

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

КОПІЙКА ГАННА КУЗЬМІВНА

**ДОКЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА ТА ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА
НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ**

УДК 616.61 – 053.2 – 07 – 084

14.01.10 – педіатрія

**Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

**Науковий керівник –
Стоєва Тетяна Вікторівна
кандидат медичних наук, доцент**

Одеса 2009 р.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	11
1.1. Сучасне уявлення про фактори ризику розвитку нефропатій та можливості їх ранньої діагностики	11
1.2. Сучасні погляди на профілактичні заходи в дитячій нефрології....	24
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄМ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
РОЗДІЛ III. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ	42
3.1. Характеристика факторів ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу (ретроспективне дослідження)	42
3.2. Характеристика факторів ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу (ретроспективне дослідження)	58
3.3. Характеристика факторів ризику розвитку нефропатій (проспективне дослідження)	72
3.4. Кластерний аналіз факторів ризику розвитку нефропатій у дітей ...	76
РОЗДІЛ IV. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ ЗА АНАМНЕСТИЧНИМИ ДАНИМИ	82
4.1. Визначення загальних прогностичних анамнестичних критеріїв розвитку нефропатій у дітей	82
4.2. Визначення диференціальних діагностичних критеріїв розвитку нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу у дітей	92
РОЗДІЛ V. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ ЗА БІОХІМІЧНИМИ ТА БІОФІЗИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕЧІ	96
5.1. Біофізичні параметри сечі здорових дітей	96
5.2. Прогнозування розвитку нефропатій у дітей за параметрами ЛК – спектрів сечі	103

5.3. Прогнозування розвитку нефропатій у дітей за біохімічними параметрами сечі	108
5.4. Оцінка валідності біохімічних та біофізичних методів діагностики	111
РОЗДІЛ VI. ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ	
ГРУПИ РИЗИКУ	115
6.1. Обґрунтування запропонованого методу комплексної фітосметаболічної профілактики розвитку нефропатій у дітей з групи ризику	115
6.2. Оцінка ефективності проведених профілактичних заходів за даними безпосереднього спостереження	122
6.3. Віддалені результати застосування фітосметаболічної профілактики у дітей з групи ризику розвитку нефропатій	126
РОЗДІЛ VII. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	133
ВИСНОВКИ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	155
ДОДАТКИ	175

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
- ГР – глутатіонредуктаза
- ГП – глутатіонпероксидаза
- ДН – дисметаболична нефропатія
- ДК – дієнові кон'югати
- ДБ – діагностичний бал
- ДІ – довірчий інтервал
- ЗАС – загальний аналіз сечі
- ЛКС – лазерна кореляційна спектроскопія
- МДА – малоновий діальдегід
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- ПН – пієлонефрит
- ПНС – перинатальна енцефалопатія
- СОД – супероксиддисмутаза
- УЗД – ультразвукове дослідження
- Ф1, 2, 3, - фактор першого, другого, третього роду
- ФА – факторний аналіз
- ФН – факторне навантаження
- ШКТ – шлунково – кишковий тракт
- AR – attributable risk – атрибутивний ризик
- OR – odds ratio – відношення шансів
- PAR – population attributable risk – популяційний атрибутивний ризик
- RR – relative risk – відносний ризик
- RRR – relative risk reduction – зниження відносного ризику
- Se – sensitivity – діагностична чутливість
- Sp – specificity – діагностична специфічність

ВСТУП

Актуальність теми

Серед хвороб дитячого віку патологія органів сечової системи займає суттєве місце, та характеризується важкістю перебігу та серйозністю прогнозу [9, 14, 18, 19, 33, 59]. Ситуація погіршується в умовах сучасного екологічного неблагополуччя, коли змін зазнають адаптаційні системи організму. В екологічно несприятливих регіонах частота нефропатій сягає 187:1000 та має тенденцію до збільшення [41, 54, 56, 60, 106, 124, 131, 154]. Змінюється семіотика, спостерігається олігосимптомний розвиток і латентний перебіг нефропатій, що призводить до ранньої хронізації захворювання. Рідко має місце повна ремісія та повне виліковування [71, 82, 143, 156, 157]. Збільшується також і кількість факторів ризику розвитку нефропатій, причому, найбільш чутливим контингентом до їх впливу, виявляється дитяче населення, як категорія зі зниженими адаптаційними можливостями [1, 17, 27, 40, 101, 186]. Доведено, що здоров'я дитини формується під комплексним впливом спадкової схильності та зовнішніх факторів, які постійно діють на організм. Для вивчення і прогнозування стану здоров'я необхідно враховувати в сукупності велику кількість факторів: біологічних, етнічних, соціально – гігієнічних, соціально – економічних, екологічних та інших факторів [41, 58, 60, 61, 107, 120, 126, 127, 150].

Тенденції до росту і зміни структури нефропатій диктують необхідність пошуку нових методів ранньої діагностики захворювань органів сечовидільної системи. Серед різноманітних методів дослідження сучасна медицина часто дотримується класичних підходів, але на доклінічному етапі діагностики при скрінінговому обстеженні численого дитячого контингенту необхідно використовувати в клінічній практиці високоінформативні, доступні, неінвазивні лабораторні методи діагностики, які спроможні в короткі строки, на малій кількості матеріалу виявити перші ознаки захворювання [129, 140, 145].

Найбільш інтегративною, високочутливою, чітко реагуючою на всі зміни в організмі є система гомеостазу, напрями модифікації якої залежать від природи

патологічного процесу [11, 12, 43, 75, 145]. Методи індикації патологічного процесу, які використовуються в звичайній клінічній практиці, як правило, передбачають виявлення специфічних маркерів. Але при такому традиційному підході виникають певні труднощі в інтерпретації результатів з позиції інтегральної оцінки гомеостазу, оскільки практично не враховується характер міжмолекулярних взаємовідношень окремих інгредієнтів, які мають місце в нативному біологічному середовищі. В той же час, саме ці процеси і характеризують гомеостаз. Динамічне вивчення гомеостатичних змін за допомогою сучасного методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС), який дозволяє реєструвати субфракційний склад різних біологічних рідин, виявляється перспективним для об'єктивної та інтегративної оцінки стану здоров'я дитини, та для прогнозування характеру перебігу патологічного процесу [3, 11, 30, 43, 75, 76].

Для визначення ранніх метаболічних змін на донозологічному етапі розвитку хвороби важливим є з'ясування ролі ушкодження ліпідного компонента мембран ниркових клітин з урахуванням високої чутливості мембранних структур до дії патологічних факторів [7, 10, 133, 137, 149]. Зміни в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відбиваються на загальній реактивності організму, його опірності до патогенної дії та визначають формування предпатологічних зсувів [36, 69, 74, 176]. В основі змін у процесах перекисного окислення ліпідів лежать не грубі соматичні пошкодження, а досить тонкі обмінні зміни. Вони передують появі виражених клінічних ознак пошкодження.

Сучасним напрямком профілактичної медицини є пошук та розробка об'єктивних та інформативних показників ранніх змін в організмі, впливаючи на які, можливо попередити розвиток хвороби на ранніх, донозологічних етапах [5, 78, 83, 99, 100, 101]. Для дитячої нефрології важливим є прогнозування ризику розвитку різних форм нефропатій з урахуванням високочутливих та специфічних скрінінгових методів діагностики. Наявність в арсеналі лікарів – педіатрів системи критеріїв для можливості прогнозування розвитку різних форм нефропатій, виділення контингентів дітей з високим ступенем ризику виникнення цього

захворювання дозволить своєчасно виявити преморбідний фон та застосувати необхідні превентивні заходи [1, 21, 34, 125, 134].

Незважаючи на сучасні досягнення у лікуванні нефропатій на сьогоднішній день, профілактична діяльність в багатьох країнах обмежена та стосується переважно вторинної профілактики. Методи первинної профілактики недосконалі та потребують різнобічного розвинення та впровадження в практичну медицину. Особливості первинної профілактики полягають у тому, що на доклінічному етапі розвитку хвороби профілактична програма повинна містити не усі можливі профілактичні методи, а комплекси безпечних, дешевих та індивідуальних (тобто з максимальною користю у конкретних випадках) профілактичних заходів. Отже, схеми первинної профілактики на сьогоднішній день в дитячій нефрології недосконалі та потребують різнобічного розвинення та впровадження в практичну медицину.

Мета дослідження. Визначення критеріїв доклінічної діагностики нефропатій у дітей на підставі найбільш інформативних клінічних і лабораторних факторів ризику та розробка схеми первинної профілактики.

Завдання дослідження:

1. Провести факторний аналіз клініко – анамнестичних даних і визначити критерії ризику розвитку нефропатій у дітей.
2. Дослідити особливості процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у сечі дітей групи ризику та визначити їх інформативність в доклінічній діагностиці нефропатій у дітей.
3. Дослідити показники субфракційного складу сечі дітей з групи ризику методом ЛКС і визначити їх інформативність в доклінічній діагностиці нефропатій у дітей.
4. Розробити схему первинної профілактики нефропатій у дітей групи ризику.

5. Оцінити ефективність запропонованої схеми первинної профілактики за даними безпосередніх та віддалених результатів.

Об'єкт дослідження. особливості перебігу нефропатій у дітей на доклінічному етапі.

Предмет дослідження. клінічні характеристики донозологічної фази, фактори ризику розвитку нефропатій, показники сечового гомеостазу.

Зв'язок роботи з програмами, планами, темами. Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом НДР кафедри педіатрії № 2 Одеського державного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування етапної терапії та профілактики при соматичних захворюваннях у дітей (№ держреєстрації 0105U008880)».

Методи дослідження. клінічні, біохімічні – визначення концентрації продуктів ПОЛ у сечі, біофізичні – визначення субфракційного складу сечі за допомогою методу ЛКС, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на підставі факторного аналізу клініко – анамнестичних даних визначені найбільш значущі фактори ризику виникнення нефропатій у дітей.

Вперше показані патофізіологічні особливості доклінічної фази нефропатій у дітей у вигляді активації процесів пероксидації та субфракційних зсувів у ЛК – спектрах сечі.

Розроблено діагностичний алгоритм для диференційного визначення ризику розвитку нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу.

Вперше створено базу референтних значень ЛК – спектрів сечі здорових дітей, визначено їх відмінності у різних вікових групах, що слугуватиме підґрунтям подальших наукових досліджень із застосуванням методу ЛКС.

Визначено особливості спектральних характеристик сечі та показано діагностичні можливості методу ЛКС на доклінічному етапі розвитку нефропатій у дітей. Встановлено різноспрямованість в ЛК – спектрах сечі при нефропатіях мікробно – запального та дисметаболічного генезу.

Вперше обґрунтовано доцільність та доведено ефективність застосування курсу первинної профілактики з використанням фітометаболічної корекції у дітей на доклінічному етапі розвитку нефропатій.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено діагностичний алгоритм виявлення дітей групи ризику розвитку нефропатій на доклінічному етапі розвитку хвороби з використанням анкетно – опитувального методу та лабораторного дослідження сечі, який дає змогу диференційованого підходу до прогнозування різних видів нефропатій (мікробно – запального та дисметаболічного генезу).

Запропоновані діагностичні лабораторні методики для застосування на етапі доклінічної діагностики (біохімічні – визначення показників дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) у сечі, біофізичні – визначення субфракційного складу сечі), які є нескладними, доступними та неінвазивними.

Запропоновано схему первинної фітопрофілактики нефропатій у дітей.

Розроблені діагностичні та прогностичні методики впроваджено у роботу дорожньої дитячої клінічної лікарні (Одеса), дитячої міської лікарні №2 (Одеса), дитячої міської лікарні №3 (Одеса), дитячої поліклініки №5 (Одеса) і дитячого санаторію «Зелена гірка» МОЗ України, (Одеса). Матеріали дисертації включені у навчальний процес кафедри педіатрії №2 Одеського державного медичного університету.

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. Самостійно проведено

інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтовані напрямки дослідження. Здобувач провів набір та обробку фактичного матеріалу. Всі клініко – лабораторні дослідження проведені особисто автором, або при його безпосередній участі. Самостійно розроблені та опрацьовані анамнестичні анкети за якими проведено відбір дітей до групи ризику розвитку нефропатій. Розробка етапної схеми первинної фітопрофілактики розроблена 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 провела впровадження матеріалів дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи й основні положення дисертації оприлюднені на науково – практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Вчені майбутнього» (Одеса, 2007); на Всеукраїнській науково – практичній конференції «Медична наука - 2007» (Полтава 2007); на науково – практичній конференції «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків 2008); на II Всеукраїнській науково – практичній конференції «Сучасні підходи до аналізу стану здоров'я» (Луганськ 2008); на міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2008), на засіданні асоціації педіатрів м.Одеси (2007, 2008)

Апробацію дисертаційної роботи проведено на засіданні університетської проблемної комісії «Здоров'я матері та дитини. Спадкові хвороби» Одеського державного медичного університету МОЗ України.

Публікації: матеріали за темою дисертаційної роботи викладено в 12 публікаціях, з яких 5 статей у провідних фахових виданнях, затверджених ВАК України, 7 тез у наукових збірниках.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про фактори ризику розвитку нефропатій та можливість їх ранньої діагностики.

За останнє десятиріччя спостерігається зростання частоти захворювань органів сечовидільної системи в дитячій популяції [9, 14, 18, 19, 33, 59]. За даними епідеміологічних досліджень, проведених на 2005 рік по регіонах України, частота нефропатій становить у середньому 29,5 : 1000 дитячого населення, при цьому частота нефропатій мікробно – запального характеру сягає 19,1 : 1000 дитячого населення [9, 131], що відповідає епідеміологічним дослідженням російських науковців (близько 18 : 1000 дітей) за даними на 2001 рік [53, 54]. Питома вага нефропатій дисметаболічного генезу в структурі ниркової патології складає від 33 до 46%. Серед регіонів України найбільш високі показники захворюваності органів сечової системи реєструються в західних, південно – східних та північно – східних регіонах [131].

Епідеміологічні дослідження, проведені на межі XX та XXI сторіччя, показали, що в екологічно – забруднених районах поширеність патології органів сечової системи збільшилась і сягає 187 : 1000 дітей, при цьому прояви нефропатій часто реєструються вже на першому році життя дитини [53, 54, 106, 153, 154].

Ю.Е.Вельтіщев пов'язує екопатологію з несприятливим антропогеним впливом на біосферу [20]. При забрудненні біосфери, продуктів харчування та води ксенобіотиками, нирки стають органами – мішенями, на які впливають несприятливі чинники. Але, завдяки функціональним резервам нирок, еконефропатії не завжди супроводжуються клінічними проявами. Це в значному ступені маскує патологічні зміни в нирках, що лежить в основі їх пізньої діагностики. Також важливо зазначити на характерній атиповості клінічної

симптоматики ниркової патології у дітей з екологічно несприятливих регіонів та неадекватну відповідь на загальноприйняті методи лікування [19, 20, 35, 46, 107].

Змінюється семіотика, спостерігається олігосимптомний розвиток і перебіг нефропатій, що призводить, як до пізнього звернення за допомогою, так і до хронізації захворювання. Значно збільшилось (у 2 – 2,5 рази) число латентних форм, рідко має місце повна ремісія та повне виліковування [71, 82, 131].

Викликає занепокоєння, що вже у дітей раннього віку симптоми інфекції органів сечової системи спостерігаються у 2% хлопчиків та 7% дівчаток (Alper B.S., Curry S.H., 2005).

У зв'язку з вищезазначеним, все більшої актуальності набуває профілактичний та превентивний напрямок в дитячій нефрології, який за визначенням Вельтіщева Ю.Е., базується на визначенні ризику розвитку нефропатій на популяційному, сімейному, індивідуальному рівнях [21, 22, 139].

Можна вважати доведеним, що здоров'я дитини формується під комплексним впливом спадкової схильності та зовнішніх факторів, які постійно діють на організм. Для вивчення і прогнозування стану здоров'я необхідно враховувати в сукупності велику кількість факторів: біологічних, етнічних, соціально – гігієнічних, соціально – економічних, екологічних та інших факторів, які здійснюють вплив на організм дитини, що розвивається [1, 4, 27, 101, 115, 127].

Сімейна обтяженість у відношенні ниркової патології розглядається як один з найважливіших факторів ризику виникнення захворювання нирок у дітей та їх хронічного перебігу [56, 72, 101, 124].

У дітей із сімейною схильністю до розвитку нефропатій, відмічається торпідний перебіг захворювань нирок та схильність до хронізації процесу. У багатьох сім'ях, де є діти з дисметаболічними нефропатіями, можна спостерігати накопичення у родовій ендокринної чи обмінної патології: ожиріння, жовчокам'яної та сечокам'яної хвороби, подагри [53, 57, 126, 147, 150, 156]. Відомо, що при цих захворюваннях має місце надлишок сечової кислоти, яка призводить до розвитку уратних нефропатій, нефролітіазу.

Велике значення у розвитку нефропатій у дітей має пренатальна обтяженість, яка впливає на закладку органів сечовидільної системи і динаміку становлення ниркових функцій у дитини [9, 32, 116]. У дослідженнях деяких авторів [83, 111] показано, що у новонароджених з гіпоксично – ішемічним ураженням головного мозку мають місце зміни з боку нирок, як – от: ізольований сечовий синдром (транзиторний чи персистуючий), структурні зміни, які виявляються при ультразвуковому дослідженні нирок.

Слід підкреслити, що міжорганні структурно – функціональні зв'язки між нирками та іншими системами, такими, як серцево – судинна, травна, дихальна, в дитинстві виражені сильніше із-за обмежених резервних можливостей, що проявляється особливо чітко в умовах патології [14, 70, 123].

У 72% дітей з патологією нирок виявляються захворювання органів травлення. Відомо, що органи сечової системи, шлунково – кишкового тракту, біліарної системи мають близькі термінаційні періоди в своєму ембріогенезі, що лежить в основі нерідко одночасного розвитку патологічного процесу в цих системах органів. Так, метаболічні розлади обміну щавлевої, сечової кислоти, кальцію, які виникають при патології органів травлення, є одним з провідних факторів, який сприяє розвитку тубулоінтерстиціального запалення. Доведено, що у хворих з поєднаною патологією нирок та шлункової системи переважає маломаніфестний перебіг хвороб [14, 70, 172]. У літературі зустрічаються поодинокі свідчення за те, що при розладах рухової активності травного тракту виникають порушення моторики мисок та сечоводу, що сприяє розвитку патологічного процесу в них [33, 122].

Дослідження останніх років свідчать про зростання значущості вірусної інфекції в розвитку нефропатій у дітей. Віруси, на відміну від бактерій, можуть проходити через непошкоджений нирковий фільтр.

О.К.Каблукова (1991) встановила, що у 15,3% дітей Вінницької області, переважно молодшого віку, з респіраторно – вірусними захворюваннями, виникають ураження нирок. У 72% випадків у дітей з нефропатіями на фоні ГРВЗ

відмічалось підвищення екскреції загальних фосфоліпідів, поєднаних з підвищеною активністю фосфоліпази А і С в сечі. Автор наголошує на тому, що в генезі нефропатій мікробно – запального генезу вірусний агент є пусковим механізмом, при цьому створюються умови для активації бактерій, які в подальшому мають вирішальне значення.

Часті ГРЗ у дітей є безперечним фактором ризику розвитку нефропатій у зв'язку із зниженням резистентності і в подальшому неспроможності імунологічних реакцій [40, 70].

При частих ГРЗ діти неодноразово отримують антибактеріальні препарати, які в свою чергу призводять до порушення мікробіоценозу кишечника, що також є одним з факторів ризику розвитку нефропатій у дітей, свідченням чого є виявлений взаємозв'язок мікробної флори сечі і калу [186, 194]. Водночас антибактеріальні препарати у свою чергу можуть призвести до пошкодження нирок. Так цефалоспорини у дитячому віці слід застосовувати з урахуванням їх можливої гемато-, гепато-, нейро- та нефротоксичності [169, 170]. Аміноглікозидні антибіотики мають значний нефротоксичний вплив, що супроводжується загибеллю епітелію ниркових каналців.

Доведений також вплив ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток нефропатій у дітей. Треба мати на увазі, що вживання анальгетиків навіть в мінімальній дозі може зумовити ризик розвитку нефропатій. Суть в тому, що нирки в більшій мірі ніж інші органи підлягають інтоксикації ліками. Вразливості нирок в даному випадку сприяє ряд факторів: високий нирковий кровообіг, велика кількість метаболічних процесів та численні ферментні системи, а також функціональна здатність до виведення ліків з організму нирками. В результаті дії високих концентрацій ліків можливий розвиток інтерстиційного запалення [144].

Харчування є одним з провідних факторів, що зумовлює здоров'я людини. Аліментарний фактор у дитини забезпечує гармонійне зростання та розвиток

організму, інтелект дитини, оптимальну працездатність, адаптацію до дії несприятливих факторів [8, 31, 49, 89, 128, 166, 181].

Дуже несприятливим фактором у процесі розвитку нирок і організму в цілому є передчасне припинення годування материнським молоком [31, 95, 123, 166]. Так, у дітей, які вигодовуються штучно, не дивлячись на те, що склад молочних сумішей постійно удосконалюється, часто спостерігається підвищена екскреція метаболітів білку, мінеральних речовин, водородних іонів, порушення процесів осморегуляції. Це може спричиняти збільшення ризику водно – електролітних порушень, розвитку обмінних нефропатій [13, 51].

Раннє штучне вигодовування створює передумови для розвитку алергічної патології, хронічних захворювань шлунково – кишкового тракту та сечовидільної системи, розладу обміну речовин [51, 109, 160, 177].

Для розвитку нефропатій дисметаболічного генезу поряд з порушенням харчового та питного режимів важливу роль грає також незбалансований мікроелементний та вітамінний склад їжі. Одним з найважливіших патогенетичних механізмів дисметаболічних нефропатій є дефіцит вітаміну В₆. Так, зазначено, що недостача цього вітаміну може призводити до надлишкового утворення щавлевої кислоти, яка є попередником оксалатів [23, 174].

Вода відноситься до одного з найважливіших факторів ризику розвитку патології сечовидільної системи. Питна вода є основним джерелом надходження в організм мінеральних речовин. Однак, в залежності від якості, вода, як складова біогеохімічного ланцюга, може впливати на захворюваність людей, зокрема, сприяти появі екзогенних мікроелементозів при нестачі або надлишку розчинних форм як макро-, так і мікрокомпонентів [44, 64].

Забезпечення населення якісною питною водою сьогодні належить до найважливіших медико – екологічних проблем. Стійка тенденція до погіршення якості води джерел питного водопостачання, що супроводжує зниження гігієнічних характеристик питної води, викликає особливу стурбованість у світової спільноти.

З огляду на значну кількість факторів ризику розвитку нефропатій, вважається доцільним їх розподілу на ендогенні та екзогенні, специфічні та неспецифічні, керовані та некеровані фактори ризику [40, 46, 55, 80, 85, 108, 113, 119, 147, 148, 157, 164, 187].

Найбільш повна та принципова класифікація була запропонована лабораторією епідеміології дитячих хвороб та прогнозування наукових досліджень Інституту педіатрії АМН СРСР, Москва (1989) (Таблиця 1.1.).

Таблиця 1.1.

Класифікація факторів ризику

№ п/п	Групи факторів	Типи факторів ризику
1	Характер дії	Розвиток хвороби Несприятливий перебіг Рецидування
2	Рівень дії	Популяційний Індивідуальний
3	Універсальність	Для класу хвороб Для окремих нозологічних форм
4	Джерело	Ендогенні Екзогенні
5	Значущість	Провідні Другорядні
6	Стабільність	Сталі Несталі
7	Термін дії	Фактори, які діяли раніше Фактори, які діють в теперішній час
8	Можливість впливу (усунення)	Некеровані Керовані
9	Ступінь вивченості	Ураховані Неураховані

Вивчення факторів ризику виникнення нефропатій у дітей доводять, що вірогідність виникнення, розвитку та прогресування нефропатій збільшується при наявності поєднаного впливу вищезазначених груп факторів.

Втім, за даними літератури, роботи щодо значущості факторів ризику розвитку нефропатій у дітей поодинокі та розрізненні. Часто увага приділяється вивченню певних окремих факторів ризику розвитку патології у дитячому віці, коли важливим є врахування цілого комплексу несприятливих ознак та визначенню взаємозв'язків між ними. Цікавим виявляється визначення комбінацій та поєднань неспецифічних (загальних) факторів ризику, які можуть зустрічатися в анамнезі дітей з будь – якою патологією. В різноманітних комбінаціях, нашаровуючись один на одного, вони підсилюють ризик виникнення певної хвороби.

У зв'язку з вищезазначеним, на етапі доклінічної діагностики важливим є виявлення найбільш значущих факторів ризику для раннього виявлення відхилень в обмінних процесах та проведення своєчасної корекції порушень та попередження маніфестної клінічної патології.

Між факторами ризику та причинами виникнення хвороби є багато спільного, але й існує суттєва відмінність. Вона полягає у тому, що причини носять абсолютний характер, тобто, обов'язково призводять до захворювання. Фактори ризику мають вірогідний характер, а одже можуть призвести до захворювання, а можуть і не призвести. Сполучення факторів ризику створює більш небезпечну ситуацію, ніж поодинокі фактори. Дуже важливо виявити найбільш несприятливі комбінації факторів ризику.

Поряд із клініко – анамнестичним обстеженням, методи лабораторного та інструментального контролю мають також важливе значення.

Зміни сечі є однією з найважливіших ознак ураження нирок та сечовивідних шляхів, тому загальний аналіз сечі залишається традиційним методом обстеження [117, 145, 151, 152, 158, 179]. Але, при скрінінговому обстеженні численого дитячого контингенту, потенційні можливості лабораторії часто обмежені. Також,

більшість фізичних параметрів сечі залежать від екстраренальних факторів (дієта та питний режим, вживання ліків та інш.), а також від віку дитини [47, 93, 116, 129].

Термін від моменту сечовипускання до проведення дослідження є основною проблемою діагностичної надійності [145]. Чим довше відстрочення, тим більша вірогідність того, що елементи зазнають лізісу, особливо, якщо рН сечі лужна, а відносна щільність низька. Підрахунок лейкоцитів може бути сумнівним вже після 2 – 4 годин. Якщо досліджуються тільки кристали, зразки слід зберігати при кімнатній температурі запобігаючи штучній кристалізації [145].

Виявлення білку в сечі (протеїнурія) є одним з найбільш важливих та практично значущих симптомів ураження нирок та сечовивідних шляхів. При цьому, протеїнурія може зустрічатися як в ізольованому вигляді, так і в поєднанні з іншими змінами сечового осаду у вигляді еритроцитурії, лейкоцитурії, циліндрурії, бактеріурії [94, 103, 145, 146, 155, 161].

Дискутабельним залишається питання чи можлива у здорової людини протеїнурія, і якщо так, то що є нормальним діапазоном? Загальноприйнятими методами в сечі здорової людини білок не виявляється. І якщо в сечі виявлені звичайними методами при загальному аналізі сечі сліди білку, або концентрація його складає 0,033г/л, необхідно повторювати аналіз, оскільки навіть мінімальна кількість повинна насторожувати у відношенні можливого захворювання нирок. В сумнівних випадках необхідно визначати добову екскрецію білка з сечею [28, 90].

Виявлено, що метод виявлення протеїнурії за допомогою фарбника піраголонового червоного (ПГЧ – метод) виявився високочутливим тестом для визначення протеїнурії у дітей з обмінними нефропатіями. Використання інших методів визначення концентрації білку в сечі у даної категорії хворих мали серйозні обмеження. Так, застосування тест – смужок при мікропротеїнурії часто неефективно, тому що чутливість не дозволяє визначати концентрацію білку в сечі нижче 0,1 г/л. Також, при обмінній нефропатії в сечі присутні оксалати, урати, солі сечової кислоти, які здатні впливати на результати, отримані при аналізі з

використанням сульфосаліцилової кислоти (ССК – методом). При аналізі ПГЧ – методом вплив матриксу сечі не виявлений [103].

Проводячи дослідження рівня протеїнурії, треба мати на увазі, що різні методи визначення протеїнурії мають різну чутливість та специфічність до білків [145, 159, 161, 165, 168].

Виходячи з емпіричних даних, існують рекомендації щодо оптимізації визначення протеїнурії, визначати білок двома різними методами.

Тест Uriscreen – новий метод швидкої діагностики нефропатій мікробно – запального генезу, оснований на виявленні в сечі каталази. Цей фермент утворюється як бактеріями, так і клітинами організму, тому він повинен бути відсутнім в сечі здорової людини, де немає лейкоцитів, еритроцитів та будь – яких бактерій. В дослідженні Waisman Y [193], метою якого було порівняти інформативність тесту Uriscreen з даними загального аналізу сечі, експрес – методом та кількісним мікробіологічним аналізом сечі виявлена висока чутливість тесту Uriscreen, але недостатня його специфічність.

Одним із сучасних біохімічних напрямків лабораторної діагностики є вивчення секреції ферментів в сечу при сечокам'яній хворобі. Для цього в першу чергу важливим є визначення активності ферментів сечі ниркового походження. Значне пошкодження клубочків і канальців нирок може призводити як до збільшення проникності кліткових мембран, так і до руйнування клітин, що в свою чергу призводить до екскреції ферментів із клітин нирок в сечу. Доведено підвищення в сечі пацієнтів з сечокам'яною хворобою активності ферментів: цитоплазматичних ферментів – L – лейцинариламінідази, лізосомального ферменту N – ацетил – β – D – глюкозамінідази та нейтральна L – глюкозидаза (GLUC).

Однак, виявлення ферментурії має обмежене клінічне застосування у зв'язку з відсутністю стандартного методу підготовки зразків сечі, труднощами інтерпретації результатів та варіабельності референтних значень в популяції в цілому.

Вивчаючи процес структуризації у висихаючі краплях сечі, С.Н.Шатохіна та В.Н.Шабалин (2002) виявили закономірність у розподілі білків і кристалів солі в утворених сухих залишках (плівках - фракціях), яке залежить від відсутності або присутності процесу каменеутворення в нирках. На основі відкритого феномену патологічної кристалізації камнеутворюючих солей сечі, була розроблена комплексна методика діагностики уролітіазу під назвою «Система Литос» [145].

Метод ультразвукового дослідження (УЗД) в нефрології використовується з 1960 року та набуває все більшого розвитку в наш час у зв'язку з удосконаленням апаратури та придбанням досвіду. Для даного методу характерні безпечність, необтяжливість для хворого, економічність, можливість багаторазового застосування, висока інформативність. Інформативність УЗД у визначенні певної патології (дистопія нирок, подвоєння чашечно – мискової системи, кісти нирок, пієлоектазія, зморщування нирок, пухлини та інші) досягає 100% [28, 110]. Однак залишаючись незамінним неінвазивним методом скрінінгової діагностики багатьох захворювань, УЗД, на жаль не може виявити ранні доклінічні ознаки нефропатій, які відбуваються на клітинному рівні.

В наш час одним з найважливіших аспектів захворювань сечової системи є вивчення стану біологічних мембран. Доведено, що при багатьох хворобах в першу чергу страждають саме біологічні мембрани, особливо їх ліпідний компонент, який в нормі забезпечує цілісність мембран, оптимальні умови для функціонування вбудованих в мембрану ферментів, транспортних білків [24, 25, 41, 50, 171, 182].

Процеси ПОЛ чітко відображають функціональний стан мембранних структур, що має суттєве значення для життєзабезпечення організму [12, 36, 37].

Установлена патогенетична роль пошкодження ліпідного компоненту мембран епітелію ниркової тканини при формуванні дисметаболічної нефропатії, нефролітіазу, інтерстиційного нефриту. Основним процесом, який призводить до деструкції мембран, є вільнорадикальне перекісне окислення ліпідів. ПОЛ відноситься до неспецифічних реакцій, ступінь вираженості яких часто визначає прогноз та результат патологічних станів [29, 137, 141, 145, 173, 175].

Підсилення реакцій ПОЛ при нирковій патології виступає як важлива складова частина запалення, спрямована на його ліквідацію [163, 184]. Надмірне збільшення вмісту продуктів ПОЛ, які володіють цитотоксичним впливом на мембрани, сприяє утворенню міжмолекулярних зшивок, порушенню проникності клітинних мембран і призводять до розвитку та хронізації процесу [149, 180].

Система вільнорадикального перекисного окислення є універсальним механізмом контролю гомеостатичних фізико – хімічних параметрів клітини. Саме тому вивчення процесів вільнорадикального окислення ліпідів з метою інтегральної оцінки стану організму привертає все більшої уваги клініцистів.

За рівнем продуктів пероксидації можна судити про інтенсивність вільнорадикального окислення в різних біологічних системах і тканинах організму [12, 62, 74]. Так, для підтвердження вільнорадикального механізму окислення поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) визначають дієнові кон'югати (ДК). Малоновий діальдегід (МДА) належить до вторинних стабільних продуктів вільнорадикального окислення і утворюється при деструкції гідропероксидів ПНЖК. На відміну від вільних радикалів (які є нестабільними продуктами і тому мало придатні в якості біомаркерів), МДА є більш стабільним і може знаходитись як у межах клітини, так і поза нею. Саме це робить МДА одним з основних біомаркерів ПОЛ [69]. Для оцінки кінцевих продуктів ПОЛ визначають вміст шифових основ, що утворюються при взаємодії вторинних карбонільних сполук з аміногрупами білків, амінокислот і нуклеїнових кислот [133].

В більшості робіт по вивченню рівня продуктів ПОЛ, дослідження проводилось у пацієнтів з вже існуючою хворобою [2, 151, 184], у поодиноких дослідженнях, які стосувались дорослого населення вивчались процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів на донозологічному етапі розвитку хвороби [69, 141]. Напрямок вивчення особливостей процесів пероксидації на доклінічному етапі у дітей, коли існує загроза виникнення хвороби, завдяки впливу численних факторів ризику не розвинутий.

Зазвичай рівень продуктів пероксидації виявляється в сировотці крові. На доклінічному етапі розвитку патології, з урахуванням вимог, які висувуються до скрінінгових методів діагностики, а саме домінування неінвазивних досліджень, перспективним бачиться дослідження продуктів пероксидації в сечі.

Вивчення динаміки гомеостатичних відхилень дає можливість оцінювати не тільки важкість патологічного процесу, а й прогнозувати характер перебігу захворювання [11]. Попри високу інформативність існуючих методів діагностики, їх різноманіття створює суттєві труднощі в інтерпретації результатів з позиції системного підходу до оцінки гомеостазу [11, 145].

Найбільш інформативним методом, що визначає характер патологічного процесу в нирках та сечовивідних шляхах, є аналіз субфракційного складу білкових інгредієнтів у сечі. Разом з тим, важко зупинити свій вибір на якомусь конкретному методі, який би водночас задовольняв би вимогам експресності, багатопараметровості, достатньої надійності та низької собівартості.

Серед існуючих спроб практичної реалізації інтегрального підходу в діагностиці виявилась оцінка структурно – оптичних властивостей біологічних рідин. Однак, системність підходу може бути реалізована тільки за умов багатопараметрових та багаторівневих технологій. Метод лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) дозволяє реєструвати субфракційний склад біологічних рідин і дає інформацію про багатопараметрові відхилення в інтегральній системі гомеостазу. Метод оснований на зміні спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання гелій – неоновому лазеру в результаті світлорозсіювання при проходженні через дисперсне середовище. Взаємодія випромінювання зі світлорозсіюючими частинками, які знаходяться у броунівському русі, розширює спектр розсіювального світла, причому, зміна його частоти відбувається пропорціонально швидкості руху частинок, яка в свою чергу залежить від їх розміру (Рисунок 1.1.). Тобто, за допомогою ЛКС в короткі строки можна оцінити субфракційний склад полідисперсних нативних біологічних рідин таких як: плазма, сеча, слина, спинномозкова та сльозова рідина, конденсат

повітря, що видихується. Для полідисперсних біологічних рідин були розроблені спеціальні математичні методи обробки спектрів, які дозволяють аналізувати біологічні рідини без попереднього розподілу їх. При цьому зареєстровані кореляційні функції підлягають математичній обробці методом регуляризації за допомогою спеціальної процедури, яка входить до комплексу програмного забезпечення спектрометра. Результатом розрахунків при такому способі є функція розподілу світлорозсіяння частинок за гідродинамічними діаметрами [3, 11, 30, 43, 75].

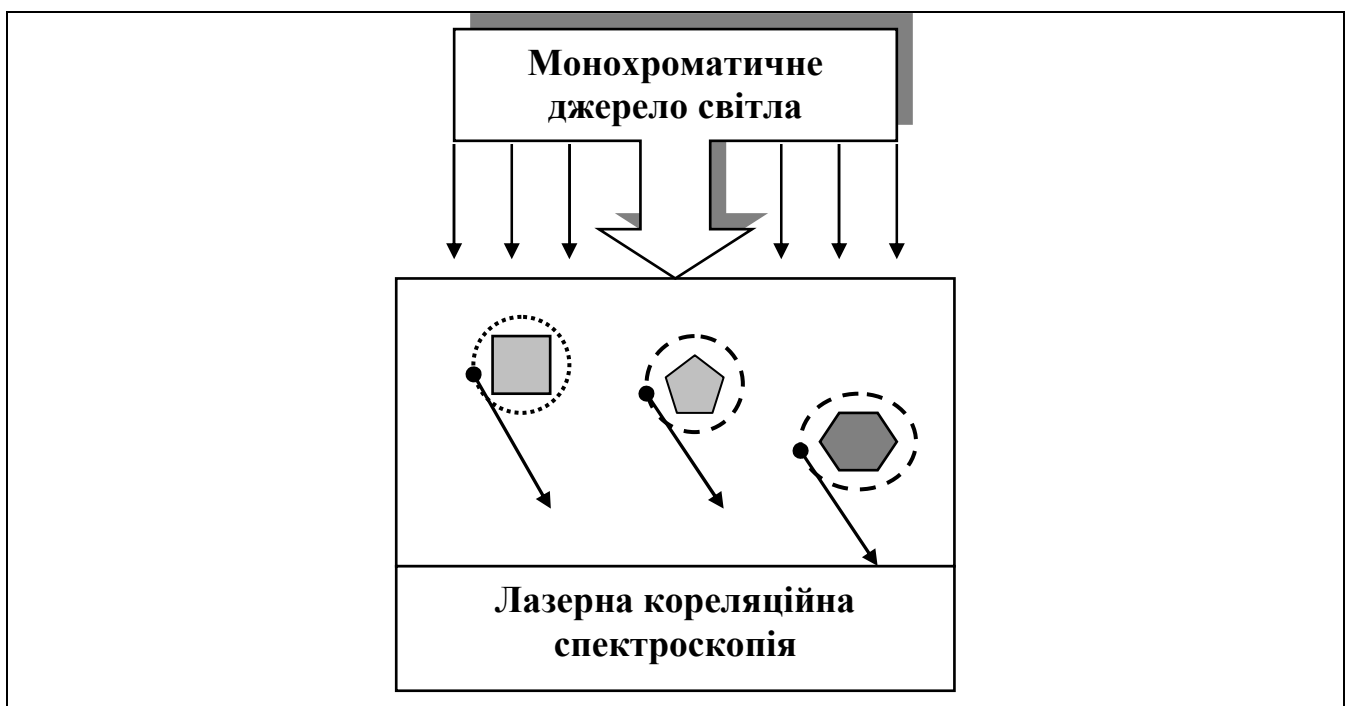


Рис. 1.1. Принцип лазерної кореляційної спектроскопії (В.Л. Емануель, 2006).

