозу не мали високого ризику рецидивування пієлонефриту. Кореляційний аналіз показав асоціацію частоти зсувів інтоксикаційної спрямованості високого ступеня із наявністю больового синдрому ($r_s=0,70$) та протеїнурії ($r_s=0,53$).

У зв'язку із достеменним підвищенням рівня дистрофічноподібних зсувів високого ступеня у пацієнтів групи ризику частих рецидивів проведено ретельний аналіз клініко-лабораторних співставлень з урахуванням ступеня ЛКС - зсувів (початковий, середній, високий). За отриманими результатами встановлено, що у всіх дітей групи ВРР наявні певні зміни, а означені спектри характеризують більш важкий перебіг захворювання та мають зв'язок із фебрільною температурою ($r_s=0,7$), високим ступенем протеїнурії ($r_s=0,8$), ступенем лейкоцитурії ($r_s=0,62$), наявністю мікроальбумінурії ($r_s=0,55$). Слід також підкреслити, що такі зміни зберігалися в динаміці патологічного процесу протягом тривалого часу.

Кореляційний аналіз біохімічних та біофізичних параметрів метаболічних зсувів показав наявність прямих зв'язків між дистрофічноподібними зсувами та топічними процесами вільно-радикального окиснення ($r_s=0,72$, $p < 0,05$), алергоподібними та дистрофічноподібними зсувами із лейкоцитурією ($r_s=0,63$, $p < 0,05$), переважанням спектрів катаболічної спрямованості із концентрацією цинку сечі ($r_s=0,43$, $p < 0,05$).

Отримані дані відносно кореляційних зв'язків між клінічними та лабораторними характеристиками підтверджували інтегративний характер методу ЛКС та свідчили щодо перспектив його застосування як для визначення характеру перебігу патологічного процесу, так і для його моніторингу.

Для визначення інформативності й прогностичної значущості параметрів ЛКС сечі, що віддзеркалюють процеси місцевого запалення, проведено розрахунок операційних характеристик з урахуванням прогнозу захворювання (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Операційні характеристики параметрів ЛКС сечі
дітей з хронічними пієлонефритами

Параметри		НРР (n = 27)	ВРР (n = 65)	SE	SP	LR +	LR -	PV +	PV -																																
Нормологічні спектри	так	7	3	95	26	1,3	0,17	75,6	70																																
	ні	20	62							Зсуви, подібні до алергологічних	так	8	48	74	66	2,24	0,37	95,3	22,2	ні	19	17	Зсуви, подібні до інтоксикаційних	так	7	55	84	74	3,2	0,2	88	66	ні	20	10	Зсуви, подібні до дистрофічних	так	2	43	66	92
Зсуви, подібні до алергологічних	так	8	48	74	66	2,24	0,37	95,3	22,2																																
	ні	19	17							Зсуви, подібні до інтоксикаційних	так	7	55	84	74	3,2	0,2	88	66	ні	20	10	Зсуви, подібні до дистрофічних	так	2	43	66	92	8,9	0,4	95	53	ні	25	22						
Зсуви, подібні до інтоксикаційних	так	7	55	84	74	3,2	0,2	88	66																																
	ні	20	10							Зсуви, подібні до дистрофічних	так	2	43	66	92	8,9	0,4	95	53	ні	25	22																			
Зсуви, подібні до дистрофічних	так	2	43	66	92	8,9	0,4	95	53																																
	ні	25	22																																						

З наведених у таблиці даних видно, що всім зазначеним ЛК - спектрам притаманний різний рівень специфічності та чутливості залежно від характеру прогнозу. Найбільш інформативними виявилися нормологічні та дистрофічноподібні зсуви.

За результатами дослідження встановлено, що наявність нормологічних зсувів дозволяє виключати ($Se = 95\%$) ризик частих рецидивів захворювання. Навпаки, наявність зсувів, що подібні до дистрофічних, дозволяє ефективно ($Sp = 92\%$) прогнозувати ризик повторних загострень пієлонефриту.

Аналіз показників загальної діагностичної цінності методу ЛКС сечі в діагностиці хронічних пієлонефритів у дітей подано в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Оцінка діагностичної ефективності методу ЛКС при хронічному пієлонефриті у дітей

ЛКС	Показники діагностичної цінності					
	Se	Sp	PV ⁺	PV ⁻	LR ⁺	LR ⁻
	0,71	0,52	0,30	0,86	1,48	0,54

У ході розрахунків оперативних характеристик методу ЛКС при хронічному пієлонефриті в дітей визначено показник чутливості на рівні ($Se = 71\%$) та специфічності – ($Sp = 52\%$). При цьому відношення правдоподібності при позитивному результаті дослідження (LR^+) дорівнює 1,5, а відношення правдоподібності при негативних результатах (LR^-) відповідно 0,5. Прийнятність методів діагностики доведена за показниками прогностичності позитивного ($PV^+ = 30\%$) та негативного ($PV^- = 86\%$) результатів. Отже, за загальними діагностичними характеристиками ЛКС поступається стандартним діагностичним методикам при хронічному пієлонефриті.

Втім, інформативність визначення патогномонічних залежно від прогнозу захворювання зсувів підтверджено як операційними характеристиками параметрів ЛКС (табл. 4.7), так і їх кореляційними зв'язками

із показниками вільно-радикального і мікроелементного метаболізму при хронічному пієлонефриті. Зважаючи на це, а також з урахуванням неінвазивності методу та необхідності незначної кількості біологічного матеріалу для дослідження, що вельми важливо для педіатричної практики, відсутність потреби використання додаткових реагентів, що свідчить про економічні переваги, можна дійти висновку, що метод лазерно-кореляційної спектроскопії сечі може слугувати для оцінки метаболічних процесів, а також аналізу ефективності проведеної терапії.

Таким чином, вивчення клініко-анамнестичних та фізико-біохімічних показників у дітей з хронічними пієлонефритами дозволило виявити деякі особливості взагалі та залежно від прогностичного варіанту.

У пацієнтів із хронічним пієлонефритом в обох групах простежується високий рівень супутньої патології. У дітей із високим ризиком повторних рецидивів достеменно переважають рекурентні респіраторні захворювання ($p < 0,05$) та хронічні захворювання ЛОР – органів ($p < 0,001$), функціональні розлади кишково-шлункового тракту і біліарної системи ($p < 0,05$), дисметаболічні нефропатії ($p < 0,05$). У дітей цієї групи перебіг пієлонефриту характеризується переважанням інтоксикаційного синдрому ($p < 0,05$), а в етіологічній структурі поряд із традиційними збудниками визначається високий рівень атипової мікрофлори.

Аналіз біохімічних показників у пацієнтів із хронічним пієлонефритом виявив суттєві порушення з боку ліпоперекисного гомеостазу у вигляді підвищення продуктів перекисного окиснення на фоні пригнічення активності антиоксидантної системи. Означені зміни були більш виразними в групі дітей НРР та виявлялися збільшенням концентрації первинних продуктів ПОЛ – ДК в порівнянні із референтними величинами – $p < 0,001$, МДА – $p < 0,001$, та пригніченням активності каталази – $p < 0,001$. Виявлені системні порушення збігалися із топічними зсувами, котрі свідчили за підвищення процесів пероксидації за показниками ДК, МДА сечі.

У пацієнтів групи ВРР встановлено порушення метаболізму цинку у вигляді зниження його сироваткової концентрації з одночасним підвищенням ренальної екскреції. Вивчення кореляційних зв'язків метаболізму цинку із клініко-лабораторними параметрами при хронічному пієлонефриті дозволило дійти висновку щодо патогенетичної значущості виявлених змін у формуванні рецидивного перебігу захворювання. Означені метаболічні порушення з боку системи ПОЛ/АОЗ та мікроелементного метаболізму цинку можуть вважатися передумовою порушення процесів саногенезу.

Аналіз лазерно-кореляційних параметрів сечі дозволив виявити провідні напрямки патологічних зсувів при хронічному пієлонефриті у дітей: за рахунок зменшення кількості середньомолекулярних та понадвисокомолекулярних компонентів збільшується вклад високомолекулярних та низькомолекулярних фракцій. У пацієнтів групи ВРР рівень дистрофічних зсувів асоціюється із рецидивним перебігом запального процесу у нирках.

Визначена діагностична інформативність певних ЛК - спектрів залежно від прогнозу захворювання є підґрунтям для оцінки та моніторингу метаболічних процесів, а також аналізу ефективності проведеної терапії.

Отримані результати знайшли відображення в наступних роботах:

1. Федін М.В. Оценка физиологических основ гомеостаза здоровых детей по результатам ЛКС-метрии (современные методические подходы) / Т.В. Стоева, О.Л. Тымчишин, А.К. Копейка, М.В. Федін // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №1.– С. 135 – 138.
2. Федін М.В. Нефропатії у дітей з рецидивними респіраторними захворюваннями / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоева, Р.М. Папінко, М.В. Федін // Сучасна педіатрія. – 2010. – №1. – С. 193 – 195.
3. Федін М.В. Визначення біофізичних маркерів при захворюваннях сечовидільної системи у дітей / М.В. Федін // Вчені майбутнього : науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю,

25–26 жовтня 2006 р. Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2006.– С. 178 – 179.

4. Федін М.В. Діагностика гострих пієлонефритів у дітей за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії / Т.В. Стоєва, О.Л. Тимчишин, Т.І. Рижикова, М.В. Федін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №4. – С. 106 (Сучасні проблеми клінічної педіатрії : матеріали IV конгресу педіатрів України. Київ, 17–19 жовтня 2007 р. : тези доп.).
5. Федін М.В. Особенности електролітного состава мочи при нефропатиях у детей / М.В. Федін, Т.В. Стоєва // Актуальні питання клінічної медицини: міжнар. науково-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 23-24 квітня 2009р. Одеса: тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2009. – С. 99.
6. Федін М.В. Особливості електролітного складу сечі при нефропатіях, поєднаних із патологією травної системи у дітей / М.В. Федін // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 150-річчю з дня народження проф. М.Ф. Гамалєї, 23–24 квітня 2009 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2009.– С. 187 – 188.

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СХЕМ ПРОТИРЕЦИДИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПІЄЛОНЕФРИТАХ У ДІТЕЙ

З огляду на важливість лікувальної тактики, спрямованої на попередження загострень при хронічних пієлонефритах у дітей, у даному розділі наведено обґрунтування обраних схем протирецидивної терапії, проаналізовано динаміку клініко - функціональних показників, біохімічних та біофізичних параметрів гомеостазу. Доведено ефективність диференційованих схем залежно від характеру прогнозу, виявлених порушень метаболізму.

5.1. Обґрунтування добору диференційованих схем протирецидивної терапії у дітей з урахуванням факторів прогнозу та виявлених особливостей метаболізму при хронічних пієлонефритах у дітей

Складання програми протирецидивної терапії базувалося на загальноприйнятих принципах, викладених у відповідних протоколах за наказами МОЗ України № 365 (від 20.07.2005) «Лікування дітей з пієлонефритом» та № 627 (від 03.11.2008) «Лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом».

З урахуванням мети дисертаційного дослідження в нашій роботі обґрунтування диференційованих схем протирецидивної терапії здійснювалося на підставі результатів, отриманих за аналізом клініко-функціональних параметрів, даних біохімічних та біофізичних показників метаболізму з урахуванням прогнозу захворювання.

Запорукою ефективності протирецидивної терапії вважали ранній початок профілактично-коригувальних заходів (з 8 – 10 доби активної стадії) та динамічний моніторинг клініко-лабораторних параметрів (обсяг досліджень

відповідно до протоколу; ЛКС щомісячно упродовж перших 3 місяців, потім 1 раз на 3 місяці).

Після виписування зі стаціонару дитина при активній участі батьків продовжує отримувати протирецидивну терапію, включаючи режимні моменти, раціональне дієтичне харчування, рекомендації щодо профілактики інтеркурентних захворювань (обмеження антигенного навантаження).

Рекомендації відносно режимно-організаційних заходів враховували отримані у ході факторного аналізу результати та стосувалися створення адекватного режиму фізичного навантаження та відпочинку. З огляду на переважно малорухливий спосіб життя звичайну рухову активність дитини не обмежували, заохочували щоденні прогулянки, дозовані фізичні вправи з урахуванням самопочуття. Пацієнтам рекомендували уникати переохолоджень.

Дієтичні рекомендації полягали у вилученні з раціону продуктів, які здатні загострювати запальний процес та подразнювати ниркову тканину. З огляду на високий показник нераціонального харчування пацієнтам рекомендували дотримуватися адекватного за режимом та якістю харчового раціону з урахуванням віку дитини.

Задля збереження антибактеріальної здатності сечі рекомендували чергування дієти з перевагою кислотних та лужних валентностей кожні 2 тижні. У разі супутньої дисметаболічної нефропатії дієтичні рекомендації видавали відповідно до виявлених метаболічних зрушень.

Оскільки тривала антибактеріальна терапія порушує кишковий біоценоз, а також враховуючи що вагомим фактором ризику хронічних пієлонефритів виявлялися закрепи (F1 0,64), пацієнтам радили регулярне вживання молочнокислих продуктів.

Кількість випитої рідини не обмежували, але беручи до уваги, що показник якості пиття складав певний ризик у виникненні повторних рецидивів пієлонефриту ($p < 0,05$), усім пацієнтам рекомендували вживання доочищеної питної води, виключення прийому солодких газованих та штучних напоїв.

Схеми протирецидивної медикаментозної терапії базувалися на отриманих результатах досліджень гомеостатичних параметрів у обстежених дітей та передбачали проведення етіопатогенетичної корекції.

Етіотропну протирецидивну терапію призначали з урахуванням даних мікробіологічного аналізу та результатів ПЛР. В рамках нормативних рекомендацій в якості профілактичної терапії застосовували антибактеріальну терапію з використанням препаратів – уросептиків в альтернуючому режимі (по 10 – 12 днів щомісячно). Дітям, у яких за результатами ПЛР визначено наявність атипової мікрофлори (*M. Hominis*, *M. Hnumonia*, *Ureaplasma*, *Chlamidia*) призначали антибіотик групи макролідів.

Схеми патогенетичної корекції обґрунтовували на підставі визначених при клініко-лабораторному обстеженні метаболічних зсувів.

Встановлений дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ, що відбивався збільшенням рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів – МДА та ДК у крові та сечі у більшості обстежених хворих незалежно від характеру прогнозу, характеризував наявність системних й топічних мембранодеструктивних процесів, які безпосередньо спричиняють гальмування механізмів саногенезу. У разі хронічного перебігу необструктивного пієлонефриту за відсутності органічних та функціональних причин рецидивування саме порушення саногенетичних механізмів відіграє провідну роль у виникненні повторних загострень мікробного запалення. Отримані дані підтверджували рекомендації щодо застосування антиоксидантної терапії при пієлонефриті. Для корекції виявлених порушень призначали препарат тіотриазолін.

Тіотриазолін за рахунок підвищення компенсаторної активації анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснення у циклі Кребсу, активізує антиоксидантну систему та гальмує пероксидацію ліпідів. Антиоксидантні властивості проявляються завдяки присутності в структурі молекули тіотриазоліну тіолу сірки, якому належать окиснювально-відновлювальні властивості, та третинного азоту, що зв'язує надлишок іонів водню.

Препарат реагує із активними формами кисню та ліпідними радикалами за рахунок суттєвих відновлювальних властивостей тіольної групи та попереджує ініціювання активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази.

Слід також зазначити що доведені імуномодулюючі властивості тіотриазоліну забезпечують доцільність його застосування з урахуванням рекомендацій чинних протоколів відносно необхідності призначення при пієлонефриті засобів імуностимуляції.

Виявлені особливості мікроелементного гомеостазу у пацієнтів із хронічним пієлонефритом переважно стосувалися метаболізму цинку. Враховуючи достеменне зниження сироваткової концентрації цинку до $54,57 \pm 5,89$ мг/дл, що зареєстровано у групі пацієнтів з високим ризиком частого рецидивування, а також значення цього есенціального мікроелементу у фізіології нирок завдяки його участі у ферментних процесах секреції та реабсорбції у ренальних каналцях, зв'язку цинк-дефіциту із порушенням системи антиоксидантного захисту, важливою компонентою патогенетичного лікування при хронічному пієлонефриті у дітей вважали відновлення мікроелементного балансу. Для корекції порушеного метаболізму цинку у дітей групи ВРР застосовували препарат сульфату цинку – цинктерал.

Обрані напрямки патогенетичної корекції було покладено в основу протирецидивної терапії. Запропоновані лікувальні схеми передбачали диференційоване застосування патогенетичної корекції залежно від особливостей гомеостатичних зрушень та з урахуванням прогнозу перебігу захворювання.

З огляду на пріоритетність етіотропного компоненту в комплексній протирецидивній терапії при хронічному пієлонефриті вважаємо доцільним докладно зупинитися на особливостях антибактеріального лікування.

Враховуючи дані факторного аналізу відносно ролі атипової мікрофлори при хронічному пієлонефриті (F1–0,51), її високу питому вагу в спектрі

виявлених збудників (позитивний результат аналізу ПЛР майже у 50 % хворих за відсутності бактеріурії), а також клінічні характеристики (рецидивний перебіг запального процесу із загостреннями від 2 до 5 разів на рік), в складі противорецидивної терапії застосовували препарат азимед. Азимед (0,25г) призначався 1 раз на день, протягом 5-6 днів з розрахунку 10 мг/кг маси тіла дитини. Режим дозування визначався віком пацієнта за наступною схемою: дітям від 6 до 12 років - по 250 мг щодня, дітям старше 12 років - у 1-й день - 500 мг, у наступні дні - 250 мг.

При обстеженні пацієнтів ступінь виразності клінічних симптомів оцінювався в балах: а) больовий синдром: 0 – відсутній, 1 – незначний, 2 – помірний, 3 – виражений; б) симптоми інтоксикації: 0 – відсутні, 1 – слабо виражені, 2 – виражені значно; в) дизурічні явища: 0 – відсутні, 1 – незначні, 2 – виражені;

Лабораторні дані оцінювалися таким чином:

–ШОЕ: до 14 мм/год – 0 балів; 15-20 мм/год – 1 бал, 20-25 мм/год – 2 бали, більше 25 мм/год – 3 бали;

–лейкоцитурія: до 10 у полі зору – 0 балів, 10-20 – 1 бал, 20-30 – 2 бали, більше 30 – 3 бали;

–мікрогематурія: 0-5 у полі зору – 0 балів, 6-14 – 1 бал, 15-20 – 2 бали, більше 20 – 3 бали;

–мікропротеїнурія: до 0,033 г/л – 0 балів, 0,033-0,050 г/л – 1 бал, 0,051-0,090 г/л – 2 бали, вище 0,090 г/л – 3 бали.

Після проведеної етапної терапії у всіх випадках була зареєстрована її висока клінічна ефективність (табл. 5.1).

Як видно з таблиці 5.1 паралельно із динамікою клінічних ознак у пацієнтів відбувалась нормалізація лабораторних показників.

Характерно, що найкращі результати терапії реєструвалися у пацієнтів з мікоплазмовою етіологією запального процесу. При цьому в групі дівчаток, які мали супутню генітальну патологію, одночасно з позитивною динамікою

основного захворювання спостерігалось зменшення супутніх патологічних гінекологічних симптомів.

Таблиця 5.1

Бальна оцінка динаміки клініко-лабораторних показників
на фоні проведеної терапії

Показники	До лікування	У результаті лікування
Больовий синдром	1,50	0
Симптоми інтоксикації	1,50	0
Дизурічний синдром	2,00	0,63
Активність запального процесу	1,63	0,56
Лейкоцитурія	2,10	0
Мікрогематурія	1,50	0,56
Мікропротеїнурія	2,20	0,56

При проведенні повторних досліджень сечі задля визначення наявності та ступеня бактеріурії, атипової флори не виявляли в жодному з випадків.

Побічних ефектів, пов'язаних з проведенням етапної антибактеріальної терапії, зареєстровано не було. Оцінка переносимості терапії склала 2,56 бали. Погіршення стану пацієнтів у ході проведеного лікування не відбувалося.

Отже, оцінка включення в етіотропні схеми лікування хронічних пієлонефритів, що асоційовані із атиповим збудниками, макролідного антибіотику показала високу клініко-лабораторну ефективність.

5.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит під впливом диференційованих схем протирецидивної терапії

Відповідно до розробленого дизайну дослідження всім пацієнтам, які знаходилися під спостереженням, призначали диференційовані лікувальні схеми залежно від особливостей виявлених гомеостатичних зрушень та з урахуванням прогнозу перебігу захворювання.

Для стандартизації методичних підходів кожний терапевтичний комплекс містив так звану базисну складову, компоненти якої були однаковими для всіх груп спостереження, та специфічну патогенетичну складову, спрямовану на корекцію метаболічних порушень.

Базисна складова передбачала дотримання режимних заходів, організацію раціонального харчування та оптимального водного навантаження, профілактику інтеркурентних захворювань. До складу базисної терапії також входила протирецидивна антибактеріальна терапія із застосуванням уросептику фурамаг в альтернуючому режимі по 10 днів щомісячно, та фітотерапія канефроном по 20 днів щомісячно.

Специфічна метаболічна корекція (патогенетична складова) проводилась із застосуванням антиоксидантного препарату тіотриазолін (із розрахунку 10 мг/кг/доб у 3 прийоми) та препарату сульфату цинку цинктералу (із розрахунку 45 мг цинку на добу).

Для оцінки ефективності диференційованих схем протирецидивної терапії усіх пацієнтів (n=92), яким попередньо визначався ризик рецидивування, було розподілено на групи порівняння. Обсяг схем протирецидивної терапії наведений у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Розподіл пацієнтів на групи порівняння для оцінки ефективності
проведеної терапії

Група	Позначення	Кількість пацієнтів	Особливості схеми протирецидивного лікування
Діти з низьким ризиком частого рецидивування	НРР	27	1. Базисна терапія 2. Антиоксидант
Діти з високим ризиком частого рецидивування	ВРР I основна	33	1. Базисна терапія 2. Антиоксидант (тіотриазолін) 3. Сульфат цинку (цинктерал)
	ВРР II контрольна	32	1. Базисна терапія Антиоксидант (тіотриазолін)

Групи були референтні за статтю, віком та клініко-лабораторними показниками.