Метод ЛКС дає можливість проводити дослідження безпосередньо на нативних біологічних зразках, не застосовуючи їх фракціонування, відкриває можливість швидкого вимірювання інтегральних міжмолекулярних взаємодій, а також дозволяє оцінити агрегаційну рівновагу між низько- та високомолекулярними комплексами та іншими компонентами та зафіксувати мультіпараметричні конформаційні зміни в досліджуваній системі [11, 43].

Висока концентраційна чутливість ЛКС відносно білкових компонентів в будь – якій біологічній рідині (менш 1 мкг\л), набагато перевищує інші фотометричні засоби індикації. Така досить висока чутливість методу дозволяє використовувати ЛКС для аналізу такого біоматеріалу, як сеча.

Дослідження, щодо використання ЛКС в клінічній практиці стосуються переважно дорослого населення та використовуються зазвичай вже на маніфестному етапі хвороби [11, 76, 145]. Згідно з даними літератури щодо високої чутливості ЛКС, бачиться перспективним використання цього методу на доклінічному етапі розвитку хвороби. Враховуючи одну із головних вимог до скрінінгових методів діагностики в педіатрії – неінвазивність досліджень, перспективним бачиться використання для ЛКС біоматеріалу сечі, як кінцевого продукту обміну речовин в організмі.

Отже, визначення комбінацій численних факторів ризику розвитку нефропатій, розробка інформативних лабораторних критеріїв ранніх змін в організмі, при впливі на які можна запобігти розвитку хвороби на донозологічному етапі, є сучасним напрямком профілактичної нефрології.

1.2. Сучасні погляди на профілактичні заходи в дитячій нефрології.

У зв'язку з розповсюдженістю нефропатій у дітей, все більшої актуальності набуває проблема їх профілактики. Профілактична діяльність розглядається як пріоритетна в багатьох країнах [26, 27, 73, 77, 84, 89, 90, 96].

Первинна профілактика спрямована на усунення або корекцію факторів ризику, які призводять до виникнення захворювання, а вторинна – на виявлення захворювань, які мають латентний перебіг, та послідує сповільнення або запобігання їх прогресуванню [26, 77, 112, 178, 179, 192].

Для того, щоб програма клінічної профілактики була реалістичною, вона повинна бути цілеспрямованою. Використання профілактичних заходів повинно

бути настільки ж обґрунтованим на доказовій інформації, як і використання діагностичних, терапевтичних або хірургічних втручань. Будь – яка профілактична програма повинна включати не всі можливі профілактичні втручання, а комплекси популяційних (безпечних, дешевих) і індивідуальних (з максимальною користю в конкретних випадках) профілактичних заходів [27].

Профілактичні програми зазвичай розпочинаються із загальнозміцнюючих заходів. Перш за все рекомендується оптимізація рухового режиму. Максимум руху для профілактики нефропатій дисметаболічного генезу є одним з провідних профілактичних напрямків. Заняття на свіжому повітрі улюбленими, але необтяжливими видами спорту цілий рік. Ранкова гімнастика, легкий біг, плавання, теніс, лижі, ковзани, тощо. Рух прискорює кровообіг, і кристалам дуже важко при цьому осідати у тканинах. Фізкультура, а ще краще спеціальна лікувальна, тренує м'язи сечових шляхів, сприяє виведенню солей із сечею [38, 64, 142].

Наступним кроком профілактичного напрямку є корекція харчового та питного режиму. Патогенетична збалансованість дієтичного раціону з профілактичною метою будується з урахуванням особливостей метаболічних порушень, здатності формування реадaptивних механізмів, які особливо чітко виявляються в ферментних системах, відповідних за збереження гомеостазу в організмі. Тому головним принципом оцінки ефективності дієтотерапії є метаболічний принцип [8, 23, 49, 89, 105, 109, 118, 130].

Одне з провідних місць в профілактиці нефропатій дисметаболічного генезу займає питний режим. Його мета – вимити з організму та інтенсивно виводити з сечею кристали солей, а також розріджувати сечу, щоб перешкоджати з'єднуванню кристалів у піщинки та камінці. При цьому слід враховувати й об'єм рідких страв. Рідину бажано вживати рівномірно протягом усієї доби, особливо перед сном і серед ночі. У нічний час утворюється менше сечі, вона стає густішою. Це спричиняє інтенсивне утворення кристалів, призводить до руйнування ниркової тканини і формування камінців у просвіті сечових шляхів [44, 64].

Як для лікування, так і для профілактики нефропатій, зумовлених дією екологічно несприятливих факторів (дія іонізуючої радіації та вплив солей важких металів.) доцільно використання ентеросорбентів, які за даними деяких авторів [121, 132, 162, 188] здатні зв'язувати та виводити важкі метали з організму.

Доведено, що запальні захворювання шлунково – кишкового тракту можуть призводити до надлишкової абсорбції оксалатів, які надходять з їжею [70, 86]. Відомо, що порушення мікробіоценозу збільшують ступінь сорбції щавелевої кислоти з шлунково – кишкового тракту, що також призводить до збільшення ступеню оксалурії. Виходячи з вищезазначеного доцільним вважається включення до схем корекції метаболічних розладів препаратів, які з одного боку, здібні нормалізувати склад мікрофлори кишечника та функціональний стан шлунково – кишкового тракту, так і з другого боку – усувати ті патологічні зміни, які виникають в результаті підсилення процесів ПОЛ. До таких препаратів зокрема відносяться ентеросорбенти [87, 121].

Часто, внаслідок застосування антибактеріальної терапії з приводу різних захворювань, відбувається порушення мікробіоценозу кишечника. Тому, доцільне використання пре- та пробіотичних препаратів у цієї категорії дітей. В роботі професора Бабія І.Л. та Нікітіної Н.А. (2007) доведена доцільність використання пробіотичних препаратів на фоні антибактеріальної терапії при пієлонефритах [97].

Останнім часом увага дієтологів приділяється класу природних компонентів - мікронутрієнтам, яким притаманні виражені фізіологічні та фармакологічні впливи на організм та його основні регуляторні і метаболічні процеси [16, 63].

Відомі способи лікування нефропатій у дітей з забруднених токсикантами регіонів з використанням хелатуючих агентів, які прискорюють виведення важких металів. Задля цього здавна використовувалось призначення ксидифону (хелатуючого агенту) протягом місяця 2 – 3 рази на рік, який окрім прискорення виведення солей важких металів, зменшує оксалурію, ліпідурію. Недоліком даного засобу є відсутність позитивного впливу на показники, які свідчать про пониження

енергетичних процесів у цієї категорії дітей. Цей факт був проаналізований у роботах Юрєвої Е.А., Харіної Е.А., Дліна В.В., в результаті якої було запропоновано введення в курс лікування лікарського засобу, який стимулює окислювально – відновлюванні процеси в мітохондріях – бурштинову кислоту, яка входить до складу препарату лімонтар. Відомо використання лімонтару також для підвищення розумової та фізичної працездатності, для лікування астено – вегетативних розладів.

Серед факторів, відповідальних за захист організму від несприятливого впливу оточуючого середовища, важливе значення мають сполуки з антиоксидантними властивостями. Вони, як відомо виконують роль стабілізаторів біологічних мембран та інактивують вільні радикали, перешкоджають розвитку ланцюгових вільнорадикальних процесів окислення молекулярним киснем органічних сполук, перш за все ненасичених тканинних ліпідів. До останнього часу серед перелічених вище сполук – антиоксидантів важлива увага приділялась флавоноїдам, вітамінам А, С, Е, β – каротину. В останній час з'являються повідомлення про антиоксидантну активність і вітамінів групи В [23, 81, 130,145].

В останнє десятиріччя у комплексах терапії та вторинної профілактики застосовуються фітопрепарати. Фітотерапія інтенсивно розвивається, розширюється діапазон наукових пошуків щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого впровадження фітотерапії в клінічну медицину [63, 68, 82, 91, 136].

Широкий спектр фармакологічної активності фітопрепаратів, висока ефективність та безпечність дозволяє застосовувати їх для профілактики різних захворювань в педіатрії [82, 92, 98, 102, 136, 140].

Лікарські рослини мають властивість виводити з організму токсичні речовини і продукти метаболізму за рахунок діуретичної дії, здатні підвищувати антитоксичну функцію печінки, стабілізують мембрани клітин майже всіх систем органів, мають антиоксидантну дію. На ранніх етапах розвитку хвороби рослинні препарати можуть бути провідними засобами профілактики завдяки м'якій дії та

низькій токсичності. На відміну від синтетичних медикаментів фітопрепарати спричиняють менші ускладнення, особливо алергічні, що має велике значення в педіатрії [82].

Рациональна профілактика нефропатій потребує дії комплексу біологічно активних речовин. Цим вимогам відповідає сукупність діючих речовин, які містяться в рослинах – вітаміни, пектини, сапоніни, органічні кислоти, ефірні масла.

В дитячій нефрології, для лікування та профілактики, знайшли застосування рослини, які характеризуються протизапальними, дезінтоксикаційними, бактерицидними, сечогінними, антиалергічними, гіпотензивними, кровоупинними, імунотропними, антиалергічними властивостями [82, 91].

Лікарські рослини нормалізують капілярну проникливість ниркових клубочків. Діуретична дія їх не супроводжується суттєвим виділенням з сечею іонів калію, як то має місце при медикаментозному лікуванні. Сечогінні властивості рослин усувають застій сечі, слідством якого може бути утворення конкрементів, причому, підсилення діурезу не викликає подразнення ниркового епітелію. Крім того, підсилюється секреція потових залоз, поліпшується робота ШКТ. Лікарські рослини можуть чинити стимулюючий вплив на весь організм, заспокоювати ЦНС, поліпшувати обмін речовин, кислотно – лужний стан. Лікування лікарськими рослинами зменшує кількість білку та формених елементів в сечі [39, 140].

Перевага лікарських рослин в сучасних умовах пов'язана з тим, що більшість хімічних препаратів, які випускаються фармацевтичною промисловістю, дуже коштовні та іноді недоступні широкому колу населення. З іншої сторони хвороби нефрологічного напрямку потребують тривалого лікування, що також може бути досягнуто за рахунок використання лікарських рослин.

Деякі рослини можна використовувати окремо, однак вважається, що краще користуватися сумішами. Як правило, до суміші входить від 4 – 5 до 10 – 20 рослин і цим досягається можливість дії на всі численні ланки патогенезу.

Багатьма авторами [91, 140] пропонується чергувати суміші і робити перерву в лікуванні кожні два місяці: та хоча трави, як правило, не чинять побічної дії, бажано періодично робити контрольні аналізи сечі [68, 91].

Склад суміші визначається в залежності від очікуваного ефекту. В нефрології з лікувальною та профілактичною метою, як для сумішей так і самотійно, використовується наступна лікарська сировина: брусниця, береза, бузина, волошка, вереск, дуб, материнка, звіробій, календула, журавлина, кропива, кукурудза, любисток, льон, м'ята, овес, паслін чорний, грицики, петрушка, полинь звичайна, нирковий чай, пустинник, ревінь, ромашка, рута, смородина чорна, солодка, сосна, спаржа, спориш, сушениця болотна, татарник, кабак, толокнянка, туя, деревій, кріп, фенхель, фіалка, хвощ, хміль, чабрець, чистотіл, шавлія, шипшина, евкаліпт.

Отже, дані літератури свідчать за те, що проблема профілактики є актуальною на сьогоднішній день в багатьох країнах світу. Але, більша увага приділяється методам вторинної профілактики, в той час коли первинна профілактика недосконала та нерозвинута. В педіатричній практиці та зокрема в дитячій нефрології немає наукового обґрунтування щодо застосування первинних профілактичних програм на доклінічному етапі розвитку хвороб.

Таким чином, результати поглибленого аналізу літератури стали основою планування даного наукового дослідження, яке стосувалось вивчення численних факторів ризику розвитку нефропатій, пошуку інформативних, неінвазивних методів ранньої доклінічної діагностики задля прогнозування розвитку нефропатій у дітей та розробки програми їх первинної профілактики.

РОЗДІЛ II. ОБ'ЄМ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному розділі роботи подано основні характеристики досліджувальних груп дітей та методики використаних лабораторних методів діагностики.

Комплексне анамнестично – клініко – лабораторне дослідження проведено на кафедрі педіатрії №2 Одеського державного медичного університету, в міській дитячій клінічній лікарні №2, дорожній дитячій клінічній лікарні, міській дитячій клінічній лікарні №3, санаторії «Зелена гірка» МОЗ України, дитячих дошкільних установах та школах м. Одеси.

Етапи дослідження:

1. Ретроспективний аналіз медичної документації (дослідження карток історій хвороб дітей з різними формами нефропатій), з подальшим складанням на підставі найбільш вагомих ознак, прогностичної анкети.

2. Проспективне клініко – анамнестичне дослідження. Обстеження здорових та хворих на різні форми нефропатій дітей анкетно – опитувальним методом з метою розрахунку відповідних прогностичних коефіцієнтів та виявлення за допомогою математичних методів моделювання суми діагностичних балів, за підрахунком якої в подальшому при скрінінговому обстеженні, діти можуть бути віднесені до групи ризику розвитку нефропатій.

3. Проспективне лабораторне дослідження. Дітям, які за даними анкетування були віднесені до групи ризику розвитку нефропатій, проведено комплексне анамнестично – клініко – лабораторне дослідження (оцінка загального об'єктивного стану дитини, лабораторні біофізичні та біохімічні дослідження).

4. Статистичний аналіз з використанням параметричних та непараметричних методів обробки отриманих результатів.

Групи порівняння складались зі здорових, та хворих на різні форми нефропатій дітей.

Вік дітей, які проходили обстеження, складав від 3 до 18 років. На всіх етапах дослідження була отримана добровільна згода дитини та її батьків на обстеження.

1. Ретроспективний аналіз медичної документації проведено на архівному матеріалі. Вивчались історії хвороб дітей (середній вік $8,27 \pm 1,21$ років) з різними формами нефропатій (600 історій хвороб: 300 історій хвороб дітей з нефропатіями мікробно – запального генезу, 300 історій хвороб дітей з нефропатіями дисметаболічного генезу) за період з 2000 по 2006 рр. Для обліку отриманих даних розроблено індивідуальну картку, яка включала в себе 60 найбільш поширених за даними літератури ознак, що можуть впливати на розвиток нефропатій, як то: стан здоров'я батьків дитини, наявність спадкової патології, акушерський анамнез матері (особливості перебігу вагітності та пологів), професійні шкідливості батьків, особливості розвитку дитини на першому році життя та характер харчування (тривалість природного вигодовування та наявність штучного харчування), супутня патологія у дитини з боку різних систем органів, особливості харчового та питного режиму в родині. Враховувались також селективні критерії: скарги на дизурічні явища, болі в животі та попереку, набряки, стигми дисембріогенезу, неутримання сечі, наявність в загальних аналізах сечі персистуючої мікроальбумінурії та кристалурії, величина добового діурезу.

Вивчення впливу факторів ризику на розвиток різних форм нефропатій проведено методом факторного аналізу, що дозволяє враховувати велику кількість різних параметрів, виділяти серед них найбільш значущі та встановлювати взаємозв'язок між ними [52, 114]. На основі об'єктивно існуючих кореляційних взаємозв'язків ознак, метод дозволяє виявити латентні (або приховані) узагальнюючі характеристики структури досліджувальних об'єктів та їх властивості. Матеріалом для ФА є кореляційні зв'язки, а точніше коефіцієнти кореляції Персона, які обчислюються між змінними (ознаками). В його основі лежить метод визначення головних компонент, який проводиться за звичайною процедурою варімаксного обертання, розрахунку кореляційних матриць і

відокремлення та ідентифікації головних компонент. Головне поняття ФА – фактор, штучний статистичний показник, який виникає в результаті спеціальних перетворень таблиці коефіцієнтів кореляції між ознаками, які вивчаються. Факторні навантаження (ФН) представляють собою коефіцієнти кореляції даного фактору зі всіма показниками, які використані в дослідженні. 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 [52, 114]. Використання ФА дозволило скоротити число ознак, що підлягали аналізу, від десятків до декількох факторів, що повністю описують ситуацію. Тобто, окремий фактор можна розглядати як сукупність найбільш сильно пов'язаних між собою вихідних ознак.

Виходячи з величин вагомих коефіцієнтів, можливо на вербальному рівні описати властивості кожного фактору. В ході дослідження виділено фактори першого, другого та третього роду. Значущість ознак визначено за величиною ФН. Так при високому $>0,7$, та середньому $>0,5$ факторному навантаженні, ознаки, які вивчались, визначали вірогідність розвитку нефропатій. Як методи обчислення навантажень першого, другого та третього роду були використані центроїдний метод та методи обертання (варімакс, біквартімакс). Для визначення кількості факторів використовувалась формула Терстоуна, що пов'язує кількість ознак з кількістю існуючих факторів.

Факторний аналіз проведено з урахуванням статі дітей та форми нефропатії (мікробно – запального та дисметаболічного генезу), що дозволило в подальшому можливість використання диференційованого підходу до прогнозування нефропатій.

Вивчення факторів ризику проведено також за допомогою кластерного аналізу, суть якого полягає у визначенні певних груп (кластерів), які мають близькі значення впливу на розвиток захворювання. Тобто, кластерний аналіз виявляє структуру, властиву складним сукупностям даних. Як і при аналізі головних

компонент, основу даних найчастіше складає вибірка об'єктів, кожний з яких описується набором окремих змінних. Задача полягає в об'єднанні змінних або елементів даної групи в такі кластери, щоб елементи усередині одного кластера мали високий ступінь «природної близькості» між собою, а самі кластери були «досить відмінні» один від іншого. Зв'язки між вибірками виражаються через таксономічні відстані між кожною парою виборок. Отримана дендрограма показує, як кластери першого рівня поєднуються на другому рівні, поки усі не зіллються в єдиний кластер [48, 88, 114].

2. Для етапу проспективного клініко – анамнестичного дослідження розроблено опитувальну анкету, питання якої враховували як загальновідомі фактори ризику, так і виділені факторним аналізом найбільш вагомі показники, що сприяють розвитку нефропатій. (Додаток А1 та А2). Анкета складалась з наступних блоків: медико – біологічний, медико – соціальний, гігієнічний, економічний. Особлива увага приділялась селективним критеріям: скарги на дизурічні явища, болі в животі та попереку, набряки, стигми дисембріогенезу, наявність у хлопчиків фімозу та сінехій у дівчат, середня добова кількість сечовипускань, наявність в загальних аналізах сечі персистуючої мікроальбумінурії та кристалурії, величина добового діурезу, яку оцінювали за нормативними показниками відповідно віку дитини: від 2 до 5 років – 520 мл/добу, від 5 до 8 років – 700 мл/добу, від 8 до 11 років – 850 мл/добу, від 11 до 15 років – 1100 мл/добу, від 15 років – 1500 мл/добу [93].

За розробленою анкетною проведено опитування 50 здорових дітей (середній вік $7,54 \pm 1,6$ років) та 100 хворих на різні форми нефропатій дітей (середній вік $8,56 \pm 1,48$ років). На підставі отриманих в ході анкетування відповідей, шляхом розрахунку відповідних математичних показників, створено прогностичну таблицю з бальною оцінкою факторів ризику розвитку нефропатій. Розраховані наступні показники: відношення шансів (OR), атрибутивний ризик (AR), та популяційний атрибутивний ризик (PAR) [65].

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 $p < 0,05$. За допомогою багатофакторного моделювання показників ризику досліджуваних факторів виникнення нефропатій з урахуванням визначення діапазонів довірчих інтервалів проведено їх рангування, визначення в балах, що дозволило оцінити прогностичну значущість факторів ризику для різних форм нефропатій.

На підставі бальної оцінки факторів визначався ступінь ризику розвитку різних форм нефропатій. Якщо дитина за підрахунком діагностичних балів (ДБ) факторів ризику з $OR > 5$ (високозначущі фактори) набирає більше 100 ДБ, або якщо сума ДБ факторів ризику з $5 > OR > 1$ (значущі фактори) складає від 50 до 100 ДБ, то дитину можна віднести до групи ризику розвитку нефропатії.

Наступним кроком було проведення скрінінгового обстеження 200 дітей (середній вік $8,26 \pm 1,25$), які знаходились на літньому санаторно – курортному відпочинку. Дані анкетування виявили, що 90 дітей (34 хлопчиків та 56 дівчаток) за підрахунком суми ДБ увійшли до групи ризику розвитку нефропатій.

3. На етапі проспективного лабораторного дослідження всім дітям був проведений комплекс лабораторних неінвазивних обстежень:

- загальний аналіз сечі,
- біохімічне дослідження сечі (визначення концентрації продуктів перекісного окислення ліпідів: первинні продукти пероксидації – дієнові кон'югати (ДК) та одного із кінцевих продуктів – малонового діальдегіду (МДА).
- біофізичне дослідження сечі (реєстрація субфракційного складу сечі з метою виявлення напрямків гомеостатичних відхилень за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії).

Використання зазначених лабораторних методів задовольняло всім вимогам, які висуваються до методів обстеження на скрінінговому етапі діагностики в педіатрії.

Для загального аналізу сечі використовувалась ранкова порція сечі, зібрана після гігієнічної обробки зовнішніх статевих органів в чистий посуд. Ємкість з біоматеріалом, щільно закрита кришкою, транспортувалась до лабораторії, де на протязі двох годин з моменту забору, проводилось дослідження за стандартною методикою. При цьому визначались наступні показники: колір, прозорість, запах, реакція, відносна щільність, виявлялась протеїнурія, бактерії, слиз, солі, проводилась мікроскопія осаду.

Відомо, що фізіологічний стан нирок значною мірою залежить від структурно – функціональної організації клітинних мембран, які підлягають постійному впливу різних чинників, що веде до оновлення їх ліпідних і білкових комплексів, і, відповідно, до перебудови клітинного метаболізму [12]. Універсальним фактором деструкції мембран вважають активацію вільнорадикального окислення та посилення процесу перекісного окислення ліпідів. Активація цих механізмів під дією шкідливих факторів відбувається дуже рано і може розглядатися як адаптивна реакція організму, спрямована на ліквідацію пошкоджуючих чинників. Беручи до уваги вищезазначене, наше біохімічне дослідження було спрямоване на вивчення особливостей процесів біотрансформації ліпідів за допомогою визначення в сечі концентрації продуктів пероксидації – ДК та МДА [79, 141].

Методика спектрофотометричного визначення вмісту ДК в сечі (за модифікованою методикою Володимирова Ю.А., 1972).

Принцип методу оснований на встановленні вмісту первинних продуктів перекісного 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. Раствор HCl, рН 2,0 (0,1н HCl с рН 1,1 розводять водою 1:4).

Хід визначення. До 0,2 мл сечі додають 4 мл суміші «гептан - ізопропанол» (1:1) та струшують 10 – 15 хвилин на лабораторному струшувачі . Далі в пробірку додають 1 мл розчину НСІ (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 по ступеню світлопоглинання 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 узятої сечі.

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46.

Методика спектрофотометричного визначення вмісту МДА в сечі (за реакцією з тіобарбітуровою кислотою).

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

Реактиви. 1. Розчин трихлороцтової кислоти (ТХО), 170 г/л. 2. Розчин 2 – тіобарбітурової кислоти (ТБК), 8 г/л. 3. Розчин хлориду натрію, ізотонічний, 0,15 ммоль/л (9 г/л).

Хід визначення. Для дослідження відбирають 0,1 мл 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 водяній бані протягом 10 хвилин, потім центрифугують 10 хвилин при 3000 об/хвил (на центрифусі типу ОПН - 3).

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

Для проведення розрахунків використовувалась формула:

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

Де 4мл – об'єм водної фази,

0,1 мл – об'єм сечі,

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

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

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46.

Найбільш інтегративною, високочутливою системою, яка чітко реагує на всі зміни в організмі, є гомеостаз. Вивчення динаміки гомеостатичних зсувів дає можливість оцінювати не лише важкість патологічного процесу, а й прогнозувати його перебіг на ранніх стадіях захворювання. Метод ЛКС 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 на донозологічному етапі розвитку нефрологічної патології [11, 75]. Отже, біофізичне дослідження сечі з метою реєстрації її субфракційного складу, проводилось за допомогою методу ЛКС.

Для монодисперсних систем ЛКС дозволяє визначити константи дифузії частинок та розрахувати їх гідродинамічні розміри. Однак, в більшості випадків розчини біологічних рідин багатоконпонентні, тому для полідисперсних систем були розроблені спеціальні математичні методи обробки спектрів, які дозволяють аналізувати біологічні рідини без попереднього розділення. При цьому зареєстровані кореляційні функції підлягали математичній обробці методом регуляризації за допомогою спеціальної процедури, яка входить до комплексу програмного забезпечення спектрометра. Результатом розрахунку при такому способі є функція розподілу світлорозсіювальних частинок за гідродинамічним розміром, яка представлена у вигляді гістограми (Рисунок.2.1.). При цьому по осі ординат визначається відсотковий внесок частинок у світлорозсіювання, а по осі абсцис – їх розміри (в нанометрах). Кожна гістограма формується управляючою

програмою спектрометра і складається з 32 стовбців. Кількість стовбців відображає число субфракцій молекул, які враховуються при обробці кореляційної функції. Однак сумарна гістограма субфракційного складу біологічних рідин достатньо складна для обробки та інтерпретації результатів вимірювання. Тому, для об'єктивної характеристики варіантів гомеостатичних зсувів була розроблена «семіотична» класифікація, згідно якої по осі абсцис виділені диференціально – значущі зони (Рисунок.2.2.).

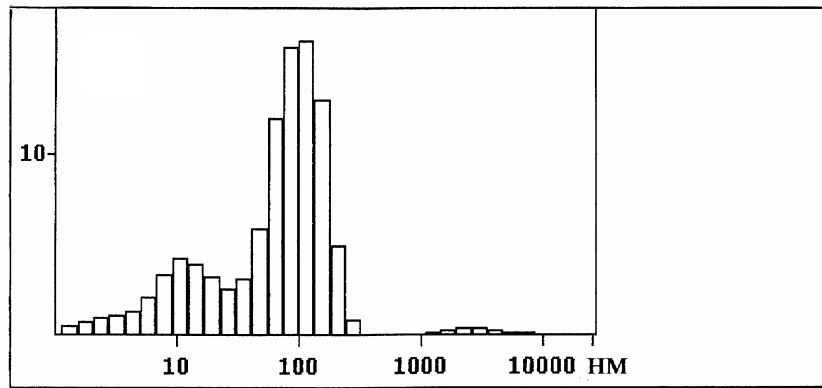


Рис. 2.1. Сумарна гістограма розподілу світлорозсіювальних частинок за розмірами.

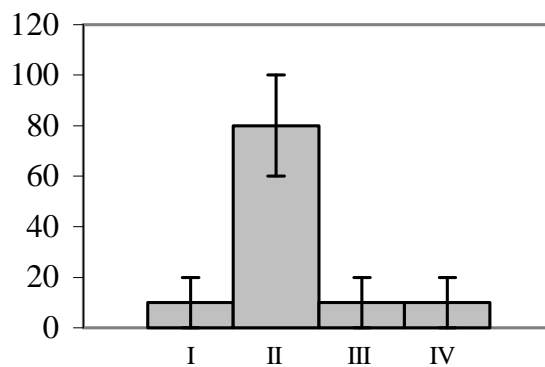


Рис. 2.2. Результат обробки первинної гістограми для завдань семіотичної класифікації («нормологічний спектр» сечі).

Під гідродинамічним розміром слід розуміти «ефективний гідродинамічний радіус», який зазвичай не відповідає істинним розмірам світлорозсіюючої частинки. Основний ефект світлорозсіювання відбувається за рахунок білків та їх комплексів, які в грубому наближенні мають сфероїдальну структуру. Для сферичних розсіювачів гідродинамічний радіус зазвичай дещо більше, ніж геометричний радіус «сухої» частинки, внаслідок утворення навколо неї оболонки з молекули розчинювача. При цьому для глобулярних білків гідродинамічний розмір наближається до істинного розміру макромолекул. Якщо ж форма частинок не сферична, в цьому випадку у спектрі виявляється значний вклад орієнтаційної (а для деформованих частинок - конформаційної) динаміки. Тому, для білків, форма яких відрізняється від сферичної, гідродинамічний розмір представляє досить умовну величину. В той же час коефіцієнт трансляційної дифузії є об'єктивною фізичною характеристикою білкової частинки, що дозволяє виявити структурні зміни макромолекул: агрегацію, конформаційні зміни, фермент – субстратні взаємодії та інші. Існує досить багато фактів, які указують на можливу роль фізико – хімічних (в тому числі конформаційних) змін макромолекул в патогенезі досить розповсюджених захворювань, що може служити діагностичним та прогностичним критерієм при деяких видах патологій [43].

Методика визначення субфракційного складу сечі методом ЛКС.

З ранкової порції сечі, зібраної після ретельної обробки зовнішніх статевих органів, у центрифужну пробірку відливали 10 мл та центрифугували при 2000 об./хв. протягом 30 хвилин. Потім 1 мл 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 на протязі 90 діб не відрізняються від результатів, які отримані через 1 – 2 діб. Транспортування з місця зберігання в лабораторію виконували в побутовому термосі, в якому знаходились заповнені в поліетиленові пакети пробірки типу

«Еппендорф» та пересипаний сіллю лід. 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./хвил. Потім зразки в об'ємі 250 мкл розміщували в кюветі ЛКС спектрометра та проводили вимірювання в частотному діапазоні 8192 Гц в кількості 1000 накопичень. Регуляризацію спектру проводили з використанням нелінійної шкали, після чого відповідність спектру до тієї чи іншої дискретної семіотичної групи встановлювали за допомогою програми класифікатора «Mhc» яка додавалась до прибору.

Вимірювання субфракційного складу сечі реєстрували, за допомогою спектрометру «ЛКС – 03 – ІНТОКС», розробленого в лабораторії молекулярної та радіаційної біофізики Санкт – Петербурзького інституту ядерної фізики РАН, виробник – НПО «Прогресс» АН України (м.Одеса), який призначений для визначення гідродинамічних розмірів мікрочастинок в біологічних рідинах [75].

Усі клініко – лабораторні дослідження проведені згідно з етичними принципами, що базуються на Хельсинській Декларації, та відповідають GCP та діючому законодавству. Від батьків обстежених дітей отримана добровільна письмова та датована згода на участь у дослідженні. Конфіденційність даних, що дозволяють ідентифікувати особистість, захищена з урахуванням правил дотримання власної таємниці згідно відповідним регулятивним вимогам.

Статистичні методи.

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 (DI), медіани (Me), інтерквартильні розмахи (P_{25-75} центилі). При порівняльному аналізі отриманих даних використовували критерій Ст'юдента (для параметричних методів), критерій Манна – Уїтні (для непараметричних методів) [65, 114].

Визначення найбільш вагомих для розвитку нефропатій факторів ризику проводилось за допомогою методу факторного (ФА) та кластерного аналізу. Розраховувались показники: відношення шансів (OR), атрибутивний ризик (AR), популяційний атрибутивний ризик (PAR). Валідність діагностичних методів обстеження визначалась за розрахунками їх операційних характеристик (S_p – діагностична специфічність, S_e – діагностична чутливість, LR^+ - відношення правдоподібності при позитивному результаті, LR^- - відношення правдоподібності при негативному результаті, PV^+ - прогностичність позитивного результату, PV^- - прогностичність негативного результату, індекс Юдена, індекс діагностичної ефективності, претестові та післятестові шанси захворюваності). Оцінку виходу визначали за показниками RR (відносний ризик) та RRR (зниження відносного ризику). Достовірність отриманих результатів встановлювали визначенням 95% ДІ. Для обробки даних був використаний математичний пакет статистичного аналізу STATISTICA 6.0.

Загальний об'єм досліджень, проведених на протязі виконання роботи, зображений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Об'єм проведених досліджень

Найменування досліджень	Число досліджень
Ретроспективний аналіз	600
Проспективний аналіз (анкетне опитування)	150
Скрінінгове анкетування дітей	200
Визначення добового діурезу	540
Загальний аналіз сечі	540
Біохімічне дослідження сечі: визначення ДК та МДА	585
Біофізичне дослідження сечі - ЛКС	840

РОЗДІЛ III. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ

В даному розділі на підставі проведеного факторного аналізу анамнестичних даних розглянуто фактори ризику розвитку нефропатій у дітей на сучасному етапі.

Проведено аналіз виявлених факторів ризику з позиції інтегральної оцінки цілісного організму. Доведено патогенетичний зв'язок між виділеними несприятливими ознаками, з яких складаються фактори ризику. Вивчення зазначених факторів ризику проведено з урахуванням статі дітей та форми нефропатії (нефропатії мікробно – запального та дисметаболічного генезу).

3.1. Характеристика факторів ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу (ретроспективне дослідження).

Досліджено 300 історій хвороб дітей, хворих на нефропатії мікробно – запального генезу: гострий пієлонефрит – 180 історій хвороб (60%) та хронічний пієлонефрит – 120 історій хвороб (40%). Вивченню підлягали архівні документи немовлячого та старшого педіатричного відділень міської дитячої лікарні №3 м.Одеси за період з 2000 по 2006 роки. За віковим розподілом в групі гострих пієлонефритів переважали діти раннього віку (середній вік дітей $2,8 \pm 1,02$), а в групі хронічних пієлонефритів – переважали діти старшого віку (середній вік дітей $8,7 \pm 1,8$).

Дослідження несприятливих ознак, які впливають на розвиток нефропатій мікробно – запального генезу проводилось шляхом ФА, як для загальної групи дітей, так і з урахуванням статі.

У загальній групі хворих на гострий пієлонефрит (180 дітей) переважали хлопчики - 110 дітей (61,1%) над дівчатами – 70 дітей (38,9%).

Середня ступінь важкості захворювання була зареєстрована у 137 дітей (76,1%), важкий ступень у 43 дітей (23,9%). Легкого ступеню важкості захворювання за архівними даними стаціонарів зареєстровано не було.

ФН основних несприятливих ознак, які увійшли до Ф1 та Ф2, що впливають на розвиток гострого пієлонефриту для загальної групи дітей, наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток гострого пієлонефриту у дітей (загальна група).

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Дисфункціональні розлади біліарного тракту	0,69	0,03
Ознаки диспанкреатизму	0,68	0,1
Ознаки ексудативно – катарального варіанту конституції	-0,25	0,69
Ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції	0,17	-0,6

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

Ф1 складається з комбінації таких несприятливих ознак, що характеризують функціональні порушення з боку шлунково – кишкового тракту: дисфункціональні розлади біліарного тракту (ФН 0,69) та ознаки диспанкреатизму (ФН 0,68). Як ми бачимо, проблема поєднаної патології нирок та органів травлення залишається однією з найактуальніших в педіатрії в останні роки. За даними досліджень Хрущової Н.А. (1995), Котлярової М.С. (2003), які вивчали структуру поєднаної патології нирок та органів травлення немікробної етіології в дитячому віці, відомо, що у 72% дітей з хронічною нирковою патологією (як мікробного так і дисметаболического генезу) виявляються також і супутні хронічні захворювання з боку органів травлення [70].

Відомо, що органи сечової системи, шлунково – кишкового тракту, біліарної системи мають близькі термінаційні періоди в своєму ембріогенезі, що часто лежить в основі одночасного розвитку патологічного процесу у цих органах[14, 42].

Зустрічаються літературні дані, що при розладах рухової активності шлункового тракту виникають порушення моторики мисок та сечоводів, що в свою чергу може створювати передумови для розвитку в них патологічного процесу [122].

До Ф2 увійшли ознаки, які характеризують конституційний стан дитини: прояви ексудативно – катарального (ФН 0,69) або лімфатико – гіпопластичного (ФН -0,6) варіантів конституції.

Терміни «конституція», «конституціональні типи», «аномалії конституції», «діатези» здавна використовуються в педіатрії. Однак, слід зазначити, що на сьогоднішній день питання термінології залишаються дискутабельними та все більше привертають увагу багатьох вчених. В останній час з'являються нові терміни: «генотип», «адаптофенотип», які претендують в майбутньому замінити деякі з вищезазначених.

Проблема діатезів на сьогоднішній день також розглядається з точки зору метаболічної педіатрії. За даними Вельтищева Ю.Е., ексудативно – катаральний діатез відноситься до групи дисметаболічних діатезів, а лімфатико – гіпопластичний – до імунодіатезів. Таким чином, виділення цих ознак до окремого фактору, який впливає на розвиток нефропатій у дітей доводить значущість як дисметаболічних розладів, так і імунодефіцитних станів у питанні сприяння щодо виникнення та розвитку хвороби у дітей.

На рисунку 3.1. подано графічне відображення факторів ризику, що впливають на розвиток гострого пієлонефриту для загальної групи дітей.

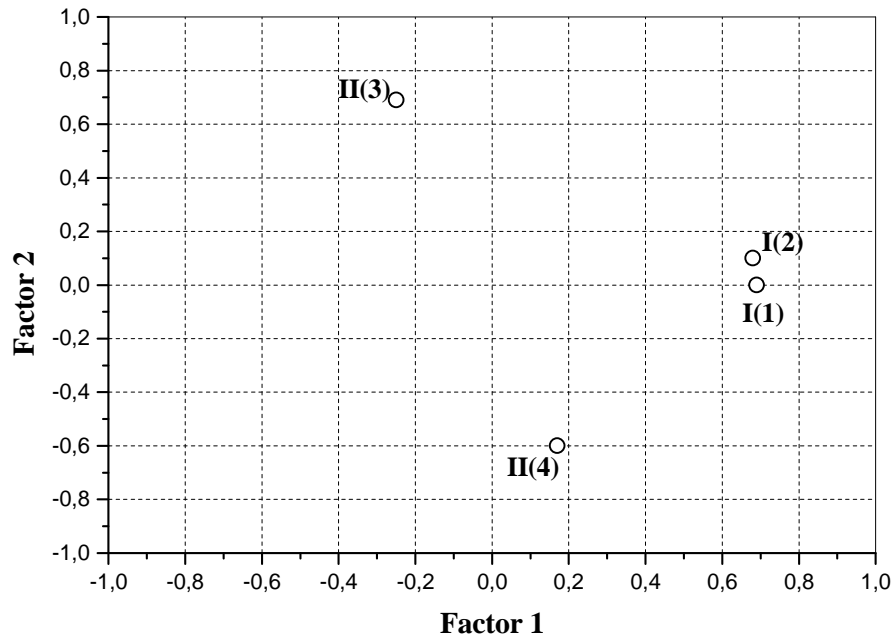


Рис. 3.1. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток гострого пієлонефриту (загальна група). I – фактор першого роду, II – фактор другого роду

I(1) – дисфункціональні розлади біліарного тракту, I(2) – диспанкреатизм.