Після розподілу хворих на групи проведено аналіз динаміки біохімічних показників гомеостазу стосовно процесів вільно-радикального окиснення під впливом проведеного лікування в групі пацієнтів з НРР (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняльна характеристика показників системи ПОЛ/АОЗ крові у пацієнтів з низьким ризиком рецидивування

Показники	Референтні значення 1	До лікування 2	Після лікування 3	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
ДК (мкмоль/мл)	47,34±2,82	71,18±2,88	51,25±2,74	< 0,001	> 0,05	< 0,001
МДА (мкмоль/л)	17,32±1,72	31,84±2,19	20,15±1,72	< 0,001	> 0,05	< 0,001
КАТ (мкат/мл)	228,93±10,90	189,27±12,10	223,56±12,0 6	< 0,05	> 0,05	< 0,05

Як видно з наведеної таблиці, у дітей з хронічним пієлонефритом групи НРР інтенсивність процесів вільно-радикального окиснення початково була підвищеною, про що свідчило збільшення рівня продуктів пероксидації - дієнових кон'югатів на 50,3 %, та малонового діальдегіду на 83,8 %.

Аналіз стану АОЗ за рівнем каталази виявив, що у пацієнтів групи НРР порівняно із здоровими дітьми активність ферменту була знижена на 17,3 %. При цьому лише у 5 (18,5%) хворих показник активності каталази був вищим за показники норми.

Можна вважати, що виявлена некомпенсована активація вільнорадикального окиснення спричиняла ішемізацію ниркової тканини, що у свою чергу підтримувало запальний процес та, у значній мірі обумовлювало хронічний перебіг мікробного запалення.

Під впливом проведеного лікування встановлено достеменно позитивну динаміку показників окислативного статусу. А саме зниження показників ДК,

МДА, рівень яких майже досяг нормативних значень, та у меншій мірі відновлення процесів антиоксидантного захисту, про що свідчило підвищення активності каталази на 10,1 %.

Вивчення динаміки топічних процесів вільнорадикального окиснення за показниками ДК, МДА сечі наведено у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Порівняльна характеристика показників пероксидації сечі у пацієнтів з низьким ризиком рецидивування

Показники	Референтні значення 1	До лікування 2	Після лікування 3	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
ДК (мкмоль/мл)	0,42±0,12	3,29±0,61	0,94±0,41	< 0,001	> 0,05	< 0,01
МДА (мкмоль/л)	0,92±0,29	3,62±0,45	1,23±0,41	< 0,001	> 0,05	< 0,001

Як видно з таблиці 5.4, вихідний рівень ДК та МДА показував інтенсифікацію топічних мембрано-деструктивних процесів. Підвищення рівня продуктів перекисного окиснення здатне підсилювати процеси тубулоінтерстиційного пошкодження, спричиняти апоптоз та гіпотрофію каналцевого епітелію, що відбивається на показниках функціонального стану нирок.

Отримані дані свідчили, що на фоні проведеного лікування із застосуванням антиоксидантного препарату, відновлення параметрів системи ПОЛ/АОЗ відбувалося не лише на системному рівні, але й позначалося на топічних процесах. У результаті проведеної патогенетичної корекції показники ДК та МДА сечі не мали достеменної різниці у порівнянні із референтними значеннями ($p > 0,05$).

Ефективність лікування підтверджено клінічними показниками (рис. 5.1). Контроль клінічної ефективності терапії проводили за 3-х бальною системою: 0 - відсутність симптомів; 1 - помірно виражені симптоми; 2 - значно виражені симптоми.

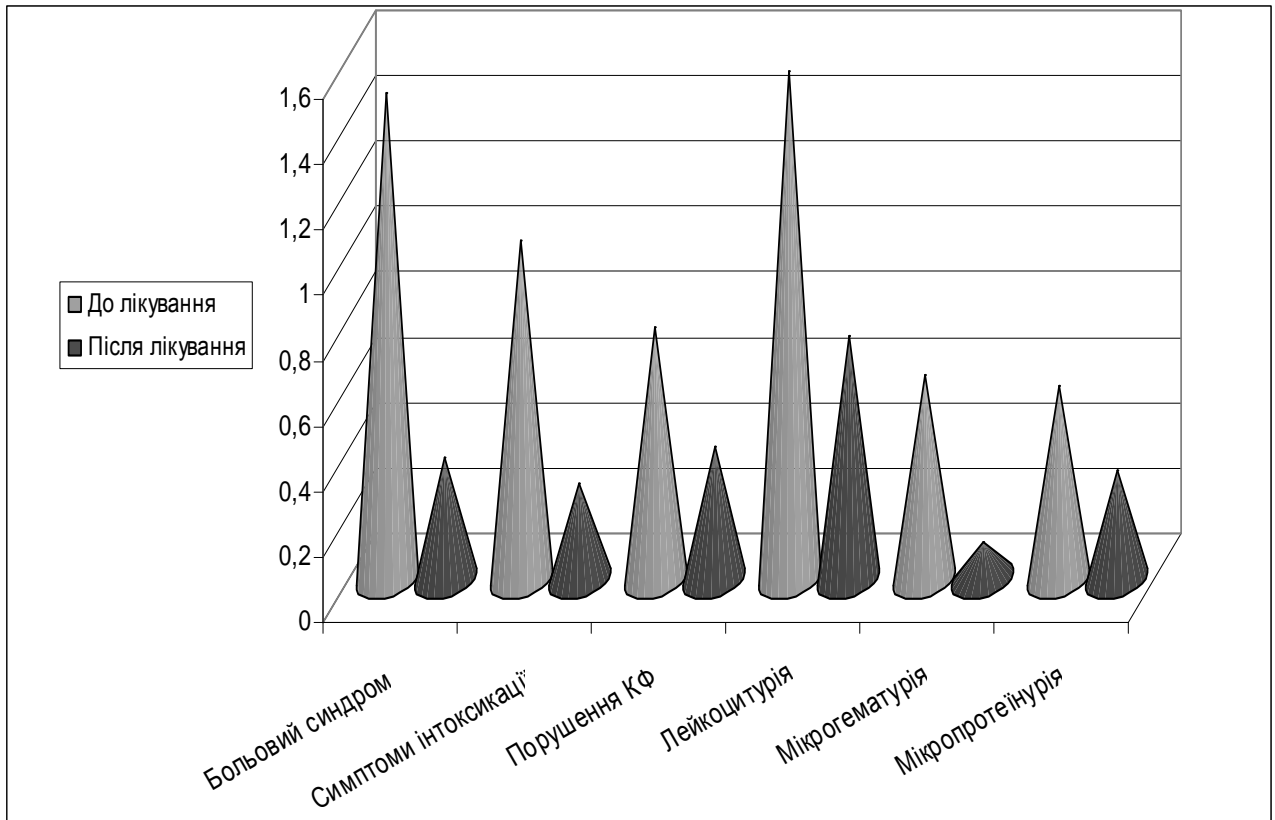


Рис. 5.1. Бальна оцінка динаміки клініко-лабораторних показників у пацієнтів з низьким ризиком частого рецидивування на фоні проведеної терапії

Як видно з рисунку 5.1., відновлення метаболічних процесів супроводжувалося нормалізацією клініко-лабораторних показників. За проведеними результатами регрес інтоксикаційного синдрому, відновлення функції нирок (а саме, концентраційної функції – КФ), покращення показників сечового синдрому виявилися достеменними.

Отже наведені результати демонструють, що проведення метаболічної корекції в рамках схеми протирецидивної терапії сприяє покращенню клінічних, функціональних та лабораторних показників.

У групі пацієнтів з наявністю ризику частого рецидивування, ґрунтуючись на попередньо виявлених патогенетичних особливостях, які виражалися активацією процесів пероксидації ліпідів на фоні зниження антиоксидантного захисту та дисбалансом електролітного складу, запропоновано диференційовані схеми метаболічної корекції.

З огляду на інтенсифікацію процесів перекисного окиснення ліпідів та отримані в роботі дані щодо ефективності включення антиоксидантного препарату до терапевтичного комплексу при хронічному пієлонефриті, було вирішено використати препарат тіотриазолін, якому притаманний антиоксидантний, мембрано-стабілізуєчий та імуномодулюєчий ефект.

Виявлені особливості мікроелементного гомеостазу у вигляді дефіциту цинку, що реєструвався майже у всіх пацієнтів з групи високого ризику рецидивування, а також існуючі уявлення відносно асоціації цинк-дефіцитних станів із пригніченням активності антиоксидантних ферментів й зниженням імунологічної реактивності, стали підґрунтям до включення в схеми протирецидивного лікування препарату сульфату цинку – цинктералу.

Для визначення ефективності мікроелементної корекції, пацієнтів з наявністю високого ризику рецидивів пієлонефриту було розподілено на репрезентативні групи.

Діти контрольної групи отримували базисну терапію з додаванням антиоксидантного препарату. Пацієнтам основної групи поряд із базисною терапією призначали комплексну метаболічну корекцію, яка мала у складі антиоксидантний препарат тіотриазолін та препарат сульфату цинку (цинктерал).

Результати вивчення ряду показників мікроелементного балансу наведено у таблиці 5.5.

За результатами аналізу встановлено, що майже у всіх обстежених пацієнтів до лікування виявлено вірогідне зниження вмісту цинку в сироватці крові. Рівень інших складових кальцію, натрію, хлору, калію, магнію – достеменно не відрізнявся від референтних показників.

Отримані в роботі результати щодо вмісту мікроелементів при нефропатіях у дітей збігаються із літературними даними [109, 213]. Останнім часом розширюються уявлення щодо патогенезу багатьох захворювань, які виникають на тлі мікроелементозів. Це пов'язано із важливою роллю мікроелементів у численних фізіологічних та патологічних процесах.

Таблиця 5.5

Порівняльна характеристика показників мікроелементного складу в крові пацієнтів групи високого ризику частого рецидивування після лікування

Показники	Референтні значення 1	До лікування 2	Після лікування		Р 3-1	Р 3-2	Р 3-4
			Основна група 3	Група контролю 4			
Кальцій, ммоль/л	2,5–3,0	2,29±0,06	2,34±0,06	2,28±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
Натрій, ммоль/л	135–155	149,83±6,2 8	143,61±6,1 3	142,19±6,09	>0,05	>0,05	>0,05
Хлор, ммоль/л	95–115	104,28±5,7 3	106,24±5,9 1	107,29±6,11	>0,05	>0,05	>0,05
Калій, мг/дл	12,1–19,9	17,54±1,22	16,28±1,17	16,14±1,19	>0,05	>0,05	>0,05
Магній, мг/дл	1,6–2,5	1,85±0,13	1,81±0,14	1,69±0,14	>0,05	>0,05	>0,05
Цинк, мг/дл	65–118	54,47±5,13	78,45±5,18	63,42±5,21	>0,05	<0,01	<0,01

У ході наших досліджень було встановлено, що зниження концентрації цинку реєструється у пацієнтів з наявністю високого ризику рецидивування пієлонефриту. Зокрема, в групі дітей НРР цинк-дефіцитні ознаки виявлено у 3 (11,1%) пацієнтів, в той час як в групі ВРР такі ознаки зустрічалися майже у всіх (93,8%) хворих. При цьому було встановлено, що середній показник вмісту цинку в групах порівняння НРР та ВРР склав відповідно 72,31±5,13 мг/дл та 54,47±5,89 мг/дл ($p < 0,01$).

Під впливом проведеної терапії показники концентрації цинку зазнали позитивної динаміки в обох групах спостереження, а у дітей основної групи кінцевий рівень цинку не відрізнявся від референтних значень ($>0,05$).

Враховуючи отримані попередньо результати та дані літературних джерел відносно взаємозв'язку цинк-дефіциту із мембрано-патологічними процесами, нами проведено вивчення динаміки стану системи ПОЛ АОЗ у обстежених пацієнтів під впливом проведеного лікування (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Порівняльна характеристика показників ПОЛ/АОЗ крові пацієнтів з високим ризиком частого рецидивування після проведеної терапії

Показники	До лікування 1	Після лікування		Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
		Основна Група 2	Група контролю 3			
ДК (мкмоль/мл)	86,24±3,11	49,16±2,53	59,46±3,01	< 0,001	< 0,001	< 0,01
МДА (мкмоль/л)	36,83±2,31	18,45±2,98	25,67±2,93	< 0,01	< 0,01	< 0,001
КАТ (мкат/мл)	152,68±11,53	218,65±12,76	179,25±12,98	< 0,05	> 0,05	< 0,05

Як можна побачити з таблиці 5.6., комплексна метаболічна корекція справляла виразний вплив на параметри ПОЛ/АОЗ. Вихідне підвищення показників ДК та МДА зазнало позитивної динаміки. Причому в основній групі пацієнтів достеменність отриманих змін була більш помітною, а саме різницю між показниками ДК відображало $p < 0,01$, між рівнем МДА – $p < 0,001$. Цікавим виявилось вивчення в динаміці рівня антиоксидантного ферменту каталази. Так, вихідне пригнічення активності ферменту, що було притаманне майже всім хворим з хронічним пієлонефритом, під впливом метаболічної корекції зникало. У пацієнтів контрольної групи на фоні ізольованого застосування антиоксидантного препарату простежено позитивну динаміку показників ПОЛ/АОЗ, втім у більшій мірі це стосувалося системи пероксидації, а активність каталази мала лише тенденцію до підвищення. В основній групі дітей завдяки комплексній метаболічній корекції відбувалося не лише відновлення показників ДК та МДА, але й достеменне зростання активності антиоксидантного захисту. На нашу думку це може підтверджувати існування функціонального зв'язку між зазначеними патогенетичними ланцюгами. Саме корекція мікроелементного балансу цинку, який входить до складу метало-

ензимів, сприяла суттєвому поліпшенню функціонування ферментативної системи антиоксидантного захисту. Наприкінці лікування параметри системи ПОЛ/АОЗ у пацієнтів основної групи не відрізнялися від референтних за усіма показниками ($p > 0,05$).

Динаміка топічних показників метаболізму при піелонефриті у дітей групи високого ризику рецидивів за показниками екскреції цинку та продуктів ПОЛ наведено у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Динаміка метаболічних процесів за показниками екскреції цинку та продуктів ПОЛ у пацієнтів ВРР на фоні проведеної терапії

Показники	До лікування 1	Після лікування		Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
		Основна група 2	Група контролю 3			
ДК (мкмоль/мл)	4,88±0,62	0,71±0,36	2,47±0,38	< 0,001	< 0,01	<0,001
МДА (мкмоль/л)	5,26±0,62	1,26±0,39	2,72, ±0,41	< 0,001	< 0,01	< 0,01
Цинк (мг/ 24год)	683,59±12,23	398,85±12,65	445,76±12,47	< 0,001	< 0,01	< 0,01

Як видно з наведеної таблиці, відновлення екскреції продуктів ПОЛ реєструвалося у всіх пацієнтів, втім достеменно припинення втрачання цинку із сечею відбувалося у пацієнтів основної групи.

На нашу думку, включення препарату цинку до схеми, яка містила лише антиоксидант, справляло потенціюючий ефект та сприяло достеменному відновленню метаболічних показників, що демонструє динаміка в основній групі пацієнтів.

Відновлення метаболічних показників позитивно відбивалося на клініко-функціональних параметрах (рис. 5.2).

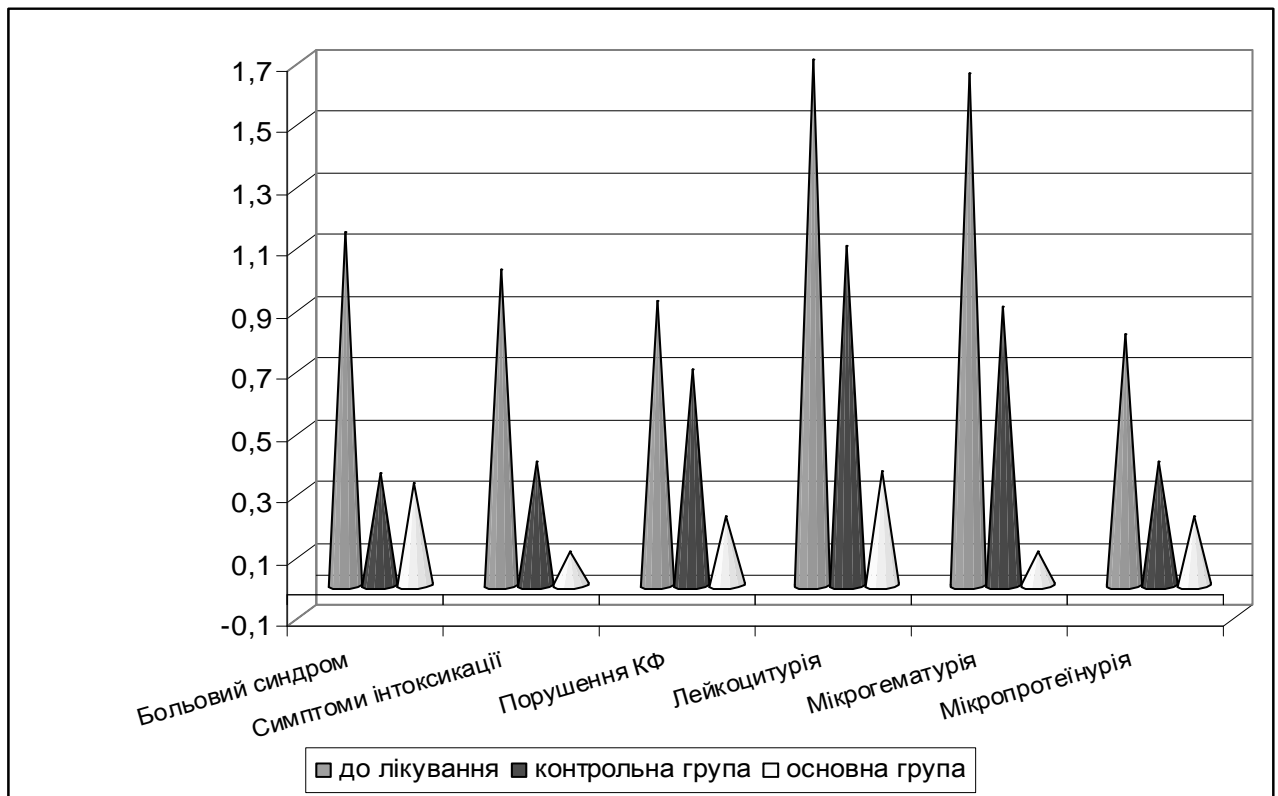


Рис. 5.2. Бальна оцінка динаміки клініко-лабораторних показників у дітей групи ВРР в ході лікування

Як можна бачити з рисунку 5.2, регрес клінічних ознак відбувався у пацієнтів обох груп. Втім більш виразної динаміки за сумарною бальною оцінкою було досягнуто у пацієнтів основної групи ($0,44 \pm 0,05$ проти $0,76 \pm 0,03$), $p < 0,01$.

Клінічна ефективність проведеної терапії одночасно підтверджувалась показниками лабораторних тестів. Відновлення функціонального стану нирок за концентраційною функцією (КФ) сприяло покращенню сечового синдрому із зниженням лейкоцитурії: в основній групі $0,47 \pm 0,04$, у контрольній $1,0 \pm 0,06$, $p < 0,001$. Важливо підкреслити, що показник мікропротеїнурії, який за сучасними уявленнями вважається не лише високочутливим маркером запалення, але й важливим прогностичним критерієм хронізації патологічного процесу у нирках, в результаті проведеного лікування зазнав суттєвої позитивної динаміки, більш виразної в основній групі пацієнтів.

Отже, отримані результати щодо ефективності патогенетичної терапії за напрямками мікроелементний баланс та система ПОЛ/АОЗ свідчили про

доцільність проведення комплексної метаболічної корекції у схемах протирецидивного лікування при хронічних пієлонефритах у дітей.

5.3. Віддалені результати диференційованої протирецидивної терапії у дітей з хронічними пієлонефритами

В роботі проведено вивчення віддалених результатів протирецидивної терапії у дітей з групи високого ризику рецидивування протягом 12 місяців.

Оцінку ефективності терапії проводили за клініко - функціональними особливостями, тривалістю періодів ремісії, частотою загострень пієлонефриту. В основу моніторингу було покладено динамічне вивчення параметрів ЛКС сечі задля інтегральної оцінки гомеостатичних процесів у організмі.

Аналіз сечі методом ЛКС здійснювали на 2, 4, 6 та 12 місяцях проведеного дослідження. У дітей групи НРР в ході моніторингу встановлено переважно позитивну динаміку гомеостатичних параметрів ЛКС (рис. 5.3).

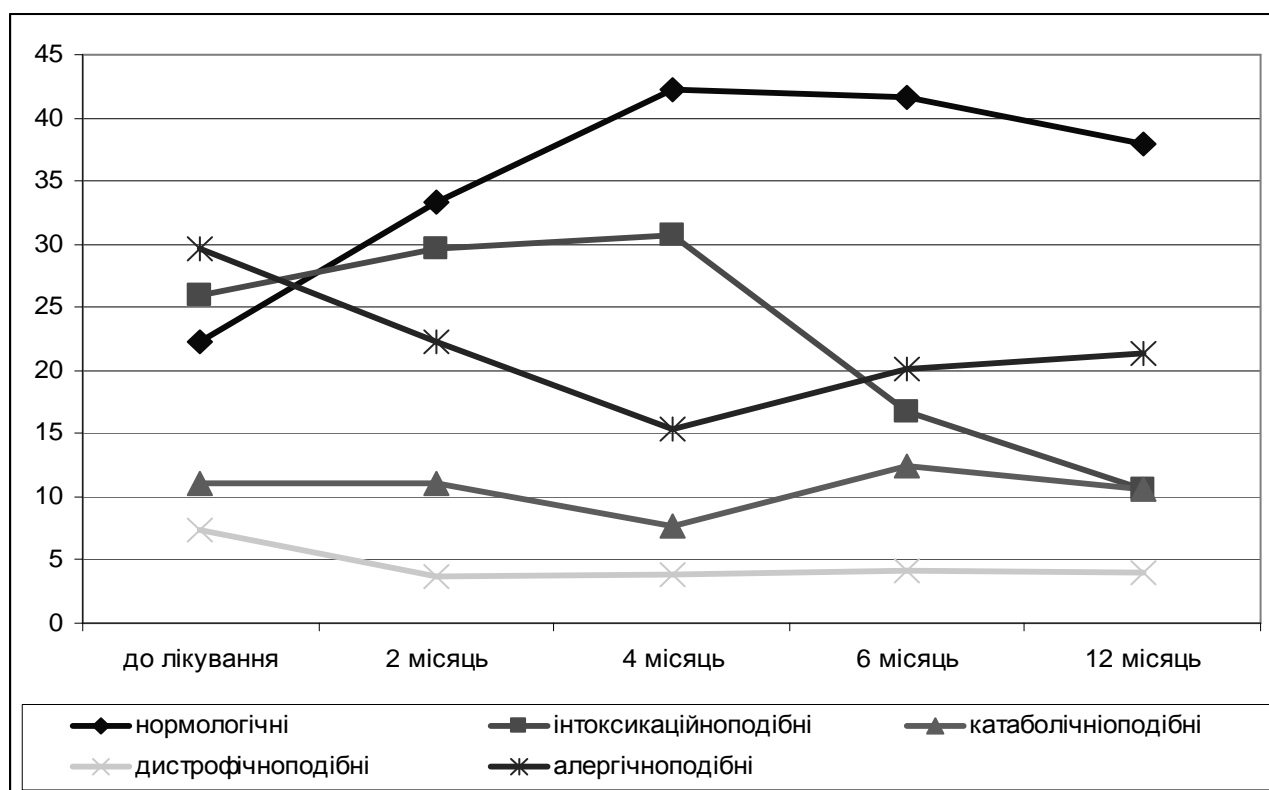


Рис. 5.3. Динаміка ЛК-спектрів сечі у динаміці у групі дітей з низьким ризиком рецидивування пієлонефриту

Як видно з наведеного графіку, рівень зсувів, що подібні до нормологічних поступово збільшувався та сягав 42,31% на 4 місяці та 42,12% на 6 місяці спостереження. У той же час зареєстровано незначний спад зсувів, що подібні до дистрофічних ($p > 0,05$), та алергічних (з 29,63% до 15,38%, $p < 0,05$). Слід підкреслити зростання рівня зсувів, що подібні до інтоксикаційних – від 25,93 % до 30,77% ($p > 0,05$), втім у цих пацієнтів упродовж 6 місяців реєструвалося зниження рівня інших більш несприятливих спектрів, що на наш погляд вважалось позитивною ознакою.

Позитивна динаміка ЛК-спектрів сечі реєструвалася паралельно із поліпшенням сечового синдрому (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка лабораторно-функціональних показників у дітей групи НРР за показниками сечового синдрому, (відносна кількість хворих)

Показники	4 місяць 1	6 місяць 2	12 місяць 3	P 1-2	P 1-3
Активация процесів пероксидації	15,38±7,08	25,0±8,84	37,84±9,07	> 0,05	<0,05
Лейкоцитурія	19,23±6,73	25,0±8,84	48,11±8,33	> 0,05	<0,05
Зниження питомої ваги сечі	11,38±7,08	14,12±7,61	13,72±9,10	> 0,05	> 0,05

Як видно з таблиці 5.8, у дітей, які не мали ризику повторних рецидивів, при моніторингу протягом 6 місяців встановлено збереження рівня лабораторно – функціональних показників, що були отримані безпосередньо після лікування. Втім, вже після 6 місяця спостереження у 1/3 обстежених показники пероксидації починали підвищуватися, одночасно зростала кількість хворих із лейкоцитурією. Отримані дані, на нашу думку, можна вважати підставою для проведення повторного курсу метаболічної корекції через 6 місяців.

Ефективність протирецидивної терапії підтверджено аналізом клінічного перебігу пієлонефриту. На фоні стабільної динаміки біофізичних та біохімічних

параметрів тривалість періодів ремісії у обстежених пацієнтів збільшилась у 2,2 рази. Варто зазначити, що загострення пієлонефриту у перші 6 місяців виникли у тих пацієнтів, які самовільно припиняли дотримуватися протирецидивного режиму.

У пацієнтів групи ВРР ефективність протирецидивної терапії оцінювали за аналогічними параметрами з урахуванням обсягу отриманої протирецидивної терапії.

Результати ЛКС сечі пацієнтів контрольної групи, яким в комплексі базової терапії проводили корекцію параметрів ПОЛ/АОЗ представлено на рис 5.4.

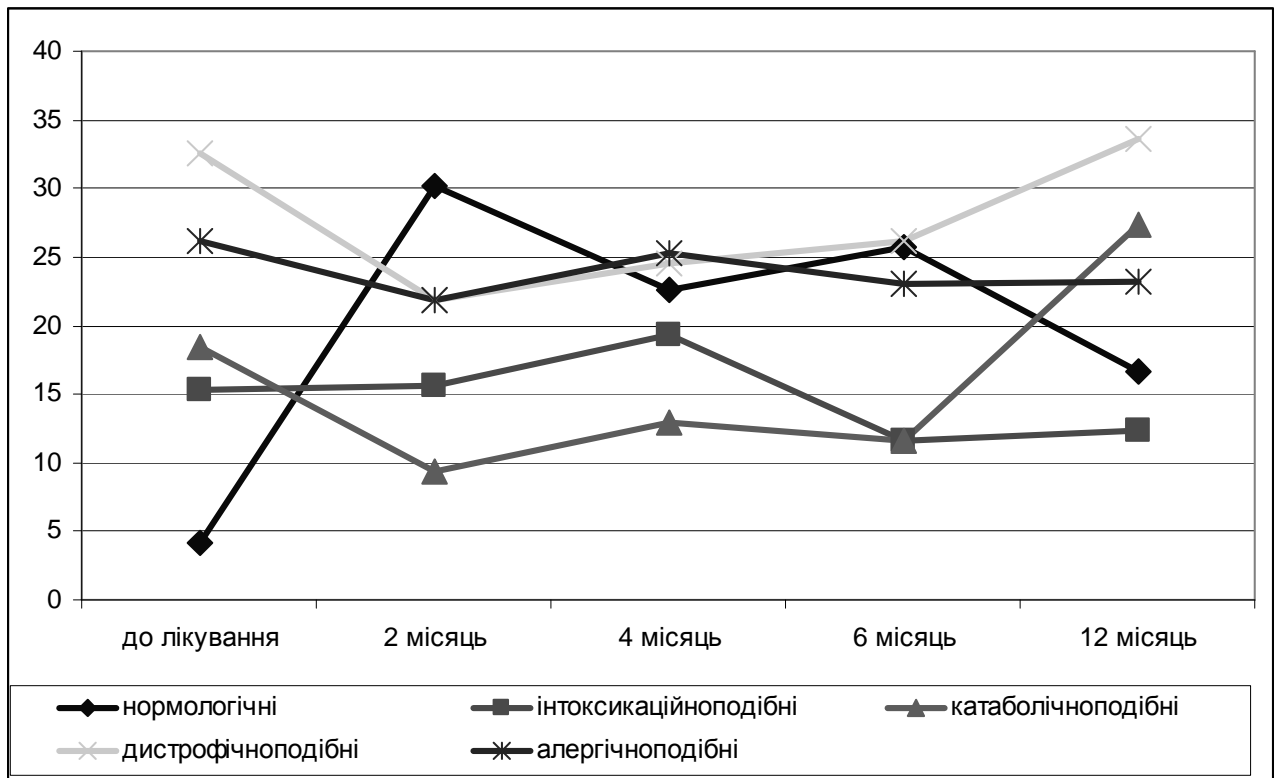


Рис. 5.4. Динаміка гомеостатичних параметрів у дітей групи ВРР (контрольна) за результатами ЛКС сечі.

Як видно з рисунку 5.4, у динаміці спостереження зареєстровано підвищення рівня нормологічних спектрів з 4,15% до 34,38%. У той же час рівень алергологічних зсувів не зазнав достеменних позитивних змін. Питома вага зсувів, подібних до дистрофічних, які свідчать про ризик повторних загострень відразу після лікування знизилась з 33,21% до 21,88%, $p > 0,05$, але

протягом подальшого часу рівень цих зсувів поступово збільшувався, та к 12 місяцю спостереження не відрізнявся від початкових показників, $p > 0,05$.

За характеристиками клінічного перебігу захворювання у дітей з ВРР контрольної групи суттєвих змін відносно частоти загострень пієлонефриту на зареєстровано: середній показник до лікування становив $3,4 \pm 1,2$ рази на рік, після лікування – $3,1 \pm 2,9$ рази ($p > 0,05$). Тобто монокомпонентна патогенетична корекція із впливом виключно на процеси вільнорадикального окиснення не справляла достатнього ефекту на показники клінічного перебігу.

На відміну від клініко-лабораторних показників пацієнтів групи контролю, у дітей основної групи, які отримували комбіновану терапію з антиоксидантною та електролітною корекцією, спостерігалась достеменна позитивна динаміка.

Рівень нормологічних спектрів за результатами ЛКС збільшився з 4,21 % до 55,23%, $p < 0,001$, що свідчило про відновлення топічного гомеостатичного балансу (рис. 5.5).

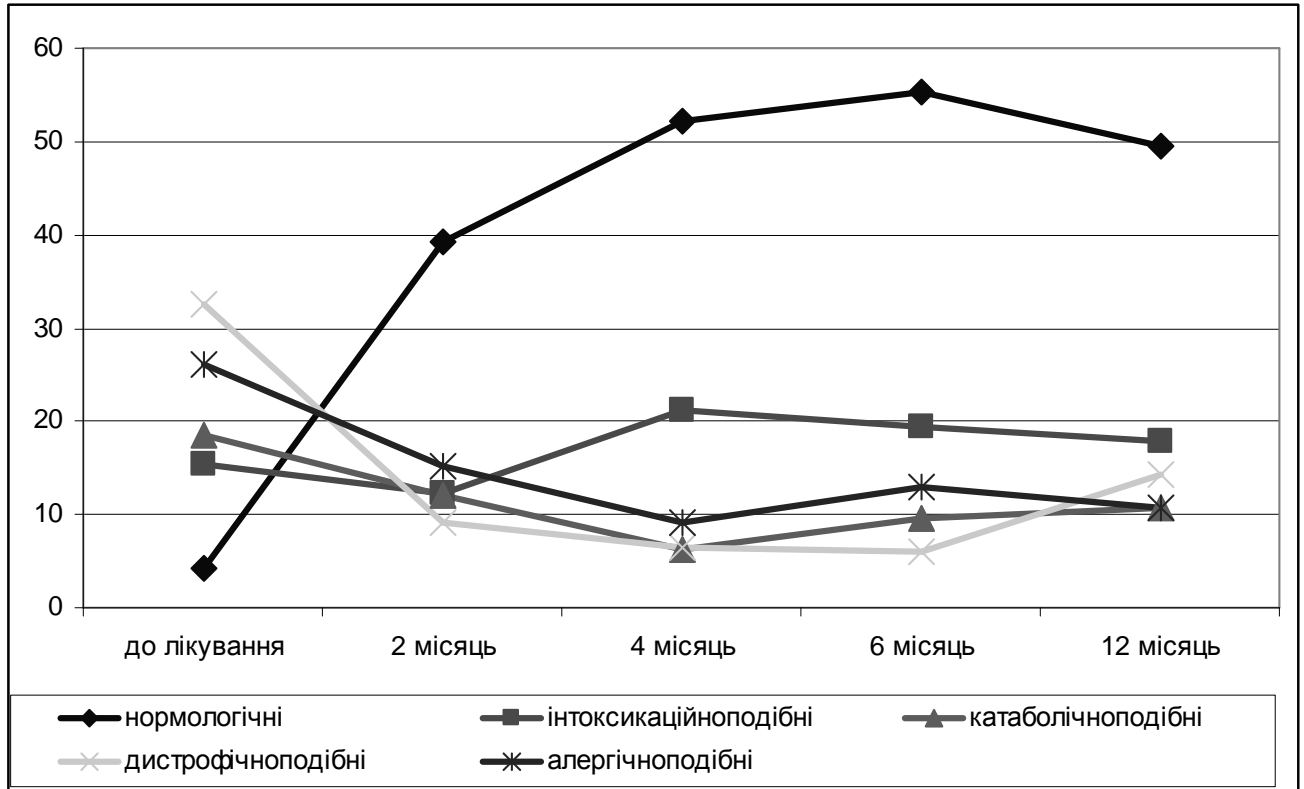


Рис. 5.5. Динаміка гомеостатичних параметрів у дітей групи ВРР (основна) за результатами ЛКС сечі.

Отриманий результат виявився найкращим серед усіх груп порівняння, та зберігався на постійному рівні протягом 4-6 місяців. Притаманні для хронічних пієлонефритів алергологічні спектри зазнали регресу з 26,15% до 10,09 %, $p < 0,05$. Рівень спектрів, подібних до інтоксикаційних в основній групі склав 21,22%, та наприкінці 6 місяця був вищим за показник контрольної групи майже у 2 рази. Слід зазначити, що перерозподіл спектрів у бік інтоксикаційних супроводжувався зниженням питомої ваги не лише алергоподібних, але й гідролітично-спрямованих спектрів, які віддзеркалюють важкість патологічного процесу. Тому, на наш погляд, підвищення рівня спектрів, подібних до інтоксикаційних також можливо розцінювати як позитивну ознаку.

Важливо, що в основній групі ВРР рівень зсувів, подібних до дистрофічних, які вважаються маркерами несприятливого перебігу з ризиком частих повторних загострень, зберігався високим, втім був значно меншим ніж у групі контролю, ($p < 0,001$). Позитивна динаміка ЛК-спектрів стабільно утримувалась протягом 4 місяців, але після цього терміну рівень дистрофічно-подібних зсувів починав поступово збільшуватися, що свідчило про необхідність проведення додаткового курсу метаболічної корекції для запобігання загострення пієлонефриту.

Вивчення динаміки лабораторно-функціональних показників при пієлонефриті у групах порівняння показало, що зміни ЛКС відповідали основним біохімічним характеристикам сечового синдрому (табл. 5.9).

За показниками екскреції цинку встановлено, що наприкінці першого року спостереження в основній групі пацієнтів цинкурію зареєстровано лише у $(18,18 \pm 8,18)$ % пацієнтів, а у контрольній групі відповідно у $(61,11 \pm 9,59)$ % ($p < 0,01$). Підвищення процесів пероксидації також виявлялося переважно у дітей групи контролю - $(66,67 \pm 7,89)$ % проти $(35,71 \pm 9,06)$ %, $p < 0,05$.

Втім, зважаючи на поступове погіршення біохімічних показників в основній групі пацієнтів задля запобігання прогресування хвороби та попередження рецидивів, слід рекомендувати проведення повторного курсу комплексної метаболічної корекції з урахуванням виявлених змін.

Таблиця 5.9.

Динаміка лабораторно-функціональних показників у обстежених дітей групи ВРР
за показниками сечового синдрому, % пацієнтів

Терміни	2 МІС			4 МІС			6 МІС			12 МІС		
	ВРР основ	ВРР контр	Р	ВРР основ	ВРР контр	Р	ВРР основ	ВРР контр	Р	ВРР основ	ВРР контр	Р
Підвищення екскреції Zn	12,12	9,09	<0,05	9,09	35,48	<0,01	16,13	42,31	<0,05	18,18	61,11**	<0,05
	5,68	5,00		5,00	8,59		6,61	9,69		8,18	9,59	
Підвищення процесів пероксидації	18,18	12,12	>0,05	12,12	38,71	<0,01	19,35	46,15	<0,05	35,71**	66,67**	<0,05
	6,71	5,68		5,68	8,75		7,10	9,78		9,06	7,89	
Лейкоцитурія	15,15	39,09	<0,01	39,09	32,26	<0,05	12,90 *	34,62	<0,05	21,43	61,11 **	<0,01
	6,24	5,00		5,00	8,40		6,02	9,33		7,75	11,49	
Зниження питомої ваги	12,12	26,06	<0,05	15,15	25,00	>0,05	6,45	26,92	<0,05	10,71	22,22	>0,05
	5,68	4,15		4,15	6,06		4,41	8,70		5,85	9,80	

Примітки:

1. числівник – середнє значення, знаменник – похибка середнього значення
2. * – достеменно різниця показників 4 – 6 місяць
3. ** – достеменно різниця показників 4 – 12 місяць

Використання запропонованої комплексної метаболічної корекції у дітей з хронічним пієлонефритом сприяло позитивним змінам характеру перебігу захворювання: епізоди загострень на протязі 6 місяців спостерігали в основній групі менш в 2,88 рази (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Віддалені результати протирецидивного лікування дітей з хронічними пієлонефритами з урахуванням характеру прогнозу та схеми проведеної метаболічної корекції

Показники	НРР		ВРР (Основна)		ВРР (Контрольна)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Тривалість періоду ремісії після терапії						
Кількість пацієнтів на початку захворювання	27	100	33	100	32	100
3-4 місяці	1	3,7	0	0	1	3,12
5-6 місяців	2	7,4	2	6,06	5	15,62
понад 6 місяців	5	18,51	3	9,09	8	25
Частота загострень після протирецидивної терапії						
Без змін	8	29,62	5	15,15	14	43,75
Зменшилась	19	70,37	28	84,84	18	56,25

Наведені дані демонструють позитивний терапевтичний ефект комплексного протирецидивного лікування із застосуванням антиоксидантної електролітної корекції у дітей групи НРР.

Таким чином, у розділі представлено аналіз ефективності протирецидивного лікування дітей з хронічними пієлонефритами з урахуванням показників прогнозу та особливостей гомеостазу.

На підставі виявлених нами клініко-анамнестичних та лабораторних особливостей перебігу хронічних пієлонефритів (параметри ПОЛ/АОЗ, показники мікроелементного балансу, топічні гомеостатичні зсуви ЛКС) залежно від прогнозу перебігу обґрунтовано диференційовані патогенетично-спрямовані схеми протирецидивного лікування.

Більш висока ефективність комплексних схем визначається поліфункціональним патогенетичним впливом: корекція електролітного дисбалансу, підвищення активності антиоксидантної системи із зниженням рівня пероксидації ліпідів, та активізації антиоксидантного захисту, що призвело до нормалізації клінічних і функціональних показників.

Таким чином, ефективність патогенетично-спрямованих диференційованих схем протирецидивного лікування, що враховують характер прогнозу й особливості метаболічних ланок, підтверджена безпосередніми та віддаленими результатами клініко-лабораторного спостереження в дітей з хронічними пієлонефритами.

Результати роботи нашли відображення у наступних публікаціях

4. Федін М.В. Особливості перебігу та ефективність етапної антибактеріальної терапії при вторинних пієлонефритах, асоційованих з атиповою мікрофлорою у дітей / Т.В. Стоєва, М.В. Федін, О.Ю. Ємельянова, В.О. Прокопович // Одеський медичний журнал. – 2010. – №2. – С. 40 – 42.
5. Федін М.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 (45). – С. 105 – 107.
6. Федін М.В. Метаболічна корекція в терапії пієлонефритів у дітей / О.В. Зубаренко, М.В. Федін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – №3. – С. 69 – 70 (Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії : 9 науково-практична конференція. Дніпропетровськ, 19 квітня 2008р. : тези доп.).
7. Федін М.В. Корекція мікроелементного гомеостазу при хронічних пієлонефритах у дітей / М.В. Федін, Г.О. Нікітіна, О.Г. Серкіз // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова, 22–23 квіт. 2010 р. : тези доповідей. – Одеса : ОДМУ, 2010.– С. 206.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Підсумовуючи результати аналізу сучасних джерел та досліджень, проведених відповідно до мети та завдань роботи, актуальність теми та доцільність подальшої розробки проблеми підтверджується наступними положеннями:

- висока поширеність захворювань нирок у структурі патології дитячого віку: захворюваність пієлонефритами складає від 19 до 22 випадків на 1000 дітей, причому протягом останніх десяти років спостерігається двократне збільшення частоти цієї патології у дитячій популяції [193];
- зміни характеру клінічної картини: збільшення випадків рецидивних форм пієлонефритів, значний рівень хронізації запального процесу [74, 75];
- високий рівень інвалідизації дітей з рецидивними пієлонефритами внаслідок прогресуючого погіршення реальних функцій з реалізацією в ХЗН [69, 72];
- нестача високочутливих, малоінвазивних, економічно доступних лабораторних методів, що мають діагностичну, прогностичну інформативність та можуть застосовуватися як для моніторингу патологічних процесів, так і для визначення ефективності проведеної терапії;
- недостатня ефективність існуючих сьогодні схем протирецидивного лікування, про що свідчать дані щодо повторних епізодів захворювання у 60 -70 % дітей, які отримують стандартну терапію [104, 115, 243].

Зазначене обумовило постановку мети роботи – підвищити ефективність протирецидивного лікування дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, шляхом

проведення комплексної метаболічної корекції з урахуванням біофізичних та біохімічних критеріїв гомеостазу

Для виконання мети роботи вирішували наступні завдання:

1. Вивчити біофізичні параметри сечового гомеостазу методом лазерної кореляційної спектроскопії для оцінки перебігу хронічного пієлонефриту в дітей
2. Проаналізувати наявність асоціацій біофізичних та клініко-лабораторних показників при хронічному пієлонефриті у дітей та визначити найвагомші фактори ризику рецидивування.
3. Проаналізувати наявність асоціацій біофізичних параметрів з біохімічними показниками метаболізму (стан процесів ПОЛ/АОЗ, мікроелементний гомеостаз) при хронічному пієлонефриті у дітей
4. Оцінити інформативність біофізичних параметрів у якості діагностично-прогностичних критеріїв та для моніторингу перебігу захворювання.
5. Обґрунтувати диференційовані підходи до протирецидивної терапії дітей при хронічному пієлонефриті з урахуванням біофізичних критеріїв за даними ЛКС, параметрів системи ПОЛ/АОЗ та мікроелементного гомеостазу та оцінити ефективність комплексної схеми з включенням метаболічної корекції.