II(3) – ознаки ексудативно – катарального варіанту конституції.

II(4) – ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції.

В групі хлопчиків (110 дітей), визначилось, що у 2/3 обстежених гострий пієлонефрит зареєстрований на 1-му році життя, коли потенціальний ризик розвитку необоротності пошкоджень ниркової паренхіми найбільший.

Як і для загальної групи дітей, у групі хлопчиків до вагомих факторів увійшли ознаки, характерні для функціональних порушень з боку ШКТ, але їх прояви були дещо ширшими: окрім дисфункціональних розладів біліарного тракту та ознак диспанкреатизму, додатково виявились ознаки порушення мікробіоценозу та закрепи. Також виділились ознаки конституційного стану дитини, штучне вигодовування з дня народження та наявність фімозу.

Раціональне вигодовування дітей раннього віку суттєво впливає на фізичний та нервово – психологічний розвиток. Грудне молоко містить усі необхідні харчові речовини, біологічно активні сполуки, захисні фактори, потрібні дитині першого року життя. У дітей, на відміну від дорослих, має місце вікове зниження швидкості

клубочкової фільтрації по відношенню до маси і площини поверхні тіла, обмежена здатність до концентрування та виведенню надлишку кислот, води. Не дивлячись на те, що адаптивні механізми у дітей раннього віку значно обмежені, нирки здорової дитини все ж таки здатні підтримувати гомеостаз [95]. Але, функціональна незрілість нирок та обмеженість їх резервних можливостей чітко виявляється на фоні порушень харчування (надлишок споживання білку, рідини, солей).

Так, у дітей, які вигодовуються штучно, часто спостерігається підвищення екскреції метаболітів білку, мінеральних речовин, водородних іонів, порушений процес осморегуляції. Це може сприяти збільшенню ризику водно – електролітних порушень, розвитку обмінних нефропатій [167].

Надлишок білку у штучних сумішах сприяє розвитку метаболічного стресу. Як на думку Haschke – Becker E. et al.(2002) [183], невикористані для синтезу білку амінокислоти акумулюються в крові, сприяють розвитку азотемії, їх метаболізм в печінці підвищує рівень сечовини, а при екскреції з сечею підвищують навантаження на нирки.

Наслідком нераціонального штучного вигодовування є проблема закріпів у дітей [13, 15]. При цьому відбувається порушення тону та моторики кишечника, що пов'язано перш за все з непередготовленістю травної системи грудної дитини до утилізації певних харчових речовин, що знаходяться у сумішах, низькою руховою активністю та недостатньою ферментною здатністю. Тривала затримка харчового хімусу при відносно великій площині кишечника в порівнянні з дорослими, призводить до пошкодження кишкової цитопротекції, високої проникливості слизової оболонки для високомолекулярних речовин, в тому числі білків.

Як видно з визначених факторів ризику, порушення мікробіоценозу кишечника тісно пов'язане як із штучним вигодовуванням, так і з розвитком закріпів.

Правильне формування екосистеми кишечника у дітей залежить в першу чергу від раннього початку та тривалості грудного вигодовування. В грудному

молоці містяться імунні, клітинні, аліментарні біфідогенні фактори, які забезпечують умови для колонізації кишечника фізіологічною мікрофлорою.

Початкова колонізація кишечника облігатною мікрофлорою у новонароджених при штучному вигодовуванні навіть високоадаптованими сумішами відбувається не настільки швидко, як при суто грудному вигодовуванні.

Ознаки порушення мікробіоценозу в групі хлопчиків реєструвались майже у третини обстежених (32 дитини). Бактеріологічне дослідження фекалій виявляло наступне: зниження рівня біфідобактерій до $10^5 - 10^7$ та повноцінної кишкової палички до $10^4 - 10^5$, з одночасним підвищенням вмісту лактозонегативних кишкових паличок до 40 – 50%. Асоціації условно – патогенних бактерій (протей + клебсієла, стафілокок + протей, гемолітичний стафілокок, синегнійна паличка) мали місце у 20 дітей (62,5%). Гриби роду кадида у 8 дітей (25%).

При порушенні кількісних та якісних співвідношень кишкової мікрофлори, вона не в змозі виконувати в повному обсязі усі свої фізіологічні функції, а порушення біоценозу, як відомо, супроводжуються не тільки місцевими, але й загальними клінічними симптомами (порушення апетиту, травні дисфункції, інтоксикація). При тривалому існуванні порушень мікробіоценозу кишечника можуть виникати системні порушення, що призводять до більш серйозної патології – бактеріальної сенсibiliзації, харчової алергії [6, 101, 118].

В останні роки в Україні та державах СНД сформувалось уточнююче положення за те, що дисбактеріоз є не самостійною нозоформою, а клініко – мікробіологічним станом. Тобто, це «стан екосистеми, при якому порушується функціонування усіх її складових частин організму, мікрофлори та оточуючого середовища, механізмів їх взаємодії, що призводить до розвитку захворювань» [6].

Доведено, що порушення біоценозу формують в організмі джерело потенційних уропатогенів та сприяють їх міграції до нирок. Вторинний імунодефіцит, який має місце при порушенні мікрофлори кишечника, не тільки сприяє інфікуванню нирок, але й складає умови для тривалої персистенції уропатогенів в них.

Щодо наступної додатково виявленої ознаки - фімозу – вродженого звуження крайньої плоті, при якому стає неможливим виведення голівки статевого члену, то питання, до якого віку наявність фімозу можна вважати фізіологічною, залишається дискусійним. Часто поняття «фізіологічний фімоз» пов'язують з певним віком дитини – до 2 років, до 3 – 6 років, до 5 – 9 років. Немає чітко сформульованих меж між нормою та патологічним станом крайньої плоті [135]. Але, несприятливі наслідки фімозу можуть виникати в будь – якому віці і проявляються утрудненим сечовиділенням, що призводить до порушення функції сечового міхура, і як наслідок цього до порушення відтоку сечі з нирок. При цьому починає страждати ниркова тканина і підвищується ризик розвитку мікробно – запальних процесів.

В групі хлопчиків фімоз зустрічався у половини обстежених (52 дитини) до 2 річного віку, та у третини (34 дитини) зберігався в подальшому.

До Ф2, окрім зазначених раніше (як значущих в загальній групі дітей) ознак дисфункціональних розладів травного тракту та особливостей конституційного стану дитини, виявилась вагомою супутня хронічна патологія з боку ЛОР органів.

Комбінація несприятливих ознак, які виділились до Ф2 виявляється дуже цікавою, тому що всі вони патогенетично взаємопов'язані між собою. У дітей зі схильністю до хронічних та рецидивуючих процесів, а саме при наявності ознак лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції, розвиваються прояви вторинного імунодефіциту, що робить організм дитини більш уразливим до частих застудних захворювань, що в свою чергу призводить до хронізації процесу в ЛОР - органах.

На сьогоднішній день накопичені клінічні та експериментальні дані про взаємозв'язок хронічної ЛОР – патології та захворювань ШКТ. Загострення хронічного запалення в респіраторному тракті у дітей часто супроводжується патологічним реагуванням з боку органів травлення, що пояснюється анатомоморфологічними та функціональними зв'язками цих двох систем. Поєднана патологія ЛОР – органів та ШКТ у дітей є частим клінічним проявом

порушення факторів природної резистентності, що в свою чергу сприяє підсиленню патогенних властивостей умовно – патогенної мікрофлори.

Графічне відображення визначених факторів ризику, що впливають на розвиток гострого пієлонефриту для групи хлопчиків подано на рисунку 3.2.

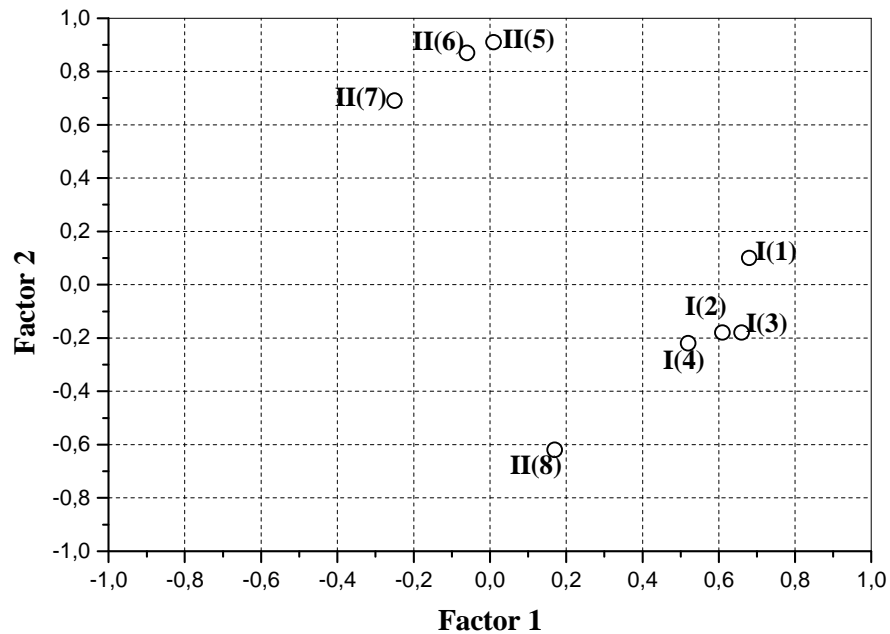


Рис. 3.2. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток гострого пієлонефриту у дітей (група хлопчиків). I – фактор першого роду, II – фактор другого роду
 I(1) – штучне вигодовування з дня народження, I(2) – порушення мікробіоценозу, I(3) – закрепи, I(4) – фімоз.
 II(5) – дисфункціональні розлади біліарного тракту, II(6) – диспанкеатизм, II(7) – ознаки ексудативно – катарального варіанту конституції, II(8) – ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції.

При аналізі факторів ризику у групі дівчат (70 дітей), виявилось, що майже у половини обстежених (32 дитини) захворювання гострим пієлонефритом зареєстроване на 1-му році життя, і у другій частині (38 дітей) маніфестація захворювання відбувалась в більш старшому віці.

Комбінації первинних ознак, як і для попередніх груп містили дані щодо патології з боку ШКТ та особливості конституційного стану.

До Ф1 увійшли такі ознаки як: дисфункціональні розлади біліарного тракту (ФН 0,68) та диспанкреатизм (ФН 0,66), а до Ф2 – порушення мікробіоценозу (ФН 0,5) та особливості конституційного стану у вигляді ексудативно – катарального (ФН 0,69) або лімфатико – гіпопластичного (ФН -0,62) варіантів конституції.

Порівнюючи травну та сечовидільну системи, можна відмітити загальну схему побудови, наявність епітелію зі щітковою каймою та схожими транспортними системами, загальні як фізіологічні (всмоктування/реабсорбція, секреція, моторна активність), так і патологічні (порушення всмоктування/реабсорбції, секреції, моторні порушення, мікробіологічні, імунологічні) процеси. Вивчення межсистемних паралелей дозволяє уявити організм, як єдине ціле, як систему, збудовану та функціонуючу за єдиними для усіх підсистем законам [14].

Порушення мікробіоценозу кишечника – вторинна патогенетична ланка патології травної системи. Першопричина ж цього стану лежить у порушенні внутрішнього середовища кишечника, порушенні травних процесів. Через порушення мікробіоценозу кишечника замикається патогенетичне порочне коло розвитку патології багатьох систем органів, тому розірвання цього замкнутого кола виявляється надзвичайно важливим [15].

Конституціологія також базується на даних, які характеризують єдність організму. «Конституціональний тип», з одного боку, це індивідуалізуюче поняття, а з іншої – узагальнююче, об'єднуюче, завдяки чому, з'являється можливість виявляти особливості функціонування організму при різних конституціональних типах, які необхідно враховувати в кожному конкретному випадку [96].

Конституція дитини закладається в ранньому онтогенезу, коли формується і схильність до певної патології. Отже, на ранніх етапах онтогенезу, ще до маніфестації клінічних форм захворювання, існує реальна можливість корегувати формування фенотипу шляхом зміни зовнішньосередових факторів.

На рисунку 3.3. подано графічне відображення виділених факторів ризику розвитку гострого пієлонефриту для групи дівчат.

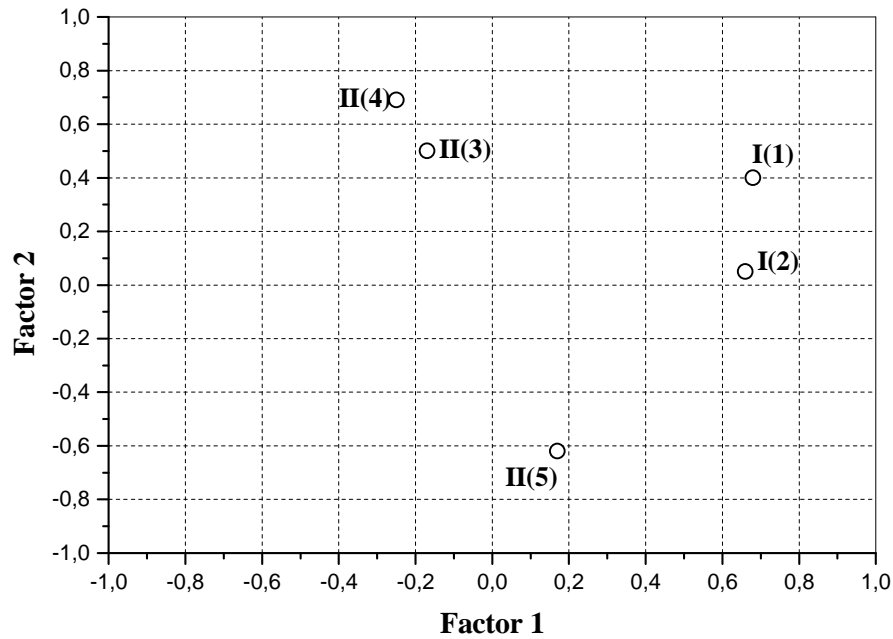


Рис. 3.3. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток гострого пієлонефриту у дітей (група дівчат).

I – фактор першого роду, II – фактор другого роду

I(1) – дисфункціональні розлади біліарного тракту, I(2) – диспанкреатизм.

II(3) – порушення мікробіоценозу, II(4) – ознаки ексудативно – катарального варіанту конституції, II(5) – ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції.

В загальній групі дітей з хронічним пієлонефритом (120 дітей) гендерна структура виглядала так: дівчата - 88 дітей (73,3%), хлопчики – 32 дитини (26,7%), переважно діти шкільного віку. Тривалість захворювання складала від 2х до 5 років.

Середня ступінь важкості захворювання була зареєстрована у 102 дітей (85%), важкий ступень у 18 дітей (15%). Легкого ступеню важкості зареєстровано не було.

Комбінації ознак, з яких складаються Ф1 та Ф2 (таблиця 3.2.) характеризують особливості вигодовування дитини на першому році життя та наявність супутньої патології з боку ШКТ.

До Ф1 увійшли ознаки дисфункціональних розладів біліарного тракту (ФН 0,68) та диспанкреатизму (ФН 0,51).

До Ф2 увійшли: порушення мікробіоценозу кишечника (ФН 0,5) та штучне вигодовування з дня народження (ФН 0,67).

Таблиця 3.2.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток хронічного пієлонефриту у дітей (загальна група).

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Штучне вигодовування	0,22	0,67
Дисфункціональні розлади біліарного тракту	0,68	0,25
Ознаки диспанкреатизму	0,51	0,21
Дисбіотичні розлади	0,11	0,5

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

В більшості випадків дисфункціональні розлади біліарного тракту не є первинними захворюваннями, частіше вони формуються на фоні вегетативної дискоординації, при аномаліях жовчного міхура у поєднанні з такими факторами як то: порушення харчування, недостатня фізична активність, наявність вогнищ хронічної інфекції, порушень мікробіоценозу кишечника [42].

Склад кишкової мікрофлори досить індивідуальний та формується з перших днів життя дитини. Найважливішим фактором у формуванні нормальної мікрофлори є природне вигодовування, тому що материнське молоко містить ряд речовин – пребіотиків, які сприяють заселенню кишечника окремими видами мікроорганізмів у відповідній кількості. Навіть незначне неблагополуччя в перші дні життя дитини, особливо патологічний стан шлункового тракту, здатні викликати тяжкі порушення мікробіоценозу, які в подальшому тяжко піддаються корекції [166].

За даними дослідження авторів Акоева Ю.С., Синцовой Т.Б. та інш., які вивчали можливість інфікування сечової системи у новонароджених при маніфестації порушень мікробіоценозу кишечника, серотипування *E.coli*, що були виділені із сечі та випорожнень дитини, довело їх ідентичність. Цей факт свідчить

за те, що розвиток бактеріальних інфекцій сечової системи у цих дітей виникав при сформованому порушенні мікробіоценозу кишечника.

У цілому можна виділити 6 основних патологічних процесів при захворюваннях органів травлення: порушення секреції, порушення травлення, порушення всмоктування, порушення складу мікрофлори, імунологічні порушення та порушення транзиту. Всі ці процеси в тій чи іншій мірі призводять до змін внутрішнього середовища в просвіті ШКТ та формуванню патологічних процесів. Виходячи з цього, з якої б ланки не почався би патологічний процес в ШКТ, в результаті можна виявити усі шість перерахованих складових процесів. При цьому замикаються порочні патогенетичні кола, які обтяжують перебіг хвороби.

Група хлопчиків, хворих на хронічний пієлонефрит нараховувала 32 дитини (26,7%). Переважали діти шкільного віку. Тривалість захворювання на момент обстеження складала від 2х до 5 років.

На рисунку 3.4. подано графічне відображення виділених факторів ризику розвитку хронічного пієлонефриту для групи хлопчиків.

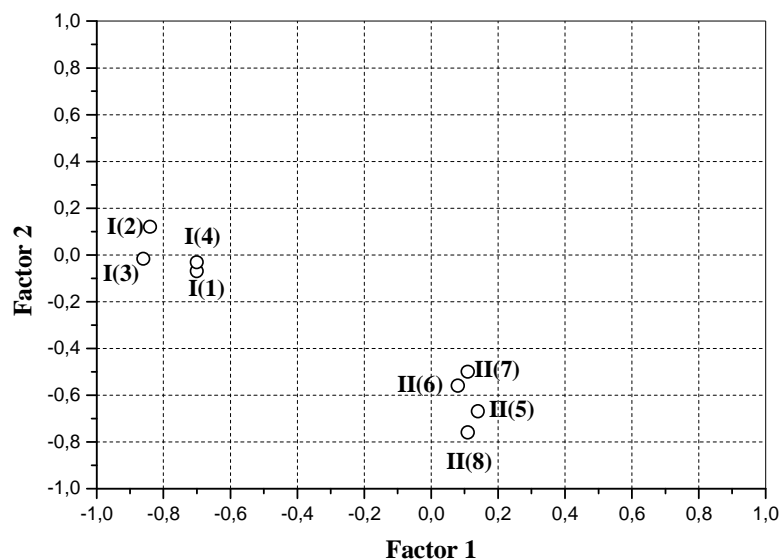


Рис. 3.4. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, що впливають на розвиток хронічного пієлонефриту (група хлопчиків).

I – фактор першого роду, II – фактор другого роду

I(1) – професійні шкідливості (вібрація), I(2) - хронічний тонзиліт, I(3) – дисфункціональні розлади біліарного тракту, I(4) – диспанкреатизм.

II(5) – фімоз. II(6) – закрепи, II(7) – порушення мікробіоценозу. II(8) – часті ГРВЗ.

Вивчаючи вплив несприятливих ознак на розвиток хронічної ниркової патології в групі хлопчиків, виявилась дещо ширша варіабельність ознак, хоча й виявлені ознаки належали до тих саме основних груп, які виявлялись і раніше, а саме: хронічна патологія з боку ШКТ, ЛОР органів, анатомічного стану зовнішніх статевих органів.

Отже, до Ф1 увійшли такі ознаки: дисфункціональні розлади біліарного тракту (ФН 0,86), диспанкреатизм (ФН 0,7), хронічний тонзиліт в анамнезі (ФН 0,84) та професійні шкідливості батьків (тривала дія вібрації) (ФН 0,7).

До Ф2 увійшли такі ознаки: фімоз (ФН 0,67), закрепи (ФН 0,56), порушення мікробіоценозу (ФН 0,5), часті ГРВЗ в анамнезі (ФН 0,76).

Цікавим виявляється визначення у Ф1 додаткової ознаки, котра не реєструвалась раніше: професійні шкідливості у батьків (тривала дії вібрації). Ця ознака, хоча й не має прямих зв'язків з розвитком ниркової патології у дитини, однак може опосередковано вважатись маркером стану здоров'я батьків дитини.

Ознаки патології з боку ШКТ виявлялись як складова частина у Ф1 та у Ф2, що доводить їх патогенетичний зв'язок з усіма виявленими в цих факторах іншими ознаками. Вплив наявності супутньої патології ШКТ зареєструвався у вигляді чотирьох ознак, які попарно об'єднались між собою. Об'єднання цих ознак не випадкове, а має в своїй основі тісний патогенетичний контакт: дисфункціональні розлади біліарного тракту разом з ознаками диспанкреатизму увійшли до Ф1, а порушення мікробіоценозу з послідуєчим розвитком закрепів виділились до Ф2.

Зв'язок наступних ознак - часті епізоди ГРВЗ, порушення мікробіоценозу та закрепи є дуже важливим, тому що доводить: порушення мікробіоценозу не є самостійною нозологічною одиницею, а виступає в якості тригерного моменту, що через запуск ланки механізмів призводить до зниження імунітету, порушень адаптаційних можливостей, та сприяє розвитку патології в різних системах органів.

Щодо ознаки фімозу, то в загальній групі дітей з хронічним пієлонефритом ця ознака зустрічалась у 9 хлопчиків (28%). Враховуючи те, що середній вік в цій

групі становив $8,7 \pm 1,8$ років, значення фімозу для розвитку ниркової патології визначається без сумніву. Якщо питання впливу фімозу на розвиток нефропатій в групі дітей молодшого віку може залишатись дискутабельним, то для дітей шкільного віку, коли фімоз вже не є фізіологічним, цей факт виявляється дуже важливим. Постійне спостереження за дитиною в цей період розвитку з метою запобігання переходу фізіологічного стану в патологічний, допоможе уникнути ланки ускладнень, що в першу чергу стосується розвитку ниркової патології.

Група дівчат, хворих на хронічний пієлонефрит нараховувала 88 дітей (73,3%), при цьому переважали діти шкільного віку. Тривалість захворювання складала від 2х до 5 років.

До Ф1 увійшли такі ознаки: дисфункціональні розлади біліарного тракту (ФН 0,5), диспанкреатизм (ФН 0,51), штучне вигодовування з дня народження (ФН 0,67).

Особливо чітко несприятливий вплив від штучного вигодовування виявляється при застосуванні неадаптованих сумішей, або взагалі коров'ячого та козиного молока. При цьому до несформованого дитячого організму потрапляє велика кількість білку, натрію, калію, хлоридів, що призводить до підвищення навантаження одразу і на нирки і на печінку, стимулює інсулінову секрецію, провокує водно – електролітні порушення.

До Ф2 увійшла ознака наявності у матері професійної шкідливості у вигляді дії біологічних чинників (ФН 0,56). У 12 дівчат (13,6%), хворих на хронічний пієлонефрит, матері були медичними працівниками та тривалий час працювали в лікувальних закладах та лабораторіях. Тобто, можна вважати, що за присутності в родині члена сім'ї який може бути носієм латентної інфекції значно підвищується ризик розповсюдження цієї інфекції в першу чергу на дітей, як найбільш уразливий та чутливий контингент. Важливо, що ознака тривалої дії біологічних чинників з боку матері, підвищує ризик негативного впливу даного фактора ще на антенатальному етапі розвитку майбутньої дитини.

На рисунку 3.5. подано графічне відображення виділених факторів ризику розвитку хронічного пієлонефриту для групи дівчаток.

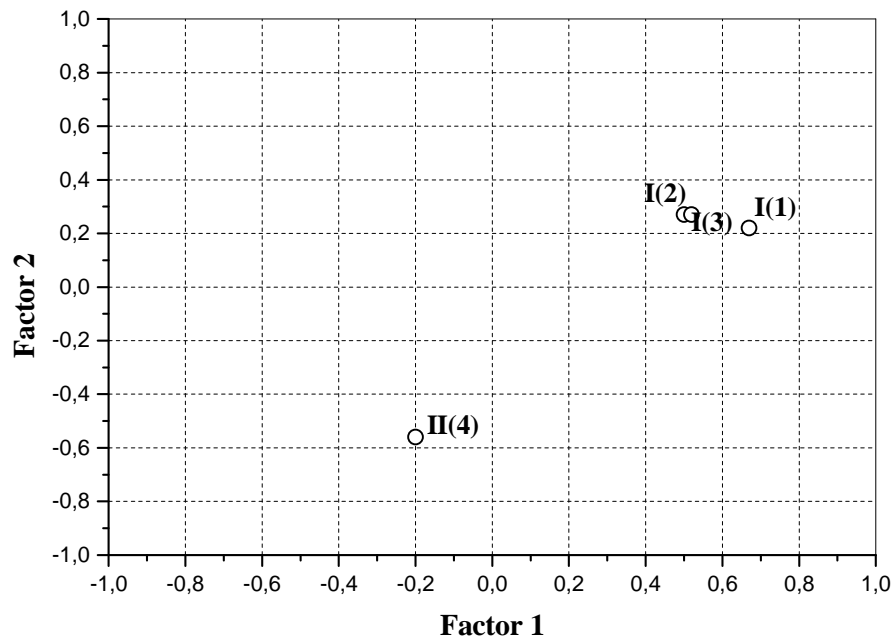


Рис. 3.5. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток хронічного пієлонефриту у дітей (група дівчат).
 I – фактор першого роду, II – фактор другого роду
 I(1) – штучне вигодовування з дня народження, I(2) – дисфункціональні розлади біліарного тракту, I(3) – диспанкреатизм.
 II(4) – професійні шкідливості батьків (біологічні чинники).

Варто зазначити на тому, що всі ознаки, які увійшли до факторів ризику Ф1 та Ф2, тісно взаємопов'язані між собою та можуть утворювати ланцюгові реакції в своєму розвитку, що в кінцевому рахунку і призводить до розвитку нефропатій мікробно – запального характеру.

Також важливо зазначити на тому, що для виявлення дітей до групи ризику розвитку нефропатій слід особливу увагу приділяти виявленню саме комбінацій вищезазначених ознак, які визначились за допомогою ФА, ніж фіксуванню поодиноких розрізнених ознак.

В результаті факторного аналізу, проведеного на етапі ретроспективного дослідження за даними вивчення історій хвороб дітей з нефропатіями мікробно – запального генезу, виявлено:

- як для групи дітей з гострим, так і з хронічним пієлонефритом вагомі Ф1 та Ф2 складались з комбінації первинних ознак, які мають взаємні патогенетичні зв'язки: супутня хронічна патологія ШКТ у вигляді дисфункціональних розладів біліарного тракту та диспанкреатизму, закрепи та порушення мікробіоценозу в анамнезі у дитини тісно пов'язані між собою та із хронічною патологією з боку ЛОР – органів у вигляді хронічних тонзилітів та аденоїдитів. Часті респіраторні захворювання також тісно пов'язані як з самою нирковою патологією безпосередньо, так і опосередковано, впливаючи на органи ШКТ та імунної системи. З усіма ланками патогенезу захворювання пов'язані ознаки, які характеризують конституціональні особливості дитини, схильність до певних захворювань, що знайшло своє відображення у виділенні лімфатико – гіпопластичних та ексудативно – катаральних варіантів конституції як складових частин факторів ризику. Негативна ознака раннього штучного вигодовування дитини призводить до каскаду патологічних ланцюгових реакцій, які стосуються майже всіх систем організму.

- для групи дітей з хронічним пієлонефритом додатковими важливими негативними ознаками щодо розвитку хвороби були виділені професійні шкідливості батьків: для групи хлопчиків – наявність у батьків тривалої дії такого фізичного чинника, як вібрація, а для групи дівчаток – тривала дія в професійній діяльності батьків біологічних чинників. Безперечно, важливим є те, що ці довготривалі негативні ознаки виявились вагомими саме для групи хронічної патології. Професійні шкідливості батьків можуть опосередковано розглядатись як маркери стану їх соматичного здоров'я та розглядатись як впливовими ще на антенатальному періоді розвитку дитини.

- як для гострого, так і для хронічного пієлонефриту, в результаті факторного аналізу для групи хлопчиків виявлялась дещо варіабельніша картина несприятливих ознак, ніж для групи дівчаток.

- проведене дослідження по виділенню несприятливих ознак до певних факторів ризику дозволяє говорити за те, що при виділенні дітей до відповідної

групи ризику слід значну увагу приділяти саме комбінаціям зазначених ознак, які при сумісній дії мають більш негативний вплив, ніж поодинокі окремі ознаки, які часто зустрічаються у більшості дітей.

3.2. Характеристика факторів ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу (ретроспективне дослідження).

Досліджено 300 історій хвороб дітей, хворих нефропатіями дисметаболічного генезу: Вивченню підлягали архівні документи немовлячого та старшого педіатричного відділень міської лікарні №3 м. Одеси за період з 2000 по 2006 роки.

Гендерна структура виглядала наступним чином: хлопчики – 116 дітей (38,7%), дівчата – 184 дитини (61,3 %). Середній вік дітей при цьому складав $8,9 \pm 1,5$ років.

Дослідження несприятливих ознак, які впливають на розвиток нефропатій дисметаболічного генезу проводилось шляхом факторного аналізу, як для загальної групи дітей, так і з урахуванням статі, а також і з урахуванням форми дисметаболічної нефропатії.

До обліку враховувались лише історії хвороб дітей, діагноз дисметаболічної нефропатії яких був встановлений при наявності сукупності слідуючих лабораторно – інструментальних ознак: персистуюча кристалурія, патологічні зміни в біохімічному дослідженні сечі (дослідження транспорту солей), виявлення відхилень у вигляді наявності кристалів солі при проведенні УЗД нирок.

Історії хвороб дітей, діагноз дисметаболічної нефропатії яких встановлювався лише за наявності кристалурії, до уваги не приймалися.

Діагноз дисметаболічної нефропатії вперше був діагностований у 83 дітей (27,7%), які в більшості поступали до стаціонару з приводу іншої патології. При цьому середній вік дітей складав $5,6 \pm 1,4$ років. Відповідно 217 дітей (61,3%)

відвідували стаціонар з приводу даного захворювання повторно. Середній вік у цих дітей був дещо вищим: $7,9 \pm 1,7$ років, а тривалість захворювання від 3 до 5 років.

У результаті факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток дисметаболических нефропатій у дітей, виділились Ф1 та Ф2, які є найбільш впливовими і складаються із первинних. В таблиці 3.3. подані ФН несприятливих ознак, які впливають на розвиток дисметаболических нефропатій.

Таблиця 3.3.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток дисметаболических нефропатій у дітей (загальна група).

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Короткий період грудного вигодовування < 3 місяців	0,7	0,03
Надмірна вага тіла дитини	0,77	0,06
Ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції	0,26	0,59
Ознаки нервово – артритичного варіанту конституції	0,17	-0,6
Ознаки диспанкреатизму	0,09	0,5

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

До Ф1 увійшли наступні ознаки: короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців (ФН 0,7), та надмірна вага тіла дитини (ФН 0,77).

Слід зауважити на тому, що харчовий фактор для нефропатій дисметаболического генезу виявився ще суворішим, ніж для нефропатій мікробно – запального генезу, а саме, несприятливий вплив чинить не лише штучне вигодовування з дня народження, а й короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців, що доводить первісну значущість харчового впливу.

Після народження дитини відбувається перехід з гематрофного харчування на молочне, що представляє собою складну ланку взаємопов'язаних процесів. Лактотрофне харчування в ранньому періоді життя – це основа для усіх обмінних процесів. Більш того, лактотрофне харчування, яке є аналогом та продовженням

гематотрофного харчування, - це джерело речовин та стимулів, які призводять до розвитку та зростанню усіх функціональних систем організму. Ось чому, заміщення грудного вигодовування штучним може розцінюватись як грубе втручання в обмінні процеси організму дитини, по суті як метаболічна катастрофа [128].

З цієї позиції, коли харчовий фактор розглядається як тригерний механізм порушення обмінних процесів в організмі, цілком зрозумілим стає його взаємозв'язок з наступною ознакою, яка увійшла до Ф1 – надмірною вагою дитини.

Не дивлячись на змагання виробників якомога більше наблизити склад сучасних сумішей до материнського молока, проблема незбалансованого складу штучних замінників грудного молока залишається актуальною. Надмірна кількість білка в штучних молочних сумішах призводить до ранніх метаболічних порушень в організмі дитини. Доведено, що діти з надмірною вагою у віці 5 років мають достовірно більше споживання білку до 1 річного віку [109].

До Ф2 увійшли: ознаки лімфатико – гіпопластичного (ФН 0,59) або нервово – артритичного варіанту конституції (ФН -0,6) та ознаки диспанкреатизму (ФН 0,5).

Незбалансоване харчування на першому році життя, через ланку патологічних механізмів порушень обміну речовин, неминуче призведе до розвитку патології з боку ШКТ. Описані випадки метаболічного ацидозу у дітей перших місяців життя, які вигодовувались неадаптованими молочними сумішами або коров'ячим молоком. Механізм виникнення ацидозу пов'язаний з надмірною кількістю сірковмісних амінокислот при високому білковому навантаженні.

В основі лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції лежить знижена адаптаційна здатність організму до впливів як то екзогенного так і ендогенного генезу. Нервово – артритичний тип конституції тісно пов'язаний з розладами харчування, а в подальшому житті із загрозою виникнення метаболічних розладів.

Отже, виявлені ознаки є взаємопов'язаними та при поєднанні підсилюють дію один одного, формуючи замкнуте коло патологічних процесів.

Слід зазначити, що виділені фактори ризику, як для нефропатій дисметаболічного, так і для мікробно – запального генезу, складаються з ознак, які характеризують конституціональні особливості дитини та стан ШКТ.

Група хлопчиків, хворих на дисметаболічну нефропатію нараховувала 116 дітей (38,7%), переважно діти шкільного віку. Тривалість захворювання на момент обстеження складала від 3 до 5 років.

Факторний аналіз, проведений для групи хлопчиків виявив дещо ширшу комбінацію первинних ознак, ніж для загальної групи дітей.

На рисунку 3.6. графічне відображення виділених факторів ризику, що впливають на розвиток нефропатій дисметаболічного генезу для групи хлопчиків.

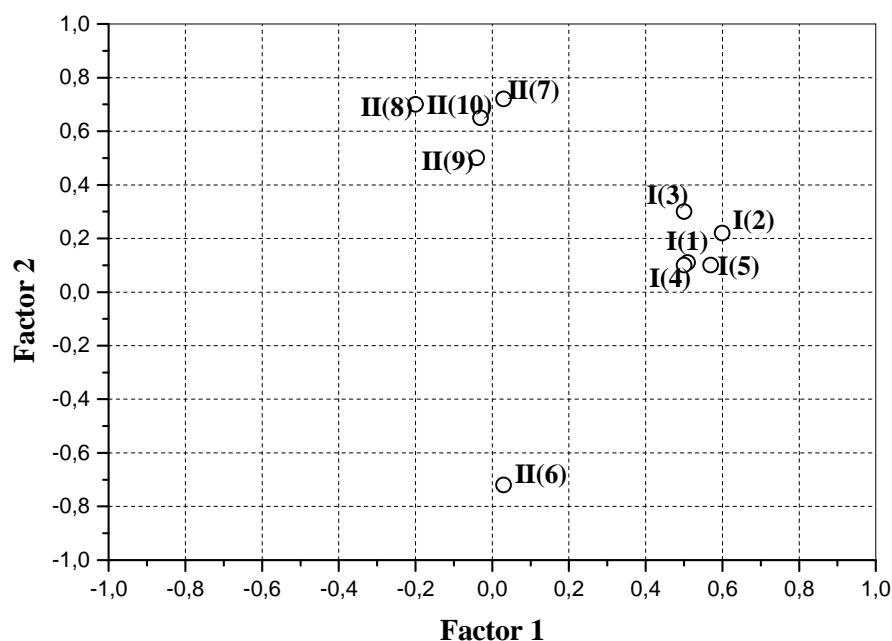


Рис. 3.6. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток дисметаболічних нефропатій у дітей (хлопчики).

I – фактор першого роду, II – фактор другого роду

I(1) – короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців, I(2) – надмірна вага, I(3) – супутня алергія, I(4) – хронічний тонзиліт, I(5) – хронічний синусит.

II(6) – ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції, II(7) – ознаки нервово – артритичного варіанту конституції, II(8) – дисфункціональні розлади біліарного тракту, II(9) – диспанкреатизм. II(10) – порушення мікробіоценозу.

До Ф1 увійшли ознаки: короткий період грудного вигодовування, менше 3 місяців (ФН 0,51), надмірна вага (ФН 0,6), супутня алергія (ФН 0,5) та хронічна патологія з боку ЛОР – органів - хронічний тонзиліт (ФН 0,5) та синусит (ФН 0,57).

Короткий період грудного вигодовування, як зазначалось вище, за рахунок незбалансованого складу молочних сумішей та надмірної кількості білку в них, впливає на розвиток ранніх метаболічних порушень, що призводить до подальшому до розвитку надлишку ваги та патології ШКТ. Додатково в групі хлопчиків виявилась ознака наявності супутньої алергії в анамнезі. За даними дослідження в структурі цієї патології переважала харчова алергія, ознаки якої вперше проявлялись у ранньому віці, переважно при ранньому переводі на штучне вигодовування.

Дійсно те, що пусковим фактором харчової алергії є компоненти їжі, але в той же самий час прояви алергії можуть виявлятися і з боку органів, не пов'язаних із травленням (шкіра, органи дихання, сечостатева система). Результатом їх дії можуть стати шкірні реакції (почервоніння, набряк, свербіж), порушення ШКТ (розлади випорожнень), органів дихання, ЛОР – органів (риніти, гайморити, синусіти), сечостатевої системи (вульвовагініти) та інших систем органів [109]. Важливо також те, що у хворих із захворюваннями ШКТ харчова алергія зустрічається значно частіше, ніж в популяції.

До Ф2 увійшли ознаки: конституційний стан дитини у вигляді ознак лімфатико – гіпопластичного (ФН -0,72) або нервово – артритичного (ФН 0,72) варіантів конституції та розлади ШКТ у вигляді диспанкреатизму (ФН 0,5) та дисфункціональних розладів біліарного тракту (ФН 0,7), порушень мікробіоценозу (ФН 0,65).

Отже, Ф2, як і у попередніх досліджуваних групах, підтвердив комбінацію ознак, які характеризують конституційний стан дитини та розлади з боку ШКТ.