За дизайном робота складалась з двох етапів: ретроспективного та проспективного. Ретроспективно вивчено клініко-анамнестичні та лабораторні параметри 200 пацієнтів віком від 4 до 16 років з діагнозом хронічний пієлонефрит на підставі аналізу даних викопіювання з історій розвитку та історій хвороби. Проспективні дослідження базувалися на результатах динамічного спостереження за 92 дітьми з хронічним пієлонефритом. Діагноз встановлювали згідно з чинними протоколами (№ 365 від 20.07.2005, № 627 від 03.11.2008) з лікування дітей з інфекціями сечової системи. Відбір пацієнтів проводили відповідно до дизайну дослідження з урахуванням критеріїв включення (діагностований пієлонефрит без ознак органічної або функціональної обструкції сечових шляхів, вік дитини від 4 до 18 років) та

виключення (вік дитини до 4 років, наявність органічної або функціональної обструкції сечових шляхів за результатами УЗД та/або рентгенурологічного обстеження, вторинні імунodefіцитні стани, гостра супутня патологія, вагітність у дівчаток).

Комплексне обстеження дітей з пієлонефритом проводили в динаміці до та після проведеного курсу протирецидивної терапії. Загальноклінічні методи обстеження включали збір анамнезу, об'єктивне обстеження, загальний аналіз крові й сечі, аналіз калу на яйця гельмінтів та найпростіших. Нефрологічне обстеження передбачало проведення біохімічного аналізу крові та сечі, функціональної проби Зимницького, бактеріологічного аналізу сечі, УЗД органів сечової системи та, за необхідності, рентгенурологічного обстеження.

Додатково проводили дослідження процесів вільнорадикального окиснення (рівень дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) за І.Д. Стальною) та антиоксидантного захисту (активність антиоксидантного ферменту каталази (КТ) за М.А. Корольок), а також вивчення мікроелементного гомеостазу крові та сечі методом спектрофотометрії.

Біофізичні параметри сечі із реєстрацією субфракційного складу задля виявлення напрямків гомеостатичних відхилень вивчали з використанням методу лазерної кореляційної спектроскопії. Означений метод обрано з позицій неінвазивності, необхідності незначної кількості біологічного матеріалу для дослідження, що дуже важливо для педіатричної практики, непотрібності використання додаткових реагентів, що свідчить і про економічні переваги.

Статистична обробка результатів проведена з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Для виконання описової статистики розраховувались середні арифметичні значення (М) стандартні похибки середнього значення (m) 95% довірчі границі для середніх (ДІ). Вивчення впливу факторів ризику проведено методом факторного аналізу з визначенням головних компонент за допомогою процедури варімаксного обертання, розрахунку кореляційних матриць і відокремлення та ідентифікації

головних компонент. Для обробки даних був використаний математичний пакет статистичного аналізу STATISTICA 6.0.

Відповідно до завдань роботи за допомогою методу ЛКС проведено вивчення субфракційного складу сечі дітей із хронічним пієлонефритом. Для визначення характерологічних особливостей ЛК-спектрів сечі при пієлонефриті попередньо проводили дослідження сечі умовно здорових дітей, які не мали жодних відхилень за результатами загального аналізу сечі.

При порівнянні показників сумарної гістограми обстежених пацієнтів і здорового дитячого контингенту виявлено певні відмінності (рис. 6.1).

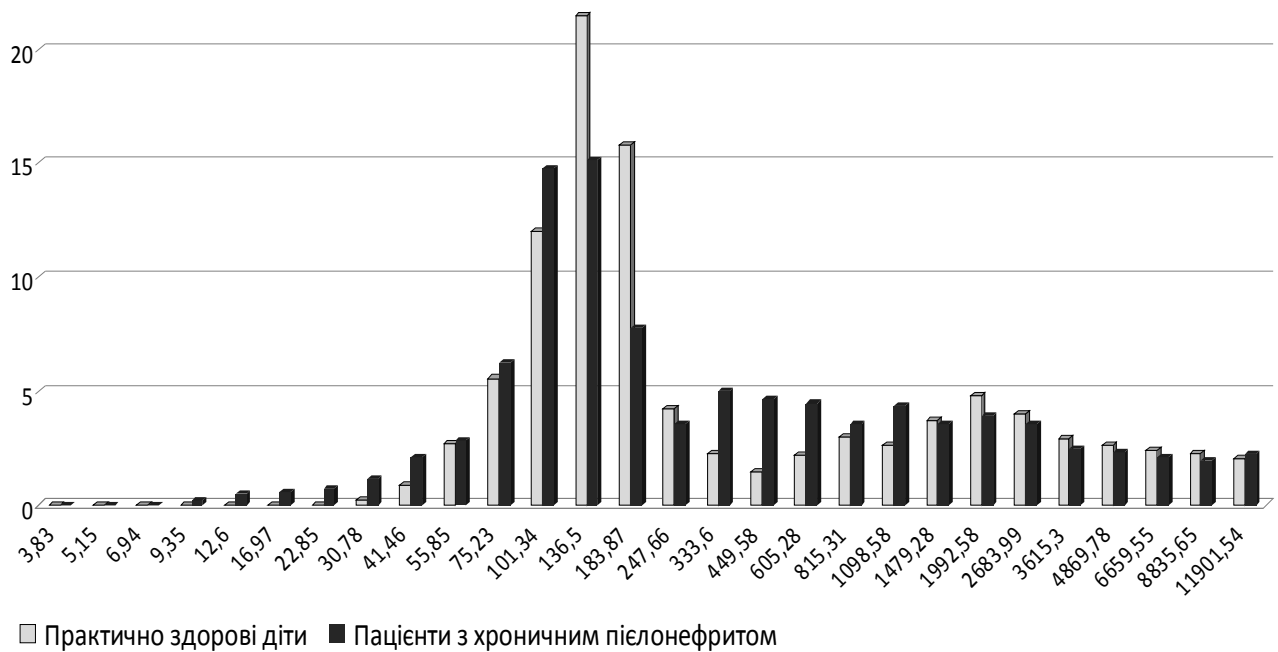


Рис 6.1. Порівняння ЛК – спектрів сечі здорових дітей та хворих на хронічний пієлонефрит

Як видно з рис 6.1., перш за все, відмінності позначалися у графічних характеристиках сумарної гістограми, а саме її загальним сплюсненням у хворих із пієлонефритом. Характерно, що, пік світлорозсіювання на гістограмах хворих на пієлонефрит припадав на спектр 101,34 нм (14,78%) - 136,5 нм (15,14%), на відміну від гістограм референтної групи, де реєструвалося два піки: основний на рівні 136,5 нм (21,47%) та додатковий - на рівні 1992,58 нм (4,79%). Зіставлення спектральних характеристик довело, що у досліджуваних зразках

спостерігався перерозподіл процентного вкладу частинок у світлорозсіювання: у пацієнтів із пієлонефритом за рахунок зменшення кількості середньомолекулярних та понад-високомолекулярних компонентів реєструвалося збільшення вкладів як високомолекулярних, так і низькомолекулярних фракцій одночасно.

Отримані дані щодо підвищення при хронічному пієлонефриті у дітей часток із гідродинамічним радіусом 1 – 75 нм та 221 – 1500 нм відображає формування синдрому системного запалення у відповідь на інфекційний чинник.

Аналіз ЛКС – зсувів за семіотичними ознаками, що відбиває характер метаболічних порушень, показав наявність семіотичних характеристик гідролітичної спрямованості. Серед спектрів при хронічному пієлонефриті у дітей переважали інтоксикаційноподібні з підвищенням вкладу середньо-молекулярних фракцій та катаболічноподібні із перерозподілом у бік середньо-молекулярних та частково низькомолекулярних субфракцій. Водночас встановлено збільшення в 1,9 разів порівняно із референтними даними рівня полімерних спектрів. Слід зазначити, що в різних вікових групах спостерігалась односпрямованість характеру ЛК-зсувів. Отримані в ході спектрального аналізу результати, зокрема підвищення рівня алергоподібних спектрів сечі, узгоджуються із літературними даними відносно характеристик ЛК- спектрів сечі у дорослих пацієнтів з пієлонефритом [2, 10].

Задля визначення патогенетичних зв'язків біофізичних показників ЛКС при пієлонефриті у дітей та з'ясування їх діагностичної та прогностичної значущості в роботі проведено аналіз кореляцій із клінічними та біохімічними ознаками з урахуванням прогнозу захворювання, а саме ризику частих загострень.

При ретроспективному дослідженні вивчали клініко-анамнестичні, лабораторні характеристики пацієнтів з урахуванням частоти загострень пієлонефриту: з рецидивами до 2 разів на рік (n=62), та з рецидивами більше 2 разів на рік (n=138), з метою подальшого визначення вагомих факторів

прогнозу. В ході проведеного аналізу на підставі факторизації матриці, яка містила 76 клініко-анамнестичних параметрів, відокремлено основні найінформативніші критерії за коефіцієнтами факторного навантаження (рис. 6.2).

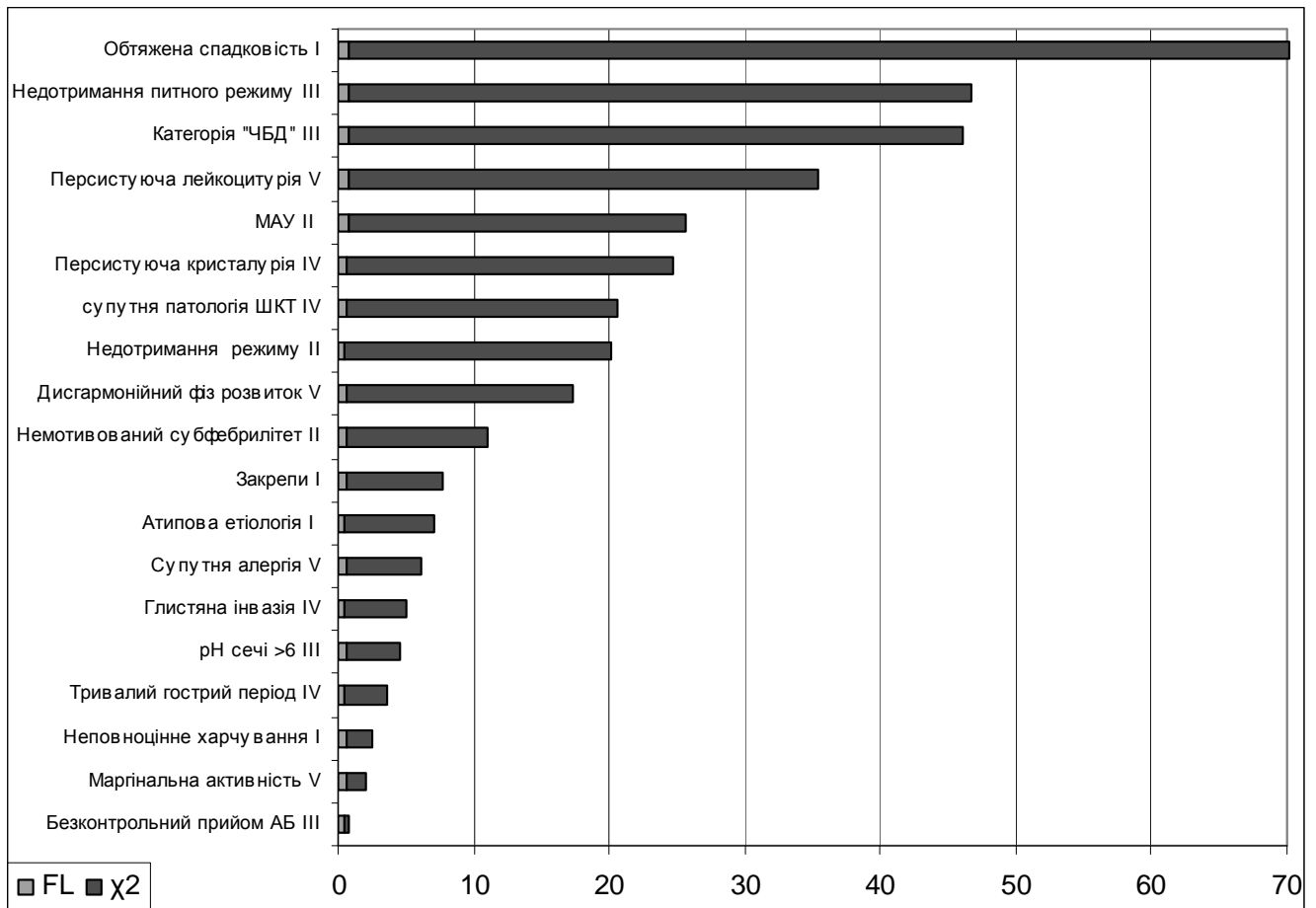


Рис 6.2. Ієрархічність факторів ризику повторних рецидивів при хронічному пієлонефриті у дітей

Як видно з рис. 6.2 визначено п'ять рівнів факторного навантаження. Найбільше значення факторного навантаження (FL) першого роду належало обтяженій спадковості по захворюваннях сечової системи у родичів першої лінії спорідненості (ФН I 0,86). Вагомими ознаками серед факторів другого роду виявилися мікроальбумінурія, немотивований субфебрилітет, недотримання режиму протирецидивної антибактеріальної терапії з самовільним використанням антибіотиків без урахування чутливості мікрофлори, неадекватним вибором дози препарату та тривалості курсу лікування. Значущі факторні навантаження ознак третього роду були пов'язані з питним режимом та у більшій мірі стосувалися якості пиття, а також з

особливостями сечового синдрому. Факторні навантаження четвертого роду переважно стосувалися супутньої патології. Найвагомим фактором п'ятого роду вважався сечовий синдром у вигляді персистуючої лейкоцитурії (ФН V–0,80).

На підставі визначених факторних ознак методом логістичної регресії складено оціночно-прогностичну таблицю для виявлення ступеня індивідуального та популяційного ризику частих рецидивів пієлонефриту у дітей.

На проспективному етапі дослідження за допомогою розробленої оціночно-прогностичної таблиці для визначення особливостей хронічного перебігу пієлонефриту залежно від частоти рецидивів дітей було розподілено на дві групи. Першу групу (n=27) склали пацієнти, які за результатами прогностичного алгоритму мали низький ризик частого рецидивування (НРР). До другої групи (n=65) увійшли пацієнти, які за прогнозом мали високий ризик повторних загострень пієлонефриту (ВРР).

За результатами обстеження встановлено, що за гендерно-віковими показниками обидві групи були репрезентативними. Середній вік обстежених склав (10,40±4,23) роки, в обох групах достеменно переважали дівчатка, $p < 0,001$.

Важливо підкреслити, що вивчення спектру супутньої патології у дітей з хронічним пієлонефритом демонструвало її високий рівень. Найбільш часто виявляється патологія органів респіраторної системи, рівень цього показника був значно вищим ($p < 0,001$) у групі ВРР. Хронічна функціональна та органічна патологія шлунково-кишкового тракту виявлялася у 81 (88,0 %), при чому достеменно різниця у групах порівняння зареєстрована по показниках функціональних порушень травлення, які переважали в групі ВРР. Одночасно в групі пацієнтів ВРР зафіксовано, що рівень закріпів достеменно перевищував цей показник у групі НРР. Захворювання уrogenітального тракту встановлено у 43 (46,7 %) обстежених. Слід зазначити, що в групі ВРР спостерігали високий рівень дисметаболічної нефропатії. Імовірно, кристалурії виникають внаслідок

обмінних порушень, спричиняють певне підтримування мікробно-запального процесу.

Підсумовуючи отримані дані слід зазначити, що у більшості пацієнтів з хронічним пієлонефритом мала місце поліморбідність з домінуванням патології респіраторного тракту та травної системи.

З огляду на мікробно-запальний характер процесу особливу увагу приділяли аналізу етіологічних чинників у обстежених хворих. Найчастіше в мікробному спектрі виявлялися представники кишкової групи (рівень *E. coli* становив 46,6 %). За відсутності мікробних організмів у сечі (55 пацієнтів) за даними бактеріологічного аналізу в 45,5 % з них при проведенні ПЛР визначалися різні представники класу Mollicutes (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*).

Зазначені особливості етіологічного спектру уропатогенів при пієлонефритах аналогічні до результатів сучасних мікробіологічних досліджень [31].

Визначення значущості атипової мікрофлори у групах пацієнтів з урахуванням ризику рецидивування не показало достеменною різниці: в групі НРР – у ($22,2 \pm 7,4$ %), у групі ВРР – ($30,7 \pm 6,9$ %), $p > 0,05$.

Вивчення клінічних характеристик захворювання також проводили з урахуванням прогнозу рецидивування.

В результаті дослідження встановлено, що клінічні патогномонічні особливості, які притаманні мікробно-запальному процесу у нирках, спостерігалися у більшості пацієнтів обох груп. Втім, у обстежених пацієнтів зареєстровано достеменно переважання інтоксикаційного синдрому в групі із ризиком частих рецидивів.

Ураховуючи роль процесів пероксидації у механізмах розвитку запалення, в роботі проведено дослідження крові та сечі хворих на пієлонефрит, залежно від прогнозу. За результатами аналізу встановлено дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ у всіх обстежених.

Порівняльна оцінка параметрів перекисного окиснення ліпідів з урахуванням характеру прогнозу представлена на рис 6.3.

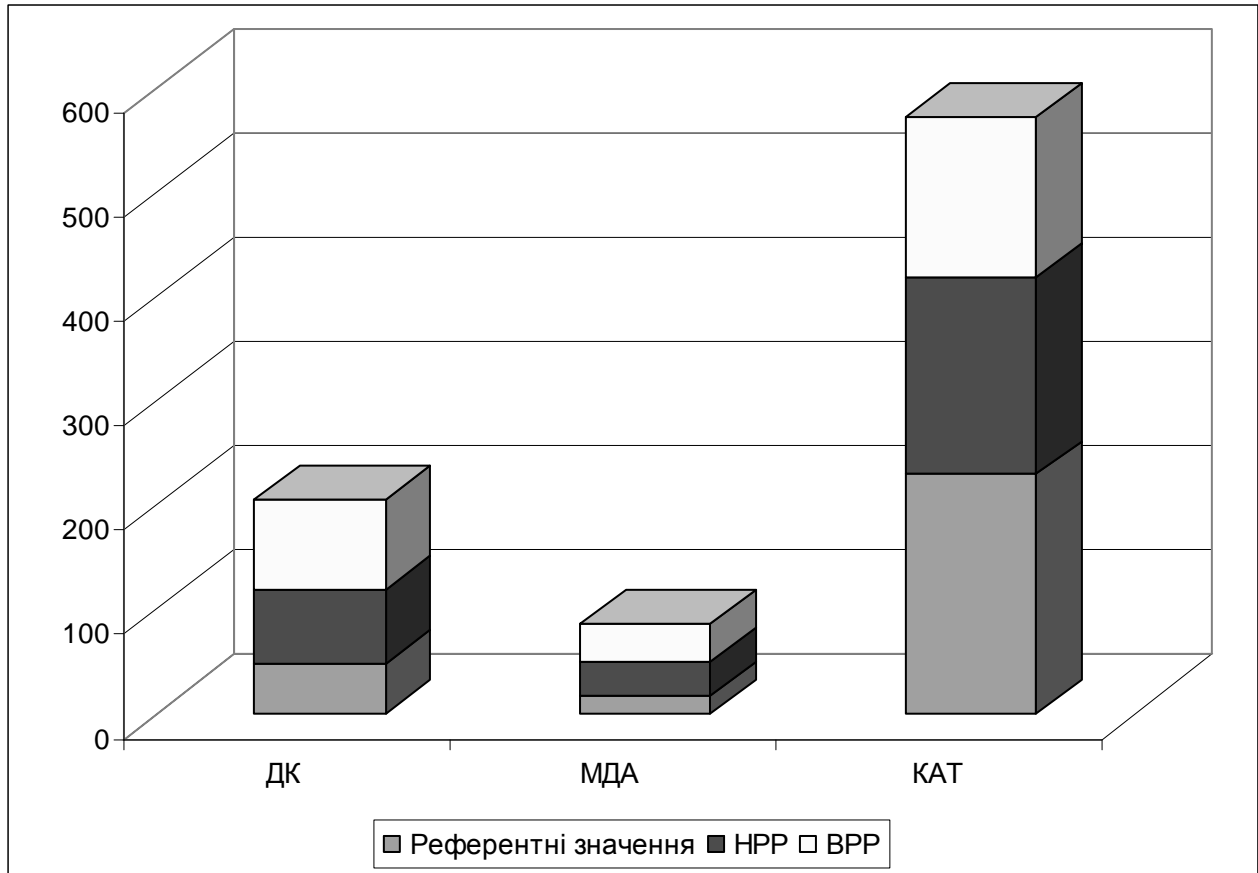


Рис. 6.3. Порівняльна оцінка параметрів перекисного окиснення ліпідів з урахуванням характеру прогнозу

Як видно з рис. 6.3 в обох групах дослідження показники пероксидації істотно перевищували нормативні значення, але за наявності високого ризику рецидивування рівень ДК та МДА був достеменно вищим. Слід зазначити, що одночасно в групі ВРР був вищим і рівень інтоксикаційних симптомів. Розрахунок коефіцієнту кореляції цих показників за Спірменом показав наявність прямого сильного зв'язку ($r_s=0,72$). Це дозволяє припустити, що при повторних загостреннях пієлонефриту внаслідок окислювального стресу здебільшого розвиваються патофізіологічні зсуви основних регуляторних систем організму, виникають мікроциркуляторні розлади, гіпоксія, деструкція біологічних мембран. У свою чергу означені процеси за принципом хибного кола підсилюють інтоксикаційні прояви.

З огляду на існуючі дані щодо ролі дисбалансу мікроелементного гомеостазу у формуванні хронічної патології, одним із завдань роботи поставлено вивчення особливостей електролітного складу крові у дітей з хронічними пієлонефритами. Найбільш суттєві зміни серед показників елементного гомеостазу стосувалися сироваткової концентрації цинку, причому рівень його у дітей з ризиком частих рецидивів був достеменно ($p < 0,01$) зниженим (дорівнював 54,47 мг/дц) на відміну від показників у пацієнтів групи НРР, у яких рівень цього елемента знаходився у межах коливань референтних показників.

Отримані результати, а також літературні дані щодо значення метаболізму цинку при патології нирок ініціювали проведення дослідження його концентрації не лише в крові, а й у сечі хворих. Характерно, що проведений аналіз демонстрував підвищення екскреції цинку до 600 мг/дл у 76,9 % пацієнтів групи ВРР. Вагомість метаболічних порушень цинку в патогенезі хронічного пієлонефриту засвідчено аналізом кореляційних зв'язків з клініко-лабораторними показниками хворих. Встановлено залежність між дефіцитом цинку крові та зниженням активності системи антиоксидантного захисту, а саме каталази, що підтверджувалося статистично значущим кореляційним зв'язком ($r_s = 0,77$, $p < 0,05$), та з превалюванням загально-інтоксикаційних симптомів ($r_s = 0,64$, $p < 0,05$), комбінованим поліморбідним фоном ($r_s = 0,61$, $p < 0,05$), особливостями мікробного спектру із переважанням атипової мікрофлори ($r_s = 0,52$, $p < 0,05$). Тобто метаболічні порушення цинку щільно взаємопов'язані із ознаками рецидивування мікробно-запального процесу у нирках.

Для інтегральної оцінки визначених патогенетичних механізмів проведено аналіз кореляцій клінічних та біохімічних характеристик із біофізичними параметрами ЛКС при хронічному пієлонефриті у дітей.

В ході аналізу встановлено, що алергоподібні зсуви взагалі притаманні хронічному перебігу пієлонефриту, а їх ступінь прямо корелює із гіпертермією ($r_s=0,59$), наявністю больового ($r_s=0,67$) та сечового (лейкоцитурія) синдрому

($r_s=0,72$). ЛКС-інтоксикаційноподібні зсуви переважають у пацієнтів з низьким ризиком частого рецидивування пієлонефриту та корелюють із наявністю больового синдрому ($r_s=0,70$) та протеїнурії ($r_s=0,53$). Встановлено, що наявність дистрофічних зсувів середнього та високого ступня достеменно пов'язана із частотою рецидивів пієлонефриту ($\chi^2 = 0,036$, $p < 0,05$). Дистрофічноподібні зсуви мають прямий сильний зв'язок із фебрильною температурою ($r_s=0,70$), ступенем протеїнурії ($r_s=0,80$), лейкоцитурією ($r_s=0,62$), мікроальбумінурією ($r_s=0,55$), тобто відображають системну реакцію організму на запальний процес.

Слід також зазначити, що рівень дистрофічноподібних зсувів зберігається високим у динаміці патологічного процесу протягом більш ніж 3 місяці.

Важливо, що аналіз кореляції лабораторних біохімічних та біофізичних параметрів метаболічних зсувів виявив прямі зв'язки між дистрофічноподібними зсувами та топічною активацією вільно-радикального окиснення ($r_s=0,72$, $p < 0,05$), алергоподібними та дистрофічноподібними зсувами та лейкоцитурією ($r_s=0,63$, $p < 0,05$), спектрами катаболічної спрямованості та концентрацією цинку сечі ($r_s=0,43$, $p < 0,05$).

Для визначення інформативності й прогностичної значущості параметрів ЛКС сечі, що віддзеркалюють процеси місцевого запалення, проведено розрахунок їх операційних характеристик з урахуванням прогнозу перебігу захворювання (рис. 6.4).

З наведених на рисунку даних видно, що всім зазначеним ЛК - спектрам притаманний різний рівень специфічності та чутливості залежно від характеру прогнозу.

Найбільш інформативними виявилися нормологічні та дистрофічноподібні зсуви.

Так, переважання нормологічних зсувів дозволяє виключати ($Se = 95\%$) ризик частих рецидивів захворювання.

Навпаки, наявність зсувів, що подібні до дистрофічних, дозволяє вірогідно ($Sp = 92\%$) прогнозувати ризик повторних загострень пієлонефриту.

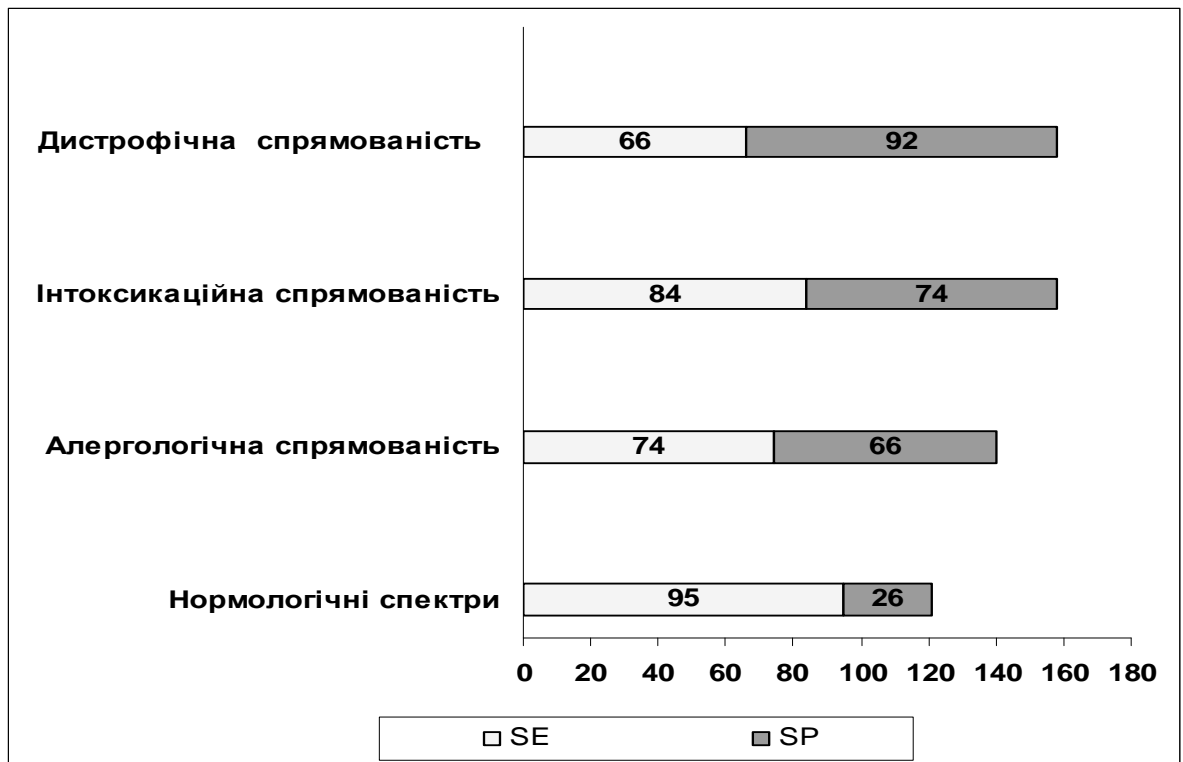


Рис 6.4. Операційні характеристики параметрів ЛКС сечі при хронічному пієлонефриті

В ході розрахунків загальної діагностичної цінності біофізичних показників за методом ЛКС при хронічному пієлонефриті у дітей визначена чутливість (Se 71%) та специфічність (Sp 52%). Прийнятність методів діагностики відображають показники прогностичності позитивного (PV+ 30%) та негативного (PV⁻ 86%) результатів.

Отже, за загальними діагностичними характеристиками ЛКС поступається стандартним діагностичним методикам, але за інформативністю визначення патогномонічних зсувів залежно від прогнозу, яка підтверджена як операційними характеристиками, так і кореляційними зв'язками із показниками вільно-радикального і мікроелементного метаболізму при хронічному пієлонефриті, може слугувати для оцінки та моніторингу гомеостатичних процесів, а також аналізу ефективності проведеної терапії.

Крім того, перспективність визначення субфракційного спектру сечі при пієлонефриті у дітей визначається наступними перевагами методу ЛКС:

- широкий діапазон досліджуваних фракцій (від 1 до 10000 нм);
- можливість вивчення нативних біологічних рідин;

- незначні об'єми біопроб (250 мкл сечі та 25 мкл сироватки крові);
- нескладні процедури підготовки зразків для дослідження;
- швидкість виконання (5 – 8 хвилин) та повна автоматизація процесу.

Виявлені особливості перебігу хронічного пієлонефриту у дітей, а саме переважання форм із частими рецидивами, та патогенетичний зв'язок їх ознак із певними порушеннями метаболізму (за параметрами системи ПОЛ/АОЗ, мікроелементного дисбалансу) стали основою для розробки методологічних підходів до індивідуалізації схем протирецидивного лікування.

Відповідно до чинного протоколу в основу схем протирецидивного лікування було покладено дотримання режимних заходів, організацію раціонального харчування та оптимального водного навантаження, профілактику інтеркурентних захворювань, послідовне застосування уросептиків в альтернуючому режимі (по 10 днів щомісяця), та фітотерапії (по 20 днів щомісяця).

З урахуванням виявлених патогенетичних механізмів при хронічному пієлонефриті метаболічна корекція проводилась із застосуванням антиоксидантного препарату та препарату сульфату цинку (рис 6.5).



Рис 6.5. Складові компоненти схем протирецидивного лікування при хронічному пієлонефриті у дітей

Для оцінки ефективності диференційованих схем протирецидивної терапії усіх пацієнтів з хронічним пієлонефритом (n=92), яким попередньо визначався ризик рецидивування, було розподілено на наступні групи порівняння залежно від схем терапії:

- група пацієнтів з низьким ризиком рецидивування (НРР, n=27), отримувала базисну терапію відповідно до протоколу та антиоксидантний препарат;

- група пацієнтів із високим ризиком рецидивування (ВРР основна, n=33), отримувала базисну терапію відповідно до протоколу з включенням комплексу антиоксидантного препарату та препарату сульфату цинку;

- група пацієнтів із високим ризиком рецидивування (ВРР контрольна, n=32), отримувала базисну терапію відповідно до протоколу та антиоксидантний препарат.

Ефективність запропонованих схем при хронічному пієлонефриті вивчали на підставі динаміки клініко – лабораторних та біофізичних показників. У пацієнтів групи НРР у результаті проведеного протирецидивного лікування встановлено достеменне покращення клінічних та лабораторно-функціональних показників на фоні відновлення параметрів системи ПОЛ/АОЗ та ЛК-спектрів сечі.

Ефективність метаболічної корекції в групі пацієнтів з наявністю високого ризику визначали порівнянням клініко - лабораторних показників у дітей основної та контрольної груп (рис. 6.6).

Встановлено, що регрес клінічних ознак відбувався у пацієнтів обох груп, втім більш виразну динаміку за бальною оцінкою спостерігали в пацієнтів основної групи: $(0,44 \pm 0,05)$ проти $(0,76 \pm 0,03)$, $p < 0,01$.

Після курсу протирецидивної терапії спостерігали відновлення функціонального стану нирок за концентраційною функцією та нормалізацію сечового синдрому (зниження рівня лейкоцитурії та мікрогематурії: в основній групі – $0,47 \pm 0,04$, у контрольній – $1,0 \pm 0,06$, $p < 0,001$).

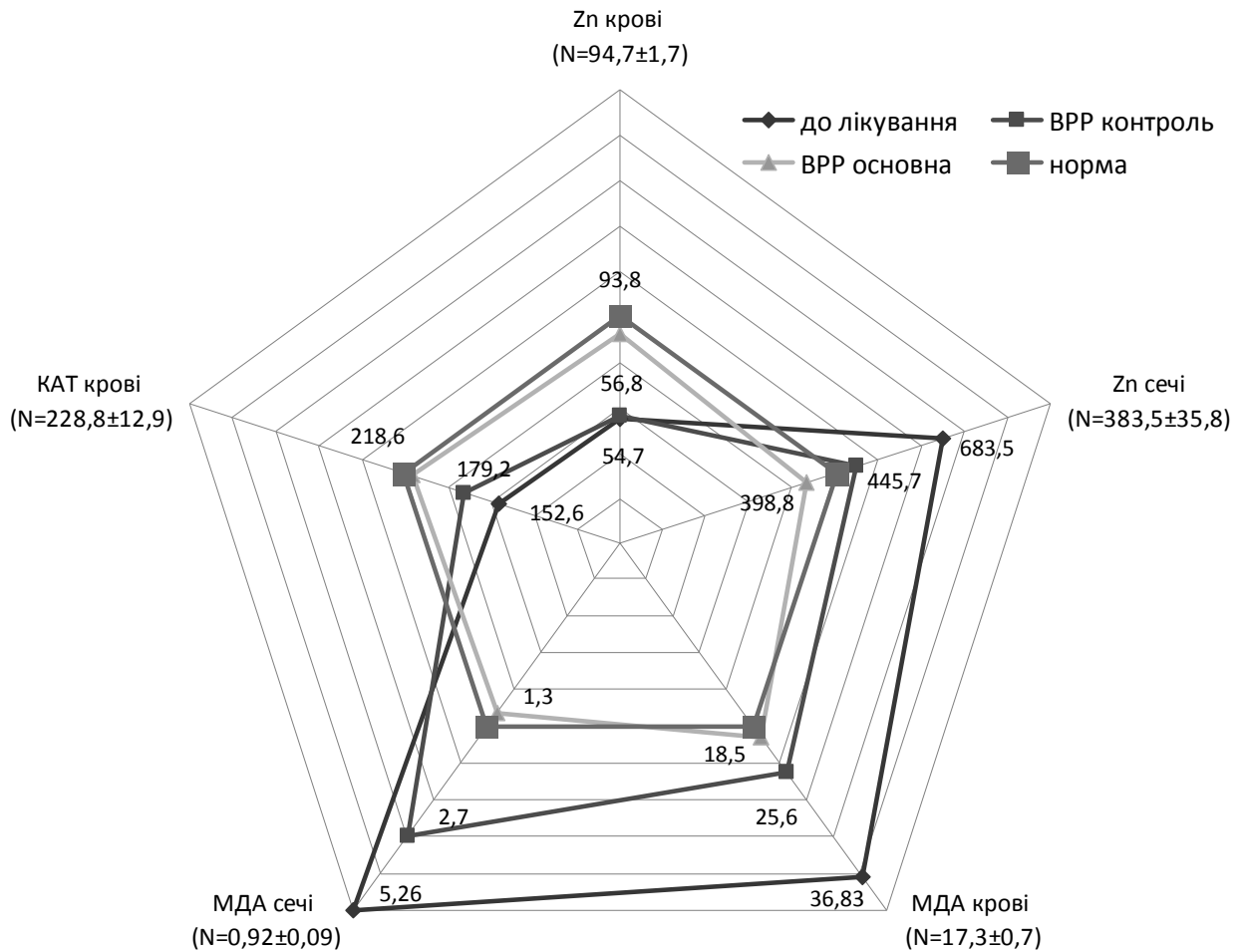


Рис. 6.6. Динаміка лабораторних показників у процесі лікування дітей основної та контрольної групи

Як видно з наведеної діаграми, встановлено зниження показників ДК та МДА, причому в основній групі пацієнтів достеменність отриманих змін була більш суттєвою, а саме різниця між показниками ДК була на рівні $p < 0,001$, між рівнем МДА – $p < 0,01$. У пацієнтів основної групи на фоні комплексної метаболічної корекції позитивної динаміки зазнавали не лише показники пероксидації, але й активність каталази, на відміну від результатів контрольної групи, де активність антиоксидантного ферменту мала лише тенденцію до підвищення. Важливо, що поряд із нормалізацією процесів ПОЛ/АОЗ у дітей основної групи зареєстровано відновлення метаболізму цинку із підвищенням його сироваткової концентрації та зниженням екскреції із сечею.

На нашу думку, патогенетичний напрямок терапії із корекцією мікроелементного балансу цинку, який входить до складу метало-ензимів, сприяв суттєвому поліпшенню функціонування ферментативної системи антиоксидантного захисту, призводив до більш раннього регресу клінічних проявів пієлонефриту.

Вивчення віддалених результатів протирецидивної терапії у дітей з хронічним пієлонефритом проводили упродовж 12 місяців (рис 6.7). В основу моніторингу було покладено динамічне вивчення клініко-лабораторних параметрів та ЛКС сечі задля інтегральної оцінки гомеостатичних процесів у організмі. Аналіз сечі методом ЛКС здійснювали на 2, 4, 6 та 12 місяцях проведеного дослідження.

Встановлено, що у пацієнтів із високим ризиком рецидивування рівень нормологічних спектрів за результатами ЛКС збільшився від 4,21 % до 55,23%, $p < 0,001$, що свідчило про відновлення топічного гомеостатичного балансу. В основній групі ВРР питома вага зсувів, подібних до дистрофічних, була значно меншою, ніж у групі контролю ($p < 0,001$).

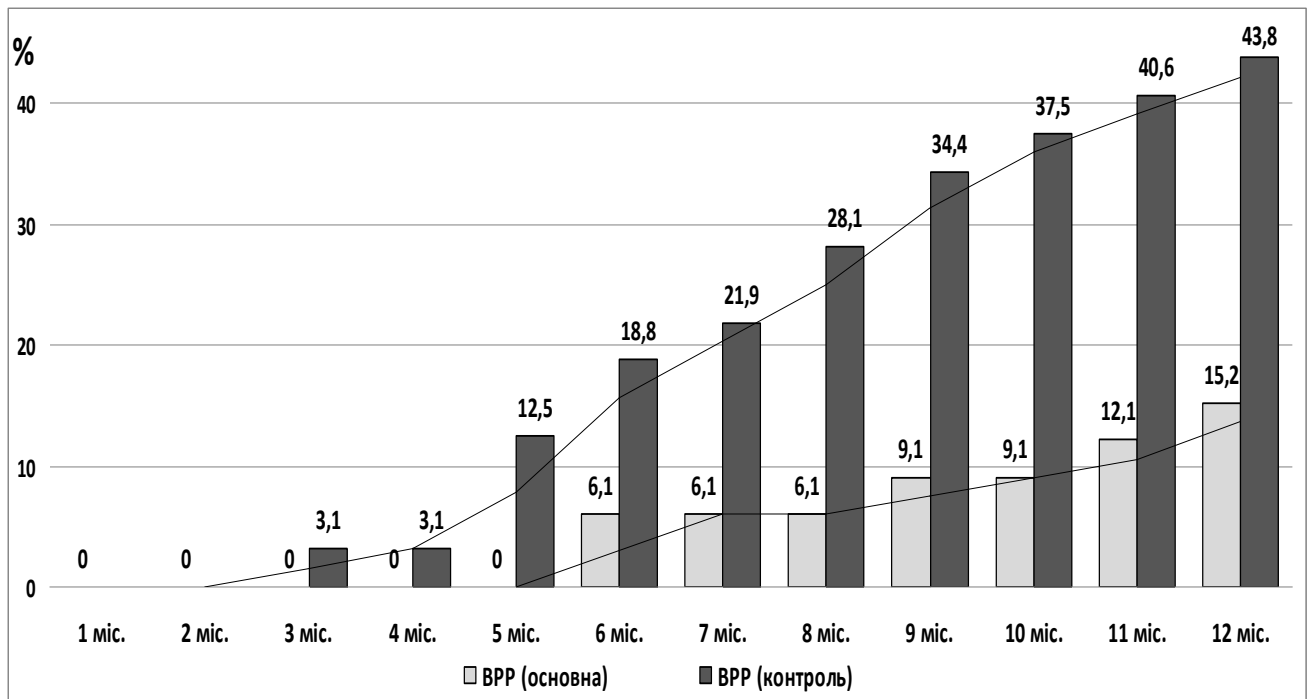


Рис. 6.7 Кількість пацієнтів з рецидивами упродовж терміну спостереження в основній та контрольній групах

Позитивна динаміка ЛК-спектрів стабільно утримувалась протягом 4 місяців, але після цього терміну рівень дистрофічноподібних зсувів починав поступово збільшуватися, що свідчило про необхідність проведення повторного курсу патогенетично-спрямованої протирецидивної терапії.

Одночасне вивчення динаміки лабораторно-функціональних показників у групах порівняння показало, що нормалізація ЛК-спектрів відповідала позитивним змінам біохімічних характеристик сечового синдрому.

Більш висока терапевтична ефективність запропонованих схем із застосуванням комплексу антиоксиданту та препарату цинку визначається поліфункціональним патогенетичним впливом із корекцією електролітного дисбалансу, відновленням параметрів функціонування системи ПОЛ/АОЗ, що сприяє нормалізації клінічних і функціональних показників.

Ефективність запропонованої схеми комплексної метаболічної корекції у дітей з хронічним пієлонефритом підтверджено і на підставі статистичних показників клінічної епідеміології: $RR=0,34$, $RRR=0,65$, $NNT=3,49$, $PF=0,65\%$.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове наукове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії з оптимізації діагностики та лікування дітей з хронічним пієлонефритом шляхом метаболічної корекції залежно від біофізичних та біохімічних змін.