Слід однак зазначити на первісну роль порушення мікробіоценозу у каскаді вищезазначених взаємопов'язаних патологічних процесів. Порушення мікробіоценозу може бути тригером так званих хвороб адаптації, до яких відносять

і прояви алергії у ранньому віці дитини. В основі виникнення алергії лежить, спричинений порушенням мікробіоценозу, зрив адаптації, який в свою чергу призводить до посилення дізбіозу, в результаті чого виникає порочне коло, з подальшим формуванням хронічної патології.

Група дівчат, хворих на дисметаболічну нефропатію нараховувала 184 дитини (61,3%), при цьому переважали діти шкільного віку. Тривалість захворювання від 3х до 5 років.

До Ф1 увійшли ознаки: короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців (ФН 0,7) та надмірна вага (ФН 0,7).

При грудному вигодовуванні знайомство дитини з новим видом харчування відбувається поступово та представляє собою досить тривалий (до 2х років) адаптаційний процес. Ранній перехід (до 3х місячного віку) на штучне вигодовування спричиняє не менш значущу метаболічну катастрофу дитячого організму, ніж взагалі штучне вигодовування з дня народження. 3х місячний віковий період виділився не випадково, тому що саме цей строк потрібний дитині для мінімальної фізіологічної підготовки організму до сприйняття нового виду харчування. З урахуванням цього факту в останній час відбувається переосмислення поглядів на доцільність раннього введення прикормів.

До Ф2 увійшли такі ознаки: лімфатико – гіпопластичний (ФН 0,59) або нервово – артритичний (ФН -0,6) варіанти конституції та диспанкреатизм (ФН 0,65).

Усі вищезазначені ознаки, як із Ф1, так і із Ф2 взаємопов'язані між собою та підсилюють дію один одного. Але варто зазначити, що ознака раннього штучного вигодовування мала найвище факторне навантаження серед інших ознак, що доводить її первісну роль у запуску ланки патологічних механізмів.

На рисунку 3.7. графічне відображення виділених факторів ризику, що впливають на розвиток нефропатій дисметаболічного генезу для групи дівчаток.

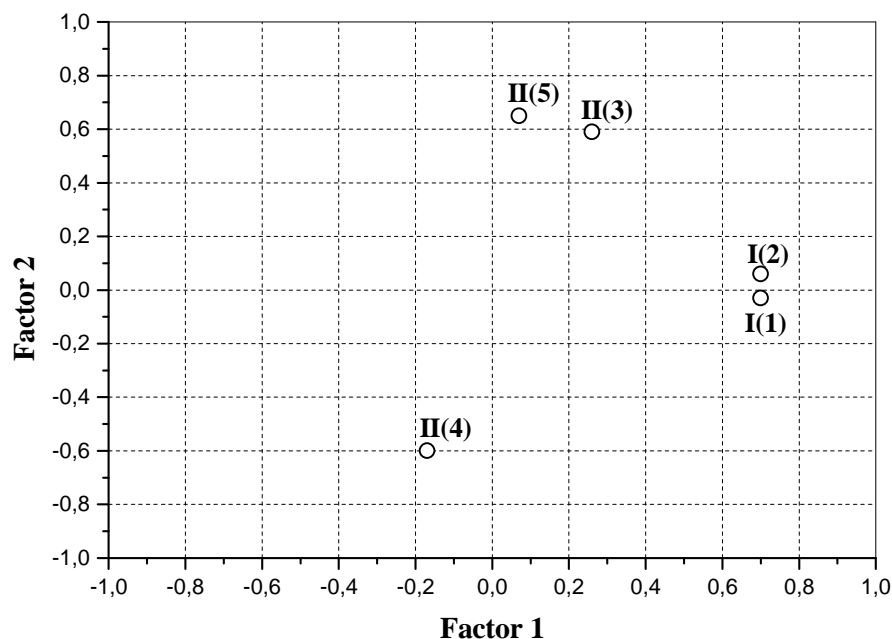


Рис. 3.7. Графічне відображення результатів факторного аналізу несприятливих ознак, які впливають на розвиток дисметаболических нефропатій у дітей (дівчата).

I – фактор першого роду, II – фактор другого роду

I(1) – короткий період грудного вигодовування < 3 місяців, I(2) – надмірна вага

II(3) – ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції, II(4) – ознаки нервово – артритичного варіанту конституції, II(5) – ознаки диспанкреатизму.

Таким чином, несприятливі ознаки, які є впливовими на розвиток дисметаболических нефропатій, так само, як і для нефропатій мікробно – запального генезу, відносились до наступних груп: супутня патологія з боку ШКТ, хронічна патологія з боку ЛОР органів, особливості вигодовування на першому році життя та конституційний стан дитини. Важливо відмітити, що додатково виділились ознаки наявності супутньої харчової алергії в анамнезі та надлишкова вага дитини, що відповідає більш глибокому та ранньому порушенню метаболічних та обмінних процесів.

Отже, ФА доводить, що при виявленні факторів ризику розвитку нефропатій дисметаболического генезу, слід дотримуватись того положення, що найбільш впливовими є саме комбінації визначених несприятливих ознак, ніж визначення поодиноких розрізнених несприятливих факторів.

ФА в групі дітей з нефропатіями дисметаболичного генезу був проведений також із урахуванням форми нефропатії.

Загальним для нефропатій дисметаболичного генезу є ушкодження інтерстиціальної тканини нирки з відкладанням у ній солей, але різні форми нефропатій можуть мати різноманітні етіологічні чинники та патогенетичні шляхи розвитку хвороби, отже, й фактори ризику для окремих форм нефропатій можуть бути досить варіабельними. За нашими даними вивчення архівного матеріалу за період з 2000 по 2006рр.. структура дисметаболичних нефропатій мала наступний вигляд (Таблиця 3.4.).

Таблиця 3.4.

Структура дисметаболичних нефропатій у дітей за період з 2000 по 2006рр.

Форма дисметаболичної нефропатії	Частка в загальній структурі ДН (%)
Оксалурия	35
Фосфатурия	10
Уратурия	18
Змішана форма	37

Найбільш поширена в популяції є оксалатна форма нефропатії. За нашими даними частка оксалурії в структурі дисметаболичних нефропатій склала 35%. Також слід зазначити, що виявлена патологія реєструвалась однаково часто як в групі дівчат, так і в групі хлопчиків.

Щодо змішаної форми, то за літературними даними, у 31,4% дітей дошкільного віку виявляється оксалатно – фосфатно – кальцієва кристалурія [98]. За нашими даними, змішана форма була притаманна 37% дітей.

Уратурия була зафіксована у 18% дітей, а ізольована фосфатурия лише у 10%.

В таблиці 3.5. подані факторні навантаження первинних несприятливих ознак, що є найбільш впливовими на розвиток оксалатної форми нефропатії.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток оксалатної нефропатії у дітей.

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Короткий період грудного вигодовування < 3-х місяців	0,7	0,11
Штучне вигодовування з дня народження	-0,7	-0,09
Хронічний аденоїдит	0,56	0,2
Ентеробіоз	0,56	0,06
Вегетативні розлади	0,5	0,13
Сечокам'яна хвороба з боку матері	0,07	0,59
Ознаки ексудативно – катарального варіанту конституції	0,007	0,6
Ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції	-0,007	-0,6
Дисфункціональні розлади біліарного тракту	0,05	0,51
Хронічний тонзиліт	0,33	0,66
Порушення постави	0,18	0,54

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

До Ф1 увійшли такі ознаки: короткий період грудного вигодовування менше 3-х місяців (ФН 0,7) або взагалі штучне вигодовування з дня народження (ФН -07), хронічний аденоїдит (ФН 0,56), ентеробіоз (ФН 0,56), вегетативні розлади (ФН 0,5).

Отже, впливовими на розвиток оксалатної нефропатії виявились як штучне вигодовування, так і тривалість грудного вигодовування. Як вже було зазначено, за короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців, функціонально незріла травна система дитини не встигає адаптуватися до сприйняття штучної їжі.

Доведена значущість виключно грудного вигодовування. Відомо, що діти, які знаходились виключно на грудному вигодовуванні значно менше хворіють в порівнянні з дітьми на змішаному чи штучному вигодовуванні і, зокрема за такими хворобами, як інфекційні та паразитарні, анемія, порушення обміну речовин, хвороби ЛОР – органів, травної та сечовидільної системи [99].

Виявлені відмінності у нервово – психічному розвитку дітей. Серед дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні відмічається випередження у розвитку, в той час коли діти, що знаходяться на штучному вигодовуванні відстають у розвитку.

Отже, харчова складова в каскаді вищезазначених патологічних реакцій є тригерною. Під негативним впливом штучного вигодовування, через ланку перехідних складових, закладаються передумови для подальшого формування вегетативних розладів у дитини.

Хронічна патологія з боку ЛОР – органів, як неодноразово зазначалось вище, тісно пов'язана, як із особливостями харчування так із станом травної та імунної системи дитячого організму, що в свою чергу складає підґрунтя для розвитку паразитарних хвороб. Наявність же паразитарних хвороб загострює вже існуючу патологію в будь якій системі органів. Гельмінти можуть викликати порушення функції ШКТ, бути причиною алергійних реакцій або підсилювати їх, викликати інтоксикацію, знижувати імунітет [67]. В кінцевому рахунку всі вищезазначені ознаки утворюють порочне коло, яке потребує якомога раннього втручання, задля попередження переходу преморбидного стану в хворобу.

До Ф2 увійшли: спадковість з боку матері у вигляді сечокам'яної хвороби (ФН 0,59), особливості конституційного стану дитини у вигляді ознак лімфатико – гіпопластичного (ФН-0,6) або ексудативно – катарального (ФН 0,6) типів конституції, хронічного тонзиліту (ФН 0,66) та порушення постави (ФН 0,54).

Окрім ознак, які зустрічались у досліджуваних групах нефропатій і раніше, тобто, розлади з боку ШКТ, хронічна патологія з боку ЛОР – органів та особливості конституційного стану дитини, виявились дві нові додаткові ознаки, а саме: порушення постави, що може бути складовою частиною конституційного стану дитини, та ниркова спадковість з боку матері. Виділення серед різноманітної спадкової патології саме сечокам'яної хвороби з боку матері, вказує на провідну роль у розвитку оксалатної нефропатії спадковості та вагомість жіночої статі, як генетично обумовленого фактору у даній нозоформі.

Щодо інших форм нефропатій, то нами виявлено, що в загальній структурі дисметаболических нефропатій уратурія фіксувалась у 21% дітей.

Факторні навантаження вагомих несприятливих ознак, які впливають на розвиток уратної нефропатії подано в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток уратної нефропатії у дітей.

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Короткий період грудного вигодовування < 3-х місяців	0,69	0,19
Штучне вигодовування з дня народження	-0,68	-0,33
Ознаки нервово – артритичного варіанту конституції	0,05	0,56
Ознаки диспанкреатизму	0,005	0,67
Порушення мікробіоценозу	0,36	0,5
Дисфункціональні розлади біліарного тракту	0,27	0,5
Періодичні напади ацетонемічного блювання	0,26	0,54
Періодичні епізоди болі у животі	0,17	0,54

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

Отже, в результаті обробки отриманих даних, до Ф1 увійшли лише харчові ознаки, а саме: короткий період грудного вигодовування менше 3-х місяців (ФН 0,69) або взагалі штучне вигодовування з дня народження (ФН -0,68). Тобто, як зазначалось раніше для оксалатної нефропатії, для розвитку уратурії має значення не тільки штучне вигодовування, але й короткий термін грудного вигодовування.

До Ф2 увійшли ознаки: нервово – артритичний варіант конституції (ФН 0,56), розлади з боку ШКТ у вигляді диспанкреатизму (ФН 0,67), порушень мікробіоценозу (ФН 0,5), дисфункціональних розладів біліарного тракту (ФН 0,5), періодичних нападів ацетонемічного блювання (ФН 0,54) та епізодів безпричинної болі в животі (ФН 0,54).

У Ф2 привертає на себе увагу визначення в якості несприятливої ознаки нервово – артритичного типу конституції дитини, що підтверджує численні відомі літературні дані, щодо схильності даного типу дітей до розвитку уратурії.

Більш різноманітна картина з боку патології ШКТ також зумовлена особливостями конституційного стану дитини. Висока частота нервово – психічних розладів, яка притаманна дітям із нервово – артритичним варіантом конституції обумовлює виділення таких додаткових ознак, як скарги дітей на періодичні безпричинні болі у животі та приступи ацетонемічного блювання.

Фосфатна нефропатія за нашими даними склала найменшу частку у загальній структурі нефропатій – 7%. При цьому, варто зазначити, що дана патологія вдвічі частіше зустрічалась у хлопчиків ніж у дівчаток.

Факторні навантаження вагомих несприятливих ознак, які впливають на розвиток фосфатної нефропатії подано в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток фосфатної нефропатії.

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Болі в попереку	0,8	0,06
Безпричинний субфебрилітет	0,9	0,05
Хронічний аденоїдіт	0,9	0,05
Хронічний синусит	0,9	0,05
Залізодефіцитна анемія	0,17	0,77

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

До Ф1 увійшли ознаки: болі в попереку (ФН 0,8), безпричинний субфебрилітет (ФН 0,9), хронічна патологія з боку ЛОР – органів у вигляді аденоїдиту (ФН 0,9), та синуситу (ФН 0,9).

Усі первинні ознаки, які входять до Ф1 пов'язані між собою та вказують на наявність в організмі дитини персистуючого хронічного вогнища інфекції. Епізоди

безпричинного субфебрилітету вказують як на вогнище інфекції з боку ЛОР – органів (хронічний аденоїдит та тонзиліт), так і на можливість інфікування сечовидільної системи, на що вказують також скарги на періодичні болі у попереку.

У Ф2 визначилась одна ознака – залізодефіцита анемія (ФН 0,77), яка цілком підтверджує наявність в організмі хронічної інфекції, періодичні загострення якої і сприяють її розвитку.

Слід зазначити, що всі ознаки, які визначались як у Ф1, так і у Ф2 виявились високозначущими, тобто мали факторне навантаження $> 0,7$.

Змішана форма дисметаболічної нефропатії у дітей зустрічалась у 37% дітей, з практично однаковою частотою як в групі дівчат так і в групі хлопчиків.

В таблиці 3.8. подані факторні навантаження первинних ознак, що є впливовими на розвиток змішаної форми дисметаболічної нефропатії.

Таблиця 3.8.

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток змішаної форми дисметаболічної нефропатії.

Вагомі фактори	Ф1	Ф2
Ознаки ексудативно – катарального варіанту конституції	0,022	0,68
Ознаки лімфатико – гіпопластичного варіанту конституції	-0,022	-0,68
Короткий період грудного вигодовування < 3-х місяців	0,6	0,1
Штучне вигодовування з дня народження	-0,72	-0,09
Періодичні напади ацетонемічного блювання	0,52	0,04
Вегетативні розлади	0,57	0,23
Безпричинна втрата апетиту	0,59	0,04

Примітки: До таблиці внесені лише значущі ознаки.

До Ф1 увійшли ознаки: короткий період грудного вигодовування менше 3-х місяців (ФН 0,6), або взагалі штучне вигодовування з дня народження (ФН -0,72),

вегетативні розлади (ФН 0,57) та розлади ШКТ у вигляді нападів ацетонемічного блювання (ФН 0,52) та втрати апетиту (ФН 0,59).

Ф2 являє собою наявність у дитини ознак лімфатико – гіпопластичного (ФН - 0,68) або ексудативно – катарального (ФН 0,68) варіантів конституції.

Тобто, як і очікувалось, для змішаної форми дисметаболічної нефропатії вагомими виявились ознаки, які раніше виділялись для окремих форм нефропатій, як то: для оксалурії, уратурії, фосфатурії.

В результаті факторного аналізу, проведеного на етапі ретроспективного дослідження за даними вивчення історій хвороб дітей з нефропатіями дисметаболічного генезу виявлено:

- на розвиток майже всіх форм дисметаболічних нефропатій впливає харчовий фактор, причому вплив має не тільки наявність штучного вигодовування на першому році життя, але й тривалість грудного вигодовування, а саме короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців.

- Ширше виділились ознаки розладів ШКТ: окрім виділених раніше для нефропатій мікробно – запального генезу (дисфункціональні розлади біліарного тракту, порушення мікробіоценозу), для окремих форм дисметаболічних нефропатій визначались також напади ацетонемічного блювання, зниження апетиту, болі в животі, що вказує на більш глибоке ураження органів ШКТ.

- Для оксалатної форми дисметаболічної нефропатії в якості несприятливої ознаки додатково виділилась спадковість з боку матері у вигляді сечокам'яної хвороби, що вказує на провідну роль спадковості саме з боку сечовидільної системи у даній патології та підтверджує первісну роль жіночої статі для ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу.

- Так само, як для нефропатій мікробно – запального генезу, так і для різних форм дисметаболічних нефропатій, до вагомих факторів ризику у різних комбінаціях входили ознаки різних конституціональних станів дитини, наявність хронічної патології з боку ЛОР – органів, та розладів ШКТ, що вказує на спорідненість досліджуваної патології.

3.3. Характеристика факторів ризику розвитку нефропатій (проспективне дослідження).

Враховуючи той факт, що за даними ретроспективного аналізу архівного матеріалу деякі дані (спадковість, перебіг вагітності та пологів у матері, харчовий та питний режим в сім'ї та деякі інші) не завжди були чітко відображені в картках історій хвороб, задля запобігання можливої втрати важливої інформації щодо існування реальних факторів ризику, було проведено проспективне дослідження, яке включало анкетування хворих дітей на різні форми нефропатії мікробно – запального та дисметаболічного генезу. Питання анкети містили ті ж самі дані щодо впливу основних несприятливих ознак, які враховувались для ретроспективного дослідження, але з урахуванням деяких уточнюючих моментів. При усній бесіді з батьками хворої дитини з'явилась можливість з'ясування більш повного генеалогічного анамнезу, детального вивчення особливостей конституціонального стану дитини (враховувались окремі ознаки, а не загальна приналежність дитини до певного конституціонального типу), а також зверталась увага на соціальні фактори, враховувались до уваги особливості харчового та питного режимів у родині, що набуває особливої актуальності в наш час екологічного забруднення води та продуктів харчування.

Було проанкетовано 100 дітей в віці від 3 до 18 років з різними формами нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу. Отримані в ході анкетування дані переносились до матриці для подальшого вивчення та проведення ФА.

Враховуючи те, що метою дослідження на даному етапі було уточнення існуючих факторів ризику нефропатій, ФА проведено для загальної групи дітей.

Отже, в результаті ретельного та повного первинного збору анамнестичних даних, в результаті ФА були отримані фактори першого другого та третього роду (таблиця 3.9).

Факторні навантаження основних несприятливих ознак, які впливають на розвиток нефропатій у дітей.

Вагомі фактори	Ф1	Ф2	Ф3
Нефропатія вагітних	0,50	0,16	0,12
Артеріальна гіпертензія вагітних	0,59	0,016	0,05
Пологи до зазначеного терміну	0,69	0,28	0,20
Токсикоз під час вагітності	0,07	0,13	0,56
Загроза переривання вагітності	0,07	0,15	0,53
Переношена вагітність	0,23	-0,67	0,13
Професійні шкідливості у матері (механічні фактори)	0,11	-0,69	0,39
Професійні шкідливості у матері (хімічні фактори)	-0,03	-0,38	0,59
Професійні шкідливості у матері (біологічні фактори)	0,64	0,32	0,43
Професійні шкідливості у батька (механічні фактори)	0,25	-0,02	0,57
Спадковість з боку матері (жовчокам'яна хвороба)	0,50	0,27	0,05
Спадковість з боку матері (запальні захворювання ШКТ)	0,27	0,19	0,55
Спадковість з боку матері (пієлонефрит)	0,33	-0,11	0,51
Спадковість з боку матері (сечокам'яна хвороба)	0,52	0,24	0,28
Спадковість з боку батька (жовчокам'яна хвороба)	0,61	-0,04	0,06
Спадковість з боку батька (запальні захворювання ШКТ)	0,54	0,26	0,23
Спадковість з боку батька (цукровий діабет)	0,04	-0,62	0,27
Перенесенна гіпоксично – ішемічна енцефалопатія	0,10	0,16	0,53
Зв'язок переохолоджень із розвитком ГРЗ	-0,24	0,03	0,67
Скарги на періодичні болі в попереку	0,0002	-0,12	0,58
Скарги на періодичні болі в животі	-0,14	0,07	0,53
Безпричинне зниження апетиту	0,13	0,13	0,52
Періодичні напади ацетонемічної блювоти	0,08	0,06	0,77
Вживання неочищеної води	0,02	0,19	0,56
Короткий період грудного вигодовування < 3 місяців	0,03	0,24	0,77
Часті епізоди ГРЗ (більше 6 епізодів на рік)	0,22	0,26	0,51
Хронічна ЛОР – патологія в анамнезі дитини	0,21	0,24	0,52
Ранній карієс	0,27	0,10	0,53

До Ф1 увійшли ознаки: нефропатія (ФН 0,5) та артеріальна гіпертензія (ФН 0,59) під час вагітності, пологи до зазначеного терміну (ФН 0,69), професійні шкідливості у матері (біологічні чинники) (ФН 0,64), спадковість з боку матері: жовчокам'яна (ФН 0,50) та сечокам'яна хвороба (ФН 0,52), спадковість з боку батька: жовчокам'яна хвороба (ФН 0,61), запальні захворювання ШКТ (ФН 0,54).

До Ф2 увійшли: переношена вагітність (ФН 0,67), професійні шкідливості матері (механічні чинники) (ФН 0,69), спадковість з боку батька: цукровий діабет (ФН 0,62).

Ф3 виявився комбінацією таких ознак: токсикоз (ФН 0,56) та загроза переривання вагітності (ФН 0,53), професійні шкідливості у матері у вигляді дії хімічних чинників (ФН 0,59), професійні шкідливості у батька у вигляді дії механічних чинників (ФН 0,57), спадковість з боку матері у вигляді запальних захворювань шлункового тракту (ФН 0,55) та мікробно- запальних захворювань нирок (ФН 0,51), перенесення гіпоксично – ішемічна енцефалопатія (ФН 0,53), зв'язок частих переохолоджень із розвитком застудних захворювань (ФН 0,67), скарги на періодичні болі в попереку (ФН 0,58), та животі (ФН 0,53), безпричинне зниження апетиту (ФН 0,52), напади ацетонемічного блювання (ФН 0,70), вживання неочищеної води (ФН 0,56), короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців (ФН 0,77), часті епізоди ГРЗ в анамнезі (більше 6 епізодів на рік) (ФН 0,51), супутня хронічна патологія з боку ЛОР – органів (ФН 0,52), ознаки раннього карієсу (ФН 0,53).

Таким чином, в результаті факторного аналізу, проведеного на етапі проспективного дослідження за даними анкетування дітей, хворих на різні форми нефропатій, виявлено, що:

- в результаті обробки даних було виділено фактори першого, другого та третього роду, які склались з більш поширеної комбінації первинних ознак, ніж при дослідженні архівного матеріалу, що пов'язано з узагальненням групи нефропатій, збільшенням первинних даних, які входили до кореляційної матриці та більш ретельним збором анамнестичних даних.

- у виділених факторах ризику повністю підтвердився вплив несприятливих ознак, які визначались раніше при обробці ретроспективних даних, а саме: особливості конституційного стану дитини у вигляді вже окремих диференційованих ознак, патологія з боку шлункового тракту, супутня хронічна патологія з боку ЛОР – органів, та короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців.

- додатково, склад впливових факторів розширився за рахунок включення таких несприятливих ознак, як патологія перебігу вагітності та пологів, спадковість та професійні шкідливості з боку батьків, вживання неочищеної питної води в сім'ї, зв'язок частих епізодів переохолоджень з розвитком застудних захворювань у дитини та ознаки раннього карієсу.

- ознаки патологічного перебігу вагітності та пологів у матері виявилися найбільш вагомими для розвитку ниркової патології у дитини. Ці ознаки входили до комбінацій несприятливих впливів в усіх трьох факторах, що доводить першорядну роль антенатального формування здоров'я дитини.

- щодо впливу спадковості з боку батьків, слід зауважити на тому, що ниркова патологія визначилась як більш впливова з материнського боку, в той час коли патологія з боку шлункового тракту визначалась з боку обох батьків. Отже, цей факт доводить більшу значущість жіночої статі у схильності до виникнення ниркової патології.

- більш ширше та диференційовано, ніж при ретроспективному дослідженні, були представлені негативні ознаки, які характеризують професійні шкідливості батьків, при цьому з боку матері впливовими виявились всі три види негативного впливу, а саме: механічні, фізичні та біологічні чинники. З боку батька впливовими виявились лише механічні професійні чинники у вигляді тривалої дії вібрації.

- факторний аналіз довів значущість впливу такої ознаки, як вживання неочищеної питної води у родині дитини. Виділення водного фактору як вагомого є дуже важливим в умовах сьогодення, коли погіршанню екологічного становища приділяється значна увага.

3.4. Кластерний аналіз факторів ризику розвитку нефропатій у дітей.

Для підтвердження результатів факторного аналізу та з'ясування структури взаємозв'язків первинних ознак що вивчались, була проведена процедура кластерного аналізу, яка полягає в об'єднанні статистично значущих ознак у відповідні групи.

Мета кластерного аналізу в нашому випадку полягає в пошуку внутрішньої структури в загальному масиві несприятливих ознак, яку не видно візуально.

У відповідності з метою даного етапу дослідження, задача кластерного аналізу складалась з об'єднання змінних (несприятливих ознак) даної групи в такі кластери, щоб елементи усередині одного кластера мали високий ступінь «природної близькості» між собою, а самі кластери були «досить відмінні» один від іншого [48, 88, 114].

В ході кластерного аналізу, який відбувався за принципом найближчого сусіда, було збудовано ієрархічне дерево (дендрограма), яке показує об'єднання груп несприятливих ознак у відповідні окремі класи таксономій на відповідних рівнях.

Отримана дендрограма показує, як кластери першого рівня поєднуються на другому рівні, потім на третьому, і так доти, поки усі вони не зіллються в єдиний кластер.

Таким чином, на етапі кластерного аналізу, численні несприятливі ознаки, які підлягали обліку в загальній групі дітей були визначені у 10 кластерів, які об'єднуючись на різних рівнях ієрархічного дерева, злились між собою в єдиний узагальнюючий кластер (Додаток Б).

Отже, кожна поділка (відповідно цифра) горизонтальної осі дендрограми відповідає певній несприятливій ознаці. На вертикальній осі показано відстань об'єднання, на якій кластери об'єднуються в нові класи таксономій.

1 – й кластер: спадковість з боку батьків (22 – сечокам'яна хвороба з боку батька, 19 – цукровий діабет з боку матері). Об'єднання цих ознак в окремий кластер наголошує на важливості саме поєднаного впливу як спадковості з боку батька, так і з боку матері.

2 – й кластер об'єднав у собі декілька груп ознак:

- патологія вагітності і пологів (3 – нефропатія та 5 – артеріальна гіпертензія вагітних, 2 – загроза переривання вагітності, 6 – пологи до зазначеного терміну),

- особливості вигодовування на першому році життя (30 – штучне вигодовування з дня народження, 29 – короткий період грудного вигодовування, менше 3 місяців),

- спадковість з боку батьків (з боку матері: 20 – гіпертонічна хвороба, 15 – пієлонефрит, 17 – жовчокам'яна хвороба, 18 – запальні захворювання ШКТ; та з боку батька: 21 – пієлонефрит, 26 – цукровий діабет, 25 – ожиріння, 24 – жовчокам'яна хвороба, 23 – запальні захворювання ШКТ),

- професійні шкідливості (у матері: 9 – механічні та 11 – біологічні чинники; у батька: 12 – механічні, 13 – хімічні та 14 – біологічні чинники),

- вага дитини на 1 – му році життя (28 – надмірна та 27 – недостатня вага).

Отже, усі перераховані ознаки, які є складовими частинами другого кластеру взаємопов'язані між собою: дія професійних шкідливостей та спадковість з боку батьків визначають рівень їх соматичного здоров'я, що обумовлює в подальшому перебіг вагітності та пологів у матері. Несприятливий перебіг вагітності та пологів дається взнаки на спроможності адекватного вигодовування дитини на першому році життя, що потім впливає на темпи збільшення ваги дитини.

3 – кластер є поєднанням на одному рівні кластерів 1 та 2. Тобто, цей кластер відображає загалом дію медико – соціальних факторів з боку батьків дитини.

4 – кластер: 32 – гіпоксично – ішемічна енцефалопатія, 57 – ацетонемічне блювання, 56 – зниження апетиту, 42 – періодичні скарги на болі в животі.

Виділення ознак патології шлункового тракту дитини в окремий кластер у поєднанні з неврологічною патологією на першому році життя доводить тісний взаємозв'язок між цими системами органів.

5 – кластер: об'єднав ознаки патології вагітності та перебігу пологів (4 – анемія вагітних, 8 – самовільні викидні в анамнезі, 5 – артеріальна гіпертензія та 3 – нефропатія вагітних, 1 – гестоз, 6 – передчасні пологи) та спадковість з боку матері у вигляді сечокам'яної хвороби.

Виявлене об'єднання ознак виявляється дуже цікавим, адже з усіх спадкових ознак, які підлягали обліку, з патологією вагітності та пологів об'єдналась саме ознака спадковості з боку матері у вигляді сечокам'яної хвороби, що доводить важливість впливу наявності саме ниркової патології у матері як можливого тригерного механізму в ланцюговому шляху розвитку нефропатій у дітей вже на антенатальному періоді розвитку дитини.

6 – кластер поєднав на одному рівні 3, 4 та 5 кластери, які характеризують, як зазначалось вище медико – соціальні та медико – біологічні фактори ризику здебільшого з боку батьків дитини.

7 – кластер: містить в собі ознаки, які характеризують питний режим родини (51 – вживання неочищеної води, 52 – вживання неочищеної перевареної води).

Виділення питного фактору до окремого кластеру не випадково, тому що несприятливий вплив вживання неочищеної води може відбиватися на усіх рівнях та усіх ланках патогенезу захворювання.

8 – кластер: містить медико – біологічні ознаки виключно з боку дитини: 37 – кишкові отруєння, 46 – порушення мікробіоценозу, 33 – часті епізоди ГРЗ в анамнезі (більше 6 епізодів на рік), 34 – хронічна патологія ЛОР – органів, 31 – супутня харчова алергія, 49 – ранній карієс, 48 – вегетативні розлади, 39 – проноси, 40 – безпричинні епізоди субфебрилітету, 38 – закрепи, 43 – болі в суглобах, 41 – болі у попереку, 44 – надмірна вага тіла дитини, 47 – фімоз).

Практично усі перераховані ознаки патогенетично взаємопов'язані між собою: кишкові отруєння в анамнезі часто є причиною порушень мікробіоценозу,

що може проявлятися як у вигляді проносів та закрепів, внаслідок чого страждає імунна система дитячого організму і дитина стає уразливішою до частих застудних захворювань, формується хронічна патологія з боку ЛОР органів. Ознаки раннього карієсу є показником того, що в організмі дитини постійно присутній осередок хронічної інфекції. Наявність фімозу у хлопчиків створює постійну загрозу можливості інфікування сечових шляхів висхідним шляхом.

9 – кластер: 50 – порушення харчового режиму (вживання їжі із загального столу, «швидкої їжі», газованих напоїв) та 44 – надмірна вага тіла дитини.

Поєднання ознак, які характеризують порушення харчового режиму дитини з надмірною вагою цілком зрозуміло, тому що нераціональне харчування в різні вікові періоди дитини створює так званий метаболічний стрес в організмі, що призводить до обмінних порушень і, як наслідок цього до надмірної ваги тіла.

10 – кластер: включив єдину ознаку 35 – гельмінтну інвазію.

Відокремленість гельмінтної інвазії від інших несприятливих ознак пояснюється тим, що хоча вплив від гельмінтів і відчувається на функції багатьох систем органів, все ж таки цей фактор є екзогенним і цілком керованим, незалежно від інших.

На заключному рівні дендрограми відбувається об'єднання 6, 7, 8, 9 та 10 кластерів у єдиний заключний кластер, що тим самим доводить взаємозв'язок між усіма несприятливими ознаками, що вивчались в ході дослідження кластерного аналізу.

За підсумками проведеного ретроспективного та проспективного досліджень анамнестичних даних шляхом факторного та кластерного аналізу, можна дійти наступних висновків:

- ФА основних несприятливих ознак, проведений на підставі ретроспективного дослідження історій хвороб дітей з різними формами нефропатій, дозволив виділити в якості вагомих Ф1 та Ф2, які склались з комбінацій первинних ознак. Аналіз проводився з урахуванням статі дітей та форми нефропатії. Як для загальних груп дітей, так і для окремих (за нозоформою,

за статтю) груп, фактори ризику включали в різних комбінаціях наступні ознаки: особливості конституційного стану дитини у вигляді проявів ексудативно – катарального або лімфатико – гіпопластичного типів конституції; наявність в анамнезі дитини супутньої патології з боку ШКТ у вигляді дисфункціональних розладів біліарного тракту, диспанкреатизму, порушень мікробіоценозу, закрепів; супутньої патології з боку ЛОР - органів у вигляді хронічного тонзиліту та аденоїдиту; особливості вигодовування на першому році життя у вигляді короткого періоду грудного вигодовування менше 3 місяців, або штучного харчування з дня народження. При цьому, для окремих нозоформ виявлялись і суто специфічні ознаки, наприклад, такі як, фімоз для групи нефропатій мікробно – запального генезу з гострим початком для хлопчиків, наявність ознак нервово – артритичного типу конституції в групі уратурій, вплив спадкової патології у вигляді сечокам'яної хвороби для оксалурій.

- Факторний аналіз основних несприятливих ознак, проведений на підставі проспективного дослідження (анкетування), дозволив виділити в якості вагомих Ф1, Ф2, Ф3, які складались з комбінацій первинних ознак. Комбінації первинних ознак у визначених факторах ризику виявились значно ширшими, ніж у попередньому дослідженні, але до усіх комбінацій входили виділені раніше ознаки: особливості конституційного стану дитини, супутня патологія з боку ШКТ, ЛОР – органів, особливості харчування на першому році життя. Крім цього до вагомих ознак увійшли патологія вагітності та пологів у матері дитини, професійні шкідливості та спадковість з боку батьків у вигляді хвороб ШКТ, сечовидільної системи та обмінної патології, вживання неочищеної питної води та ознаки раннього карієсу.

Комбінації первинних ознак, які входили до факторів ризику розвитку нефропатій у дітей, за даними ФА, як за ретроспективними так і за проспективними даними, мали тісний патогенетичний зв'язок між собою, що доводить необхідність враховувати в якості факторів ризику не окремі негативні ознаки, а саме їх несприятливі комбінації.

Для більш наглядної класифікації, підтвердження результатів факторного аналізу, пошуку закономірностей групування та патогенетичного зв'язку виділених ознак, була проведена процедура кластерного аналізу. В результаті згуповування, була збудована дендрограма з 10 кластерів, які послідовно злились в єдиний кластер, що підтвердило, тісний та послідовний патогенетичний зв'язок між факторами, які вивчались.

Результати даного етапу дослідження викладено у роботах: Копійка Г.К. Роль анамнестичних даних у визначенні факторів ризику розвитку дисметаболических нефропатій у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. Т.7, №4. – С. 90 – 93.;

Копійка Г.К. Аналіз анамнестичних даних у визначенні факторів ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Інтегративна антропологія. – 2007. №2. – С. 42 – 44,

тезах доповідей Копійка Г.К. «Фактори ризику розвитку хронічного пієлонефриту у дітей» - науково – практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Вчені майбутнього» м.Одеса, 2007.; О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка, Т.І. Рижикова «Факторний аналіз анамнестичних даних у дітей, хворих на гострий пієлонефрит» - IV конгрес педіатрів України м.Київ, 2007.

Копійка Г.К. «Використання факторного аналізу у виявленні ризику розвитку дисметаболических нефропатій у дітей» - Українська науково – практична конференція «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» м.Харків, 2008.; Копійка Г.К. «Порівняльна характеристика факторів ризику нефропатій у дітей» - міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» м.Одеса, 2008.

РОЗДІЛ IV. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ ЗА АНАМНЕСТИЧНИМИ ДАНИМИ

В даному розділі роботи висвітлено дані, отримані в ході математичних розрахунків прогностичних коефіцієнтів щодо ризику розвитку нефропатій у дітей. З метою розробки диференціальних анамнестичних критеріїв для груп ризику розвитку різних форм нефропатій, математично обґрунтовано кількісну оцінку факторів ризику. На підставі виділених факторів ризику створено оціночно – прогностичну таблицю, яка дозволяє диференційовано визначати ризик розвитку нефропатій як мікробно – запального так і дисметаболічного генезу. На підставі сумарної бальної оцінки запропоновано прогноз ризику виникнення нефропатій.

4.1. Визначення загальних прогностичних анамнестичних критеріїв розвитку нефропатій у дітей.

В практичній медицині прогнозування, як правило, проводиться у дітей, які вже мають з народження ті чи інші відхилення в стані здоров'я. Що стосується категорії дітей без будь – яких явних клінічних ознак захворювання, то до теперішнього часу в практичній педіатрії відсутні інформативні прогностичні показники, які б відображали загрозу виникнення захворювання ще на доклінічному етапі. Це в першу чергу стосується численних анамнестичних ознак, які тривалий час залишаються сталими і можуть суттєво допомогти в доклінічній діагностиці.

Вивчення та аналіз значущості численних анамнестичних даних, щодо існуючих факторів ризику розвитку нефропатій у дітей, дозволяє розробити базу даних з визначенням прогностичних критеріїв розвитку та перебігу захворювання.

Математичне обґрунтування кількісної оцінки факторів ризику надає можливість розподілу в групи різного ступеня ризику розвитку нефропатій та більш ефективного вирішування питань прогнозу.

Критерієм для віднесення дитини до групи ризику є наявність у неї такої сукупності факторів ризику, при якій сума прогностичних коефіцієнтів перевищує встановлене порогове значення.

З метою розробки оціночно – прогностичної таблиці для диференційованого прогнозування розвитку нефропатій у дітей (нефропатії мікробно – запального та дисметаболічного генезу), на підставі вивчення численних анамнестичних факторів ризику, було проведено проспективне клініко – анамнестичне дослідження дітей.

Дослідження проводилось анкетно – опитувальним методом. Питання, що увійшли до анкети, були сформульовані згідно з даними факторного аналізу, тобто враховувались найбільш вагомими та значущими ознаками, які впливають на розвиток нефропатій (Додаток А1 та А2).

Фактори ризику, які вивчалися, були розподілені на наступні групи: стан матері під час вагітності та перебіг пологів, професійні шкідливості батьків, спадковість з боку батьків, особливості розвитку та харчування дитини на першому році життя, наявність супутньої патології та деяких симптомів, які є спільними при захворюваннях органів сечової системи та інших систем органів, особливості стану статевої системи дитини, дієтичні пріоритети та питний режим у родині дитини.

За розробленою анкетною проведено опитування 50 здорових (середній вік $7,54 \pm 1,6$ років) та 100 хворих різними формами нефропатій дітей (середній вік $8,56 \pm 1,48$ років).