1. За даними біофізичних лазерно-кореляційних спектральних характеристик встановлено зміни показників сечового гомеостазу в дітей з хронічним пієлонефритом: констатовано збільшення частки полімерноспрямованих реакцій; показано, що наявність дистрофічних та катаболічних зсувів середнього і високого ступеня відображує системну реакцію організму та може слугувати одним з критеріїв ризику частого рецидивування ($\chi^2 = 0,036$, $p < 0,05$).
2. Визначено асоціацію клінічних та біофізичних параметрів при хронічному пієлонефриті в дітей : ЛКС-алергоподібні зсуви мають кореляційний зв'язок з гіпертермією ($r_s = 0,59$), наявністю больового синдрому ($r_s = 0,67$) та лейкоцитурією ($r_s = 0,72$). Встановлено, що на сучасному етапі в структурі переважають форми з частими рецидивами (95% ДІ 61,2–82,5). На підставі аналізу факторного навантаження клініко-анамнестичних і лабораторних ознак визначені найвагомші фактори ризику частого рецидивування (спадкова обтяженість (ФН 0,86), мікроальбумінурія (ФН 0,82 ФН), рекурентні респіраторні захворювання (ФН 0,62 ФН).
3. При хронічних пієлонефритах у дітей спостерігається метаболічний дисбаланс у вигляді активації пероксидації (МДА ($34,3 \pm 2,6$) мкмоль/л), пригнічення антиоксидантного захисту (КАТ ($170,9 \pm 11,8$) мкат/мл) поряд із зниженням сироваткової концентрації цинку (Zn $54,47$ мг/дл), що демонструє особливості патогенетичних механізмів. У випадках частого рецидивування хронічного пієлонефриту встановлено кореляційні зв'язки патологічних ЛК – спектрів сечі з топічними показниками процесів пероксидації ($r_s = +0,72$) та рівнем екскреції цинку ($r_s = - 0,34$).
4. Показано, що загальна інформативність методу ЛКС при хронічних пієлонефритах у дітей за оперативними характеристиками складає: Se = 71%,

$S_p = 52\%$, що відбиває його недостатньо високу діагностичну цінність, але доведена висока прогностична інформативність (переважання нормологічних ЛК-спектрів виключає ($Se = 95\%$) ризик частих рецидивів захворювання, наявність дистрофічно-подібних ЛК-зсувів вірогідно прогнозує ($S_p = 92\%$) високий ризик повторних загострень), що дозволяє рекомендувати ЛКС як метод прогнозування перебігу та моніторингу гомеостатичних параметрів при хронічному пієлонефриті.

5. Доведено, що для корекції метаболічних порушень у дітей з високим ризиком рецидивування пієлонефриту доцільне призначення в комплексній терапії препарату антиоксидантної дії та препарату цинку. Під впливом проведеної терапії встановлено достеменну позитивну динаміку у вигляді підвищення кількості нормологічних ЛК-спектрів у $(72,7 \pm 7,7)\%$ пацієнтів, нормалізації параметрів ПОЛ/АОЗ у $(75,7 \pm 7,4)\%$ та відновлення метаболізму цинку у $(78,7 \pm 7,1)\%$.

6. Ефективність запропонованого протирецидивного комплексу при хронічних пієлонефритах з частими рецидивами у дітей підтверджено віддаленими результатами на підставі збереження нормологічних гомеостатичних спектрів за параметрами ЛКС, зменшення кількості рецидивів у 2,88 рази, подовження періодів ремісії ($RR=0,34$, $RRR=0,65$, $NNT=3,49$, $PF=0,65\%$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для практичних лікарів по групі дітей із хронічними пієлонефритами пропонується визначення індивідуального прогнозу щодо частоти ризику повторних рецидивів за допомогою розробленої прогностичної таблиці.

Для діагностики, прогнозування та моніторингу перебігу хронічного пієлонефриту у дітей рекомендовано застосовувати біофізичні параметри, а саме визначати субфракційний склад сечі за допомогою методу ЛКС.

Прогнозування частоти рецидивів пієлонефритів у дітей із використанням біофізичних та біохімічних критеріїв дає можливість індивідуального диференційованого підходу до призначення схем протирецидивної терапії.

Складання програм протирецидивної терапії базується на комплексі режимних заходів, раціонального дієтичного харчування та медикаментозної корекції. Запорукою ефективності протирецидивної терапії є її ранній початок та динамічний моніторинг клініко-лабораторних параметрів. У рамках чинних протоколів основою медикаментозної корекції є антимікробна терапія, яка призначається з урахуванням даних мікробіологічного аналізу та результатів ПЛР. Пацієнтам, у яких визначено наявність атипової мікрофлори (*M. Hominis*, *M. Pneumonia*, *Ureaplasma*, *Chlamidia*) призначається антибіотик групи макролідів.

Важливою компонентою протирецидивної терапії при хронічному пієлонефриті в дітей з високим ризиком повторних рецидивів є проведення патогенетично-спрямованої метаболічної корекції із включенням антиоксидантного препарату та препарату цинку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Активность иммуновоспалительного процесса в патогенезе ремиссии хронического пиелонефрита у детей / Н. А. Пекарева, А. П. Шваюк, О. М. Горбенко [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 384–386.
2. Андронов Д. Ю. Лазерна кореляційна спектроскопія крові як метод фармакологічного скринингу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Д. Ю. Андронов. – Одеса, 2001. – 17с.
3. Антибактериальная терапия инфекции мочевой системы у детей / М. В. Эрман, О. В. Козловская, Л. В. Кирюхина [и др.] // Вестник Санкт - Петербургского университета. – 2009. – № 2. – С. 178–182.
4. Антонюк М. В. Восстановительное лечение больных хроническим пиелонефритом / М. В. Антонюк, Т. А. Гвозденко, Е. В. Рудиченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 3. – С. 121–124.
5. Архипов Е.В. Клинико-патогенетическая роль структурно-функциональной дестабилизации цитомембран в прогрессировании пиелонефрита : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е.В. Архипов. – Уфа. – 2009. – 20с.
6. Аушева Ф. Х. Развитие почек и процессы свободнорадикального окисления у новорожденных и детей раннего возраста, рожденных от матерей с неблагоприятным течением беременности / Ф. Х. Аушева, Г. М. Летифов // Педиатрия. – 2007. – № 6. – С. 15–20.
7. Бабий И. Л. Лечебное питание детей и подростков / И. Л. Бабий, Н. А. Никитина. – К. : СПД Коляда О.П., 2008. – 144 с.
8. Бабий. И. Л. Эффективность использования пробиотиков в комплексной терапии пиелонефрита у детей / Н. А. Никитина, И. Л. Бабий // Современная педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 70–72.
9. Багдасарова І. В. Вплив захворювань родичів та медико-соціальних факторів на виникнення нефротичного синдрому у дітей / І. В. Багдасарова, О.

- I. Малежик, Г. Д. Сулова // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 122–122.
10. Бажора Ю. И. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одеса : Друк, 2002. – 400 с.
11. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
12. Баранов А. А. Экология в педиатрической науке и практике // Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. – М., 1998. – С. 5–26.
13. Батаева Е. П. Динамика некоторых иммунологических показателей у детей, страдающих острым пиелонефритом / Е. П. Батаева, Ю. А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 50–52.
14. Бахтина Г. Г. Микроэлементозы человека и пути их коррекции их дефицита / Г. Г. Бахтина, О. А. Ленъко, С. Е. Суханова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 4. – С. 82–89.
15. Белан Ю. Б. Этиологические аспекты инфекций мочевой системы у детей / Ю. Б. Белан, Т. А. Морозова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 2. – С. 2.
16. Белоусова Т. В. Дисбаланс цитокинов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии / Т. В. Белоусова, Н. А. Пекарева, А. Н. Трунов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 3. – С. 30–33.
17. Бельмер С. В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте / С. В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 91–96.
18. Бельмер С. В. Микроэлементы, пробиотики, кишечная микрофлора / С. В. Бельмер // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 92–95.
19. Бельмер С. В. Некоторые физиологические и клинические аспекты дефицита микроэлементов цинка и селена у детей / Бельмер С. В. // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, № 5. – С. 22–24.

20. Бельмер С. В. Сопоставление мочевыводящей и пищеварительной систем-морфофункциональные и клинические параллели / С. В. Бельмер, Т. Р. Гасилина // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 20. – С. 24–27.
21. Бельмер С. В. Экология и продукты детского питания / С. В. Бельмер // Consilium-medicum. – 2005. – № 1. – С. 13 – 16.
22. Береснева Е.А. Оценка степени тяжести и прогнозирование течения хронической почечной недостаточности у детей и подростков : дис... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / Е.А. Береснева. – М., 2005. –146 с.
23. Бибик В. В. Тиотриазолин : фармакология и фармакотерапия / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Український медичний альманах. – 2000. – № 4. – С. 226–229.
24. Биологические функции и биологические реакции, лазерная корреляционная спектроскопия в оценке частоты межклеточной среды – функции эндоекологии (лекция) / В. Н. Титов, М. Ю. Карганов, А. А. Ротенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 6. – С. 21–35.
25. Бондар О.В. Прогнозування ступеня важкості преекламписії та адресатності терапії у вагітних з патологією сечовидільної системи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О.В. Бондар – О., 2007. – 20с.
26. Брциева С. Состояние про- и антиоксидантной системы у больных с хроническим пиелонефритом / С. Брциева, Ф. С. Дзугкоева, Т. М. Гатагонова // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 43–44.
27. Бусова О. С. Может ли цинк профилактировать почечный фиброз? / О. С. Бусова, В. А. Козлов // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева. – 2010. – № 1. – С. 16–19.
28. Бухарин О. В. Клинико - микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей / О. В. Бухарин, А. А. Вялкова, В. А. Гриценко // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 2. – С. 42 – 47.

29. Бухарин О. В. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита / О. В. Бухарин, В. А. Гриценко, А. А. Вялкова // Нефрология и диализ. – 2001. – № 4. – С. 469–475.
30. Вагенлехнер Ф.Е. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее / Ф.Е. Вагенлехнер, К.Г. Набер / Русский медицинский журнал. – 2009. – №9. –С. 356–359.
31. Використання макролідів при інфекціях сечової системи в дітей, асоційованих з атиповими збудниками / Т. В. Ярошевська, Т. Г. Каратаєвська, Е. В. Медведська // ПАГ. – 2008. – № 3. – С. 33–35.
32. Викторова Т.В. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Т.В. Викторова, Г.М. Хасанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. –N 3. –С.48–51.
33. Витаминно-минеральные комплексы для детей : азбука эссенциальных веществ / В. М. Студеникин, Э. М. Курбайтаева, С. В. Балканская [и др.] // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 91–93.
34. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: 1972. – 423 с.
35. Влияние антиоксиданта на основе убихинона-кудесана на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при пиелонефрите у детей / И. Н. Захарова, Е. Г. Обычная, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 75–78.
36. Влияние добавок железа и цинка на рост и развитие детей первого года жизни / Т. Линд, Б. Лоннердал, Х. Стенлунд [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 45–54.
37. Влияние тиотриазолина на развитие нейроиммуноэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, И. С. Чекман [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 272.

38. Возможности применения лазерной корреляционной спектроскопии в практике клинико-диагностической лаборатории / В. Л. Емануэль, Л. А. Хоровська, О. И. Сазонец [та ін] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 9. – С. 35–36.
39. Вострикова М. В. Клинико-микробиологические критерии диагностики инфекции мочевой системы у детей : дис. ... канд. мед. наук / Вострикова М. В. – Оренбург, 2006. – 143 с.
40. Вплив тіотриазоліну на функціональну спроможність нирки та його використання в клінічній практиці / М. А. Довбиш, М. А. Волошин, О. І. Беруненко [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 88–91.
41. Врожденные пороки развития органов мочевой системы, анализ факторов риска дизэмбриогенеза / В. Л. Зеленцова, В. И. Шилко, А. Н. Вараксин [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 1. – С. 38–40.
42. Вьюшкова Н. В. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние при пиелонефрите / Н. В. Вьюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 27–30.
43. Вялкова А. А. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы / А. А. Вялкова В. А. Гриценко Л. М. Гордиенко // Нефрология. – 2010. – № 4. – С. 63–76.
44. Вялкова А. А. Роль факторов предрасположения в формировании хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук.: спец. 14.01.10 "Педиатрия" / А. А. Вялкова. – Оренбург, 1989. – 20 с.
45. Вялкова А. А. Терапия и профилактика рецидивов хронического пиелонефрита у детей / А. А. Вялкова, В. А. Гриценко // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 33.
46. Гвозденко Т. А. К вопросу о липидных нарушениях у больных хроническим пиелонефритом / Т. А. Гвозденко, М. В. Антонюк, Т. П. Новгородцева // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 50–55.

47. Герасимов А. М. Формирование системы противокислородной защиты организма / А. М. Герасимов, Н. В. Деленян, М. Т. Шатов. – М., 1998. – 187 с.
48. Геруш О. В. Зміни показників функції нирок та водно-сольового обміну у щурів на фоні введення тіотриазоліну / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті : V Нац. з'їзд фармацевтів України : матеріали. – Харків, 1999. – С. 562–563.
49. Голод Е. А. Роль кислородных радикалов в нарушениях метаболизма в почках больных острым и хроническим пиелонефритом / Е. А. Голод, В. И. Кирпатовский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 1. – С. 23–27.
50. Гончарук Є. Г. Вільно радикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131–151.
51. Гордовская Н. Б. Терапевтическая тактика при выявлении бессимптомной бактериурии у женщин / Н. Б. Гордовская // Клиницист. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 57–60.
52. Горячковский А. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. Горячковский : справ. пособие. – О. : Екологія, 2005. – 616 с.
53. Григорьев К. И. Витаминно-минеральная недостаточность у детей : решенные и нерешенные проблемы / К. И. Григорьев // Медицинская помощь. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 6–10.
54. Гриценко В. А. Микроэкологические аспекты инфекции мочевыделительной системы / В. А. Гриценко ; ред. О. В. Бухарин // Экология микроорганизмов человека. – Екатеринбург, 2006. – С. 289–470.
55. Гриценко В. А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей / В. А. Гриценко, А. А. Вялкова, О. В. Бухарин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 34–40.

56. Давидович Е. А. Нарушение минерального обмена в организме с применением функциональных продуктов питания / Е. А. Давидович // Пищевая и перерабатывающая промышленность. – 2007. – № 3. – С. 670
57. Детская инвалидность вследствие заболеваний органов мочевой системы у детей, региональные особенности / Г. А. Маковецкая, Л. И. Мазур, Л. Г. Матееску, Т. В. Козлова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 359–362.
58. Детская нефрология / под ред. Н. Сигела ; пер. с англ. – М. : Практика, 2006. – С. 111–128.
59. Детская нефрология / под ред. Н. Сигелла // Педиатрия по Рудольфу / под ред. К. Рудольфа и А. Рудольфа. – М. : ПРАКТИКА, 2006. – 336 с.
60. Деякі маркери діагностики донозологічних станів здоров'я дітей молодшого шкільного віку / Г. С. Чайковська, О. З. Гнатейко, Н. В. Москвяк, В. І. Федоренко // ПАГ. – 2010. – № 5. – С. 49–51.
61. Дифференциально-значимые сдвиги в системе гомеостаза, определяемые с помощью лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови, в оценке тяжести патологического процесса при заболеваниях почек у детей. Сообщение I / Н. А. Лисовая, Л. А. Носкин, В. Л. Эммануэль [и др.] // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 22–29.
62. Дифференцированные подходы к иммунологической и медикоэкологической реабилитации детей с различными вариантами хронических пиелонефритов / Е. Э. Файзрахманова, Т. П. Макарова, Е. В. Агафонова, Н. В. Зиятдинова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 593.
63. Доскин В. А. Многофакторная оценка состояния здоровья детей раннего возраста / В. А. Доскин, З. С. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 30–37.
64. Дядык А.И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А.И. Дядык Н.А., Колесник. –Донецьк: КП "Регион", 2003. – 400 с.

65. Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Г.П. Евсеева. – Хабаровск, 2009. – 20 с.
66. Зайцев В. Г. Связь между химическим составом и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66–70.
67. Зайцев И. В. Изменения содержания ряда микроэлементов в ткани почек и мочевого пузыря / И. В. Зайцев, В. Ф. Зайцев // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 1. – С. 11–17. – Сер. (Медицина)
68. Закирова А. М. Клиническая значимость цинка в течении острых пневмоний и бронхитов у детей / А. М. Закирова, Е. А. Самороднова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 3. – С. 188–190.
69. Иванов Д.Д. Нефрология детского возраста / Д.Д. Иванов.– Киев, 2008. 215с.
70. Игишева Л. Н. Современная антибиотикотерапия инфекций мочевой системы у детей / Л. Н. Игишева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009. – № 4. – С. 23–27.
71. Игнатова М. С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М. С. Игнатова // Педиатрия. – 2007. – № 6. – С. 6–13.
72. Игнатова М. С. Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей / М. С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 5. – С. 6–13.
73. Игнатова М. С. Диагностика и лечение нефропатий у детей : руководство для врачей / М. С. Игнатова, Н. А. Коровина. – М. : Гэотар – Медиа, 2007. – 334 с.
74. Игнатова М. С. Полезность дискуссии о хронических болезнях почек / М.С. Игнатова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 128–129.

75. Игнатова М. С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей / М. С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 6. – С. 3–7.
76. Изменения некоторых иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и моче детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения / О. М. Горбенко, Н. А. Пекарева, О. О. Обухова, А. П. Шваюк // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 4. – С. 64–65.
77. Изменения свертывающей системы крови, липидного состава и показателей перекисного окисления липидов в мембранах тромбоцитов у больных с острым пиелонефритом / А. В. Меркель, В. А. Жмуров, С. С. Артамонов, В. Р. Султанбаев // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 116–118.
78. Изучение взаимосвязи антибактериальной терапии в анамнезе и развития резистентности кишечной палочки у детей с внебольничными инфекциями мочевой системы / Е. В. Юдина, Н. К. Дяковецкая, А. И. Сафина, Л. Е. Зиганшина // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – Т. 16, № 4. – С. 72–75.
79. Изучение обеспеченности цинком и медью детей дошкольного возраста г. Москвы с помощью неинвазивных методов / М. В. Копытько, М. В. Шагова, Ю. П. Алешко-Ожевский [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 6. – С. 5.
80. Иллек Я. Ю. Иммунный статус у детей с хроническим пиелонефритом, получавших иммуномодулирующую терапию / Я. Ю. Иллек, Н. В. Печёнкина // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 60–61.
81. Иммунологические и иммуногенетические маркеры хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка / Л. М. Карзакова, Н. Д. Ухтерова, Л. В. Борисова, Л. Н. Иванов // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 513–518.
82. Иммуномодулирующая терапия при хроническом пиелонефрите / В. А. Жмуров, М. Д. Добровольская, Н. И. Казеко [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 393–394.

83. Инфекции мочевой системы у детей промышленного центра Западной Сибири : заболеваемость, этиология / А. В. Лукьянов, М. Г. Чеснокова, О. А. Кораблёва // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 52–57.
84. Использование лазерной корреляционной спектроскопии в качестве экспертной системы оценки эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей / Н. А. Лисовая, Л. А. Носкин, А. В. Папаян [и др.] // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С.28–31.
85. Использование препарата тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей / Л. Н. Боярская, В. И. Мазур, И. В. Солодова [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжє, 2002. – Вип. VIII. – С. 135–138.
86. Иремашвили В.В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. / В.В. Иремашвили // Русский медицинский журнал. – 2007. – №15. – С. 2231–2236.
87. К вопросу о профилактике рецидивов инфекции мочевых путей у детей / Е. Н. Арсеньева, Т. Н. Гусарова, С. Н. Зоркин, В. Г. Пинелис // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 12. – С.16
88. К вопросу об активности иммуновоспалительного процесса у детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии / Н. А. Пекарева, Л. А. Трунова, Т. В. Белоусова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 3. – С. 52–55.
89. Каблукова О. К. Функціональний стан вегетативної нервової системи при хронічному піелонефриті у дітей старшого шкільного віку / О. К. Каблукова, О. М. Акчурин // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – № 2 (30). – С. 93–96.
90. Каладзе Н. Н. Состояние гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена у детей с хроническим пиелонефритом / Н. Н. Каладзе, Е. В. Титова // Современная педиатрия. – 2008. – N1. –С. 76–79.
91. Картамышева Н. Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек /

- Н. Н. Картамышева // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2002. - № 6. - С. 176–187.
92. Картамышева Н. Н. Факторы прогрессирования хронического пиелонефрита и хронического интерстициального нефрита / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова, А. Г. Кучеренко // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 50–53.
93. Качественный состав белка мочи при нефропатиях у детей / В. П. Ситникова, А. П. Швырев, А. С. Настаушева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 26–29.
94. Кельмансон И. А. Принципы доказательной педиатрии / И. Кельмансон. – СПб.: Фолиант, 2004. – 240 с.
95. Киреев Р. А. Влияние ионов кадмия на свободно-радикальные процессы и активность Na, K, -АТФ-азы в тканях самок крыс / Р. А. Киреев // Токсикологический вестник. – 2005. – № 4. – С. 12–15.
96. Кисельникова О. В. Возможности фитотерапии в лечении рецидивирующего пиелонефрита у детей / О. В. Кисельникова, Т. Г. Пухова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 94–97.
97. Китаева Ю. Ю. Хронические заболевания органов мочевой системы у детей и подростков г. Омска / Ю. Ю. Китаева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 3/1. – С. 76–78.
98. Ключников С. О. Фурамаг в терапии инфекции мочевой системы у детей / С. О. Ключников, М. М. Гаджиалиева, И. М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 110–112.
99. Козловский В. И. Новый цитопротектор тиотриазолин / В. И. Козловский, Н. Ю. Коневалова, С. П. Козловская // Вестник фармации. – 2007. – № 4. – С. 55–59.
100. Коваленко Н.Б. Коваленко Н.Б. Діагностика захворювань органів дихання у дітей різних вікових груп шляхом визначення макромолекулярних властивостей крові: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Н.Б. Коваленко / Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2001. – 19 с.

Кузнецова, Р. Р. Шиляев, О. Ю. Фадеева // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 53–57.

110. Кузубова Л. И. Элементы-токсиканты в пищевых продуктах. Гигиенические характеристики, нормативы содержания в пищевых продуктах, методы определения : аналит. обзор / Л. И. Кузубова, О. В. Шуваева, Г. Н. Аношин. – Новосибирск, 2000. – 67 с.

111. Кузьменко В. В. Комбинированная иммунокоррекция в лечении острого пиелонефрита / В. В. Кузьменко, А. И. Авдеев // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 394.

112. Кулачковська І. Ю. Критерії формування "груп ризику" розвитку мультифакторної патології нирок у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.01.10 "Педіатрія" / І. Ю. Кулачковська. – Львів, 2004. – 17с.

113. Курец И. Л. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей / И. Л. Курец // Медицинские новости. – 2006. – № 2. – С. 7–17.

114. Кучер А. Г. Некоторые проблемы диагностики хронического пиелонефрита / А. Г. Кучер, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 108–110.

115. Кушніренко С. В. Стан перекисного окислення ліпідів й антиоксидантної системи у дітей, хворих на хронічний піелонефрит / С. В. Кушніренко // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 1. – С. 32 – 35.

116. Лазерная корреляционная спектроскопия мочи : метод. рекомендации / составители : Ю. И. Бажора, Ф. И. Костев, Л. А. Носкин [и др.]. – Одесса, 2000. – 28 с.

117. Лапшаева Т. В. Факторы риска неблагоприятного прогноза у больных с единственной почкой / Т. В. Лапшаева // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 61, № 3. – С. 47–49.

118. Лебедько О. А. Особенности оксидативного статуса у детей с хроническим течением пиелонефрита в стадии обострения и ремиссии на фоне

врожденных пороков развития органов мочевой системы / О. А. Лебедько, Е. Ю. Приезжаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 67–69.

119. Лекарственная устойчивость *E. coli* при асимптоматической бактериурии и бактериолактении / В. А. Анохин, С. В. Халиуллина, Е. Е. Хасанова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 3. – С. 191–194.

120. Лисовая Н. А. Новый подход к лабораторной диагностике нарушений гомеостаза: диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии / Н. А. Лисовая // Нефрология и диализ. – 2001. – № 1. – С. – 34 – 39.

121. Лікування інфекції сечових шляхів з застосуванням тіотриазоліну та фуромагу / В. І. Бачурін, Є. М. Смага, Ю. Л. Подгайний [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. VIII. – С. 130–133.

122. Лукьянов А.В. Инфекции мочевой системы у детей (этиология, механизмы развития, диспансеризация): Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. – Омск, 2005. – 45 С.

123. Майданник В. Г. Эффективность антибактериальной терапии пиелонефрита у детей по данным систематических обзоров и мета-анализа / В. Г. Майданник // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4. № 2. – С. 40–48.

124. Майданник В. Г. Эффективность противорецидивной терапии пиелонефрита у детей / В. Г. Майданник // Провизор. – 2004. – С. 24.

125. Макарова Т. П. Роль нарушений иммунного статуса в развитии вариантов нефропатий у детей / Т. П. Макарова, Е. В. Агафонова, В. С. Валиев // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 99–103.

126. Маковецкая Г. А. Актуальные вопросы амбулаторной нефрологии / Г. А. Маковецкая, Л. И. Мазур // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 3. – С. 6–12.

127. Малкоч А. В. Инфекция мочевой системы у детей // А. В. Малкоч // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 30–36.

128. Малкоч А. В. Пиелонефрит у детей : классификация, течение, диагностика и лечение / А. В. Малкоч, В. А. Гаврилова, Ю. Б. Юрасова // Лечащий врач. – 2006. – № 7. – С. 1–20
129. Мальцев С. В. Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей / С. В. Мальцев, А. И. Сафина, Е. В. Юдина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 4. – С. 130–135.
130. Мальцев С. В. Влияние белковой нагрузки на парциальные функции почек при хроническом пиелонефрите у детей / С. В. Мальцев, Т. В. Михайлова, С. С. Винокурова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 49–52.
131. Мальцев С. В. Естественные аутоантитела к почечным антигенам как прогностический фактор развития пиелонефрита у детей / С. В. Мальцев, А. Б. Полетаев, Г. Ш. Мансурова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 116–117.
132. Мальцев С. В. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей / С. В. Мальцев, Т. В. Михайлова, С. С. Винокурова // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 13–16.
133. Мальцев С. В. Этиологический полиморфизм пиелонефрита у детей как основа дифференциальной терапии / С. В. Мальцев, А. И. Сафина // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 750.
134. Мальцева Е. С. Роль микоплазменной инфекции при хроническом пиелонефрите у детей / Е. С. Мальцева, Л. И. Мальцева // Педиатрия. – 1996. – № 4. – С. 9.
135. Мамасалиев Н. С. Первичная, вторичная и третичная профилактика хронических заболеваний почек / Н. С. Мамасалиев, Р. Н. Юлдашев // Врач-аспирант. – 2009. – № 4. – С. 316–323.
136. Мерзляк С. В. Динаміка змін деяких показників гомеостазу у хворих на гострий піелонефрит під впливом тіотриазоліну / С. В. Мерзляк // Урологія. – 1999. – № 2. – С. 13–15.

137. Меркель А. В. Возможности применения альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии пиелонефрита / А. В. Меркель, В. А. Жмуров // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. – Т. 7. № 3. – С. 52–54.
138. Меркоданова Ю. А. Механизмы уропатогенности бактерий при хроническом пиелонефрите у детей / Ю. А. Меркоданова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 383–385.
139. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
140. Микроэкологические нарушения у детей и современные возможности эффективности их коррекции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев, В. Ю. Мартынюк [и др.] // Здоровье женщины. – 2002. – № 4. – С. 79–92.
141. Микроэлементный статус у детей с психоневрологическими отклонениями в условиях Приамурья // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 2 (37). – С. 7–8.
142. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. – М. : Медицина, 1991. – 300 с.
143. Микроэлементозы человека в условиях крупного промышленного города / Т. К. Ларионова, Н. И. Симонова, Г. Ф. Гарифуллина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 2. – С. 48.
144. Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани у мальчиков-подростков / Т.Ю. Моисеева, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. –2004. –№ 4. –С. 46–51.
145. Мочевой системы у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города / К. Е. Казакова, Е. И. Кондратьева, А. А. Терентьева, Л. П. Рихванов // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 132–134.
146. Мунхалова Я. А. Современные представления об инфекции органов мочевой системы у детей / Я. А. Мунхалова // Якутский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 17–18.

147. Мунхалова Я. А. Эффективность противорецидивной терапии хронического пиелонефрита у детей / Я. А. Мунхалова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 758.
148. Мур Дж. В., Рамамурти С. Тяжелые металлы в природных водах. Контроль и оценка влияния : пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – 288 с.
149. Набока Ю. Л. Дисбиотические состояния кишечника у детей с острым и хроническим пиелонефритом / Ю. Л. Набока // Известия высших учебных заведений. Северо–Кавказский регион. Серия : Естественные науки. – 2004. – № 8. – С. 43–47.
150. Набока Ю. Л. Роль микоплазменно-хламидийной инфекции в формировании пиелонефрита у детей / Ю. Л. Набока // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия : Естественные науки. – 2004. – № 3. – С. 58–63.
151. Набока Ю. Л. Спектр чувствительности возбудителей хронического пиелонефрита у детей к антибиотикам различных групп / Ю. Л. Набока // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия : Естественные науки. – 2005. – № 10. – С. 23–29.
152. Нарушение обмена цинка при различных вариантах нефропатий у детей / Т. П. Макарова, С. В. Мальцев, Е. В. Агафонова, В. С. Валиев // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 34–38.
153. Нарушения системы фагоцитоза у детей с вторичным пиелонефритом / М. П. Разин, Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, О. В. Лавров // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 338–339.
154. Нежданова М. В. Диагностические возможности теста на микроальбинурию у детей с лейкоцитурией / М. В. Нежданова, Т. В. Сергеева, Е. Ф. Московская // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 153–156.
155. Нефропатии в регионе, загрязненном солями тяжелых металлов, возможности лечебно-профилактических мероприятий / М. С. Игнатова, Е. А. Харина, В. В. Длин [и др.] // Терапевтический архив. – 1996. – № 8. – С. 31–35.

156. Ни А. Катамнестическое наблюдение детей, перенесших пиелонефрит / А. Ни, В. Н. Лучанинова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 36–38.
157. Новиков А. В. Нечеткое прогнозирование развития воспалительного процесса верхних мочевых путей / А. В. Новиков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 1034–1036.
158. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов, О. С. Талалаева [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 58–63.
159. Обоснование клинко-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей / А. А. Вялкова, В. А. Гриценко, Е. И. Данилова, О. А. Седашкина // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 94–98.
160. Оготовева С. Н. Влияние "умеренного" употребления алкоголя во время беременности на микроэлементный состав крови женщин и состояние здоровья новорожденных детей / С. Н. Оготовева, Н. Н. Барашкова, Н. В. Борисова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 68–70.
161. Одинець Ю. В. Особливості макро- та мікроелементарного обміну крові дітей, хворих на нефропатію / Ю. В. Одинець, В. О. Головачова, В. М. Зовський // Здоровье ребенка. – 2010. – № 4 (25). – С. 72–75.
162. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск, 2008. – 284 с.
163. Оптимизация вторичной профилактики пиелонефрита у детей (современные подходы) / А. А. Вялкова, В. А. Гриценко, М. В. Вострикова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 124.
164. Османов И. М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы / И. М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – № 1. – С. 36–40.

165. Османов И.М. Экологически детерминированные заболевания почек у детей / И. М. Османов, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 2. – С. 52–54.
166. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова. – К.: Книга плюс, 2002. – 348 с.
167. Особенности адаптационных механизмов у детей с хроническим пиелонефритом / А. В. Сабирова, А. А. Маценко, Д. К. Волосников, Е. В. Жуковская // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия : Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2009. – № 39. – С. 96–99.
168. Особенности хламидийной инфекции у детей с нефрологической, урологической и гинекологической патологией / А. М. Запруднов, Ю. П. Съемщикова, С. А. Бадяева, Н. В. Рудинцева // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 5.
169. Особенности этиопатогенеза хронического пиелонефрита у детей / И. А. Утц, Ю. А. Меркоданова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 9. – С. 14–17.
170. Пак Л.Г. Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) / Л.Г. Пак, Л.А. Лурье // Рус. мед. журнал. – 2004. – Т. 12. – № 8. – С. 541–547.
171. Панасюк А.В. Факторы риска развития хронического вторичного пиелонефрита / А.В. Панасюк // Междунар. 67-я науч. студенч. конф. им. Н.И. Пирогова 2008 г, Томск : материалы. – Томск 2008. – С. 46–48.
172. Панкратова И. Б. Факторы риска возникновения и хронизации пиелонефрита и нефротического синдрома у детей инвалидов / И. Б. Панкратова, Н. А. Хрущева, М. В. Аверченко // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 29–33.
173. Папаян А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. – СПб., 2008. – 600 с.
174. Парпиев Э. А. Хронический пиелонефрит у юношей : распространенность, факторы риска и способы профилактики в условиях

Ферганской долины Узбекистана / Э. А. Парпиев, Н. С. Мамасалиев // Врач-аспирант. – 2009. – № 3. – С. 201–204.

175. Патология органов мочевой системы на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани / Н.А. Хрущева, Л.Е. Сафронова, Н.В. Котрехова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 622.

176. Пекарева Н. А. Выраженность воспалительного процесса и особенности иммунного реагирования при обострении и клинической ремиссии хронического пиелонефрита у детей / Н. А. Пекарева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 99–101.

177. Перепелкина Н. Ю. Нефрологическая заболеваемость и инвалидность детей Оренбургской области / Н. Ю. Перепелкина / Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 63–67.

178. Персистенция хламидий и уреаплазм у детей с пиелонефритом и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря / В. М. Белостоцкий, М. С. Игнатова, Е. Л. Вишневский [и др.] // Практическая нефрология. – 1997. – № 3. – С. 5–11.

179. Перспективи метода лазерної кореляційної спектроскопії у педіатричній пульмонології / К.Б. Соболева, Л.Г. Кравченко, О.Г. Лисий, Л.А. Колош // Науковий потенціал світу 2004: перша міжнар. наук. –практ. конф., 1 – 15 листопада 2004 р.– Д: Наука і освіта, 2004 р. Том 32. – С. 65.

180. Печенкина Н. В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты полиоксидония при хроническом пиелонефрите у детей / Н. В. Печенкина, Ю. В. Попыванова // Пермский медицинский журнал. – 2010г. – Т. 27, № 3. – С. 33–38.

181. Пикуза О. И. Взаимосвязь цинкового статуса и показателей мембранолиза у детей и подростков с острой пневмонией / О. И. Пикуза, А. М. Закирова // Педиатрия. – 2006. – Т. 85, № 3. – С. 7–9.

182. Піняжко О. Р. Цитопротекторна та антиоксидантна дія фраксипарину та тіотриазоліну в корекції гіперкоагуляційного стану при нефропатіях / О. Р. Піняжко, Ю. Б. Ковалів // Ліки. – 1997. – № 5. – С. 60–64.

183. Плеханова В.А. Проблема нормирования содержания кадмия в почве / В. А. Плеханова // Вестник Казанского государственного энергетического университета. – 2010. – № 5. – С. 55–59.
184. Плешкова Е. М. Особенности местного иммунного ответа при пиелонефрите у детей раннего возраста / Е. М. Плешкова, А. А. Яйленко, И. И. Ковгунова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 469.
185. Подсевахіна С. Л. Вплив тіотриазоліну на стан водно-електролітного обміну у хворих з гіпертензивною формою хронічного пієлонефриту / С. Л. Подсевахіна // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 12. – С. 150–155.
186. Подходы к профилактике и реабилитации донозологических нарушений у детей и подростков / Т. Г. Перцева, В. А. Никифорова, М. Ф. Албанова [и др.] // Валеология. – 2007. – № 2. – С. 25–31.
187. Попов С. В. Современные особенности этиопатогенеза пиелонефрита у детей / С. В. Попов, А. В. Кулизнёва // Вісник Сумського державного університету. – 2009. – Т. 2, № 2 – С. 116–120.
188. Поражение почек при интоксикации солями тяжелых металлов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 1. – С. 16–19.
189. Приезжаева Е. Ю Особенности хемилюминесценции мочи у детей с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии на фоне врожденных пороков развития мочевой системы / Е. Ю Приезжаева, О. А. Лебедько, В. К. Коалов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 2 (37). – С. 20–22.
190. Применение препарата «Фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей / И.В.Багдасарова, Г.Д. Сулова, А.А. Рыков, В.А. Назаренко // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2003.– № 2. – С. 56–58.
191. Проскурин А. А. Изменение спектра микрофлоры при пиелонефрите / А. А. Проскурин, В. М. Мирошников // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 115.
192. Противорецидивный эффект квантовой и иммуномодулирующей терапии у детей с хроническим пиелонефритом / Я. Ю. Иллек, Ю. В. Попыванова, Е. А.

Ваганова, Н. В. Печёнкина // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 221–221.

193. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і туболоінтерстиціальним нефритом : наказ № 627 від 03.11.2008 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – К. –25 с.

194. Радиоизотопные методы исследования при пиелонефрите у детей / И.Н. Захарова, Н.П. Герасимова, О.В. Савельева, О.О. Савельева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – №4. – С. 104–110.

195. Рачок І.В. Лазерна кореляційна спектроскопія в диференційній діагностиці пієлонефриту : дис... канд. мед. наук : 14.01.06 / Рачок Ігор Васильович. – Одеса, 2005. – 162 арк.

196. Распространенность патологии органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города / К. Е. Казакова, Е. И. Кондратьева, А. А. Терентьева, Л. П. Риханов // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 132–134.

197. Рафальский В. В. Резистентность внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей на основании многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II / В. В. Рафальский, Л. С. Страчунский, О. И. Кречикова // Урология. – 2004. – № 2. – С. 13–7.

198. Рахматуллина З. А. Синдром дисплазии соединительной ткани и заболевания мочевой системы у детей / З. А. Рахматуллина, О. Ф. Выхристюк // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 5. – С. 29–32.

199. Реактивные изменения клетки под влиянием биокомплекса цинка / Л. Н. Моралев, Л. П. Лазурина, Е. М. Букреева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 7. – С. 41–42.

200. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных / О. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

201. Ривкин А. М. Общий анализ мочи и его клиническая оценка / А. М. Ривкин // Российский педиатрический журнал – 2007. – № 4. – С. 48–50.
202. Роль нарушений микроэлементного гомеостаза в развитии тубулоинтерстициального нефрита у детей / Т. П. Макарова, С. В. Мальцев, В. С. Валиев, Т. Р. Гребенкина, Е. В. Агафонова // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 23–26.
203. Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" : материалы XV конференции / Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – №3. – с.2–7.
204. Руда В. І. Соціальні і медико-біологічні фактори і маркери ризику виникнення вроджених нефропатій у дітей / В. І. Руда // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 1. – С. 51–53.
205. Рудиченко Е. В. Комплексное восстановительное лечение больных с хроническим пиелонефритом / Е. В. Рудиченко, Т. А. Гвозденко, М. В. Антонюк // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2006. – № 3. – С. 16–19.
206. Рудиченко Е. В. Нарушения обмена липидов и системы пероксидации у больных с хроническим пиелонефритом / Е. В. Рудиченко, М. В. Антонюк, Т. А. Гвозденко // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 54–58.
207. Рылова Н.В. Особенности формирования заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Н.В. Рылова. – Москва, 2009. – 20 с.
208. Сависько А.П. Клинико – иммунологические критерии хронизации пиелонефрита у детей: дис... канд. мед. наук : 14.00.09 / Сависько Анна Алексеевна. – Ростов–на–Дону., 2009. – 180 с.
209. Савченкова Л. В. Клінічна фармакологія тіотриазоліну (огляд літератури) / Л. В. Савченкова, Д. О. Філатов, І. П. Белоусова // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 212–217.

210. Сафина А. И. Антибактериальная терапия пиелонефритов у детей с учетом состояния резистентности возбудителей / А. И. Сафина // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 44–48.
211. Сафина А. И. Бактериальные и вирусные инфекции в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей / А. И. Сафина. – Казань : Слово, 2010. – 175 с.
212. Сафина А. И. Изменения структуры и резистентности возбудителей пиелонефрита у детей в г. Казани (по данным 8-летнего наблюдения) / А. И. Сафина, Е. В. Юдина // Практическая медицина. – 2010. – № 40. – С. 89–92.
213. Сафина А. И. Использование цинкита в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом / А. И. Сафина // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 62–66.
214. Сафина А. И. Ошибки антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей с позиций доказательной медицины / А. И. Сафина, Е. В. Юдина, Л. Е. Зиганшина // Практическая медицина. – 2009. – № 39. – С. 52–54.
215. Сергеева К. М. Распространенность и факторы риска болезней почек у детей / К. М. Сергеева // Нефрология. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 25–29.
216. Сетко А. Г. Дисбаланс микроэлементов, как критерий донозологической диагностики состояния здоровья детей / А. Г. Сетко, Н. П. Сетко // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12. – С. 222–224.
217. Сигитова О. Н. Антимикробная терапия больных пиелонефритом в условиях поликлиники / О. Н. Сигитова, Е. В. Архипов, Р.З. Давлетшина // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 390–394.
218. Синякова Л.А. Диагностика и лечение рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей / Л.А. Синякова // Справочник поликлинического врача. – 2010. – №5.
219. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : Мир, 2004. – 216 с.
220. Скальный А. В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов для коррекции гомеостаза у

обследуемых из различных климато–географических регионов : Автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук / А. В. Скальный. – М., 2000. – 46 с.

221. Смирнова Н. Н. Иммунорегуляторы в терапии хронического пиелонефрита у детей и подростков / Н. Н. Смирнова. – М., 2005. – 65 с.

222. Соблирова Ж. Х. Прогнозирование риска прогрессирующего поражения почек и тактика превентивной терапии экологически детерминированных нефропатий у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Ж. Х. Соблирова. – М., 1999. – 22 с.

223. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С. К. Яровой, В. А. Максимов, Н. Л. Шимановский, Е. Н. Карева // Урология. – 2010. – № 2. – С. 22.

224. Содержание ионов цинка и меди в плазме крови и эритроцитах у детей и подростков с различными формами патологии / Е. М. Васильева, М. И. Баканов, Т. В. Спичак [и др.] // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 213–218.

225. Соловьева В. С. Биотический обмен веществ и элементный портрет человека / В. С. Соловьев, Т. Я. Корчина // Вестник Тюменского государственного университета. – 2008. – № 3. – С. 4–11.

226. Соха Л. Г. Значение субклинических форм хламидийной инфекции в рецидивирующем течении пиелонефрита у детей : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Л. Г. Соха. – М., 1994. – 25 с.

227. Сравнительная оценка методов диагностики острого необструктивного пиелонефрита / В. Е. Родоман, Г. П. Колесников, О. В. Макаров, М. Г. Колесников // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2007. – № 3. – С. 48–53. – (Сер. Медицина).

228. Стамм У. Е. Инфекционные заболевания мочевых путей, пиелонефрит и родственные с ними состояния / У. Е. Стамм, М. Турк // Внутренние болезни / под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера. – М. : Медицина, 1995. – Т. 6. – С. 329–345.