Критерії для груп ризику розвитку різних форм нефропатій формувались на підставі визначення наступних показників: відношення шансів (OR), атрибутивного ризику (AR) та популяційного атрибутивного ризику (PAR) [65].

Так, відношення шансів (OR) відображає силу зв'язку між впливаючим фактором ризику та захворюванням, тобто характеризує в скільки разів імовірність розвитку захворювання вище серед дітей, які підлягали впливу певного фактору, в порівнянні з тими, хто уникнув подібної дії. Величина OR, що перевищує 1,0 свідчить про наявність позитивної асоціації, тобто про підвищений ризик серед тих дітей, хто був під впливом фактора ризику.

$$OR=ad/bc,$$

де а – кількість спостережень, що були під впливом фактору ризику і мали ефект від цього впливу,

d – кількість спостережень які не були під впливом фактору ризику і не мали ефекту від цього впливу,

b- кількість спостережень, що були під впливом фактору ризику і не мали ефекту від цього впливу,

с – кількість спостережень, які не були під впливом фактору ризику і мали ефект від цього впливу.

Абсолютний ефект впливу фактора ризику відображає атрибутивний ризик. Показник AR дає можливість судити про те, який ризик захворювання в групі, що підлягала впливу певного фактора, в порівнянні з групою, яка уникла цього впливу, причому річ йде про ризик, який безпосередньо пов'язаний з цим впливом, і припускається гіпотетична ситуація усунення впливу інших факторів ризику.

Сама ідея розрахунку показника AR передбачає припущення існування причинно – наслідного зв'язку між впливом і захворюванням. Якщо асоціації між впливом і захворюванням немає, то немає і відмінностей в частоті інциденту в обох порівнювальних групах, тобто, $AR=0$. Якщо ж є причинно – наслідний зв'язок між впливом та захворюванням і величина AR більша за 0, то AR буде відображати число випадків захворювання серед тих, хто підлягав впливу фактора, що вивчався. Тобто, показник AR може в даній ситуації говорити за те, скільки випадків захворювання можна було б попередити, при повній елімінації зазначеного негативного впливу певного фактору ризику.

Атрибутивний ризик:

$$AR = I_e - I_o,$$

де I_e – захворюваність серед дітей, що піддавалися впливу фактору ризику,

I_o – захворюваність дітей, що не підлягали впливу.

Отже, якщо $AR > 0$, фактор ризику розглядається як безпосередня причина захворювання, а не просто його маркер.

Для розрахунку тієї частини випадків захворювання серед тих дітей, що підлягали впливу негативних факторів, які можна було б попередити, за рахунок усунення патогенного впливу, показник атрибутивного ризику часто виражається у відсотках $AR\%$. Ця міра, також має назву атрибутивна пропорція:

$$AR\% = (AR / I_e) * 100\%,$$

Показник популяційного атрибутивного ризику PAR допомагає оцінити, який з негативних факторів має максимальний вплив на стан здоров'я популяції:

$$PAR = I_m - I_o,$$

де I_o – захворюваність дітей, що не підлягали впливу фактора ризику,

I_m – частота захворювання в популяції.

AR , який визначається серед дітей, що підлягали впливу фактора ризику, завжди вище, ніж PAR , оскільки ефект усунення провокуючого фактору, більш чітко виражений в групі дітей, які підлягали впливу цього фактору, ніж в популяції, що складається з дітей, які підлягали впливу і тих, що не підлягали впливу.

Достовірність отриманих показників встановлювали визначенням довірчого інтервалу (ДІ), для якого розраховували стандартну похибку середнього (СПС). Визначення 95% ДІ відношення шансів, що відповідає значенню $p = 0,05$, проводили за формулою $95\% \text{ ДІ} = \exp^{\ln O - R \pm 1,96 \text{ СПС}}$, де $\text{СПС} = \sqrt{[1/a + 1/b + 1/c + 1/d]}$, а, b, c, d – вказано вище. Якщо 95% ДІ не включав значення 1,0, то це свідчило про достовірну асоціацію показників ризику з $p < 0,05$.

Серед обстежених дітей з нефропатіями переважали дівчата – 74 дитини (74%). Середній вік дітей складав $8,27 \pm 1,2$ років. Залежно від нозоформи

захворювання, діти розподілились на дві групи: 50 дітей з пієлонефритами (ПН), та 50 дітей з нефропатіями дисметаболічного генезу (ДН). Вперше захворювання було діагностовано у 1/3 хворих, 2/3 - діти з повторними епізодами. Тривалість захворювання до моменту дослідження складала від 1 до 3 років. У обстежених дітей з ПН переважала середня тяжкість захворювання, яка була встановлена у 92% дітей, та 8% - складала діти з важким перебігом хвороби. Легка тяжкість не була зареєстрована у жодного пацієнта. Цей факт ще раз підтверджує актуальність проблеми щодо удосконалення ранньої діагностики нефропатій, які зазвичай тривалий час лишаються недіагностованими на початкових стадіях, коли клінічні прояви мінімальні, а батьки дитини звертаються за лікарською допомогою коли захворювання вже маніфестує в повній мірі.

З метою дифереційованого підходу до прогнозування розвитку різних форм нефропатій у дітей, показники OR, AR, PAR, розраховувались для групи ПН та ДН окремо (Додаток В, Г.).

Виявлено, що достовірно (95% ДІ вище 1,0) сильну асоціацію ($OR > 5,0$) мали показники, що були загальними як для групи ПН, так і для групи ДН, в той же час різні форми нефропатій мали і суто специфічні ознаки.

Серед факторів, які характеризували стан здоров'я матері під час вагітності – для групи ПН сильну асоціацію показали: нефропатія вагітних ($OR=5,1$), та наявність абортів в анамнезі ($OR=5,64$). Для групи ДН, показник нефропатії вагітних виявив ще більш сильну асоціацію ($OR=6,25$), проте показник наявності абортів в анамнезі матері виявився дещо нижчим ($OR=4,78$). Показали також наявність сильної асоціації для групи ДН такі показники як: артеріальна гіпертензія вагітних ($OR=5,4$), та пологи до зазначеного строку ($OR=5,36$).

Що стосовно факторів спадковості, то найбільш сильну асоціацію для групи ПН виявили – пієлонефрит ($OR=8,14$), сечокам'яна хвороба ($OR=5,5$), цукровий діабет ($OR=5,2$) – з материнського боку, а з боку батька лише наявність пієлонефриту ($OR=5,2$). Для групи ДН спадкова картина виявилась більш варіабельною: з боку матері наявність пієлонефриту хоча і увійшла до

високозначущих факторів, але виявила дещо меншу асоціацію (OR=6,0), в той час коли сечокам'яна хвороба виявила значно більшу асоціацію (OR=9,6), патологія обміну речовин, у вигляді ожиріння склала однакову асоціацію для обох груп нефропатій (OR=5,2). Додатково з у вигляді обмінної патології сильну асоціацію показали наявність в анамнезі матері подагри (OR=6,1), та цукрового діабету (OR=5,26). А з боку батька сечокам'яна хвороба (OR=6,77).

З вищезазначених показників видно, що спадковість відіграє важливу роль у формуванні нефропатій у дітей. Проте, вже на етапі вивчення генеалогічного анамнезу виникає можливість диференційованого підходу до різних форм нефропатій. Як для ПН так і для ДН, більше значення надається спадковості з боку матері дитини (ниркова патологія та патологія обміну речовин), в той час коли спадковість з боку батька дитини представлена суто нирковою патологією. Щодо ПН, то в анамнезі батьків простежується значно вища асоціація ознаки наявності пієлонефриту, в той час, коли для ДН вища асоціація притаманна сечокам'яній хворобі, а також ширше представлена картина патології обміну речовин з материнського боку (цукровий діабет, ожиріння, подагра).

Щодо факторів ризику, які стосуються саме дитини, то в групі ПН сильну асоціацію виявили наступні ознаки: періодичні болі в попереку (OR=9,6) напади ацетонемічного блювання (OR=6,2), вегето-судинна дистонія (OR=5,7). В той самий час для групи ДН картина виглядає знову дещо ширше: з вищезазначених факторів лише ознака періодичних болів у попереку виявила дещо нижчу асоціацію (OR=6,09), для нападів ацетонемічного блювання (OR=7,47) та вегетативних розладів (OR=8,9), показники асоціації знову були вищими. Додатково виявили сильну асоціацію – алергічні реакції (OR=5,4), хронічна патологія з боку ЛОР органів (OR=5,92), періодичні болі в животі (OR=6,8), порушення постави (OR=6,35).

Для особливостей стану статевої системи дітей, сильну асоціацію для групи ПН показали: наявність сінехій у дівчаток (OR=7,2), та фімозу для хлопчиків (OR=9,7), в той час, коли для групи ДН ці ознаки не виявили значущості (95% ДІ

не перевищував 1,0), що підтверджує провідну роль цих ознак саме у виникненні нефропатій мікробно – запального генезу.

Для симптомів, характерних безпосередньо для патології органів сечової системи в групі ПН сильну асоціацію показали: дизуричні явища (OR=7,8) та персистуюча мікроальбумінурія (OR=5,7). Для групи ДН – дизуричні явища показали ще вищу асоціацію (OR=11,34), а з сечового синдрому більш значущим виявилась персистуюча кристалурія (OR=7,47).

І нарешті, щодо харчового та питного режиму дитини, то для групи ПН однаково сильну асоціацію показали – недотримання дієти (OR=5,3) та вживання неочищеної питної води (OR=5,3). В той час, коли для групи ДН – недотримання дієти виявило значно вищу асоціацію (OR=11,38), вживання неочищеної питної води (OR=6,67) майже на однаковому з групою ПН рівні, а також, додатково, але з дещо нижчим ступенем асоціації - вживання неочищеної перевареної води (OR=3,2).

Отже, недотримання харчового та питного режимів впливає на розвиток обох форм нефропатій, але для нефропатій дисметаболічного генезу цей вплив виражений більш суттєво, що указує на тісний зв'язок між якістю їжі та питної води, яку вживає дитина, дотриманням режиму харчування та розвитком хвороби.

Вказані фактори ризику з високим ступенем зв'язку між впливом та виникненням захворювання виявились специфічними для розвитку різних форм нефропатій.

Специфічність встановлених факторів ризику для виникнення нефропатій у дітей підтверджується також показником AR%, який у всіх випадках перевищує 50% - й бар'єр (додаток В, Г).

Фактори ризику, показники OR та AR яких мали достовірний $1 < OR < 5$, та $AR > 50\%$, але менш сильний зв'язок для груп ПН та ДН наступні: патологія вагітності з наявністю токсикозів, загроза переривання вагітності, анемія вагітних (OR в межах від 2,2 до 4,78 та AR% в межах від 51% до 61%).

Серед професійних шкідливостей батьків – значущим виявився лише фактор наявності тривалої дії хімічних чинників, причому для групи ПН ця ознака виявляла дуже слабку асоціацію (хоча показник $OR=2,84$ і перевищував 1,0, показник же $AR\%=45,7$ не досяг порогового значення 50%), в той же час для групи ДН відповідний показник мав значно більші значення ($OR=4,1$ та $AR\%=55,4$).

Щодо спадковості, то додатково впливовими виявились – захворювання з боку матері у вигляді патології ШКТ, знов таки ж дещо вищі для групи ДН ($OR=4,1$, $AR\%=55,5\%$) ніж для ПН ($OR=2,9$, $AR\%=47,8$) та артеріальна гіпертензія, практично з однаковою асоціацією (в групі ПН – $OR=4,2$, $AR\%=55,4\%$ і в групі ДН – $OR=3,5$ і $AR\%=51\%$).

Показники OR особливостей розвитку та харчування дитини на першому році життя, хоча й не перевищували 5,0, але часто наближувались до цього значення (OR від 3,6 до 4,6): невідповідність ваги віку дитини, короткий період грудного вигодовування, менше 3 – х місяців, та взагалі штучне харчування з дня народження, перинатальна енцефалопатія в анамнезі. Причому, з вище перерахованих ознак найбільшу асоціацію має ознака штучного вигодовування для групи ДН ($OR=4,63$ і $AR\%=57,3\%$).

Також впливовими виявились часті епізоди ГРЗ, гельмінтні інвазії в анамнезі, порушення мікробіоценозу кишечника, періодичні закрепи, болі в суглобах, надлишок ваги, зниження апетиту, немотивований субфебрилітет. Причому для групи ПН більшу асоціацію виявляли часті епізоди ГРЗ в анамнезі ($OR=3,8$ і $AR\%=57,9$), гельмінтні інвазії ($OR=3,2$ і $AR\%=50,8$), порушення мікробіоценозу ($OR=7,1$ і $AR\%=71\%$), періодичні безпричинні епізоди субфебрилітету ($OR=4,3$ і $AR\%=55,5$). В той же час для групи ДН більш значущими виявились закрепи ($OR=3,19$ і $AR\%=48,4\%$), болі в суглобах ($OR=4,1$ і $AR\%=55,5\%$), надлишок ваги ($OR=3,9$ і $AR\%=51,3\%$), зниження апетиту ($OR=4,3$, і $AR\%=62\%$).

За допомогою показника PAR можна оцінити, який з факторів ризику має максимальний вплив на стан здоров'я популяції. Найбільшу значущість для

популяції мають фактори, які мають показник $PAR > 0,005$. Усі зазначені вище фактори що показували сильну асоціацію (показник $OR > 5,0$ та $AR\% > 50\%$) мали показник PAR від 0,005 до 0,008. Тобто, якби вдалося досягти повного усунення цих факторів, то частота виникнення нефропатій у дітей могла бути знижена в середньому на 7, та більше (відповідно до PAR) випадків на кожну 1000 дітей.

При подальшій обробці даних, взявши до уваги лише фактори, які мали достовірні значення $OR > 1,0$, та 95%ДІ вище 1,0, проведено рангування показників OR та PAR для групи ПН в межах 43 ДБ, та для групи ДН в межах 40 ДБ.

Як видно з наведених в прогностичній таблиці даних (додаток Г), для обох форм нефропатій індивідуальну прогностичну значущість мають такі впливи: патологія перебігу вагітності у матері дитини у вигляді нефропатії вагітних, обтяжена спадковість з боку батьків дитини у вигляді ниркової патології як мікробно – запального так і дисметаболічного (сечокам'яна хвороба) генезу, особливості харчування дитини на першому році життя у вигляді штучного вигодовування з дня народження, наявність супутньої патології у дитини у вигляді розладів ШКТ (дисфункціональні розлади біліарного тракту, диспанкреатизм, порушення мікробіоценозу, закрепи), хронічної патології з боку ЛОР органів, алергічних реакції, вегетативних розладів, що обумовлюється конституційними особливостями дитини, а також недотримання харчового та питного режимів.

Відповідно, вказані фактори, а також їх комбінації (як виявлялось факторним аналізом раніше) запускають загальні ланки патогенетичного процесу розвитку нефропатій у дітей.

В той же час для різних форм нефропатій можна виявити і суто специфічні ознаки, за якими стає можливим диференційований підхід до прогнозування окремих форм нефропатій (мікробно – запального та дисметаболічного генезу).

Отже, для нефропатій мікробно – запального генезу значно вищу прогностичну значущість ніж для дисметаболічних нефропатій виявили наступні ознаки: в групі патологічного перебігу вагітності та пологів у матері дитини, окрім нефропатії вагітних значущою виявилась ознака наявності абортів в анамнезі, а

також анемія вагітних. Щодо спадковості з боку батьків, то вагомими виявились наявність ниркової патології, як з боку батька так і матері, при чому значущість пієлонефритів була значно вищою, ніж сечокам'яної хвороби. Також з боку матері більшу прогностичну значущість виявила артеріальна гіпертензія. З ознак, що характеризують соматичний стан дитини, слід відмітити наступні: часті епізоди ГРЗ, порушення мікробіоценозу, гельмінтні інвазії, персистуюча мікроальбумінурія. А також слід зазначити на ознаках, які виявились значущими тільки для нефропатій мікробно – запального генезу: немотивований субфебрилітет та зв'язок частих переохолоджень з розвитком застудних захворювань, ознаки раннього карієсу та наявність фімозу для хлопчиків та синеній для дівчаток [104].

З іншого боку, для нефропатій дисметаболічного генезу картина факторів ризику виявилась варіабельнішою. Визначальну індивідуальну прогностичну значущість порівняно з нефропатіями мікробно – запального генезу встановлено для наступних факторів: в акушерському анамнезі матері, крім нефропатії вагітних, високозначущою ознакою виявились передчасні пологи, також вищу значущість виявила ознака професійних шкідливостей у батьків дитини у вигляді тривалої дії хімічних чинників. Щодо спадковості, то для цієї групи нефропатій генеалогічний анамнез виявився дуже різноманітним: окрім ниркової патології, в якій перевага віддавалась сечокам'яній хворобі над пієлонефритами, вагомими виявились захворювання обміну речовин з боку матері дитини у вигляді ожиріння, цукрового діабету, подагри. Ознака штучного вигодовування дитини з дня народження також виявилась більш значущою для цієї групи нефропатій. З ознак, які характеризують соматичний стан дитини, більш значущими є: надлишок ваги дитини, порушення постави, вегетативні прояви. Ознаки, притаманні патології ШКТ представлені теж дещо ширше: скарги на болі в животі, зниження апетиту, напади ацетонемічного блювання. З особливостей загального аналізу сечі слід зазначити на перевагу ознаки персистуючої кристалурії над мікроальбумінурією. Щодо харчового та питного режиму в родині, то хоча ці ознаки і є загальними для обох груп нефропатій, але для нефропатій дисметаболічного генезу вони все ж

таки мають значно вищу прогностичну значущість і питний режим характеризується не лише ознакою вживання неочищеної питної води, а й неочищеної перевареної води.

Слід також зазначити, що прогностичне значення факторів ризику в популяції в більшості випадків не має диференціальних особливостей для різних форм нефропатій, за винятком суто специфічних факторів.

За допомогою багатфакторного моделювання показників ризику досліджуваних факторів виникнення нефропатій з урахуванням визначення діапазонів довірчих інтервалів проведено їх рангування, визначення в балах, що дозволило оцінити прогностичну значущість факторів ризику для різних форм нефропатій. На підставі бальної оцінки факторів визначався ступінь ризику розвитку різних форм нефропатій. Якщо дитина за підрахунком ДБ факторів ризику з $OR > 5$ (високозначущі фактори) набирає більше 100 ДБ, або якщо сума ДБ факторів ризику з $1 < OR < 5$ (значущі фактори) складає від 50 до 100 ДБ, то дитину можна віднести до групи ризику розвитку нефропатії.

4.2. Визначення диференціальних діагностичних критеріїв розвитку нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу у дітей.

На підставі розробленої анкети, було обстежено 200 дітей в віці від 3 до 18 років (середній вік $8,26 \pm 1,25$), які знаходились на літньому санаторно – курортному відпочинку з приводу загального оздоровлення. Дані анкетування виявили, що 90 дітей (34 хлопчиків та 56 дівчаток) в віці від 7 до 18 років (середній вік $9,28 \pm 1,3$) за підрахунком суми ДБ увійшли до групи ризику розвитку нефропатій.

Той факт, що за даними анкетування до групи ризику увійшли діти, починаючи з 7 річного віку, можна пояснити тим, що у дітей раннього віку, окрім факторів ризику, що стосуються батьків (спадковість, соматичний стан, перебіг

вагітності та пологів, професійні шкідливості) та ознак особливостей розвитку дитини на першому році життя, ще не відбулося накопичення набутих факторів ризику, а також те, що в ранньому віці в опитувальній групі дітей не виявлялось значних порушень з боку харчування та питного режиму дитини.

Отже, за даними прогностичної таблиці, діти з групи ризику розвитку нефропатій за сумою прогностичних балів набирали від 100 до 180 ДБ, причому основний внесок (більше 80%) належав високозначущим факторам ($OR > 5$).

Враховуючи виявлені особливості факторів ризику для розвитку певних форм нефропатій (мікробно – запального та дисметаболічного генезу) в загальній групі дітей, виявилось, що у 58 дітей переважали комбінації ознак, які притаманні ПН, а у 32 дітей виявились комбінації ознак, більш характерних для ДН.

Таким чином в групі ризику розвитку ПН, комбінації несприятливих ознак виявили наступні особливості: спадковість з боку батьків у вигляді ниркової патології зустрічалась однаково, як з боку матері так і батька дитини, в акушерському анамнезі часто зустрічалися аборти та нефропатії вагітних, серед факторів, що стосуються власне дитини слід зазначити окрім супутньої патології ШКТ, на реєстрації ознак перенесеної перинатальної енцефалопатії, порушеннях мікробіоценозу кишечника, частих епізодах ГРЗ, немотивованому субфебрилітеті, зв'язку переохолоджень з розвитком застудних захворювань, болісних відчуттях у попереку, ранньому карієсі, сінехіях для дівчаток та фімозі для хлопчиків, персистуючій мікроальбумінурії, глистяних інвазіях. Зазначено на вживанні неочищеної питної води та їжі із загального столу.

В групі ризику розвитку ДН, комбінації виявлених несприятливих ознак виявили наступні особливості: патологія вагітності матері була представлена дещо ширше і містила гестози, нефропатію вагітних, передчасні пологи, професійні шкідливості у батьків реєструвались значно частіше, ніж в попередній групі, спадковість з боку батьків містила не тільки ниркову патологію, а й цілий ряд захворювань обмінного характеру, особливо з боку матері дитини. З ознак, що стосуються власне дитини, вагомий внесок у загальну суму ДБ внесли такі ознаки,

як патологія з боку ШКТ у вигляді дисфункціональних порушень біліарного тракту, диспанкреатизму, а також значно частіше виявлялась скарги на болі у животі та дизурічні явища. Характерною виявилась ознака надмірної ваги тіла дитини та алергічних проявів. Щодо особливостей загального аналізу сечі, то слід зазначити на реєстрацію персистуючої кристалурії. Недотримання дієти та питного режиму виявлялось майже сталою ознакою, тобто виявлялось практично у всіх обстежених.

Отже, аналіз результатів дослідження дозволяє дійти наступного:

- створена математична модель дозволила об'єктивно оцінити етіологічний зв'язок між факторами ризику та первісними змінами в організмі дитини та визначити патогенетичне значення зазначених факторів ризику у розвитку як групи нефропатій в цілому, так і окремих її клінічних форм.

- встановлено, що основними факторами ризику для виникнення загального патологічного процесу при нефропатіях є: патологія перебігу вагітності у вигляді нефропатії вагітних, спадковість з боку батьків дитини у вигляді ниркової патології, особливості харчування на першому році життя у вигляді раннього штучного вигодовування, супутня патологія у вигляді розладів ШКТ, хронічна ЛОР патологія, глистні інвазії, дизурічні явища, сечовий синдром в анамнезі та порушення харчового та питного режимів в родині.

- виявлено, що для нефропатій мікробно – запального генезу найбільше індивідуальне прогностичне значення мають слідуючі ознаки: патологія вагітності у вигляді нефропатії вагітних та наявності абортів в акушерському анамнезі. З боку дитини: часті епізоди ГРЗ, глистні інвазії, порушення мікробіоценозу кишечника, немотивований субфебрилітет та зв'язок переохолоджень з розвитком застудних захворювань, болі в попереку, ознаки раннього карієсу, наявність синехій у дівчаток та фімозу у хлопчиків, переважання персистуючої мікроальбумінурії в сечовому синдромі. Ознаки спадковості з боку батьків дитини представлені у вигляді ниркової патології, де переважає ознака наявності пієлонефриту над сечокам'яною хворобою.

- виявлено, що для нефропатій дисметаболічного генезу картина факторів ризику виявилась значно варіабельнішою, що знайшло своє відображення у таких ознаках: патологічний перебіг вагітності у вигляді нефропатії вагітних та передчасних пологів, значна перевага виявилась у ознаки наявності професійних шкідливостей у батьків у вигляді дії хімічних чинників. У факторах спадковості з боку батьків в нирковій патології сечокам'яна хвороба значно переважає над пієлонефритами, а також широко представлена патологія обміну речовин з боку матері у вигляді цукрового діабету, ожиріння, подагри. З боку дитини більш варіабельними виявились ознаки порушень роботи ШКТ, надлишок ваги та дизурічні явища, в сечовому синдромі перевага надавалась персистуючій кристалурії над мікроальбумінурією. Значно вищу прогностичну значущість мали ознаки, які характеризують порушення харчового та питного режимів в родині.

- наявність в арсеналі педіатрів системи критеріїв для можливості прогнозування розвитку окремих форм нефропатій у дітей, виділення контингентів дітей з високим ступенем ризику виникнення цієї групи захворювань дозволить своєчасно виявляти преморбідний фон та розробити необхідні заходи для організації повноцінних профілактичних заходів.

Результати роботи висвітлені у статті: Копійка Г.К. Диференційований підхід до прогнозування розвитку різних форм нефропатій у дітей з позиції доказової медицини / Т.В. Стоєва, Г.К. Копійка // Буковинський медичний вісник. – 2008, №6. – С. 90 – 95.

РОЗДІЛ V. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ ЗА БІОХІМІЧНИМИ ТА БІОФІЗИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕЧІ

В даному розділі на підставі біохімічних (визначення продуктів пероксидації) та біофізичних (лазерна кореляційна спектроскопія) методів діагностики представлено лабораторні критерії доклінічної діагностики нефропатій у дітей з групи ризику. Визначено диференціально значущі біофізичні критерії щодо розвитку нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу.

5.1. Біофізичні параметри сечі здорових дітей.

Численні дослідження сечі, які проводились за допомогою методу ЛКС, стосувались головним чином дорослого населення. Отримані раніше результати описували референтні величини ЛК – спектрів сечі у здорових контингентів та у пацієнтів з різними захворюваннями. В той же час, в доступній літературі не описуються особливості ЛК – спектрів сечі у здорових дітей різних вікових груп, що і стало приводом для проведення нашого дослідження.

Для того, щоб мати змогу порівняння напрямків гомеостатичних зсувів у дітей з групи ризику розвитку нефропатій, на даному етапі дослідження необхідно було сформувати базу даних, щодо реферативних величин ЛК – спектрів здорових дітей, та дослідити існування відмінностей в ЛК – спектрах сечі в залежності від статі та віку дітей. Поняття норми в медичній практиці дуже умовне, тому для даного етапу дослідження був обраний клінічно здоровий контингент без виявленої патології.

Було обстежено 300 здорових дітей віком від 3-х до 15 років (154 дівчинки та 146 хлопчиків). Методика забору сечі та її дослідження методом ЛКС, було подано у відповідному розділі роботи «матеріали та методи дослідження».

Обробка результатів проводилась різними шляхами. Спочатку для первісного аналізу даних ми скористувались емпіричним підходом.

Отримані дані ЛК – спектрів свідчать за те, що в сечі здорових дітей всіх вікових груп в більшості випадків контрастуються частинки з гідродинамічним розміром від 75 нм до 180 нм (більш 70% від всієї світлорозсіюючої активності).

У зв'язку з тим, що діапазон частинок, що вимірювались, досить великий (від 1нм до 10000 нм), подальший аналіз проводився з урахуванням групування частинок у відповідні дискретні зони. Емпіричним шляхом були сформовані наступні зони: I (0 – 20 нм), II (20 – 40 нм), III (40 – 80 нм), IV (80 – 160 нм), V (160 – 320нм).

Порівнювались ЛК – спектри сечі дітей різних вікових груп. Згрупування дітей за віком відбувалось емпіричним шляхом з урахуванням теорії про критичні вікові періоди розвитку. Таким чином діти були розподілені на вікові групи: 1 група (від 3 до 6 років включно), 2 група (від 7 до 11 років включно) та 3 група (від 12 до 15 років включно).

Результати порівняння ЛК – спектрів сечі дітей за різними віковими групами відображені на рисунку 5.1.

Дані рисунка свідчать за те, що відмінності ЛК – спектрів були достовірні у дітей в 1 віковій групі в II та III дискретній зоні в порівнянні з дітьми з 2 та 3 вікових груп. В IV дискретній зоні відмінності ЛК – спектрів у дітей 1 вікової групи були виявлені тільки в порівнянні з дітьми 3 вікової групи. Відмінності ЛК – спектрів сечі у дітей 2 вікової групи в порівнянні з 3 віковою групою були невірні.

При порівнянні ЛК – спектрів сечі у дітей за статевою ознакою в межах однієї вікової групи – вірогідних відмінностей виявлено не було.

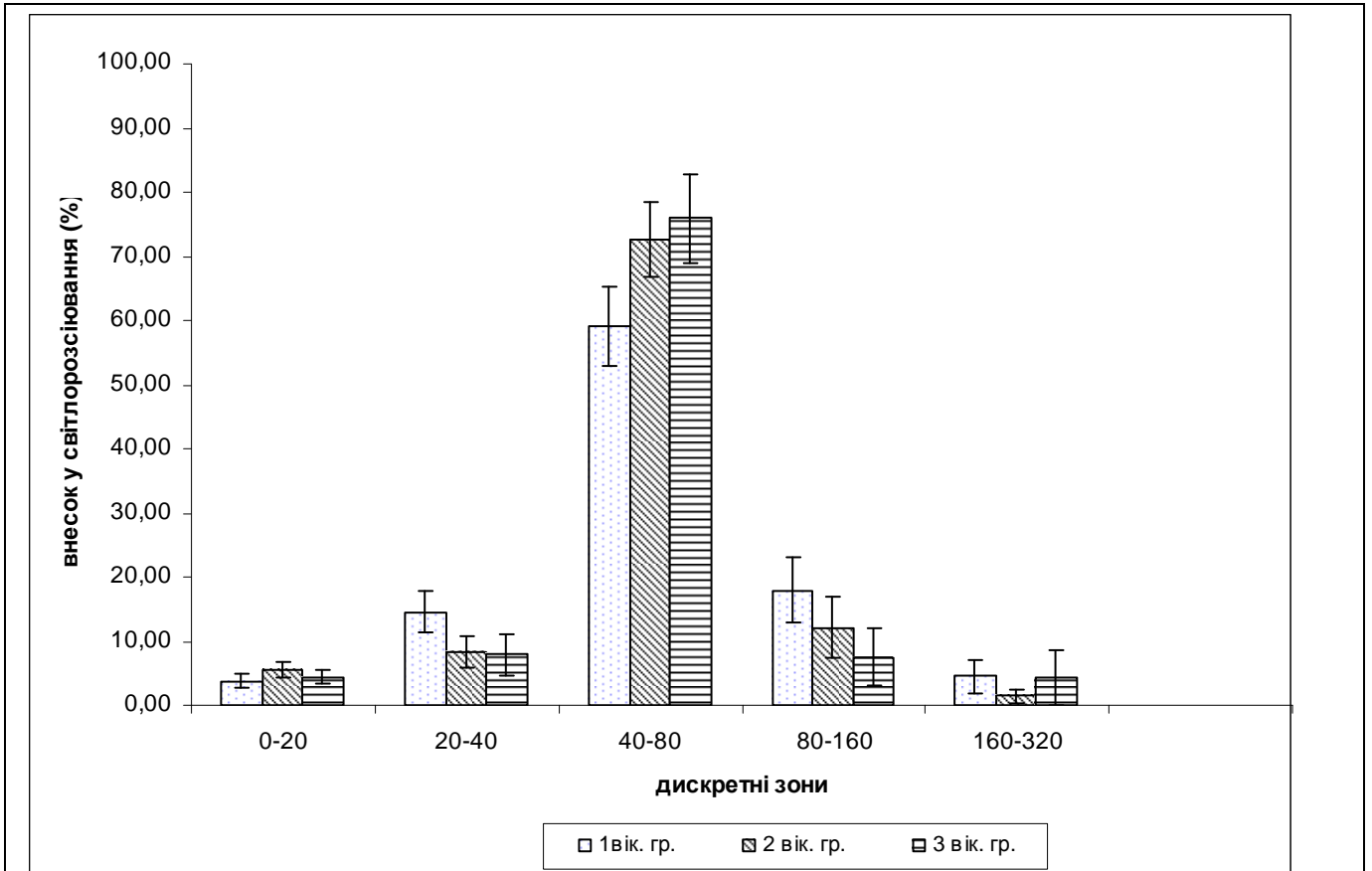


Рис. 5.1. Розподіл світлорозсіювальної здатності сечі здорових дітей за віком.

Тобто, отримані результати дозволили виділити дві принципіальні групи ЛК – спектрів сечі. Це ЛК – спектри сечі у дітей в віці від 3 до 6 років включно, та ЛК – спектри у дітей старшого віку з 7 до 15 років включно, причому дані, отримані для дітей молодшого віку відрізняються від даних дітей старшого віку.

Однак, організм людини, як і більшість біологічних систем, які є об'єктом дослідження в медицині, відноситься до складних багатофункціональних систем, які не підлягають загальним методам статистичної обробки і емпіричний підхід не завжди задовольняє сучасним вимогам доказової медицини, розрахунки на даному етапі дослідження також проводилась з урахуванням вказаних особливостей.

У зв'язку з тим, що під час статистичної перевірки гіпотези про нормальність розподілу основних показників, гіпотезу не було підтверджено, то приймали альтернативна гіпотеза про відсутність нормального розподілу. Для цього використано як основні описові статистики – непараметричні.

Для формування дискретних зон частинок застосували кластерний та факторний аналіз, які довели наявність 7 груп зціплення (Таблиця 5.1.).

Таблиця 5.1.

Дискретні зони за гідродинамічними розмірами світлорозсіювальних частинок сечі здорових дітей.

I (менше 10 нм)	Низькомолекулярні частинки
II (11-70 нм)	
III (71-200 нм)	Середньомолекулярні частинки
IV (201-900 нм),	Високомолекулярні частинки
V (901-3700 нм)	Надвисокомолекулярні частинки
VI (3701 – 12000 нм)	
VII (більш ніж 12000 нм)	

Виявилось, що найбільший вклад в світлорозсіювання вносять частинки з III дискретної зони (71-200 нм). Для кожної зони необхідно було виявити медіану та значення 25 та 75 перцентилів для вкладу в світлорозсіювання частинок відповідного розміру. Розрахунки проводились як для всієї групи дітей, так і для дівчаток та хлопчиків окремо. При обробці даних в загальній групі дітей виявилось, що розрахункам підлягають лише значення з III дискретної зони. В інших зонах ознаки не мають достатньої значущості і не підлягають обробці. Отже в III дискретній зоні медіана дорівнює 34,51 нм, значення 25 перцентилю - 2,71 нм, а 75 перцентилю – 56,09 нм. Для групи хлопчиків отримані були наступні показники: в III дискретній зоні медіана становить 35,6 нм, значення 25 перцентилю – 2,06 нм, а 75 відповідно 57,3 нм. Для II дискретної зони (11-70 нм) значення 25 перцентилю дорівнює 0, а значення 75 перцентилю – 2,65 нм. Для групи дівчаток так само як і для загальної групи, розрахункам підлягала також лише III дискретна зона. Значення медіани – 31,3 нм, а значення 25 перцентилю – 4,23, нм та 75 перцентилю 54,9 нм відповідно. Отже не було виявлено значних відмінностей в залежності від статі дітей (Таблиця 5.2.).

Центільні ряди % вкладу в світлорозсіяння молекул з III дискретної зони (71 – 200 нм) в залежності від статі дітей.

Стать	Центілі		
	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
	←	Me	→
дівчата	4,23	31,3	54,9
хлопчики	2,06	35,6	57,3
загальна група	2,71	34,51	56,09

Слід зазначити, що всередині III дискретної зони найбільш інформативний вклад в світлорозсіювання вносять не всі частинки, а лише з гідродинамічними розмірами 100 та 135 нм. В подальшому розрахунки велися з урахуванням даних за цими розмірами. Встановлено, що розподіл медіан вкладу в світлорозсіювання частинок з розмірами 100 та 135 нм відповідно, для всіх вікових груп є нормальним.

За рахунок цього встановлено вибіркоче середнє та вибіркоче середньоквадратичне розподілу медіан для таких частинок. Це надало можливості використати метод міжгрупового середньоквадратичного, який полягає, як відомо, у розрахунку величини

$$\sigma_{\text{гр.м}}^2 = \frac{\sum_{j=1}^{14} (\bar{X}_j - \bar{X})^2 \times m_j}{\sum m_j},$$

де - $\sigma_{\text{гр.м}}^2$ – між групове середньоквадратичне;

\bar{X} - вибіркоче середнє значення по усій виборці;

\bar{X}_j - середневибіркове по усій виборці;

m_j - кількість елементів у кожній групі,

та порівнянні її значень у групах дітей з різним віком. Шляхом укрупнення груп остаточно виділились групи з наступними віковими інтервалами: 1 група – від 2 до 6 років включно, 2 група – від 7 до 9 років включно, 3 група – від 10 до 15 років

включно, що співпадає з критичними періодами розвитку та анатомо – функціональними особливостями.

З урахуванням отриманих вікових інтервалів, для хлопчиків та дівчаток були обчислені медіана та значення 25 та 75 процентилів відсоткового внеску в світлорозсіяння молекул з III дискретної зони взагалі та для інформативних гідродинамічних розмірів молекул (100 та 135 нм) (Таблиця 5.3., 5.4., 5.5.).

Таблиця 5.3.

Центильні ряди відсоткового внеску в світлорозсіяння молекул з розмірами 100 та 135 нм. для групи дівчаток.

Вікові групи	Центилі					
	100 нм			135 нм		
	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
	←	Me	→	←	Me	→
2-6 років	0	19,24	59,74	0	9,72	43,89
7-9 років	2,2	41,57	69,44	10,73	28,17	76,91
10-15 років	0	31,22	54,13	26,02	43,15	58,498

Таблиця 5.4.

Центильні ряди відсоткового внеску в світлорозсіяння молекул з розмірами 100 та 135 нм для групи хлопчиків.

Вікові групи	Центилі					
	100 нм			135 нм		
	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
	←	Me	→	←	Me	→
2-6 років	0	39,4	60,77	0	22,12	48,86
7-9 років	24,46	47,18	66,92	11,67	28,69	47,11
10-15 років	0	32,94	67,496	0,1999	30,96	66,47

Центильні ряди відсоткового внеску в світлорозсіяння молекул з III дискретної зони (71 – 200 нм) для загальної групи дітей.

Вікові групи	Центилі					
	дівчата			хлопчики		
	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
	←	Me	→	←	Me	→
2-6 років	0	14,48	51,82	0	30,76	54,82
7-9 років	13	34,87	56,31	18,067	37,935	57,02
10-15 років	13,01	37,185	56,31	0,1995	31,95	67,23

В результаті отриманих розрахунків ми бачимо, що при порівнянні реферативних величин для загальних груп дівчат та хлопчиків P_{50} (дівчата) = 31,3нм, та P_{50} (хлопчики) = 35,6нм не виявилось значних відмінностей, в той час, коли при порівнянні зазначених величин для дівчат та хлопчиків з різних вікових груп, ми маємо змогу бачити досить суттєві відмінності. А саме: в молодшій віковій групі (з 2 до 6 років), як для дівчат так і для хлопчиків реферативні величини відсоткового внеску в світлорозсіяння молекул з розмірами 100 та 135 нм значно відрізняються від відповідних у 2 та 3 вікових групах, тобто з 7 до 9 років та з 10 до 15 років. В той самий час, реферативні значення між 2 та 3 віковими групами з 7 до 9 років, та з 10 до 15 років не мали такої вираженої відмінності.

Також слід зазначити, що в вікових групах дівчат виявляються значно більші відмінності реферативних величин в залежності від віку, ніж в групі хлопчиків.

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що евристично проведене дослідження нормологічних показників підтвердилось статистичним аналізом, який у зв'язку з відсутністю нормального розподілу був заснований на методах непараметричної статистики. За результатами розрахунків виявилось наступне:

- відповідно до класифікатору, у дітей за допомогою факторного та кластерного аналізів, виділено 7 груп зціплення, де діагностично значущими для

нормологічного варіанту гістограм слід вважати III дискретну зону (розмір частинок від 71 до 200 нм).

- шляхом укрупнення груп (порівняння значень міжгрупової середньоквадратичної), виділені групи з віковими інтервалами: 1 вікова група – від 2 до 6 років, 2 вікова група – від 7 до 9 років, 3 вікова група – від 10 до 15 років, що відповідає критичним періодам розвитку дитини.

- в сечі дітей всіх вікових груп головним чином контрастуються частинки з III дискретної зони (71 – 200 нм) більше ніж 70% всієї світлорозсіювальної активності. Причому, всередині III дискретної зони найбільш інформативний внесок у світлорозсіювання вносять частинки з розмірами 100 та 135 нм.

- при порівнянні отриманих реферативних значень III дискретної зони з урахуванням віку та статі дітей, виявлено, що значення в 1 віковій групі як дівчат так і хлопчиків вірогідно відрізняються від значень 2 та 3 вікової групи, в той час коли між 2 та 3 віковими групами різниця була виявлена лише для групи дівчат, що свідчить про більший вплив наявності критичних періодів дозрівання на жіночий організм.

5.2. Прогнозування розвитку нефропатій у дітей за параметрами ЛК – спектрів сечі.

Патофізіологічне обґрунтування застосування методу ЛКС в діагностичних дослідженнях пов'язано з тим, що процеси, які розвиваються при різних захворюваннях, призводять до різноманітних порушень гомеостазу, які характеризуються змінами показників водно – сольового обміну, кислотно – лужного стану, активності ферментів, концентрації білків, співвідношення білкових фракцій та ліпопротеїдів, збільшенням вмісту або розпадом імунних комплексів, накопиченням продуктів дезагрегації білків, токсичних речовин та

інших. Причому, співвідношення окремих молекулярних інгредієнтів в сечі значною мірою коливається залежно від патологічного процесу.

Широкий діапазон субфракцій, які досліджуються (від 1 до 10000 нм), можливість вивчення нативних біологічних рідин, малі об'єми біопроб (250 мкл сечі) з використанням найпростіших процедур підготовки зразків для дослідження, швидкість виконання (5 – 8 хвилин), повна автоматизація та висока інформативність – все це визначає потенційну ефективність використання ЛКС в діагностичному процесі у дітей, особливо на доклінічному етапі.

Для визначення особливостей ЛК – спектрів в групі ризику порівняно зі спектрами здорових дітей відносно нормологічного спектру, виділяються два основних напрямки семіотичних зсувів в сечі: 1). Гідролітично – спрямовані, які характеризуються збільшенням внеску в світлорозсіяння низько – та середньомолекулярних субфракцій та складається з інтоксикаційно-, катаболічно- та дистрофічноподібних зсувів; 2). Полімерно – спрямовані, які формуються при збільшенні екскреції з сечею високо– та надвисокомолекулярних субфракцій і складаються з алерго- та аутоімуноподібних зсувів.

Так, відносно 7 дискретних зон, які були виділені при обробці результатів ЛК – спектрів сечі здорових дітей, можна зазначити: інтоксикаційноподібні зсуви характеризують кластери, в яких знижується внесок високомолекулярних субфракцій за рахунок підвищення вмісту середньомолекулярних (III - 71 – 200 нм). Катаболічноподібні зсуви, які відповідають ще більшому ступеню гідролізу високомолекулярних субстанцій, характеризуються ще більшим перерозподілом в бік середньомолекулярних (III - 71 – 200 нм) та, навіть частково, низькомолекулярних (I - менше 75 нм; II - 76 – 220 нм) субфракцій. Дистрофічноподібні зсуви, які відповідають граничним значенням гідролізу, характеризуються високим контрастуванням низькомолекулярної фракції спектру (I - менше 75 нм; II - 76 – 220 нм). Алергоподібні зсуви відповідають підвищеній екскреції з сечею високомолекулярних субстратів (IV - 201 - 900). Аутоімуноподібні зсуви характеризуються контрастуванням

надвисокомолекулярної зони спектру (V - 901-3700 нм, VI - 3701 – 12000 нм), VII (більш ніж 12000 нм) (Таблиця 5.6.).

Таблиця 5.6.

Напрямок спектральних зсувів при різних симптомокомплексах.

Напрямок зсувів	Тип зсувів	Характер перерозподілу між виділеними дискретними зонами
Гідролітичноспрямовані	Інтоксикаційноподібні	Збільшується відсотковий внесок частинок III фракції (71 – 200 нм)
	Катаболічноподібні	Збільшується відсотковий внесок частинок III фракції (71 – 200 нм) та навіть з II (76 – 220 нм) та I (менше 75 нм) фракцій
	Дистрофічноподібні	Збільшується відсотковий внесок низькомолекулярних частинок I (менше 75 нм) та II (76 – 220 нм) фракцій
Макромолекулярні	Алергоподібні	Збільшується відсотковий внесок високомолекулярних субстратів з IV (201 – 900 нм) фракції
	Автоімуноподібні	Збільшується відсотковий внесок надвисокомолекулярних субстратів з V (901 – 3700 нм), VI (3701 – 12000 нм), VII (більш ніж 12000 нм)

Дітям, які після першого скрінінгового етапу обстеження із застосуванням анкетно – опитувального методу були віднесені до групи ризику розвитку нефропатій (глава IV), було проведено дослідження сечі методом ЛКС, з метою вивчення особливостей показників системи гомеостазу та визначення їх інформативності на етапі доклінічної діагностики розвитку різних форм нефропатій.

Група ризику розвитку нефропатій, яка була виділена при скрінінговому обстеженні 200 дітей в віці від 7 до 18 років, складалась з 90 дітей, які за даними анкетування та вивчення виявлених комбінацій несприятливих ознак були

розподілені на дві підгрупи: 1) діти з групи ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу (58 дітей), 2) діти з групи ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу (32 дитини).

Для дітей з групи ризику нефропатій мікробно – запального генезу виявились наступні зміни: процеси гідролізу займали 27,6%, полімерно – спрямовані процеси, які склали 50%, характеризувались переважанням алергоподібних зсувів (29,3%). Для групи ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу, навпаки, характерним було переважання в полімерноспрямованих процесах автоімуноподібних зсувів (25%). Зазначені зміни, хоча й не були ідентичними ЛК – спектрам у відповідних групах хворих дітей (пієлонефрити та дисметаболічні нефропатії), але мали аналогічний напрямок.

Якщо прийняти до уваги припущення, що алерго – та автоімуноподібні зсуви відповідають не стільки загальній алергізації організму, скільки деструктивним процесам у нирках та сечовидільних шляхах, які супроводжуються попаданням до сечі високомолекулярних тканинних компонентів, то ідентифікація подібних зсувів може визначати високий ступінь зацікавленості ниркових структур.

Також слід зауважити на тому, що у загальному аналізі сечі дітей з групи ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу у більшості дітей реєструвалась наявність кристалурії, яка також пояснює збільшення внеску у світлорозсіювання високо- та над високомолекулярних частинок. Пошкоджуюча дія кристалів пов'язана з мембранно – деструктивними процесами епітелію нефрону зі збільшенням екскреції з сечею компонентів клітинних мембран або ж з полімеризацією макромолекул сечі в результаті її перенасичення солями.

В той же час, напрямок гідролітичноспрямованих реакцій (переважання внеску середньо- та низькомолекулярних частинок) може бути пов'язано як з прямою екскрецією низькомолекулярних компонентів з плазми крові, так і з локальною уреопротеазною активністю ниркової тканини, яка забезпечує різний ступінь гідролізу протеїнових комплексів. Тобто, ці процеси характеризують локальні зміни в нирковій тканині.

В таблиці 5.7. наведені узагальнюючі результати ЛК – зсувів в сечі дітей з групи ризику розвитку різних форм нефропатій.

Таблиця 5.7.

Характер ЛК – спектрів сечі дітей з групи ризику розвитку нефропатій.

Характер ЛК - зсувів	Групи ризику розвитку нефропатій			
	Ризик розвитку нефропатії дисметаболічного генезу		Ризик розвитку нефропатії мікробно – запального генезу	
	n	%	n	%
Нормологічні	5	15,6	12	20,7
Інтоксикаційноподібні	4	12,5	12	20,7
Дистрофічноподібні	1	3,1	1	1,7
Катаболічноподібні	1	3,1	13	5,2
Алергоподібні	7	21,9	17	29,3
Автоімуноподібні	8	25	-	-
Алерго-інтоксикаційні	2	6,3	9	15,5
Алерго-аутоімунні	3	9,4	3	5,2
Неідентифіковані	1	3,1	1	1,7
Усього:	32	100	58	100

Таким чином, отримані дані відмінностей ЛК – спектрів сечі у дітей з групи ризику, свідчать за те, що метод ЛКС дозволяє вже на доклінічному етапі розвитку хвороби підтвердити наявність відмінностей та виділити диференційно – значущі особливості для прогнозування розвитку різних форм нефропатій.

Отже, багатопараметрові діагностика системи гомеостазу методом ЛКС є диференційно - чутливою та відповідає характеру основного процесу, дозволяє встановити схильність до певної патології на доклінічному рівні патологічного процесу.

5.3. Прогнозування розвитку нефропатій у дітей за біохімічними параметрами сечі.

Система вільнорадикального перекисного окислення є універсальним механізмом контролю гомеостатичних фізико – хімічних параметрів клітини. Саме тому вивчення процесів вільнорадикального окислення ліпідів з метою інтегральної оцінки стану організму привернуло нашу увагу на даному етапі дослідження.

Щодо вивчення особливостей процесів перекисного окислення ліпідів на доклінічному етапі у дітей, коли існує загроза виникнення хвороби, завдяки впливу численних факторів ризику, то нами вивчались наступні показники: концентрація в сечі первинних продуктів пероксидації – дієнових кон'югатів (ДК) та одного із кінцевих продуктів – малонового діальдегіду (МДА). Щодо визначення МДА, то слід зауважити на тому, що на відміну від вільних радикалів (які є нестабільними продуктами ВРО і тому мало придатними в якості біомаркерів), МДА є більш стабільним і може знаходитись як у межах клітини, так і поза нею. Це робить МДА одним з основних біомаркерів ПОЛ.

Показники концентрації продуктів пероксидації в сечі дітей з групи ризику розвитку нефропатій подані в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8.

Показники процесів перекисного окислення ліпідів у дітей з групи ризику розвитку нефропатій.

Показники	Здорові	Група ризику	P ₁₋₂
	1	2	
ДК (мкмоль/мл)	0,39±0,17	3,6±0,8	<0,001
МДА (мкмоль/л)	0,88±0,28	3,9±0,98	<0,001

Отримані показники підлягали статистичній обробці параметричними та непараметричними методами. Спочатку перевірялось наявність нормального

розподілу та рівність дисперсій в досліджувальних групах. Так, нормальність розподілу було визначено для усіх груп. Задля визначення рівності дисперсій використовувався критерій Ливена. При цьому, якщо $p_L > 0,05$, дисперсії визначались рівними, то в подальшому використовувався критерій t Ст'юдента класичний і якщо $p_L < 0,05$, дисперсії визначались нерівними, тоді в подальшому використовувався t Ст'юдента модифікований. Приймалось існування відмінностей між досліджувальними групами за величиною $p_{ст} < 0,05$. При цьому для усіх груп було визначено значення $p_{ст} < 0,001$. Але, приймаючи до уваги досить значні величини похибок, усі розрахунки були перевірені за допомогою непараметричних методів, а саме використовуючи критерій Мана – Уїтні. Доведено, що $p_{м-у} < 0,05$, що підтверджує існування достовірних відмінностей між досліджувальними групами.

Слід зазначити, що у дітей з маніфестними формами різних форм нефропатій відмічається значно підвищений рівень вмісту ДК ($4,5 \pm 1,47$ мкмоль/мл) та МДА ($5,3 \pm 1,8$ мкмоль/л) в сечі, що є проявом пошкодження в нирках.

З метою визначення диференціальних особливостей показників концентрації продуктів пероксидації в сечі в групі ризику для різних форм нефропатій, тобто для нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу окремо, виявилось, що достовірних відмінностей у показниках ДК та МДА не визначається (таблиця 5.9.).

Таблиця 5.9.

Показники процесів перекисного окислення ліпідів для дітей з групи ризику розвитку нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу.

Показники	Група ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу	Група ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу	p_{1-2}
	1	2	
ДК (мкмоль/мл)	$3,1 \pm 0,5$	$2,97 \pm 0,47$	$>0,05$
МДА (мкмоль/л)	$3,9 \pm 0,45$	$3,7 \pm 0,34$	$>0,05$

Отже, посилення процесів пероксидації є неспецифічною реакцією організму на вплив різних несприятливих чинників.

Таким чином, отримані дані, свідчать за те, що визначення концентрації продуктів пероксидації в сечі у дітей з групи ризику, може служити ранньою ознакою переходу від норми до патології та використовуватись в якості діагностичного критерію.

Отже, визначено, що процеси перикисного окислення ліпідів досить чітко відображають функціональний стан субклітинних та клітинних мембранних структур, які мають суттєве значення для життєзабезпечення цілісного організму. Розвитку патологічного процесу попереджає пошкодження саме клітинних мембран, що виражається частіше всього в порушенні функціонального стану ліпідного шару. Це в свою чергу викликає дисфункції клітин та призводить до розвитку захворювання [190].

В основі змін процесів пероксидації лежать не грубі соматичні порушення, а досить тонкі обмінні зсуви. Вони передують появі виражених клінічних ознак пошкодження. Зміни в процесах пероксидації позначається на загальній реактивності організму, опірності до патогенного впливу та визначає формування предпатологічних зсувів [173].

Підсилення реакцій вільнорадикального окислення відіграє велику роль в механізмах адаптації та пошкодження організму людини, зокрема, шкідливими факторами зовнішнього середовища. Підвищена інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів розглядається як одне з порушень метаболізму, що потребує корекції.

5.4. Оцінка валідності біохімічних та біофізичних методів діагностики.

Критична оцінка методів діагностики містить два основних компоненти: - в якій мірі факти, що мають місце валідні (тобто відображають існуюче положення); - в якій мірі вони важливі (тобто потенційно корисні).

На даному етапі дослідження нашою метою було визначення оперативних характеристик біофізичного методу ЛКС сечі та біохімічного методу визначення концентрації продуктів пероксидації (ДК та МДА) в сечі, що будуть характеризувати інформативність зазначених методів та можливості їх використання на доклінічному етапі діагностики.

Діагностичним стандартом був рівень лейкоцитурії у загальному аналізі сечі.

Двома принциповими операційними характеристиками діагностичного тесту, що відображають його валідність, є чутливість (Se) та специфічність (Sp). В якості показників сполучених з характеристиками чутливості та специфічності, використовувались також відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВП⁺) тесту та відношення правдоподібності при негативному результаті (ВП) (Таблиця 5.10.).

Таблиця 5.10.

Порівняльна інформативність біохімічних та біофізичних методів дослідження сечі на доклінічному етапі діагностики нефропатій у дітей.

Метод	Se (%) (95% ДІ)	Sp (%) (95% ДІ)	ВП ⁺	ВП
ЛКС	87	72	3,1	0,18
Визначення продуктів ПОЛ	79	68	2,5	0,3

Таким чином, якщо тест має високу чутливість, його негативні результати дозволяють ефективно виключити наявність діагнозу. Та якщо тест має високу специфічність, його позитивний результат дозволяє ефективно розпізнати захворювання.

Вочевидь, було б досить бажано, щоб тест одночасно характеризувався високою чутливістю та специфічністю, але така ситуація зустрічається досить рідко. Отже, можливо говорити про існування «конкуруючих» відносин між цими двома показниками: по мірі збільшення чутливості спостерігається зниження специфічності та навпаки.

Компромісним рішенням для розпізнання хвороби в доклінічній фазі може стати використання на першому етапі тестів високочутливих задля попередньої оцінки вірогідного ризику хвороби та відбору контингенту до групи ризику, де потім слід застосувати більш детальну діагностику з використанням високоспецифічних тестів [65].

Відношення правдоподібності при позитивному результаті тесту говорить за те, в скільки разів вірогідність позитивного результату тесту вище у пацієнта з наявністю захворювання в порівнянні з пацієнтом, у якого захворювання відсутнє.

Тобто, при виявленні патологічних спектрів сечі методом ЛКС, вірогідність наявності нефропатії збільшується у 3,1 рази, а при визначенні підвищених концентрацій продуктів ПОЛ – у 2,5 рази.

Відношення правдоподібності при негативних результатах тесту говорить за те, у скільки разів вірогідність негативного результату тесту вище у пацієнтів з захворюванням порівняно з пацієнтом, у якого в дійсності захворювання відсутнє.

Так при виявленні нормологічних спектрів сечі методом ЛКС, вірогідність наявності нефропатії зменшується у 8,2 рази, а при визначенні нормальних показників концентрації продуктів ПОЛ – у 7 разів.

Слід також зауважити, що окремо показники чутливості та специфічності діагностичного тесту недостатні для інтегральної оцінки діагностичної ефективності. Тому, з метою їх сумісної оцінки використовуються показники валідності, індексу Юдена та індексу діагностичної ефективності.

Прийнятність діагностичного методу багато в чому засновується на вірогідності співпадання виявлених позитивних результатів з істиною їх наявністю та негативних результатів з відсутністю захворювань. Для цієї мети

використовуються показники прогностичності. Прогностичність позитивного результату відображає вірогідність того, що пацієнт, який має позитивні результати тесту, дійсно страждає захворюванням. Прогностичність негативного результату відображає вірогідність того, що у обстеженого з негативними результатами діагностичного тесту, дійсно відсутнє захворювання.

Слід зазначити на тому, що високі показники прогностичності негативного результату є неодмінною умовою діагностичного тесту, який спрямований на виявлення захворювання у групі ризику, тому, що за умовами більша частина обстежуваних не страждає захворюванням (Таблиця 5.11.).

Таблиця 5.11.

Показники інтегральної оцінки діагностичної ефективності біохімічних та біофізичних методів дослідження сечі.

Метод	Валідність (%)	Індекс Юдена	Індекс діагностичної ефективності	Прогностичність позитивного результату (PV ⁺) (%)	Прогностичність негативного результату (PV ⁻) (%)
ЛКС	59	0,59	0,79	76	84
Визначення продуктів ПОЛ	47	0,47	0,73	72	76

Таким чином, за визначеними показниками доведена висока валідність застосованих біофізичних та біохімічних методів діагностики. Реєстрування субфракційного складу сечі за методом ЛКС та визначення продуктів пероксидації (ДК та МДА) в сечі дозволяють за своїми показниками розпізнавати захворювання або визначати його високий ризик розвитку.

Підсумовуючи отримані дані, можна стверджувати, що на донозологічній стадії розвитку нефропатій спостерігаються порушення клітинного гомеостазу у вигляді прискорення процесів пероксидації: ДК ($3,6 \pm 0,8$ мкмоль/мл), МДА ($3,9 \pm 0,98$ мкмоль/л) в сечі, порівняно з групою здорових дітей ($p < 0,001$).

За визначенням субфракційного складу сечі методом ЛКС, виявляються зміни показників сечового гомеостазу у вигляді збільшення долі

полімерноспрямованих реакцій. Диференціально значущими критеріями ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу є збільшення долі алергоподібних зсувів ЛК – спектрів, а для ризику нефропатій дисметаболічного генезу – збільшення долі автоімуноподібних зсувів ЛК – спектрів, що пов'язано з мембранно – деструктивними процесами епітелію нефрону.

Визначена висока інформативність застосованих біохімічних (визначення продуктів пероксидації в сечі) та біофізичних (визначення субфракційного складу сечі) методів за операційними характеристиками. При цьому, найвищу чутливість має метод ЛКС ($Se = 87\%$), що в поєднанні з іншою його характеристикою – виділяти диференціальні відмінності для різних форм нефропатій, дає змогу його використання на ранній доклінічній стадії розвитку хвороби в якості скрінінгового методу. Щодо методу визначення продуктів пероксидації в сечі, то виявлена також висока чутливість ($Se = 79\%$) та достатня специфічність ($Sp = 68\%$), що також підтверджує можливість його використання на доклінічному етапі.

Результати даного розділу дисертації висвітлено у роботах: Копейка А.К. Оценка физиологических основ гомеостаза здоровых детей по результатам ЛКС – метрии / Т.В. Стоева, А.К. Копейка, О.Л.Тымчишин, М.В. Федин // Український медичний альманах. – 2008. - №1. – С. 135 – 138. ;

тезах доповіді А.К. Копейка, Т.В. Стоева, О.Л.Тымчишин «Возможности интегративного подхода в донозологической диагностике заболеваний почек у детей методом ЛКС - метрии» - конференция «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» г.Одесса, 2007.

РОЗДІЛ VI. ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА НЕФРОПАТІЙ У ДІТЕЙ ГРУПИ РИЗИКУ

В даному розділі роботи запропоновано та патогенетично обґрунтовано програму первинної профілактики нефропатій у дітей з групи ризику розвитку нефропатій. Доведено доцільність та ефективність використання схеми фітометаболическої профілактики у дітей з групи ризику за даними безпосередніх та віддалених динамічних спостережень.

6.1. Обґрунтування запропонованого методу комплексної фітометаболическої профілактики розвитку нефропатій у дітей з групи ризику.

Профілактика захворювань сечовидільної системи повинна бути спрямована на оздоровлення усього організму. Згідно з концепцією щодо цілісності організму, системи органів, не дивлячись на численні відмінності, побудовані за єдиним функціональним планом з використанням загальних структур та функцій. Організм функціонує як єдине ціле, і усі процеси, як фізіологічні так і патологічні, варто оцінювати з точки зору міжсистемних взаємовідношень. Патологія з боку однієї системи призводить до залучення усіх систем органів. Для відновлення порушених функцій, нормалізації складних біохімічних процесів ізольоване введення до організму певної речовини з однобічною дією часто буває недостатньо, і це викликає необхідність застосування комплексу лікувальних методів у відповідних сполученнях. Тільки комплексну профілактику можливо вважати прогресивною.

Профілактична програма для дітей з групи ризику розвитку нефропатій складалась із комплексу заходів загальної спрямованості та застосування фітопрепаратів.

Щодо оптимізації рухового режиму, то згідно з рекомендаціями Шевцова А.Г. (інститут медичної освіти Новгородського державного університету ім. Я.Мудрого), корекція рухової діяльності дітей окрім загальноорганізаційних планових заходів (гімнастика, прогулянки, рухові ігри) містила також додатково використання «оздоровчо – ігрового часу», півторагодинного періоду від денного сну до підвечірка [143]. Посунутий на 1 годину підвечірок, з використанням звільненого часу дозволяє, по – перше, підвищити рухову активність дітей за рахунок організаційної ігрової діяльності; по – друге, за рахунок активних енерговитрат викликати у дитини позитивний харчовий настрій до вживання підвечірка.

Щодо питного режиму, то вживання рідини було збільшено на 30% від належного вікового об'єму з метою збільшення діурезу (елімінація продуктів обміну, зменшення кристалізації солей та агрегації кристалів, забезпечення водного «дренажу» сечовидільних шляхів). Добова кількість рідини розподілялась рівномірно впродовж дня. Враховуючи той факт, що у 30% дітей з групи ризику розвитку нефропатій відмічалась кристалурія в загальних аналізах сечі, було передбачено додаткове вживання рідини перед сном.

Індивідуально харчова корекція також проводилась з урахуванням виявленої форми кристалурії [8]. Так при оксалурії, метою дієтотерапії було збільшення всмоктування в кишечнику та потенціювання виведення щавлевої кислоти з організму. В зв'язку з чим із раціону виключались продукти збагачені щавлевою кислотою: щавлія, бобові, какао, шоколад, селера, томати, буряк. Обмежували вживання молока, сиру. Дієта обов'язково містила пшеничні висівки та блюда з гречаної, вівсяної та пшеничної крупи. До складу добового раціону включали мучні вироби, картоплю, капусту, моркву, огірки, кавуни, абрикоси, персики, вишні, а також збільшували кількість несолодких фруктів: груші, чорнослив.

При фосфатурії корекція дієти спрямована на зміну реакції сечі в бік підкислення, зниження виведення нирками солей кальцію та їх концентрації в сечі, зниження збудливості нервової системи, гальмування секреції шлунка. З метою

збільшення білкового компоненту в харчуванні, в раціоні збільшували кількість нежирних сортів м'яса та риби. Кількість овочів, фруктів, ягід, яєць, молока обмежувалась. Призначались овочі, що бідні на кальцій та лужні кислоти.

При уратурії дієтотерапія була спрямована на обмеження продуктів харчування збагачених пуриновими сполуками, а також вживання продуктів збагачених лужними валентностями задля зміни реакції сечі в лужний бік (крупя, фрукти, яйця, молоко, овочі). Кількість білку обмежена з метою зменшення утворення ендогенної сечової кислоти. З дієти виключають печінку, оселедець, бульйони, бобові, шоколад.

Для профілактичної педіатрії особливої уваги набуває фітотерапія, застосування якої необхідно для корекції початкових відхилень в стані здоров'я та попередження формування хронічної патології. Перспективний для дітей групи ризику напрямок фітотерапії має цілу низку переваг перед хіміопрепаратами:

- більш м'яка дія на організм дитини. Це пояснюється тим, що біологічно активні речовини рослин близькі за природою людському організму (вітаміни, ферменти). Вони містяться у біотичних формах, які більш біодоступні ніж синтетичні препарати. Тому, на більшість рослинних препаратів організм дитини не дає алергійних проявів.

- комплексність дії за рахунок вмісту в рослинах як біологічно активних, так і супутніх речовин.

- можливість тривалого застосування.

Застосування лікарських рослин в дитячій нефрологічній практиці засновано на їх протизапальній, дезінтоксикаційній, бактерицидній, сечогінній, гіпотензивній, гемостатичній та антикоагуляційній дії. Лікарські рослини нормалізують капілярну проникність ниркових клубочків. Їх діуретична дія не супроводжується суттєвим виведенням із сечею іонів калію, як то відбувається при медикаментозному лікуванні. Сечогінні властивості рослин досить ефективно усувають застій сечі, слідством якого може бути утворення конкрементів, причому, підсилення діурезу не викликає подразнення ниркового епітелію. Крім

того, лікарські рослини поліпшують роботу шлункового тракту, що є особливо важливим, тому що супутня патологія з боку ШКТ часто реєструється у дітей з групи ризику розвитку нефропатій. Також рослини можуть чинити стимулюючий вплив на весь організм: регулювати стан ЦНС, підсилювати секрецію потових залоз, поліпшувати обмін речовин, кислотно – лужний стан, зменшувати кількість білку та формених елементів у сечі. Також, цікавим на сьогоднішній день в умовах зростаючого екологічного забруднення, виявляються природні ентеросорбуючі властивості лікарських рослин.

В якості фітоскладової частини для оптимальної профілактики розвитку нефропатій у дітей з групи ризику нами було обрано лікарську фітосуміш «Нефрофіт», реєстраційне свідоцтво № Р.07.00 / 01958 від 04.07.2000р.

До складу фітосуміші «Нефрофіт» входять 12 видів лікарської рослинної сировини: квітки бузини чорної, листя м'яти перцевої, стовпчики з приймочками кукурудзи, коріння лопуха, коріння кульбаби, трава грициків звичайних, листя подорожника великого, квітки ромашки, трава споришу, листя мучниці, трава хвоща польового, трава череди.

Рослини, які містяться у фітосуміші, чинять полівалентну дію. Вони стимулюють видільну функцію нирок та інших органів, при цьому сприяють утворенню захисних колоїдів сечових шляхів, зменшують запальні процеси, зв'язують феноли, чинять антибактеріальну дію, підсилюють виділення іонів натрію та діурез, нормалізують нирковий кровообіг. Також важливою є сечогінна дія та підвищення азотвидільної функції нирок, легка сулуретична дія. Позитивно впливає на сечовиноутворюючу функцію печінки та депураційну функцію нирок. Чинить спазмолітичну, протизапальну та антибактеріальну дію (Таблиця 6.1.).

В основі протизапальної дії фітосуміші «Нефрофіт» полягає здатність біологічно – активних речовин, що входять до її складу, змінювати мікроциркуляцію в тканинах та знижувати проникність капілярів. Також слід зазначити на тому, що компоненти фітосуміші інгібують активність ферментів, що беруть участь в утворенні медіаторів запалення. Тобто, завдяки своєму

хімічному складу, «Нефрофіт» може впливати майже на усі фази складного процесу запалення.

Таблиця 6.1.

Властивості головних компонентів фітосуміші «Нефрофіт».

Назва рослини	Властивості
Квітки бузини чорної	Сечогінний, потогінний, проносний, протизапальний ефект.
Листя м'яти перцевої	Сечогінний, спазмолітичний, дезінтоксикаційний, протизапальний, знеболюючий, протинудотний ефект.
Стовпчики з приймочками кукурудзи	Сечогінний, жовчогінний, гемостатичний, протизапальний, заспокійливий ефект.
Коріння лопуха	Сечогінний, потогінний, знеболюючий, жовчогінний, протиалергійний, атимікробний, антисептичний ефект.
Коріння кульбаби	Підвищує апетит, поліпшує діяльність шлунково – кишкового тракту. Сечогінний, жовчогінний, проносний, заспокійливий, відхаркувальний ефект.
Трава грициків звичайних	Сечогінний, жовчогінний, гемостатичний, протиблювотний ефект.
Листя подорожника великого	Гемостатичний, бактеріостатичний, відхаркувальний ефект. М'яка діуретична, проносна, заспокійлива дія.
Квітки ромашки	Протизапальний, сечогінний, потогінний, спазмолітичний ефект.
Трава споришу	Гемостатичний, сечогінний, відхаркувальний ефект.
Листя мучниці	Сечогінний, дезінфікуючий, проносний, антисептичний, протизапальний, знеболюючий ефект.
Трава хвоща польового	Гемостатичний, сечогінний ефект.
Трава череди	Нормалізує обмін речовин та травлення. Сечогінний, антисептичний, протизапальний, заспокійливий, потогінний, протиалергійний ефект.

Серед факторів, що відповідають за захист організму від несприятливої дії зовнішнього середовища, важливе значення мають сполуки, які володіють антиоксидантними властивостями. Вони, як відомо, виконують роль стабілізаторів біологічних мембран та інактивують вільні радикали, перешкоджаючи тим самим розвитку ланцюгових вільнорадикальних процесів окислення молекулярним киснем органічних сполук, перш за все ненасичених тканинних ліпідів.

В якості метаболічної частини профілактичної схеми був обраний природній фітокомплекс «Спіруліна», рекомендований Мінздравом України для щоденного вживання в дитячих закладах (лист 03.08 / 407 від 30.10.95р.).

«Спіруліна» - препарат рослинного походження, який виготовляється з сирової біомаси мікро водорості *Spirulina plantensis*. Містить велику кількість білку (біля 50 – 70% сухої ваги). До переваг «Спіруліни» відноситься: простота засвоєння білку з клітин, велика біологічна цінність білку (60 – 65%), хороша засвоюваність (40 – 50%) та перетравлюваність його (70%). Важливим фактором є те, що білок «Спіруліни» має добре збалансований амінокислотний склад.

Вуглеводи «Спіруліни» мають важливе значення в метаболічних процесах, здатні до комплексоутворення з біметалами, що визначає їх ентеросорбуючу дію.

До складу «Спіруліни» входять такі органічні кислоти як то: яблучна, бурштинова, фумарова, лимонна, альфа – кетоглутарова, щавлева, щавлево – оцтова.

Ненасичені жирні кислоти, вміст яких становить 5% відіграють роль попередників простагландинів, які регулюють кров'яний тиск, синтез холестерину, інтенсивність запалення, ріст клітин.

Як автотрофні організми, водорості синтезують вітаміни в значній кількості: Вітамін А, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, С, Е, фолієву кислоту та інші.

«Спіруліна» містить практично увесь необхідний для людини набір мінеральних речовин у легкодоступній формі.

Ферменти «Спіруліни» представлені супероксиддисмутазою (СОД), глутатіонредуктазою (ГР), глутатіонпероксидазою (ГП), що визначає антиоксидантні властивості водорості.

Щодо антиоксидантних властивостей водорості, то також слід зазначити на вмісті аргініну, який захищає організм від гіпоксії, глютамінової кислоти, яка є важливим компонентом в антиоксидантному захисті клітин – попереджає вплив перекисей на біомембрани, підвищує адаптацію та імунний захист організму.

Також слід зазначити на значній антиоксидантній дії селену, який входить до складу водорості. Його антиоксидантна властивість визначається, по – перше, включенням селену до активного центру глутатіонпероксидази; по – друге, здатністю селенвмісуючих амінокислот (цистеїн, метіонин) чинити самостійну антиоксидантну дію, так як вони є «гасильниками» радикалів та приймають участь у нерадикальному розкладі ліпідних перекисей.

Виходячи з даних хімічного складу «Спіруліни» та її фізіологічної активності, можна припустити, що фосфоліпіди, які входять до її складу, вбудовуються в ендоплазматичні мембрани, а ненасичені жирні кислоти, можуть приймати участь у синтезі мембранних фосфоліпідів. Поряд з модифікацією ліпідної матриці мембран клітин, «Спіруліна» чинить нормалізуючу дію на білковосинтезуючий апарат клітин, що сприяє підвищенню рівня мембранопов'язуючих ферментів та стабілізації клітинних мембран.

Враховуючи вищезазначені положення, фітометаболичну корекцію у дітей з основної групи проводили з використанням препаратів «Нефрофіт» та «Спіруліна» етапною схемою в профілактичних дозах: перші 10 днів місяця фітосуміш «Нефрофіт» - 1 фільтр – пакету на 200 мл окропу 1 раз на добу у вечірній час, та наступні 20 днів місяця продовжена біопротектором та біокоректором системної дії «Спіруліна» в дозі 0,25 г 2 рази на добу.

Дія першого 10 денного етапу фітометаболичної корекції із застосуванням фітосуміші «Нефрофіт» полягає перш за все у діуретичному та детоксикаційному

впливі, що складає підґрунтя для наступного 20 денного етапу застосування метаболічного коректора «Спіруліни».

Таким чином, профілактичний комплекс для дітей з групи ризику розвитку нефропатій складався із наступних заходів: корекція рухової діяльності дітей, відповідна до виду виявленої кристалурії корекція харчового раціону, підсилений питний режим та етапна фітометаболічна корекція з використанням препаратів рослинного походження «Нефрофіт» та «Спіруліна» у профілактичних дозах.

6.2. Оцінка ефективності проведених профілактичних заходів за даними безпосереднього спостереження.

На профілактичному етапі діти з групи ризику розвитку нефропатій були розподілені на дві групи: основна група, яка отримувала курс етапної фітопрофілактики та комплекс загальнозміцнюючих заходів, і контрольна група, де діти отримували лише комплекс загальнозміцнюючих заходів.

Оцінка ефективності проведених профілактичних заходів в групі ризику розвитку нефропатій проводилась за даними клініко – лабораторного обстеження дітей наприкінці першого курсу профілактичної схеми.

Поліпшення суб'єктивного стану наприкінці місячного профілактичного курсу відмічалось у всіх дітей, як з основної так і з контрольної групи.

Побічних проявів та алергійних реакцій при вживанні препаратів «Нефрофіт» та «Спіруліна» не відмічалось, що дозволило усім дітям з основної групи отримати повний курс фітопрофілактики.

Суб'єктивна оцінка стану дітей після місячного профілактичного курсу виявила покращення в самопочутті у дітей як з основної, так і з контрольної групи: зникли скарги на швидку стомлюваність, дратливість, покращився апетит.

Клінічні дані за об'єктивним дослідженням виявили, що у дітей основної групи, у котрих в анамнезі була присутня супутня патологія з боку ШКТ суттєво

зменшились такі патологічні симптоми як то: біль у епігастрії, обкладеність язика, закрепи. У відповідній категорії дітей з контрольної групи, ці прояви зберігались.

За оцінкою добового діурезу визначено, що в основній групі дітей нормалізація показників зареєстрована у 100% дітей, в той час в контрольній групі – добовий діурез несуттєво збільшився лише у 28,8% дітей ($p > 0,05$) та достовірно збільшення зареєстроване у 4,4% дітей ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що фітопрофілактика за рахунок діуретичної дії забезпечує оптимальний водний «дренаж» сечовидільних шляхів, що призводить до нормалізації видільної функції.

Збільшення добового діурезу у дітей з основної групи певною мірою обумовило зниження рівня кристалурії. Наприкінці місяця поодинокі кристали солі зафіксовані лише у 7,7% дітей (порівняно з 30% на початку дослідження). В контрольній групі дітей кристалурія фіксувалась на незмінному рівні.

При оцінці показників ПОЛ виявлено, що наприкінці курсу фітопрофілактики у дітей з основної групи достовірно знизилась показники концентрації ДК та МДА в сечі. В контрольній групі дітей, динаміка зменшення концентрації ПОЛ була достовірно нижча ніж у дітей з основної групи та стосувалась лише ДК ($p < 0,05$), в той час коли концентрація МДА в сечі залишилась практично на незмінному рівні ($p > 0,05$), в порівнянні з вихідними показниками (Таблиця 6.2.).

Таблиця 6.2.

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів дітей групи ризику після застосування фітопрофілактики (дані безпосереднього спостереження).