229. Стець О. В. Вплив тіотриазоліну на функцію нирок і показники ПОЛ при експериментальному нефролітіазі / О. В. Стець, О. Р. Пінячко // Фармацевтичний вісник. – 1998. – № 3/4. – С. 72–73.
230. Сучасний стан лікувально-профілактичної допомоги дітям з нефрологічною патологією в Україні / Н. О. Сайдакова, І. В. Багдасарова, Л. М. Старцева [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1. – С. 10–16.
231. Тахауов Р.М. Доклиническая диагностика гомеостатического дисбаланса у работников плутониевого производства / Тахауов Р.М., Семёнова Ю.В., Карпов А.Б. // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 90–95.
232. Гиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей острого необструктивного пиелонефрита у детей / М. И. Коган, Ю. Л. Набока, Л. И. Васильева, И. А. Гудима // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 8–11.
233. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / А. Д. Визир, В. А Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжє, 2002. – Вип. VIII. – С. 3–11.
234. Токсические микроэлементы и их роль в развития нефропатий у детей / Е. Г. Кузнецова, Р. Р. Ширяев, О. А. Громова [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 31–37.
235. Трубина Н. К. Влияние поступления кадмия, никеля, цинка на их содержание в почве / Н. К. Трубина // Достижения науки и техники АПК. – 2009. – № 3. – С. 12–13
236. Тугушева Ф. А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть I / Ф. А. Тугушева // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 19–39.
237. Туманова А. Л. Микроэлементозы и факторы, влияющие на их развитие / А. Л. Туманова, С. А. Рустембекова // Известия Таганрогского

государственного радиотехнического университета. – 1998. – Т. 10, № 4. – С. 129–130.

238. Уразбаева Д. Ч. Антилизоцимная активность микроорганизмов, вызывающих острый и хронический пиелонефрит / Д. Ч. Уразбаева, Б. А. Рамазанова, Б. У. Шалекенов // Урология. – 2006. – № 6. – С. 63 – 65.

239. Утц И. А. Особенности этиопатогенеза хронического пиелонефрита у детей / И. А. Утц, Ю. А. Меркоданова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 9. – С. 14–17.

240. Факторы атрибутивного риска развития заболеваний почек у детей / Т. Г. Слепцова, А. И. Ицкович, Н. А. Догадина [и др.] // Нефрология и диализ, 2000. – Т. 2, № 4. – С.24–27.

241. Факторы риска развития эконефропатий у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды / Б. А. Кацнельсон, Н. А. Хрущева, Н. С. Журавлева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 9. – С. 64–67.

242. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента / В. В. Дунаев, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, В. Р. Стец // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжє, 2002. – Вип. VIII. – С. 73–81.

243. Фармакотерапия инфекций мочевой системы у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова А. Л. Заплатников [и др.] – М., 2006. – 99 с.

244. Функциональное состояние почек и новые возможности противорецидивной терапии при хроническом пиелонефрите у детей / С. В. Мальцев, Т. В. Михайлова, Д. Р. Мустакимова, С. С. Винокурова // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 106–109.

245. Характеристика бактериурии у больных с инфекцией мочевыводящих путей, жителей различных регионов / Ю. В. Корочкина, Э. А. Ортенберг, В. А. Жмуров [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 54. № 14. – С. 47–49.

246. Хлебникова Н.Н. Перспективы применения метода лазерной корреляционной спектроскопии слезной жидкости в диагностике тяжести патологического процесса при консервативных и оперативных методах лечения глазных болезней / Н.Н. Хлебникова, В.Л. Таринец, М.Ю. Карганов и др. // Лазерная медицина. – 2009. – №3–4. – С. 25–31.
247. Хрипач Л. В. Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды / Л. В. Хрипач, Ю. А. Ревазова, Ю. А. Рахманин // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 3. – С. 16–18.
248. Хронические болезни почек : точка зрения педиатра / М. С. Игнатова, М. В. Лебедеенкова, В. В. Длин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 6. – С. 4–10.
249. Хронические болезни почек в детском возрасте / М. С. Игнатова, М. В. Лебедеенкова, В. В. Длин, О. Ю Турпитко // Нефрология и диализ. – 2009. – № 4. – С. 315–320.
250. Хронический пиелонефрит : особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммунодинамики / В. Литвинов, Н. Черепихина, А. Санаев [и др.] // Врач. – 2008. – № 1. – С. 12–17.
251. Царегородцев А. Д. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии / А. Д. Царегородцев, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 1. – С.3–9.
252. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / В. В. Дунаев, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 1. – С. 7–13.
253. Чеботарёва В. Д. Циркулирующие иммунные комплексы и показатели клеточного и гуморального иммунитета при пиело- и гломерулонефрите у

детей / В. Д. Чеботарёва, И. В. Багдасарова // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 11 – 13.

254. Чекман І. С. Метаболітні препарати в сучасній експериментальній та клінічній фармакології / І. С. Чекман // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжє, 2002. – Вип. VIII. – С. 11– 17.

255. Чулкова Е. Л. Циркулирующие иммунные комплексы в крови и моче при пиелонефрите у детей раннего возраста / Е. Л. Чулкова // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 6. – С. 14–15.

256. Шабанов В. Г. К Проблеме оценки иммунного статуса у пациентов с пиелонефритом в сочетании с патологией дыхательной системы / В. Г. Шабанов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 178–179.

257. Шарафеев А. З. Ультразвуковые критерии хронического пиелонефрита / А. З. Шарафеев // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 4. – С. 328–331.

258. Швырев А. П. Критерии прогрессирования пиелонефрита в зависимости от возраста начала заболевания / А. П. Швырев, И. В. Кондратьева // Детская больница. – 2005. – № 1. – С. 32–35.

259. Шулутко Б. И. Хронический пиелонефрит – он есть или его нет? / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 113–119.

260. Щеплягина Л. А. Цинк в педиатрической практике / Л. А. Щеплягина. – М. : Медпрактика, 2001. – С. 134.

261. Элементный статус при действии неблагоприятных факторов производственной деятельности и его алиментарная восстановительная коррекция. Дубовой Р.М.: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.51 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия» / Р.М. Дубовой. – Москва. – 2009. – 48с.

262. Эммануэль В. Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома / В. Л. Эммануэль // Нефрология. – 2007. – № 11. – С. 17–27.
263. Эндотоксин в клинике и патогенезе хронического пиелонефрита у детей / Э. А. Бакирова, Т. П. Макарова, Н. А. Сафина, О. Д. Зинкевич // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 3. – С. 252–256.
264. Этиологическая структура микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей / А. С. Киреева, Т. В. Заболотских, Н. В. Климова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 728.
265. Этиология острого и хронического пиелонефрита детей в Хабаровском крае / Б. А. Козлова, Г. Н. Холодок, И. Н. Алексеева, В. К. Козлов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 3. – С. 87–88.
266. Эрман М.В. Инфекция мочевой системы у детей. Гранулярный цистит у детей. Лечение пиелонефрита у детей: Руководство для врачей.– СПб. – Изд-во С.– Петерб. ун-та, 2006. – 73 С.
267. Эффективность применения метода индивидуальной коррекции нарушений минерального обмена/ О. В. Баранова, С. В. Нотова, А. В. Скальный, Л. А. Чадова // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 4. – С. 31–34.
268. Юдина Е. В. Анализ антибактериальной терапии пиелонефрита у детей Казани / Е. В. Юдина, А. И. Сафина, Л. Е. Зиганшина // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 674.
269. Юшковская О.Г. Лазерная корреляционная спектроскопия ротоглоточных смыслов как интегральный метод оценки эффективности реабилитации больных ишемической болезнью сердца / О.Г. Юшковская // Спортивная медицина. – 2006. – N 1. – С. 141–148.
270. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита / С.В. Яковлев // Consilium Medicum. –2000. – N 4. –С.156–159.
271. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants : effects on growth and development / T. Lind,

- B. Lonnerdal, H. Stenlund [et al.] // *American journal clinical nutrition*. – 2004. – Vol. 80, № 3. – P. 729–736.
272. A guideline for the inpatient care of children with pyelonephritis / A. S. Chishti, E. C. Maul, R. J. Nazario [et al.] // *Annals of Saudi medicine*. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 341–349.
273. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin a injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment / M. A. Harris, C. Harding, S. Fulford, J. Whiteway // *BJU international*. – 2011. – Vol. 107, № 7. – P. 1165.
274. Abbate M. How does proteinuria cause progressive renal damage? / M. Abbate, C. Zoja, G. J. Remuzzi // *American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 2974–2984.
275. Agarwal R. Oxidative stress, and clinical outcomes // *Pediatric nephrology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 1195–1199.
276. Alper B. S. Urinary Tract Infection in Children / B. S. Alper, S. H. Curry // *American Family Physician*. – 2005. – Vol.72. – P. 2483–2488.
277. Antibiotic prophylaxis for childhood urinary tract infection: a national survey / I. Chevalier, G. Benoît, M. Gauthier [et al.] // *Journal of paediatrics and child health*. – 2008. – Vol. 44, № 10. – P. 572–578.
278. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection : a systematic review / R. Mori, A. Fitzgerald, C. Williams [et al.] // *Acta paediatrica*. – 2009. – Vol. 98, № 11. – P. 1781–1786.
279. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women / X.Albert, I. Huertas, I Pereiro[et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001209. DOI: 10.1002/14651858.CD001209.
280. Araujo M. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function / M. Araujo, W. J. Welch // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 72–77.

281. Baumer J. H. Urinary tract infection in children / J. H. Baumer, R. W. A. Jones // Archives of Disease in Childhood – Education and Practice. – 2007. – Vol. 92. – P. 189–192.
282. Bloomfield P. Antibiotics for acute pyelonephritis in children / P. Bloomfield, E. M. Hodson, J. C. Craig // Database of Systematic Reviews. – 2007. – Issue 4. – CD003772.
283. Bradly A. Chronic kidney disease in children : the global perspective / A. Bradly, W. Chadha, V. Chadha // Pediatric Nephrology. – 2007. – Vol. 13. – P. 288–291.
284. Bruce M. Treatment of Pyelonephritis and Risk of Renal Scarring / M. Bruce Edmonson, Ellen R. Wald // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – №3. – P. 544–545
285. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I / C. A. Johnson [et. al.] // American Family Physician. – 2004. – Vol. 70, № 5. – P. 869–876.
286. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part II / C. A. Johnson [et. al.] // American Family Physician. – 2004. – Vol. 70, № 6. – P. 1091–1097.
287. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans / L. Rossander-Hulten, M. Brune, B. Sandstrom [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 1991. – Vol. 54. – P. 152–156.
288. Consensus statement on the role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections / P. R. Hsueh, Y. J. Lau, W. C. Ko [et al.] // Journal of microbiology, immunology, and infection. – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 79–82.
289. Contribution of free radicals to Pseudomonas aeruginosa induced acute pyelonephritis. / R. Mittal, S. Sharma, S. Chhibber, K. Harjai // Microbial pathogenesis. – 2008. – Vol. 45, № 5/6. – P. 323–330.
290. Coulthard M. G. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection? / M. G. Coulthard, H. J. Lambert, M. J. Keir // Archives of disease in childhood. – 2009. – Vol. 94, № 4. – P. 278–281.

291. Dunmore F. R. Chronic atrophic pyelonephritis in children / F. R. Dunmore // *Advance for nurse practitioners*. – 2004. – Vol. 12, № 11. – P. 49–50.
292. Eddy A. A. Chronic kidney disease progression / A. A. Eddy, E. G. Nelson // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 2964–2966.
293. Effect of copper, manganese and zinc on some causative agents of pyelonephritis in children / L. E. Lagutina, I. A. Utts, I. E. Konstantinova, V. E. Miroljubov // *Pediatriia*. – 1988. – № 10. – P. 22–24.
294. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials / K. H. Brown, J. M. Peerson, J. Rivera, L. H. Allen // *The American journal of clinical nutrition*. – 2002. – Vol. 75. – P. 1062–1071.
295. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth / M. A. Dijkhuizen, F. T. Wieringa, C. E. West [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2001. – Vol. 131. – P. 2860–2865.
296. Emamghorashi F. Evaluation of Effectiveness of Vitamins C and E on Prevention of Renal Scar due to Pyelonephritis in Rat. / F. Emamghorashi, S. M. Owji, M. Motamedifar // *Advances in urology*. – 2011. – № 12. – P. 94–96.
297. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Ital. Kid. Project. 1 / G. Ardissino, V. Dacco, R. Bonaudo [et al.] ; Ital. kid. Project. // *Pediatrics*. 2003. – Vol. 111, (4 Pt 1). – P. 382–382.
298. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum β -Lactamase Production in *Proteus mirabilis* Bacteremia / K. M. Sohn, C. I. Kang, E. J. Joo [et al.] // *The Korean journal of internal medicine*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 89–93.
299. Frank J. Involvement of reactive oxygen species in the progression of renal disease and significance of antioxidant in therapy / J. Frank, H. Biesalki // *Nieren-Hochdruck rankh.* – 1997. – Vol. 26, № 3. – P. 342–347.

300. García M. T. Natural antioxidants protect against cadmium-induced damage during pregnancy and lactation in rats' pups / M. T. García, E. L. González. // *Journal of food science*. – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 18–23.
301. Garnica A. D. Trace elements in development and disease / A. D. Garnica, W. Y. Chan, O. M. Rennert // *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. – 1986. – Vol. 16, № 2. – P. 45–120.
302. Growth and body composition of periurban Guatemalan children in relation to zinc status: a longitudinal zinc intervention trial / K. R. Cavan, R. S. Gibson, C. F. Grazioso [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 1993. – Vol. 57. – P. 344–352.
303. Guay D. R. Cranberry and urinary tract infections / D. R. Guay // *Drugs*. – 2009. – Vol. 69, № 7. – P. 775–807.
304. Heavy metals (Zn, Pb, Cd and Cr) in fish, water and sediments sampled from / S. Tabari, S. S. Saravi, G. A. Bandany [et al.] // *Toxicology and industrial health*. – 2010. – Vol. 26, № 10. – P. 649–656.
305. Iron supplementation affects growth and morbidity of breastfed infants : results of a randomized trial in Sweden and Honduras / K. G. Dewey, M. Domelloof, R. J. Cohen [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2002. – Vol. 132. – P. 3249–3255.
306. Iron, zinc and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status / M. Domelof, B. Lonnerdal, K. Dewey [et. al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 79, № 1. – P. 111–115.
307. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – Croatian national guidelines / V. Skerk, A. T. Andrasević, S. Andrasević [et al.] // *Lijecnicki vjesnik*. – 2009. – Vol. 131, № 5/6. – P. 105–118.
308. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin / H. Jalanko // *Pediatric Nephrology*. – 2003. – Vol. 18. – P. 487–491.
309. Jantunen M.E, Saxen H, Salo E, Siilonen A. Recurrent urinary tract infections in infancy: Relapse or reinfections? / M. E. Jantunen, H. Saxen, E. Salo, A. Siilonen // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 185. – P. 3–5.

310. Khan S. R. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection / S. R. Khan // *Urol Res.* – 2005. Vol. 33, № 5. – P. 349–357.
311. Kim J. Acute and/or chronic contaminations of heavy metals in shorebirds from Korea / J. Kim, T. H. Koo // *Journal of environmental monitoring.* – 2010. – Vol. 5, № 12 (8). – P. 1613–1618.
312. Klahr S. Oxygen radicals and renal diseases / S. Klahr // *Mineral and Electrolyte Metabolism* – 1997. – Vol. 23, № 1. – P. 140–143.
313. Kurugol Z. Effect of zinc sulfate on common cold in children: randomized, double blind study / Z. Kurugol, N. Bayram, T. Atik // *Pediatrics International.* – 2007. – Vol. 49, № 6. – P. 842–847.
314. Kurugol Z. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children / Z. Kurugol, M. Akilli, N. Bayram // *Acta Paediatrica.* – 2006. – Vol. 95, № 10. – P. 1175–1181.
315. Lagutina L. E. Use of microelement and coenzyme preparations in the complex treatment of children with chronic pyelonephritis / L. E. Lagutina, I. A. Utts // *Pediatrica.* – 1991, № 7. – P. 96–100.
316. Lilla L. Detection of Mycoplasma species in urinary tract infections in children / L Lilla, S Edit, K. Eva // *Bacteriol.Virosol.Parazitol. Epidemiol.* – 2004. – №1– 2. – P. 33.
317. Lipid peroxidation, activity of Na⁺,K⁽⁺⁾ –ATPase and exzymes of antioxidant defence in rats with nephropathy induced by cobalt chloride / A. I. Tedtoeva, F. S. Dzugkoeva, I. V. Mozhaeva, S. G. Dzugkoev // *Biomedical Chemistry.* – 2010. – Vol. 56, № 5. – P. 540–544.
318. Locatelli F. The importance of early detection of chronic kidney disease / F. Locatelli, L. Del Vecchio, P. Pozzoni // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2002. – Vol. 17. –P. 2–7.
319. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis / B. Dai, Y. Liu, J. Jia, C. Mei // *Archives of disease in childhood.* – 2010. – Vol. 95, № 7. – P. 499–508.

320. Long-term zinc and iron supplementation in children of short stature: effect of growth and on trace element content in tissues / L. Perrone, M. Salerno, G. Gialanella [et al.] // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 1999. – Vol. 13. – P. 51–56.
321. Mangiaotti P. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review / P. Mangiaotti, C. Pizzini, V. Fanos // *J. Chemother.* – 2000. – Vol. 12. – № 2. – P. 115–123.
322. Mar R. Chronic kidney disease in children : state of art / R. Mar // *Pediatric Nephrology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 1687–1688.
323. Marks S. Imaging in childhood urinary tract infections: time in reduce investigation / S. Marks, I. Gordon, K. Tullus // *Pediatric Nephrology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 9–17.
324. Montini G. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children : multicentre randomised controlled non-inferiority trial / G. Montini, A. Toffolo, P. Zucchetta // *British Medical Journal*. – 2007. – Vol. 335. – P. 386.
325. Mori R. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidelines / R. Mori, M. Lakhanpaul, J. K. Verrier // *BMJ*. – 2007. – № 335. – P. 395–397.
326. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury : A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure / M. Nangaku // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – № 17. – P. 17–25.
327. Nergård C. S. Cranberries for prevention of recurrent urinary tract infections / C. S. Nergård, V. Solhaug // *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. – 2009. – Vol. 12, № 129 (4). – P. 303–304.
328. Nickavar A. Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection. / A. Nickavar, K. Sotoudeh // *International journal of preventive medicine*. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 4–9.
329. Persistence of *Escherichia coli* clones and phenotypic and genotypic antibiotic resistance in recurrent urinary tract infections in childhood / S. Kõljalg, K. Truusalu,

- I. Vainumäe [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 99–105.
330. Prasad A. S. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. S. Prasad, J. T. Fitzgerald, B. Bao // *Annals of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 133, № 4. – P. 245–252.
331. *Present knowledge in Nutrition* / eds. E. E. Ziegler, L. J. Filer. – Washington, 1996. – 647 p.
332. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M. K. Gurgoze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 1445–1448.
333. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial / G. Montini, L. Rigon, P. Zucchetta [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 1064–1071.
334. Randomized, communitybased trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima, Peru / M. E. Penny, J. M. Peerson, R. M. Marin [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 1999. – Vol. 135. – P. 208–217.
335. Recurrent urinary tract infection in girls: do urodynamic, behavioral and functional abnormalities play a role? / S. Rudaitis, B. Pundziene, M. Jievaltas [et al.] // *Journal of nephrology*. – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 766–773.
336. Renal tissue damage after experimental pyelonephritis: role of antioxidants and selective cyclooxygenase–2 inhibitors / S. Gurocak, I. Ure, A. Cumaoglu [et al.] // *Urology*. – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 508.
337. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment / K. Tungsanga, P. Sriboonlue, P. Futrakul [et al.] // *Urol Res journal articles*. – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 65–69.
338. Retrospective study of children with acute pyelonephritis : Evaluation of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies / L. Grizo, A. T. Grasso, M. Sartor [et. al.] // *Nephron*. – 2002 – Vol. 90. – P. 8–16.

339. Risk factors in internal urinary system malformations / C. Stoll, Y. Alembik, M. P. Roth [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 1990. – № 4. – P. 319–323.
340. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review / N. Shaikh, A. L. Ewing, S. Bhatnagar, A. Hoberman // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1084–1091.
341. Rus R. R. Acute pyelonephritis with renal abscesses and acute renal failure after salmonella infection. / R. R. Rus, L. T. Kersnik // *Acta Paediatrica*. – 2010. – Vol. 99, № 3. – P. 470–473.
342. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses / S. Maggini, E. S. Wintergerst, S. Beveridge, D. H. Hornig // *British Journal of Nutrition*. – 2007. – Vol. 98 (Suppl. 1). – P. 29–35.
343. Seno Y. Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract / Y. Seno, R. Kariyama, R. Mitsuata [et al.] // *Acta Medica Okayama*. – 2005. – Vol. 59, № 3. – P. 79–87.
344. Serum zinc and copper status in hospitalized vs. healthy elderly subjects / S. Belbraouet, H. Biaudet, A. Tebi, N. Chau // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 650–654.
345. Stress proteins in experimental nephrotoxicity : a ten year experience / A. Stacchiotti, F. Bonomini, G. Favero [et al.] // *Italian journal of anatomy and embryology*. – 2010. – Vol. 115, № 1/2. – P. 153–158.
346. The role of antibiotic prophylaxis in the new era of immunosuppression. / M. R. Laftavi, R. Rostami, L. Feng [et al.] // *Transplantation proceedings*. – 2011. – Vol. 43, № 2. – P. 533–535.
347. The role of the microcirculation in acute kidney injury / M. Le Dorze, M. Legrand, D. Payen, C. Ince // *Archives of disease in childhood*. – 2010. – № 95. – P. 499–508.
348. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children : data from Italian renal infection study 1. / G. Montini, P. Zucchetta, L. Tomasi [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 239–246.

349. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. – 1996, Geneva : World Health Organization. – 154 p.
350. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // *Journal of Pathology*. – 2008 . – Vol. 214, № 2. – P. 199–210.
351. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers / J. L. Rosado, P. Lopez, E. Munoz [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 1997. – Vol. 65. – P. 13–19.
352. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil / A. Ashworth, S. S. Morris, P. I. Lira, S. M. Grantham–McGregor // *European journal of clinical nutrition*. – 1998. – Vol. 52. – P. 223–227.
353. Zinc: the missing link in combating micronutrient malnutrition in developing countries / Gibson RS. // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2006. – Vol. 65. – P.51–60.