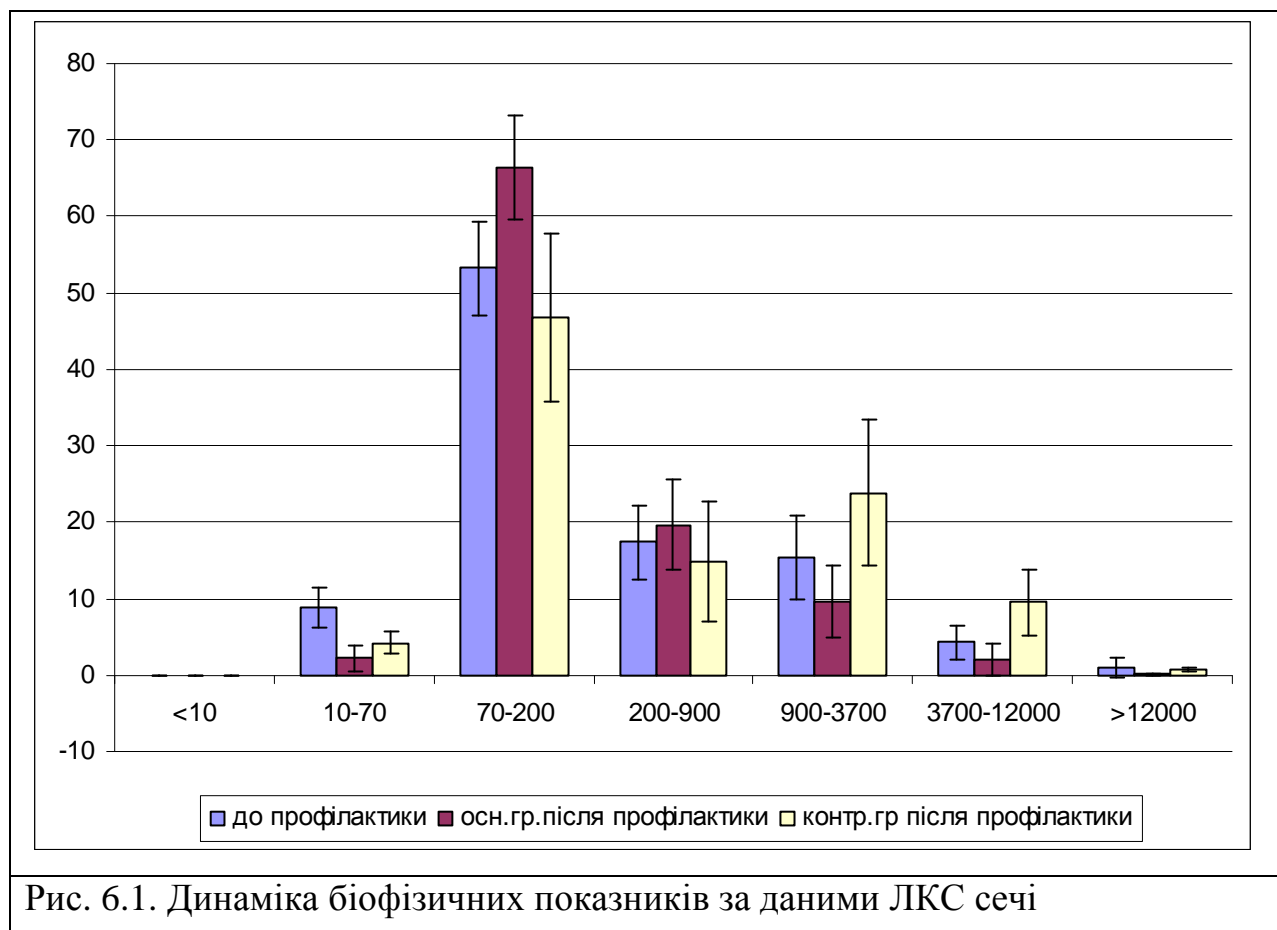
Показники	До профілактики	Після профілактики		Здорові	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{2-4}
	1	Основна група	Контрольна група					
		2	3					
ДК (мкмоль/мл)	3,6±0,8	1,76±0,45	2,9±0,53	0,39±0,17	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
МДА (мкмоль/л)	3,9±0,98	1,15±0,42	3,8±0,4	0,88±0,28	<0,001	>0,05	<0,05	<0,05

При цьому слід зазначити, що хоча й зареєстроване достовірне зниження показників концентрації ДК та МДА в сечі у дітей з основної групи у порівнянні з показниками до початку профілактики ($p < 0,001$), повної їх нормалізації не відбувалося і концентрація продуктів пероксидації залишалась вищою порівняно з групою здорових дітей ($p < 0,05$).

Отримані дані, щодо зниження показників концентрації продуктів пероксидації в сечі дітей з групи ризику розвитку нефропатій після застосування етапної фітопрофілактики в порівнянні з контрольною групою дітей свідчать про ефективність запропонованої схеми корекції.

Показники, отримані за даними ЛКС сечі в основній групі дітей, також зазнали змін у результаті фітопрофілактики. У 65% дітей ЛК – спектри сечі відносились до нормологічного варіанту (відповідно на початку курсу нормологічний варіант гістограми реєструвався лише у 18,9% дітей). Отже, у 35% дітей продовжували реєструватись патологічні варіанти гістограм, при цьому на долю гідролітичноспрямованих реакцій припало 19,7%, а на долю полімерноспрямованих реакцій – 15,4%. Також слід відмітити, що серед полімерноспрямованих реакцій не було зареєстровано жодного варіанту автоімуноподібного зсуву. Отримані дані свідчать за те, що в результаті фітопрофілактики субфракційний склад сечі за даними методу ЛКС змінився таким чином, що значно збільшився внесок у світлорозсіювання часток з гідродинамічним розміром від 70 до 200 нм, тобто частинок, які характеризують нормологічний спектр гістограм (Рисунок 6.1.). При цьому в патологічних спектрах значних змін зазнали полімерноспрямовані реакції за рахунок значного зниження відсоткового внеску високо- та надвисокомолекулярних частинок.

У контрольній групі дітей, статистично значущих змін в субфракційному складі сечі зареєстровано не було. Тобто, у 82% дітей (відповідно у 81,1% на початку профілактичного курсу) продовжували реєструватись патологічні варіанти гістограм (Таблиця 6.3.).



Таблиця 6.3.

Динаміка показників субфракційного складу сечі за даними методу ЛКС після застосування фітопрофілактики (дані безпосереднього спостереження).

Характер ЛК - зсувів	До профілактичного курсу		Після профілактичного курсу			
			Основна група		Контрольна група	
	п	%	п	%	п	%
Нормологічні	17	18,9	29	65	8	18
Інтоксикаційно-подібні	16	17,8	6	13,3	8	18
Дистрофічно-подібні	2	2,2	1	2	2	4,4
Катаболічно-подібні	4	4,4	2	4,4	2	4,4
Алергоподібні	24	26,7	5	11	11	24,4
Аутоімунно-подібні	8	8,9	-	-	3	6,6
Алергоінтоксикаційні	11	12,2	-	-	5	11
Алергоавтоімунні	6	6,7	2	4,4	4	8,7
Неідентифіковані	2	2,2	-	-	2	4,4
Усього:	90	100	45	100	45	100

Таким чином, дані, щодо субфракційного складу сечі за допомогою методу ЛКС, свідчать про відновлення мембранних структур та функцій, внаслідок усунення пошкоджуючої дії кристалів солі та відновлення їх функціональної здатності завдяки гальмуванню процесів перекисного окислення ліпідів. Зниження рівня полімерноспрямованих реакцій також в значній мірі обумовлено зменшенням вмісту в сечі кількості солей.

Комплексне етапне застосування фітопрофілактики у дітей з групи ризику розвитку нефропатій призводить до відновлення структури та функції мембранних структур ниркової тканини, що доведено результатами безпосереднього лабораторного дослідження.

6.3. Віддалені результати застосування фітометаболическої профілактики у дітей з групи ризику розвитку нефропатій

Для оцінки сталості досягнутих результатів після проведеного місячного курсу фітометаболическої корекції, оцінювалась динаміка лабораторних показників. Терміни контрольного обстеження становили: через 3, 6, 9, 12 місяців від початку курсу фітометаболическої корекції. Під час контрольних обстежень оцінювали динаміку клінічних показників та проводили лабораторне обстеження, яке включало визначення концентрації продуктів ПОЛ в сечі та визначення субфракційного складу сечі за методом ЛКС.

Першою точкою обстеження було визначено строк у 3 місяці від початку профілактики. За даними визначення показників концентрації продуктів пероксидації в сечі були отримані наступні зміни: в основній групі дітей показники ДК та МДА в сечі збереглися на досягнутому рівні ($p > 0,05$), досягнутому після первинної профілактики через 1 місяць, в контрольній групі відповідні показники підвищилися майже до вихідного стану як до початку профілактичного курсу (Таблиця 6.4.).

Таблиця 6.4.

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у дітей з групи ризику через 3 місяці після застосування фітометаболическої корекції

Показники	До профілактики	Безпосередньо після профілактичного курсу		Через 3 місяці після профілактичного курсу		P ₁₋₃	P ₂₋₄
		Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група		
		1	2	3	4		
ДК (мкмоль/мл)	3,6±0,8	1,76±0,45	2,9±0,53	1,82±0,22	3,2±0,26	>0,05	>0,05
МДА (мкмоль/л)	3,9±0,98	1,15±0,42	3,8±0,4	1,35±0,21	3,9±0,28	>0,05	>0,05

Показники ЛКС сечі показали, що нормологічний варіант гістограми зберігався лише у 42,2% дітей (проти 65% безпосередньо після скінчення курсу фітометаболическої корекції) з основної групи, ($p < 0,05$). При цьому, виявлені зміни пояснювались переважанням внеску полімерноспрямованих ЛК – спектрів (32,8%). Щодо контрольної групи дітей, то показники субфракційного складу сечі за мали тенденцію до погіршення: патологічні варіанти гістограм реєструвались у 87% дітей (проти 82% безпосередньо після профілактичного курсу).

Отже, погіршення гомеостатичних показників, за даними динамічного контролю ЛКС визначило терміни подальшого інтервалу застосування фітопрофілактики 1 раз на 3 місяці.

Кореляційний аналіз зв'язку біофізичних (визначення субфракційного складу сечі за методом ЛКС) та біохімічних (визначення концентрації продуктів пероксидації в сечі) показників виявив, що зниження відсоткового внеску частинок з III дискретної зони (70 – 200 нм), які є пріоритетними для нормологічного ЛК – спектру, супроводжується підвищенням концентрації дієвих кон'югатів та малонового діальдегіду в сечі. Відповідно коефіцієнт кореляції Пірсона $r = - 0,7$ (p

< 0,05). Тобто виявлений оборотній прямий кореляційний зв'язок між біофізичними та біохімічними показниками.

Враховуючи такі позитивні риси методу ЛКС як: здатність проведення дослідження безпосередньо на нативних зразках, швидкість виконання, економічність, висока чутливість методу ($Se=87\%$), в подальшому дослідженні динаміка лабораторних показників на початку та наприкінці чергового місячного курсу фітометаболическої корекції оцінювалась за допомогою визначення субфракційного складу сечі. Отже, відсоток дітей з нормологічними варіантами ЛК – спектрів поступово збільшувався в основній групі (з 42,2% наприкінці першого курсу до 69% наприкінці року від моменту початку профілактики) та знижувався в контрольній групі (відповідно з 18% до 10%).

За даними віддалених результатів через 1 рік від початку курсу фітопрофілактики (4 послідовних курси на рік) оцінювались як біохімічні так і біофізичні показники.

За віддаленими результатами порівнювалась також кількість діагностованих за рік випадків захворювань. Так, в основній групі було зареєстровано один випадок розвитку гострого пієлонефриту. В той самий час в контрольній групі розвиток гострого пієлонефриту зареєстровано у 3 дітей. Усі випадки розвитку хвороби мали гострий початок з передуючими випадками респіраторних захворювань або переохолодження та середній ступінь важкості. Також у контрольній групі діагностовано латентний перебіг пієлонефриту у 6 дітей за наявністю стійкого сечового синдрому. До того ж варто зазначити, що діти з контрольної групи, у яких зафіксовано розвиток латентного перебігу пієлонефриту, за даними лабораторних біохімічних та біофізичних показників мали найвищі показники продуктів пероксидації ДК та МДА в сечі та патологічні варіанти ЛК – спектрів за даними ЛКС з переважанням полімерно – спрямованих реакцій.

Щодо лабораторних даних, в основній групі дітей показники концентрації кінцевих продуктів ПОЛ в сечі мали стійку тенденцію до стабільності на

досягнутому рівні ДК ($1,02 \pm 0,21$ мкмоль/мл), МДА ($0,97 \pm 0,32$ мкмоль/л). В контрольній групі відповідні показники концентрації продуктів ПОЛ в сечі мали тенденцію до зростання ДК ($3,82 \pm 0,3$ мкмоль/мл), МДА ($4,1 \pm 0,5$ мкмоль/л) (Таблиця 6.5).

Таблиця 6.5.

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у дітей з групи ризику після застосування фітопрофілактики (віддалені результати).

Показники	Через 3 місяці після профілактичного курсу		Через 1 рік після профілактичного курсу		P ₁₋₃	P ₂₋₄
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група		
	1	2	3	4		
ДК (мкмоль/мл)	1,82±0,22	3,2±0,26	1,02±0,21	3,82 ±0,3	>0,05	>0,05
МДА (мкмоль/л)	1,35±0,21	3,9±0,28	0,97±0,32	4,1 ±0,5	>0,05	>0,05

За даними ЛКС сечі у 69% дітей з основної групи реєструвались нормологічні варіанти гістограм. З 31% патологічних ЛК – спектрів на долю гідролітичноспрямованих реакцій припало 17,7%, а полімерноспрямовані реакції відповідно склали 13,2%. Тобто зниження долі патологічних ЛК – спектрів відбувається переважно за рахунок зменшення в сечі високомолекулярних інградієнтів. У контрольній групі дітей показники ЛКС сечі свідчили про зберігання загрози розвитку патологічного процесу: у 90% дітей продовжували реєструватися патологічні варіанти гістограм, при цьому у групі ризику дітей по розвитку нефропатій дисметаболічного генезу збільшився внесок автоімуноподібних зсувів (до 44% проти 34,4%), а у групі ризику дітей по розвитку нефропатій мікробно – запального генезу збільшився внесок алергоподібних зсувів (до 35% проти 29,3%).

Клінічний приклад застосування та доведення ефективності запропонованої схеми фітопрофілактики у дитини, яка на підставі використання розробленого

діагностичного алгоритму була віднесена до групи ризику розвитку нефропатії дисметаболічного генезу.

Олена Т., 8 років. Перший діагностичний етап обстеження, що полягає в аналізі анамнезу на підставі анкетних даних виявив наступне: дитина від першої вагітності, яка проходила із загрозою переривання та анемією на пізніх строках; пологи фізіологічні, вага дитини при народженні 3200 г, на грудному вигодовуванні перебувала лише 1,5 місяці, потім отримувала штучне вигодовування високоадаптованою сумішшю «Нутрілон» з раннім введенням прикормів з 3 – х місяців. До 1 – річного віку спостерігалась надмірна вага тіла дитини (вага в 1 рік 15 кг), потім поступово відбувалась нормалізація показників ваги відповідно віку дитини. Мати дитини відмічала в ранньому віці прояви алергійної реакції на їжу червоного кольору у вигляді висипки на щоках та природніх складках тіла. На момент обстеження дитини мати пред'являє скарги, що у дитини спостерігається алергійна реакція при вживанні полуниць у вигляді висипки на щоках та тулубі, яка досить швидко проходить при вживанні антигістамінних засобів. Також за даними анамнезу вдалося дізнатися, що дівчинка часто хворіє застудним захворюваннями (до 6 – 7 епізодів на рік), має супутню патологію у вигляді розладів біліарного тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів по гіперкінетичному типу), диспанкреатизм, страждає закрепамми та періодично скаржиться на болі у суглобах. Дитина в повсякденні віддає перевагу «швидкій їжі», любить смажені горішки та насіння. В родині вживається неочищена водопровідна питна вода. Мати відмічає швидко стомлюваність дитини після занять у школі та підвищену дратливість дівчинки. За даними історії розвитку дитини виявилось, що періодично в загальних аналізах сечі, що здавались з профілактичною метою, відмічалась кристалурія (оксалати, урати). За даними ультразвукового дослідження – органи сечовидільної системи без патологічних відхилень. Анамнестичні дані батьків виявили наступне: батько дитини водій – дальнобійник зі стажем праці більш ніж 15 років, мати – парикмахер. Спадковість з материнського боку обтяжена: у матері сечокам'яна

хвороба, у бабусі – цукровий діабет і також сечокам'яна хвороба. З боку батька спадковість не обтяжена.

При аналізі отриманих анамнестичних даних, виявилось, що комбінації виявлених несритливих ознак притаманні групі ризику розвитку нефропатій дисметаболічного генезу. За підрахунком суми діагностичних балів анамнестичних даних, дитина набрала 180 ДБ

Відповідно до отриманих даних, дитину переведено до наступного лабораторного етапу обстеження. При біохімічному дослідженні сечі визначено підвищення рівня дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду (ДК = 2,9 мкмоль/мл та МДА = 3,1 мкмоль/л). При біофізичному дослідженні методом ЛКС виявлено що ЛК – спектр сечі має автоімунноподібну спрямованість, тобто найбільший внесок в загальне світлорозсіяння вносили частинки з діапазону від 900 до 3700 нм), а саме більше 39%. Таким чином, результати лазерної кореляційної спектроскопії сечі підтвердили належність дитини до групи ризику нефропатій дисметаболічного генезу.

Далі, дитині був призначений запропонований нами курс етапної первинної фітопрофілактики з використанням фітосуміші «Нефрофіт» та фітокомплексу «Спіруліна» у відповідній профілактичній дозировці: «Нефрофіт» - 1 фільтр – пакет на 200 мл окропу один раз на день – перші 10 днів місяця та «Спіруліна» по 0,25 г двічі на день впродовж слідуєчих 20 днів місяця. Протягом року дитина отримала 4 курси фітопрофілактики. Побічних ефектів при вживанні зазначених фітопрепаратів протягом усього курсу не відмічалось.

Наприкінці першого курсу фітопрофілактики дитина вже мала змогу відмітити поліпшення у стані здоров'я. зменшилась стомлюваність після шкільних занять, зменшилась дратливість, збільшився добовий діурез, обкладеність язика. Усі перелічені зміни зберігались протягом всього року спостереження.

Наприкінці першого місяця профілактики за даними методу ЛКС виявилось, що в ЛК – спектрі сечі переважають частинки з діапазону від 70 до 200 нм – 64% від загальної світлорозсіювальної здатності. За даними визначення продуктів

пероксидації в сечі виявилось суттєве зниження рівня показників ДК до 0,89 мкмоль/мл та МДА до 1,34 мкмоль/л. Тобто, за визначеними лабораторними даними відмічається зменшення активності патологічних процесів в організмі дитини.

Через 1 рік після застосування фітопрофілактики за даними методу ЛКС реєструвався нормологічний варіант гістограми. За даними визначення продуктів пероксидації в сечі рівень ДК знизився до 0,52 мкмоль/мл, рівень МДА до 0,91 мкмоль/л.

Проведене динамічне спостереження клініко – лабораторних показників протягом року, показало високу ефективність запропонованої етапної схеми первинної фітопрофілактики із застосуванням рослинних препаратів «Нефрофіт» та «Спіруліна» у дітей з групи ризику розвитку нефропатій. Відновлення функціональної здатності мембран ниркового епітелію доведено зниженням показників концентрації продуктів пероксидації ДК та МДА в сечі та достовірного збільшення внеску нормологічних варіантів гістограм за даними ЛКС, за рахунок зниження відсоткового внеску полімерноспрямованих реакцій.

Результати роботи висвітлені у статті Копійка Г.К. Доклінічна діагностика та фітопрофілактика нефропатій у дітей з групи ризику / Г.К. Копійка // Здоров'я дитини. – 2008. - №6. – С. 54 – 58.;

тезах доповідей О.В. Зубаренко, Г.К. Копійка «Дієтотерапія, як метод первинної профілактики дисметаболических нефропатій у дітей» - 9-а науково – практична конференція «Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії» м.Дніпропетровськ, 2008.

VII. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Серед хвороб дитячого віку патологія органів сечової системи займає суттєве місце, та характеризується важкістю перебігу та серйозністю прогнозу [9, 18, 33]. Ситуація погіршується в умовах сучасного екологічного неблагополуччя, коли змін зазнають як адаптаційні системи макроорганізму, так і вірулентність мікроорганізмів. В екологічно несприятливих регіонах частота нефропатій сягає 187:1000 [53, 54, 106]. Спостерігається олігосимптомний розвиток і латентний перебіг нефропатій, що призводить до ранньої хронізації захворювання. Рідко має місце повна ремісія та повне виліковування [71, 83]. Збільшується також і кількість факторів ризику розвитку нефропатій, причому, найбільш чутливим контингентом до їх впливу, виявляється дитяче населення [1, 27, 101].

Висока розповсюдженість та зміни структури нефропатій диктують необхідність пошуку досконалих методів ранньої діагностики захворювань органів сечовидільної системи. Серед різноманітних методів дослідження сучасна медицина дотримується класичних підходів, але на доклінічному етапі діагностики при скрінінговому обстеженні численного дитячого контингенту необхідно використовувати в клінічній практиці високоінформативні, доступні, неінвазивні лабораторні методи діагностики, які спроможні в короткі строки, на малій кількості матеріалу виявити перші ознаки захворювання [111, 112].

Найбільш інтегративною, високочутливою, чітко реагуючою на всі зміни в організмі є система гомеостазу, напрями модифікації якої залежать від природи патологічного процесу [11]. Методи індикації патологічного процесу, які використовуються в клінічній практиці, як правило, передбачають виявлення специфічних маркерів. Але при такому традиційному підході виникають певні труднощі в інтерпретації результатів з позиції інтегральної оцінки гомеостазу, оскільки практично не враховується характер міжмолекулярних взаємовідношень

окремих інгредієнтів, які мають місце в нативному біологічному середовищі. В той же час, саме ці процеси і характеризують гомеостаз.

Для визначення прогнозу та результатів патологічних станів, важливим є вивчення процесів перекисного окислення ліпідів, в основі яких лежать не грубі соматичні пошкодження, а досить тонкі обмінні зміни. Вони передують появі виражених клінічних ознак пошкодження. Зміни в системі перекисного окислення ліпідів відбиваються на загальній реактивності організму, його опірності до патогенної дії та визначають формування предпатологічних зсувів. У зв'язку з цим актуальним виявляється визначення ролі пошкодження ліпідного компоненту мембран епітелію ниркової тканини при формуванні нефропатій на доклінічному етапі розвитку хвороби.

Незважаючи на сучасні досягнення у лікуванні нефропатій на сьогоднішній день, профілактична діяльність в багатьох країнах обмежена та стосується переважно вторинної профілактики [77, 140]. Методи первинної профілактики недосконалі та потребують різнобічного розвинення та впровадження в практичну медицину.

Таким чином, пошук та розробка об'єктивних та інформативних критеріїв ранніх змін в організмі, при впливі на які, можливо попередити або загальмувати розвиток хвороби на ранньому донозологічному етапі є сучасним напрямком профілактичної медицини.

Отже, метою нашого дослідження стало визначення критеріїв доклінічної діагностики нефропатій у дітей на підставі виявлення найбільш інформативних клінічних і лабораторних факторів ризику та розробка схеми первинної профілактики.

Робота виконана за даними обстеження 1190 дітей. При ретроспективному аналізі медичної документації (600 історій хвороб дітей з нефропатіями: 300 дітей з нефропатіями мікробно – запального генезу та 300 дітей з нефропатіями дисметаболічного генезу) за допомогою методу факторного аналізу, було визначено найбільш вагомі фактори ризику розвитку нефропатій. При

проспективному дослідженні (390 дітей), з урахуванням виділених несприятливих клініко – анамнестичних ознак та факторів ризику розроблена опитувальна анкета та оціночно - прогностична таблиця щодо диференціального ризику розвитку нефропатій у дітей.

На підставі скрінінгового обстеження 200 дітей анкетно – опитувальним методом, 90 дітей виділено до групи ризику розвитку нефропатій, де проведено комплексне клініко – лабораторне обстеження.

Біохімічне дослідження полягало у вивченні стану системи перекисного окислення ліпідів за визначенням концентрації первинних – дієнових кон'югатів (ДК) та одного з кінцевих продуктів пероксидації – малонового діальдегіду (МДА) в сечі (за модифікацією методу Володимирова Ю.А.,1972).

Біофізичне дослідження полягало у реєстрації субфракційного складу сечі за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). Для цього використовували лазерний кореляційний спектрометр ЛКС – 03 – «ИНТОКС», котрий дозволяє реєструвати гідродинамічні розміри мікрочастинок (від 1 до 10000 нм) у різних біологічних рідинах.

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Для визначення комбінацій несприятливих ознак, та встановлення взаємозв'язків між ними, в роботі був використаний метод факторного аналізу. На підставі об'єктивно існуючих кореляційних взаємозв'язків ознак, метод допоміг виявити латентні (або приховані) узагальнюючі характеристики різних форм нефропатій. Обробці підлягали клініко – анамнестичні дані дітей, хворих на різні форми нефропатій (мікробно – запального та дисметаболічного генезу), які вносились до матриці спостереження. Аналіз проводився з урахуванням форми нефропатії та статі дітей.

При обробці ретроспективних даних виділились фактори першого (Ф1) та другого (Ф2) роду, які склались з первинних ознак. Значущість ознак оцінювалась за величиною їх факторного навантаження (ФН). Так при високому >

0,7 та середньому $> 0,5$ факторному навантаженні, досліджувані ознаки визначали вірогідність розвитку нефропатій.

За результатами ФА проведеного для групи нефропатій мікробно – запального генезу виділено ряд загальних особливостей.

Як для дітей з гострою, так і з хронічною патологією нирок мікробно – запального генезу, вагомі Ф1 та Ф2 складаються з комбінацій первинних ознак, які мають доведені взаємні патогенетичні зв'язки, утворюють між собою замкнуті порочні кола, що сприяє ранньому розвитку хвороби та значно ускладнює її перебіг в подальшому.

Вагомі Ф1 та Ф2 для групи дітей з гострим пієлонефритом в залежності від статі, подані на рисунку 7.1.

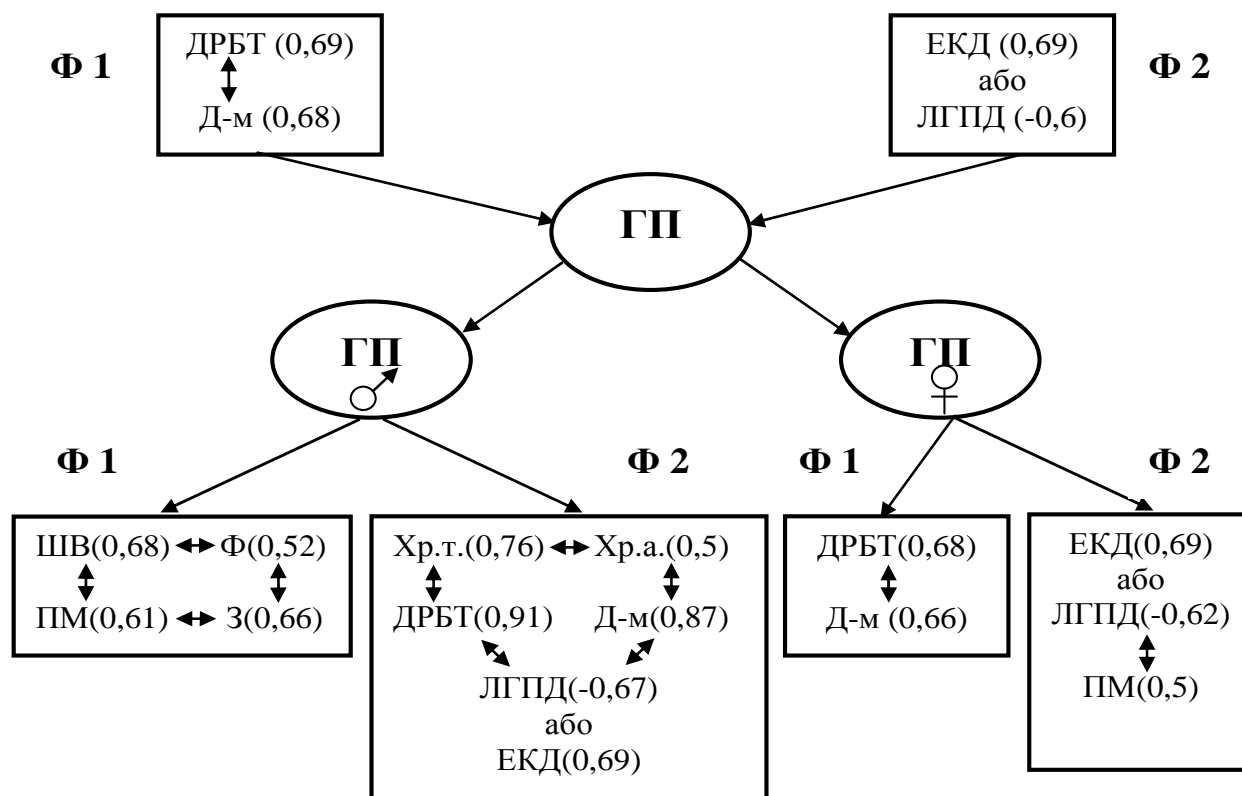


Рис. 7.1. Фактори ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей

Ф1 – фактор першого роду, Ф2 – фактор другого роду

ДРБТ – дисфункціональні розлади біліарного тракту, Д-м – диспанкреатизм, ЕКД – ознаки ексудативно – катарального діатезу, ЛГПД – ознаки лімфатико – гіпопластичного діатезу, ШВ – штучне вигодовування, Ф – фімоз, ПМ – порушення мікробіоценозу кишечника, З – закрепи в анамнезі, Хр.т. – хронічний тонзиліт, Хр.а. – хронічний аденоїдит

Ознаки супутньої хронічної патології травного тракту в анамнезі дитини у вигляді дисфункціональних розладів біліарного тракту та диспанкреатизму, закрєпів та порушень мікробіоценозу кишечника взаємопов'язані поміж собою та нирковою патологією, завдяки подібності у структурі, функції та загальних принципах розвитку сечовивідної та травної систем.

Хронічна патологія з боку ЛОР – органів у вигляді хронічних тонзилітів та аденоїдів, часті застудні захворювання в анамнезі дитини, що створюють персистуюче вогнище хронічної інфекції в організмі, тісно пов'язані як з самою нирковою патологією безпосередньо, так і опосередковано, впливаючи на органи травного тракту та імунної системи.

З усіма ланками патогенезу захворювання пов'язані ознаки, які характеризують конституційні особливості дитини у вигляді ознак лімфатико – гіпопластичного та ексудативно – катарального діатезів, що обумовлюють схильність до певних захворювань.

Негативна ознака раннього штучного вигодовування дитини призводить до каскаду патологічних ланцюгових реакцій, які стосуються майже усіх вищезазначених систем організму та є тригерним механізмом для багатьох патологічних процесів, в першу чергу таких як порушення мікробіоценозу кишечника.

Для групи дітей з хронічною нирковою патологією, окрім вищезазначених, додатково важливою негативною ознакою були виділені професійні шкідливості батьків: для групи хлопчиків - тривала дія в професійній діяльності батьків вібрації, а для групи дівчаток – тривала дія в професійній діяльності батьків біологічних чинників. Тобто, можна вважати, що професійні шкідливості тривалою дією на організм батьків дитини, в значній мірі визначають стан їх соматичного здоров'я (Рисунок 7.2.)

Як при гострій, так і при хронічній патології нирок мікробно – запального генезу, в результаті факторного аналізу для групи хлопчиків виявлялась дещо варіабельніша картина несприятливих ознак, ніж для групи дівчаток.

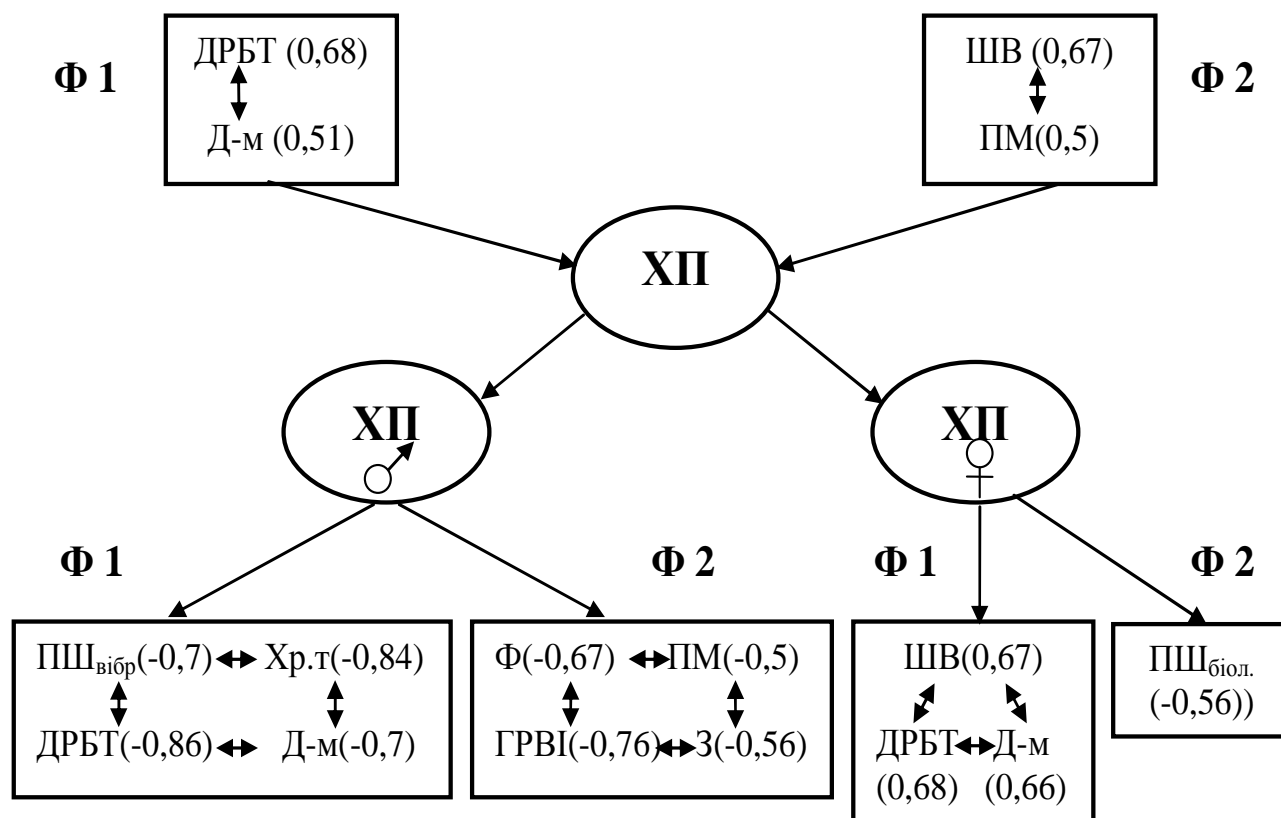


Рис. 7.2. Фактори ризику розвитку хронічного пієлонефриту у дітей

Φ1 – фактор першого роду, Φ2 – фактор другого роду

ДРБТ – дисфункціональні розлади біліарного тракту, Д-м – диспанкреатизм,

ШВ – штучне вигодовування, ПМ – порушення мікробіоценозу кишечника,

ПШ_{вібр} – професійні шкідливості (вібрація), ПШ_{біол.} – професійні шкідливості

(біологічні чинники), Хр.т. – хронічний тонзиліт, Φ – фімоз, ГРВІ – гострі респіраторні вірусні захворювання, З – закрепи

Факторний аналіз основних несприятливих ознак, що мають вплив на розвиток нефропатій дисметаболічного генезу також був проведений з урахуванням статі дітей та форми патології. В результаті розрахунків також виділялись фактори першого та другого роду. Усі ознаки, що увійшли до значущих факторів ризику взаємопов'язані поміж собою та можуть утворювати ланцюгові реакції в своєму розвитку, що в кінцевому рахунку і призводить до розвитку нефропатій дисметаболічного генезу, а при виникненні патології значно ускладнюють її перебіг (Рисунок 7.3.).

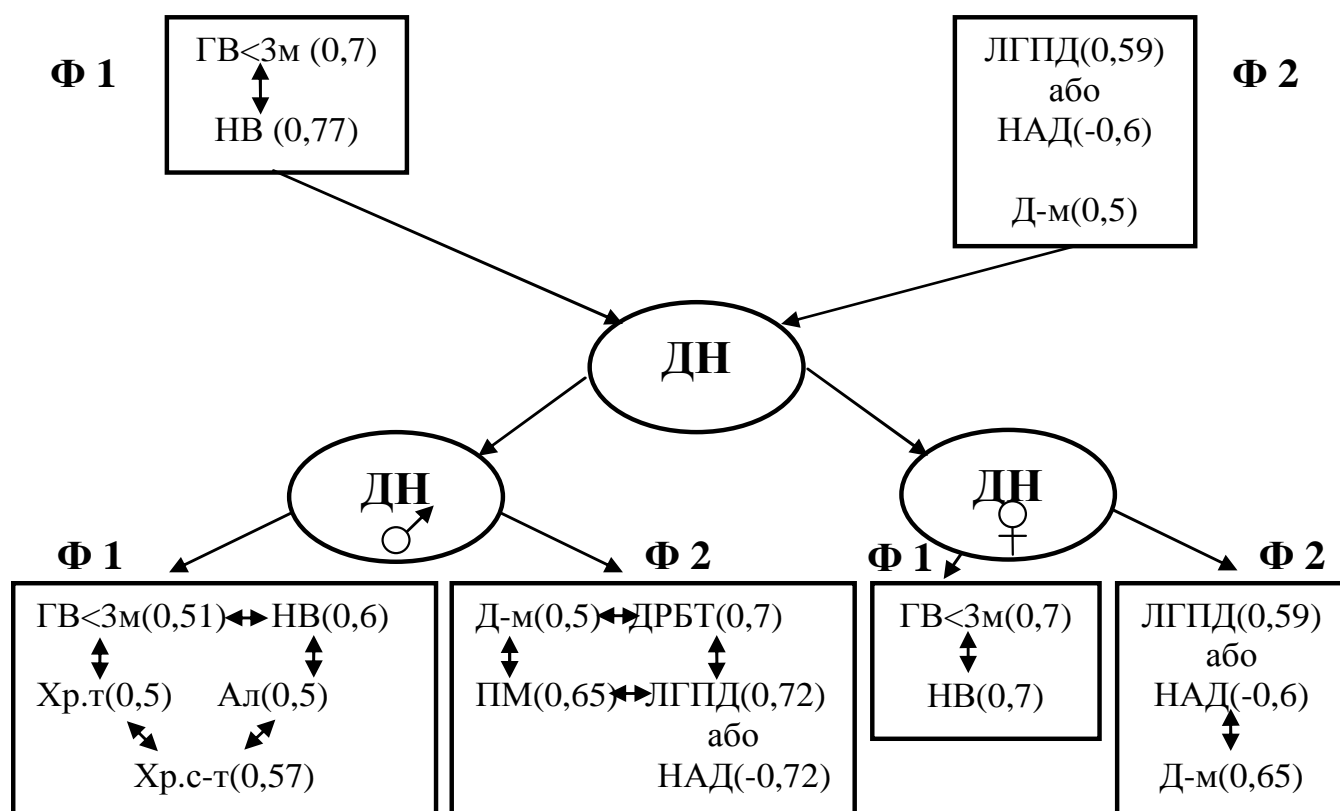


Рис. 7.3. Фактори ризику розвитку дисметаболических нефропатій у дітей.

Φ1 – фактор першого роду Φ2 – фактор другого роду

ГВ<3м – грудне вигодовування менше 3х місяців. НВ – надмірна вага тіла дитини, ЛГПД – ознаки лімфатико – гіпопластичного діатезу, НАД – ознаки нервово – артритичного діатезу, Хр.т – хронічний тонзиліт, Хр.с-т – хронічний синусіт, Ал. – супутня алергія, Д-м – диспанкреатизм, ДРБТ – дисфункціональні розлади біліарного тракту, ПМ – порушення мікробіоценозу кишечника

Як видно з рисунку 7.3., несприятливі ознаки, що впливають на розвиток дисметаболических нефропатій у дітей, так само, як і для нефропатій мікробно – запального генезу, відносились до наступних груп: супутня хронічна патологія з боку ШКТ, хронічна патологія з боку ЛОР – органів, особливості вигодовування на першому році життя та конституційний стан дитини. Важливо відмітити, що додатково виділились ознаки наявності супутньої харчової алергії в анамнезі та надлишку ваги тіла дитини, що відповідає більш глибокому та ранньому порушенню метаболічних та обмінних процесів. На розвиток всіх форм дисметаболических нефропатій (оксалурія, уратурія, фосфатурія, змішана форма)

впливає харчовий фактор, причому вплив має не тільки наявність штучного вигодовування на першому році життя, але й термін природного харчування у вигляді короткого періоду грудного вигодовування менше 3 місяців.

Результати, що отримані в ході ретроспективного дослідження, а також данні сучасних досліджень в галузі нефрології показали необхідність розширення спектру факторів ризику, що підлягають вивченню. Отже, при проспективному дослідженні з метою отримання більш інформативного спектру несприятливих ознак, питання опитувальної анкети були поширені за рахунок більш глибокого вивчення сімейного спадкового анамнезу батьків дитини та соціально – побутових факторів у родині. Також особлива увага приділялась особливостям харчового та питного режимів у родині, як провідним у розвитку нефропатій. Отримані в ході анкетування дані також підлягали обробці методами факторного та кластерного аналізів. Враховуючи те, що метою дослідження на даному етапі є уточнення існуючих факторів ризику нефропатій, факторний аналіз проводився для загальної групи нефропатій та без статевого розподілу дітей.

Так, до фактору першого роду (Ф1) увійшли несприятливі ознаки з боку батьків дитини: патологічний перебіг вагітності та пологів, зокрема нефропатія (ФН 0,50) та артеріальна гіпертензія під час вагітності (ФН 0,59), передчасні пологи (0,69), професійні шкідливості у матері (ФН 0,64), обтяжений анамнез з боку родичів дитини першої лінії: материнська гілка - жовчокам'яна (ФН 0,50) та сечокам'яна хвороба (ФН 0,52), батьківська гілка - жовчокам'яна хвороба (ФН 0,61), запальні захворювання шлунково – кишкового тракту (ФН 0,54).

Фактор другого роду (Ф2) також склався з комбінації батьківських несприятливих ознак: перенесена вагітність у матері (ФН 0,67), професійні шкідливості у матері (ФН-0,69) та обтяжений анамнез з боку родичів дитини першої лінії: батьківська гілка - цукровий діабет (ФН -0,62).

До фактору третього роду (Ф3) увійшла найбільша кількість несприятливих чинників, що містила як батьківські ознаки, так і індивідуальні ознаки з боку дитини: Так, з боку батьків вагомими виявились: токсикоз (ФН 0,56) та загроза

переривання вагітності (ФН 0,53), професійні шкідливості батьків - у вигляді дії хімічних чинників у матері (ФН0,59) та механічних чинників у батька дитини (ФН 0,57), обтяжений анамнез з боку родичів дитини першої лінії: материнська гілка - захворювання шлункового тракту (ФН 0,55), мікробно – запальні захворювання нирок (ФН 0,51). З боку дитини в якості вагомих ознак виділились наступні: перенесена гіпоксична – ішемічна енцефалопатія в анамнезі (ФН 0,53), раннє штучне вигодовування (ФН 0,77), наявність зв'язку переохолодження з розвитком застудних захворювань (ФН 0,67), скарги на періодичні болі в попереку (ФН 0,58) та животі (ФН 0,53), зниження апетиту (ФН 0,52), напади ацетонемічного блювання (ФН 0,77), дисфункціональні розлади біліарного тракту (ФН 0,58), порушення мікробіоценозу кишечника (ФН 0,54), часті епізоди респіраторних захворювань в анамнезі (більше 6 разів на рік) (ФН 0,51), супутня хронічна патологія з боку ЛОР органів (ФН 0,52), ознаки раннього карієсу (ФН 0,53) вживання неочищеної питної води (ФН 0,68).

Очевидний патогенетичний зв'язок усіх виявлених несприятливих ознак. Так, спадковість та тривала дія професійних шкідливостей в значній мірі визначають соматичний стан батьків дитини, патологія вагітності та перебігу пологів впливають як на анте- так і на постнатальний розвиток дитини. Раннє штучне вигодовування є тригерним фактором для розвитку всіх наступних патологічних процесів як то: порушення мікробіоценозу кишечника, хронічна патологія з боку ЛОР органів, патологія шлунково – кишкового тракту. Тривале вживання неочищеної питної води має вплив на усі патогенетичні ланки патологічного процесу.

Таким чином, факторний аналіз проспективних даних повністю підтвердив вплив несприятливих ознак, які визначались при обробці ретроспективних даних. Додатково, слід зазначити на деяких виявлених особливостях, які бачаться важливими у плані розвитку ниркової патології. Ознаки патологічного перебігу вагітності та пологів у матері дитини входили у різних комбінаціях до усіх трьох факторів ризику (Ф1, Ф2, Ф3), що доводить першорядну роль антенатального

формування здоров'я дитини. Щодо впливу спадковості з боку батьків, слід зауважити на тому, що ниркова патологія визначилась як більш вагома з материнського боку, в той час коли патологія з боку травного тракту визначалась з боку обох батьків. Цей факт доводить більшу значущість жіночої статі у схильності до виникнення ниркової патології. За проспективними даними, факторний аналіз довів також значущість водного фактору в плані розвитку ниркової патології: вживання в родині неочищеної питної води. Виділення водного фактору як вагомого є дуже важливим в умовах сьогодення, коли погіршанню екологічного становища приділяється значна увага.

Таким чином, якщо у дитини несприятливі ознаки зустрічаються не ізольовано, а у зазначених комбінаціях, то ризик розвитку нефропатій збільшується, а перебіг захворювання ускладнюється. Урахування саме комбінацій, а не розрізнених поодиноких ознак сприяє підвищенню ефективності прогнозування розвитку нефропатій.

Для підтвердження результатів факторного аналізу та з'ясування структури та взаємозв'язків між виявленими первинними несприятливими ознаками, проведена процедура кластерного аналізу – об'єднання статистично значущих ознак у відповідні групи.

Несприятливі ознаки були об'єднані в кластери, таким чином, щоб елементи усередині одного кластеру мали високий ступінь «природної близькості» між собою, а самі кластери були «досить відмінними» один від іншого.

Отримана дендрограма показує, як кластери першого рівня поєднуються на другому рівні, поки усі не зіллються в єдиний кластер.

Таким чином, на етапі кластерного аналізу, численні несприятливі ознаки, які підлягали обліку в загальній групі дітей при проспективному дослідженні були визначені у 10 кластерів, які об'єднуючись на різних рівнях ієрархічного дерева, злились між собою в єдиний узагальнюючий кластер, що підтверджує тісний та послідовний патогенетичний зв'язок між факторами, які підлягали вивченню (Рисунок 7.4.).

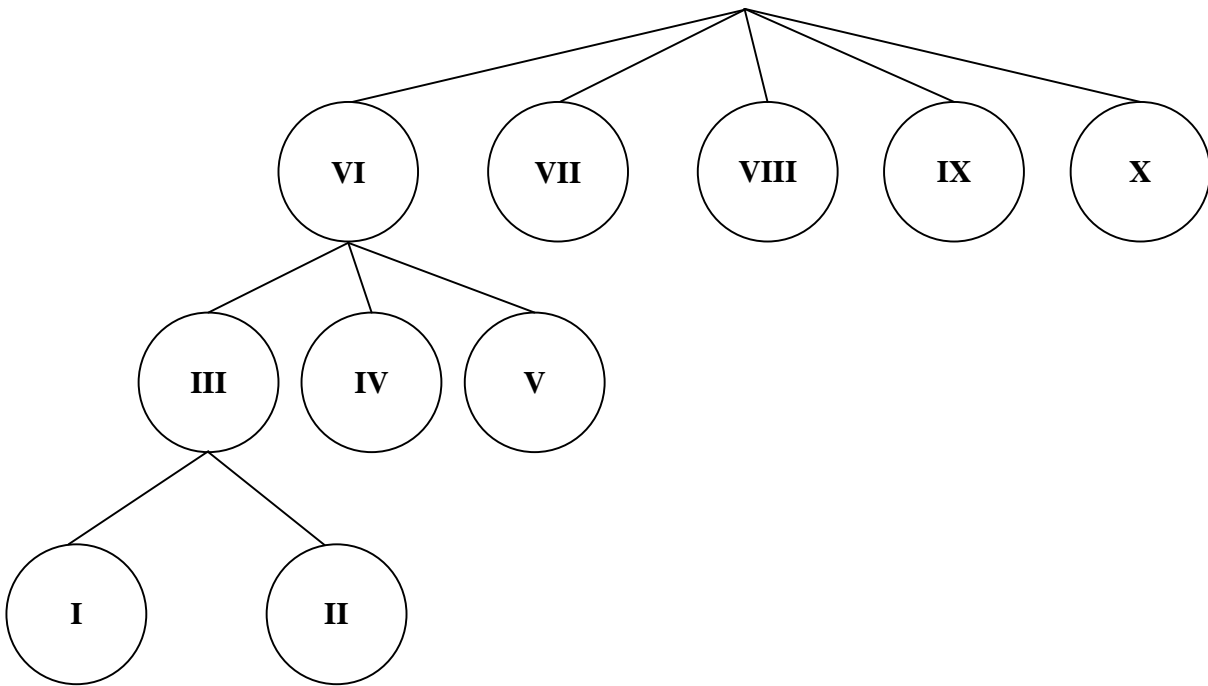


Рис. 7.4. Схематичне зображення об'єднання кластерів факторів ризику.

1 – й кластер: спадковість з боку батьків: сечокам'яна хвороба у батька, цукровий діабет у матері. Об'єднання цих ознак в окремий кластер наголошує на важливості саме поєднаного впливу як спадковості з боку батька, так і матері.

2 – й кластер об'єднав у собі декілька груп ознак:

- патологія вагітності та пологів (нефропатії вагітних, підвищений тиск під час вагітності, загроза переривання вагітності, пологи до зазначеного терміну),

- особливості вигодовування на першому році життя (штучне вигодовування з дня народження, короткий період грудного вигодовування менше 3 місяців),

- спадковість з боку батьків (у матері: гіпертонічна хвороба, пієлонефрит, жовчокам'яна хвороба, запальні захворювання ШКТ; та у батька: пієлонефрит, цукровий діабет, ожиріння, жовчокам'яна хвороба, запальні захворювання ШКТ),

- професійні шкідливості: у матері- механічні чинники (вібрація), біологічні чинники; у батька - механічні чинники (вібрація), хімічні та біологічні чинники,

- особливості ваги дитини на 1 - му році життя (надмірна та недостатня вага).

Таким чином, усі перераховані ознаки, які є складовими частинами другого кластеру взаємопов'язані між собою: дія професійних шкідливостей та спадковість з боку батьків визначають рівень соматичного здоров'я батьків дитини, що обумовлює в подальшому перебіг вагітності та пологів у матері дитини. Несприятливий перебіг вагітності та патологія пологів дається взнаки на спроможності адекватного вигодовування дитини на першому році життя, що потім відображається на темпах збільшення ваги дитини на першому році життя.

3 – кластер є поєднанням на одному рівні кластерів 1 та 2. Тобто, цей кластер відображає загалом дію медико – соціальних факторів з боку батьків дитини.

4 – кластер: ознаки гіпоксично –ішемічної енцефалопатії в анамнезі, напади ацетонемічного блювання, зниження апетиту, скарги на болі в животі.

Виділення ознак патології ШКТ в єдиний кластер з неврологічною патологією на першому році життя доводить взаємозв'язок між цими системами.

5 – кластер: об'єднав ознаки патології вагітності та пологів (анемія, нефропатія та артеріальна гіпертензія вагітних, самовільні викидні, гестоз, пологи до зазначеного терміну) та спадковість з боку матері - сечокам'яна хвороба.

Виявлене об'єднання несприятливих ознак виявляється цікавим, адже з усіх спадкових ознак, з патологією вагітності та пологів об'єдналась саме ознака спадковості з боку матері у вигляді сечокам'яної хвороби, що доводить важливість та першорядну роль впливу саме ниркової патології у матері як можливого тригерного механізму в ланцюговому шляху розвитку нефропатій у дітей.

6 – кластер виявився поєднанням 3, 4 та 5 кластерів, які характеризують, медико – соціальні та медико – біологічні фактори ризику з боку батьків.

7 – кластер: водний режим (вживання неочищеної та перевареної води).

Виділення водного фактору до окремого кластеру не випадкове: вживання неочищеної води може впливати на усі рівні та ланки патогенезу захворювання.

8 – кластер: медико – біологічні ознаки дитини (кишкові отруєння, порушення мікробіоценозу, часті епізоди ГРЗ, хронічна патологія ЛОР – органів,

супутня харчова алергія, ранній карієс, вегетативні розлади, проноси, епізоди субфебрилітету, закрепи, болі в суглобах та попереку, надмірна вага, фімоз).

Практично усі перераховані ознаки патогенетично взаємопов'язані між собою: кишкові отруєння є причиною порушень мікробіоценозу, що проявляється як проносами так і закрепами, внаслідок чого страждає імунна система організму і дитина стає уразливішою до частих ГРЗ, формується хронічна патологія ЛОР органів. Карієс є одним з провідних осередків хронічної інфекції в організмі. Фімозу - постійна загроза інфікування сечових шляхів висхідним шляхом.

9 – кластер: порушення харчового режиму (вживання їжі із «загального столу», «швидкої їжі», газованих напоїв) та надмірна вага тіла дитини.

Поєднання ознак, які характеризують порушення харчового режиму з надмірною вагою цілком зрозуміло, тому що нераціональне харчування в різні вікові періоди створює так званий метаболічний стрес в організмі, що призводить до обмінних порушень і, як наслідок цього до розвитку надмірної ваги тіла.

10 – кластер: включив до себе єдину ознаку – гельмінтну інвазію. Відокремленість від інших факторів пояснюється тим, що хоча вплив від гельмінтів і відчувається на функції багатьох систем органів, втім, цей фактор є екзогенним і цілком керованим, незалежно від інших.

На заключному рівні дендрограми відбувається об'єднання 6, 7, 8, 9 та 10 кластерів, що доводить взаємозв'язок між усіма факторами ризику, що вивчались.

З метою розробки диференціальних критеріїв ризику розвитку різних форм нефропатій, визначались показники відношення шансів (OR), атрибутивний ризик (AR) та популяційний атрибутивний ризик (PAR) для груп нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу окремо.

На підставі розрахунку вищезазначених показників була створена оціночно – прогностична таблиця та розроблені диференціальні критерії для віднесення дитини до групи ризику. Так, якщо дитина за підрахунком суми діагностичних балів (ДБ) факторів ризику з $OR > 5$ (високозначущі фактори) набирає більше 100

ДБ, або якщо сума ДБ факторів ризику з $1 < OR < 5$ (значущі фактори) складає від 50 до 100, то дитина відноситься до групи ризику розвитку нефропатій (Додаток Д).

Розроблена математична модель дозволила об'єктивно оцінити етіологічний зв'язок та визначити патогенетичне значення факторів ризику диференційовано для нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу.

Найбільше прогностичне значення мають ознаки з $OR > 5$, що підтвердили дані ФА. Отже, загальними факторами ризику розвитку нефропатій виявились: обтяжений спадковий анамнез з боку батьків у вигляді ниркової патології, професійні шкідливості та обтяжений акушерський анамнез матері, з боку дитини – супутня патологія ШКТ та ЛОР органів, алергійні реакції, вегетативні розлади, дизурічні явища, порушення харчового та питного режимів.

Для нефропатій мікробно – запального генезу більшу індивідуальну прогностичну значущість виявили: наявність фімозу, синехій, карієс, субфебрилітет, персистуюча мікроальбумінурія, неочищена питна вода.

Для нефропатій дисметаболічного генезу обтяжений анамнез батьків стосувався не лише ниркової патології а й патології з боку ШКТ та хвороб обміну речовин. З боку дитини значущими виявились надлишкова вага та персистуюча кристалурія. Порушення харчового та питного режимів виявили найвищу значущість, що вказує на їх провідне місце у розвитку хвороби.

Специфічність встановлених факторів ризику для виникнення нефропатій у дітей підтверджується також показником атрибутивного ризику (AR), який у всіх випадках перевищував 50% бар'єр та популяційного атрибутивного ризику (PAR), який коливався від 0,005 до 0,008. Тобто, якби вдалося досягти повного усунення цих факторів, то частота виникнення нефропатій у популяції могла бути знижена в середньому на 7 випадків на кожну 1000 дітей.

На підставі розроблених анамнестичних критеріїв розвитку нефропатій, обстежено 200 дітей в віці від 3 до 18 років анкетно – опитувальним методом.

За підрахунком суми ДБ виявилось, що 90 дітей увійшли до групи ризику розвитку нефропатій: у 58 дітей за даними анкетування переважали комбінації

ознак притаманних нефропатіям мікробно – запального генезу, а у 32 дітей виявились ознаки, що свідчать на користь нефропатій дисметаболічного генезу.

Дітям з групи ризику розвитку нефропатій був проведений комплекс лабораторних неінвазивних біофізичних та біохімічних досліджень сечі.

Біохімічне дослідження сечі полягало у визначенні концентрації продуктів ПОЛ. У дітей із групи ризику відмічено достовірне збільшення ($p < 0,001$) показників ДК ($3,6 \pm 0,8$ мкмоль/мл) та МДА ($3,9 \pm 0,98$ мкмоль/л) в порівнянні з групою здорових дітей, де відповідні значення становили: ДК ($0,39 \pm 0,17$ мкмоль/мл), МДА ($0,88 \pm 0,28$ мкмоль/л). Накопичення продуктів ПОЛ призводить до зміни гідрофобності клітинних мембран, що впливає на їх проникливість, активність мембрано – пов'язаних ферментів та іонний транспорт. Це дозволяє зазначити: зміни процесів пероксидації є ранніми ознаками переходу від норми до патології та можуть використовуватись в якості діагностичного критерію.

Розрахунки оперативних характеристик методів визначення продуктів пероксидації в сечі: чутливість ($Se = 79\%$) та специфічність ($Sp = 68\%$). Відношення правдоподібності при позитивному результаті (LR^+) дорівнює 2,5, а відношення правдоподібності при негативному результаті (LR^-) відповідно 0,3. Індекс Юдена - 0,47. Прийнятність методів діагностики доведена за показниками прогностичності позитивного ($PV^+ = 72\%$) та негативного ($PV^- = 76\%$) результатів.

Біофізичне дослідження полягало у вивченні особливостей субфракційного складу сечі методом ЛКС. Сформовано базу референтних величин ЛК – спектрів здорових дітей, для чого було досліджено зразки сечі 300 здорових дітей.

Виявлено, що діагностично – значущими є частки з розмірами в діапазоні від 70 до 200 нм, більш 70% всієї світлорозсіювальної активності. Для формування дискретних зон за гідродинамічним розміром частинок були використані кластерний та факторний аналізи, які довели наявність 7 груп зціплення. Зона I та II містить низькомолекулярні інгредієнти (I – менше 10 нм, II – 11 – 70 нм), зона III – середньомолекулярні (71 – 200 нм), зона IV – високомолекулярні (201 – 900

нм), а зона V, VI, VII склались з надвисокомолекулярних інгредієнтів (V – 901 – 3700 нм, VI – 3701 – 12000 нм, VII – більш ніж 12000 нм).

З використанням методу міжгрупового середньоквадратичного проведено укрупнення вікових груп. Вікові інтервали виділених груп співпадають з концепцією критичних періодів розвитку та анатомо – функціональними особливостями. Виділено 3 вікові групи: I – від 2 – до 6 років, II – від 7 – 9 років, III – від 10 до 15 років. Доведено, що діагностичну значущість для нормологічного варіанту мають частинки з III діагностичного інтервалу.

Для об'єктивної характеристики субфракційного складу сечі використовувалась «семіотична класифікація» з урахуванням визначених дискретних зон. Залежно від характеру перерозподілів світлорозсіювальної здатності частинок сечі виділялись різні напрями зсувів відносно нормологічного спектру: При переважанні у світлорозсіянні відсоткового внеску низько- або середньомолекулярних субфракцій утворювались гідролітичноспрямовані зсуви, які фіксувались у вигляді інтоксикаційно-, катаболічно- або дистрофічноподібних зсувів (залежно від характеру гідролітичних процесів), а при накопиченні в спектрі високомолекулярних часток утворюються полімерноспрямовані зсуви (алерго- та автоімуніноподібні зсуви).

Розрахунки оперативних характеристик методу ЛКС: чутливість ($Se = 87\%$), специфічність ($Sp = 72\%$). Відношення правдоподібності при позитивному результаті (LR^+) дорівнює 3,1, а відношення правдоподібності при негативному результаті (LR^-) відповідно - 0,18. Індекс Юдена - 0,59. Прийнятність методів діагностики доведена за показниками прогностичності позитивного ($PV^+ = 76\%$) та негативного ($PV^- = 84\%$) результатів.

Результати ЛКС сечі дітей з групи ризику мали наступні особливості: 81,1% дітей мали патологічні зсуви ЛК – спектрів, а саме: 24,4% зареєстрованих ЛК – спектрів сечі характеризували процеси гідролізу с переважанням інтоксикаційноподібних зсувів, на долю полімерноспрямованих процесів припадає 54,5% ЛК – спектрів. Отримані дані ЛК – спектрів сечі дітей з групи

ризиком відрізняються як від групи здорових дітей, так і від відомих нозоформ ниркової патології, що свідчить за гетерогенність даної групи.

При вивченні особливостей ЛК – спектрів сечі окремо в групі ризику нефропатій мікробно - запального та дисметаболічного генезу, були виявлені наступні особливості: в групі ризику нефропатій дисметаболічного генезу більш значущими виявились аутоімуноподібні зсуви (25%), а в групі ризику нефропатій мікробно – запального генезу – алергоподібні зсуви (29,3%).

Виходячи з вищезазначеного, був розроблений алгоритм доклінічної діагностики нефропатій у дітей з урахуванням анамнезу та лабораторних даних.

Діагностичний алгоритм є нескладним за використанням і не займає багато часу. Однак прогностична цінність достатня, тому що дозволяє в короткий термін часу і з певним ступенем вірогідності диференційовано сформувати відповідні групи ризику дітей по виникненню нефропатій мікробно – запального та дисметаболічного генезу (Рисунок 7.5.).

Діагностичний алгоритм складається з двох етапів: аналізу анамнезу та лабораторної діагностики. Першим кроком прогнозування ризику розвитку нефропатій у дітей є аналіз анамнестичних даних на підставі анкетування. За підрауном суми ДБ відповідних факторів ризику визначається загальна наявність чи відсутність ризику розвитку нефропатій. Далі на підставі наявності відповідних комбінацій несприятливих ознак, притаманних нефропатіям мікробно – запального чи дисметаболічного генезу дитина відноситься до відповідної групи ризику. Діти, які за даними першого етапу діагностики увійшли до групи ризику розвитку нефропатій, підлягають подальшому лабораторному обстеженню з використанням біохімічного (визначення рівня продуктів пероксидації в сечі) та біофізичного (визначення субфракційного складу сечі за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії) методів дослідження. Визначення специфічних відхилень в ЛК – спектрах сечі дозволяє диференційовано віднести дитину до групи ризику мікробно – запального (переважання алергійноспрямованих зсувів) чи дисметаболічного (переважання аутоімунноспрямованих зсувів) генезу.

Діагностичний алгоритм

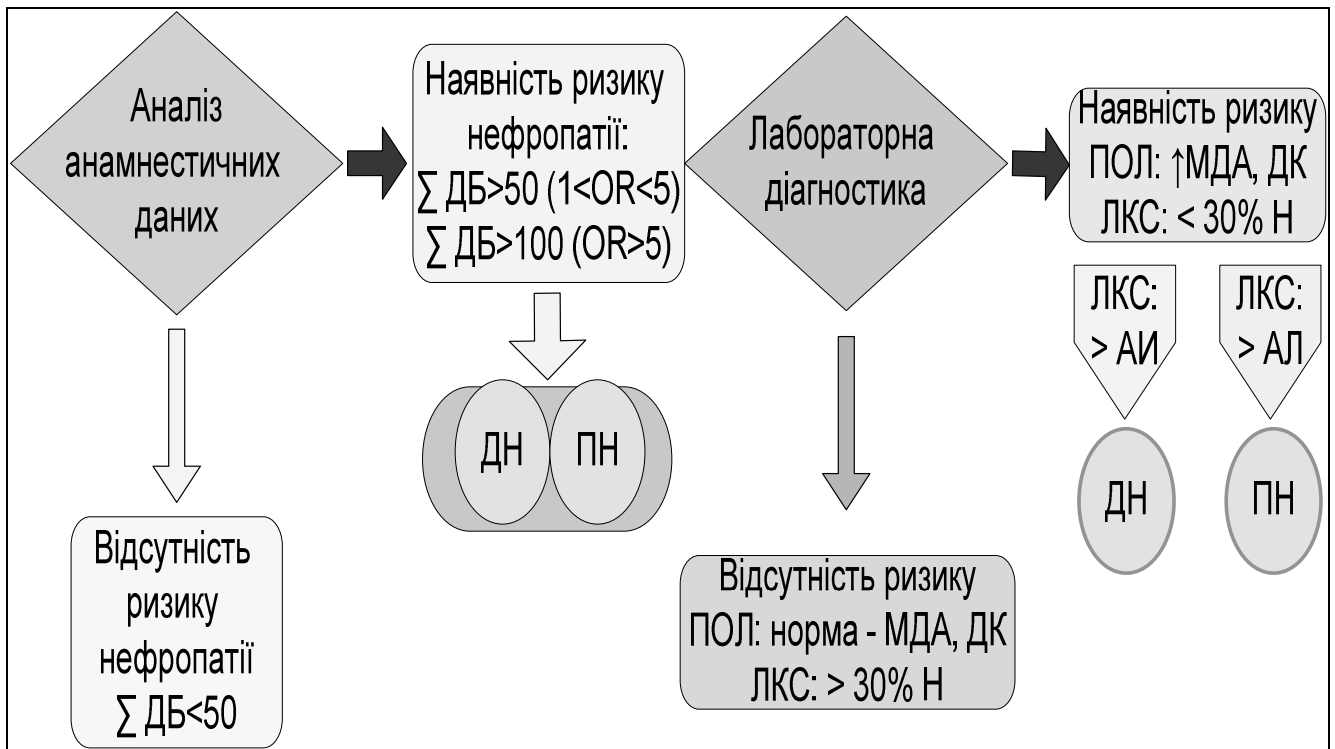


Рис. 7.5. Алгоритм прогнозування ризику розвитку нефропатій у дітей.

Відповідно до завдань роботи, нами була запропонована програма первинної профілактики нефропатій, що була побудована на підставі заходів загальної спрямованості та застосування фітопрепаратів. В якості фітоскладової використовувались фітосуміш «Нефрофіт» та фітокомплекс «Спіруліна», вибір яких був обумовлений їх високою ефективністю, відсутністю побічних явищ, можливістю тривалого застосування та широким спектром дії з діуретичним ефектом, метаболічними та антиоксидантними властивостями.

Діти з груп ризику (90 дітей) були розподілені на основну та контрольну (по 45 дітей) групи. Усі діти отримували курс загальнозміцнюючих заходів: дотримання режиму дня, дозовані фізичні вправи, корекція дієти, контроль питного режиму. Діти з основної групи додатково отримували фітопрепарати за наступною схемою: перші 10 днів місяця «Нефрофіт» - 1 фільтр – пакет на 200 мл окропу 1раз на добу, наступні 20 днів місяця – «Спіруліна» 0,25 г 2рази на добу.

Ефективність фітопрофілактики оцінювалась безпосередньо після профілактики та через 3 місяці. Віддалені результати оцінювали через 1 рік.

Дані біофізичних та біохімічних лабораторних показників безпосередньо після курсу фітометаболическої корекції виявили відмінності як в основній так і в контрольній групі дітей порівняно з вихідними показниками.

Щодо біохімічних показників в сечі дітей з основної групи, то відбулось значне зниження ДК – $(1,76 \pm 0,45$ мкмоль/мл), МДА – $(1,15 \pm 0,42$ мкмоль/л), порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), де рівень продуктів ПОЛ знизився несуттєво, при цьому зниження стосувалось лише ДК – $(2,9 \pm 0,53$ мкмоль/мл), у той час коли показники МДА – $(3,8 \pm 0,4$ мкмоль/л) залишились практично на незмінному рівні в порівнянні з вихідними даними ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать, що без проведення корегуючих заходів патологічні зміни не регресували.

За даними ЛКС сечі виявилось, що наприкінці курсу фітопрофілактики у дітей з основної групи достовірно збільшився відсотковий внесок у світлорозсіювання частинок з розміром від 70 до 200 нм, які є діагностично значущими для нормологічного стану: ЛК – спектри наблизились до нормологічного стану у 65% (проти 18,2% на початку курсу). В контрольній групі відсоток патологічних варіантів залишився сталим – 80% (81,1% на початку).

Для оцінки сталості досягнутих результатів, оцінювалась динаміка лабораторних показників через 3 місяці після курсу фітопрофілактики. В основній групі дітей показники концентрації продуктів ПОЛ в сечі зберігались на досягнутому наприкінці першого профілактичного курсу рівні ($p > 0,05$), в той час, коли в контрольній групі підвищились до вихідного стану. За показниками ЛКС - нормологічний варіант гістограми зберігався лише у 42,2% дітей (проти 65% безпосередньо після скінчення курсу) з основної групи. Отже, погіршення гомеостатичних показників за даними ЛКС в основній групі, свідчило за імовірність розвитку патологічного процесу. Виходячи з цього, доцільним бачиться щоквартальне проведення курсів фітопрофілактики, що було зроблено в основній групі дітей, яка протягом року отримала 4 курси.

Віддалені результати через 1 рік довели, що в основній групі показники концентрації продуктів ПОЛ в сечі мали стійку тенденцію до стабільності на досягнутому рівні. В контрольній групі - мали тенденцію до зростання.

За даними ЛКС сечі у 69% дітей з основної групи реєструвались нормологічні варіанти гістограм. У контрольній групі у 90% дітей реєструвались патологічні варіанти гістограм, при цьому у групі ризику дітей по розвитку нефропатій дисметаболічного генезу збільшився внесок автоімунподібних зсувів (до 44% проти 34,4%), а у групі ризику дітей по розвитку нефропатій мікробно – запального генезу збільшився внесок алергоподібних зсувів (до 35% проти 29,3%).

Ефективність профілактичної схеми підтверджено порівнянням кількості випадків розвитку нефропатій у обстежених дітей. Так в основній групі дітей спостерігався випадок розвитку гострого пієлонефриту у однієї дитини, в той час коли в контрольній групі дітей зареєстровано розвиток гострого пієлонефриту у 3 дітей та у 6 дітей зареєстровано латентний перебіг пієлонефриту. Відповідно, показник відносного ризику $RR = 33\%$, зниження відносного ризику $RRR = 66\%$.

Таким чином, вивчення факторів ризику за даними клініко – анамнестичних та лабораторних досліджень дозволяє на основі диференціальних критеріїв визначити групи ризику розвитку нефропатій. Доцільність використання запропонованої схеми фітопрофілактики доведена поліпшенням та стабілізацією гомеостатичних показників.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі за допомогою вивчення клініко – лабораторних факторів ризику розвитку нефропатій доведено можливість доклінічної діагностики нефропатій у дітей на підставі визначених ранніх патогенетичних механізмів. Запропоновано схему первинної профілактики нефропатій у дітей з групи ризику з використанням фітометаболическої корекції.

1. На підставі факторного аналізу та методів математичного моделювання визначено ступінь значущості факторів ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу у дітей. Приоритетними виявились:

- з боку батьків дитини: обтяжений спадковий анамнез з боку родичів першої лінії у вигляді ниркової патології мікробно – запального генезу (OR = 8,14) та сечокам'яної хвороби (OR = 5,5); обтяжений акушерський анамнез матері у вигляді нефропатії вагітності (OR = 5,16), абортів в анамнезі (OR = 5,64);

- з боку дитини: часті ГРЗ в анамнезі (OR = 3,8), глистяні інвазії (OR = 3,25), порушення мікробіоценозу кишечника (OR = 7,11), немотивований субфібрилітет (OR = 4,33), сінехії для дівчаток (OR = 7,23) та фімоз для хлопчиків (OR = 9,7), персистуюча мікропротеїнурія (OR = 5,7), вживання неочищеної питної води (OR = 5,35).

2. На підставі факторного аналізу та методів математичного моделювання визначений ступінь значущості факторів ризику розвитку нефропатій дисметаболического генезу у дітей. Приоритетними виявились:

- з боку батьків дитини: обтяжений спадковий анамнез з боку родичів першої лінії у вигляді ниркової патології мікробно – запального генезу (OR = 6,0) та сечокам'яної хвороби (OR = 9,6), обмінної патології у вигляді цукрового діабету (OR = 5,26), ожиріння (OR = 5,1), подагри (OR = 6,15); обтяжений акушерський анамнез матері у вигляді нефропатії вагітності (OR = 6,2), пологів до зазначеного

терміну (OR = 5,3); професійні шкідливості у вигляді тривалої дії хімічних чинників (OR = 4,16).

- з боку дитини: дисфункціональні розлади біліарного тракту (OR = 6,88), надлишок ваги (OR = 3,9), дизурічні явища (OR = 11,3), персистуюча кристалурія (OR = 7,47), порушення харчового (OR = 11,4) та питного режимів (OR = 6,67).

3. Виявлено активацію процесів пероксидації за показниками ДК та МДА в сечі на донозологічній стадії розвитку нефропатій у дітей. Інформативність визначення продуктів пероксидації в сечі за оперативними характеристиками становить $Se = 79\%$, $Sp = 68\%$.

4. На донозологічній стадії розвитку нефропатій у дітей реєструються зміни сечового гомеостазу у вигляді збільшення частки полімерноспрямованих реакцій. Диференціально значущими критеріями для групи ризику розвитку нефропатій мікробно – запального генезу є збільшення частки алергійноспрямованих зсувів ЛК – спектрів, для групи ризику нефропатій дисметаболічного генезу – збільшення долі автоімунноспрямованих зсувів ЛК – спектрів. Інформативність визначення субфракційного складу сечі методом ЛКС за оперативними характеристиками становить $Se = 87\%$, $Sp = 72\%$.

5. Показано, що застосування фітосметаболічної корекції у первинній профілактиці розвитку нефропатій у дітей призводить до зниження процесів пероксидації та нормалізації показників субфракційного складу сечі за методом ЛКС, що свідчить про відновлення гомеостатичних показників.

6. Віддалені результати показали ефективність етапної фітосметаболічної профілактики, застосування якої дозволяє підтримувати збалансованість гомеостазу та значно знизити розвиток нефропатій у дітей з групи ризику, $RR = 33\%$, $RRR = 66\%$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеева Т. Г. Роль индивидуального прогнозирования состояния здоровья детей раннего возраста / Т. Г. Авдеева // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 5. – С.22–27.
2. Александровский Ю. А. Неврозы и перекисное окисление липидов / Ю. А. Александровский, М. В. Погоровский, Г. Г. Незнамов – М. : Наука, 1991. – 142 с.
3. 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.
4. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дітей, що постійно мешкають в районах радіаційного контролю внаслідок аварії на ЧАЕС / Ю. Г. Антипкін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 31–32.
5. Апанасенко Г. Л. Концепция саноцентрической стратегии здравоохранения / Г. Л. Апанасенко // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 341–347.
6. Аряев Н. Л. Уточнение концепции дисбактериоза кишечника / Н. Л. Аряев // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 510–516.
7. 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.
8. Бабий И. Л. Лечебное питание детей и подростков / И. Л. Бабий, Н. А. Никитина. – К. : СПД Коляда О.П., 2008. – 144 с.
9. Багдасарова І. В. Вплив захворювань родичів та медико – соціальних факторів на виникнення нефротичного синдрому у дітей / І. В. Багдасарова, О. І. Малезик, Г. Д. Сулова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 122–122.

10. Бадалян Л. С. Состояние перекисного окисления липидов при инфекционно–токсических поражениях нервной системы у детей раннего возраста / Л. С. Бадалян, И. Т. Ильчук, А. И. Берестов // Педиатрия. – 1983. – № 12. – С. 23–25.
11. Бажора Ю. И. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одеса : Друк, 2002. – 400 с.
12. Барабой В. А. Окислительно–антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
13. Бельмер С. В. Запоры у детей: причины и пути коррекции / С. В. Бельмер, Т. Р. Гасилина // Российский медицинский журнал – 2003. – № 20. – С. 7–10.
14. 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.
15. Бельмер С. В. Экология и продукты детского питания / С. В. Бельмер // Consilium–medicum. – 2005. – № 1. – С. 13 – 16.
16. Біологічно активні добавки, їх актуальність, проблеми створення / С. В. Спиридонов, В. І. Чуєшов, В. М. Спиридонов, Д. І. Дмитрієвський // Фітотерапія. Часопис. – 2006. – № 1. – С. 23–25.
17. Борисова М. А. Концептуальный подход к характеристике критических периодов / М. А. Борисова // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – № 4. – С. 29–30.
18. 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.
19. Вельтищев Ю. Е. Актуальные направления научных исследований в педиатрии / Ю. Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 1. – С. 5–11.
20. Вельтищев Ю. Е. О значении методов лабораторной диагностики для

- профилактической (превентивной) педиатрии / Ю. Е. Вельтищев, Э. А. Юрьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 5. – С. 6–14.
21. Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей / Ю. Е. Вельтищев // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 3. – С. 7–8.
22. Вельтищев Ю. Е. Экопатология детского возраста / Ю. Е. Вельтищев // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 26–33.
23. 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.
24. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: 1972. – 423 с.
25. Владимиров Ю. А. Роль нарушений барьерной и матричной функции липидного слоя биологических мембран в патологии / Ю. А. Владимиров. – М., 1985. – 236 с.
26. Власов В. В. Методология создания профилактических технологий. Сообщение I / В. В. Власов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2006. – № 5. – С. 3–11.
27. Власов В. В. Периодические медицинские обследования // Главный врач. – 2003. – № 3. – С. 44–52.
28. Власов В. В. Скрининг / В. В. Власов // Главный врач. – 2003. – № 2. – С. 23–35.
29. 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.
30. Возможности применения лазерной корреляционной спектроскопии в практике клинко–диагностической лаборатории / В. Л. Емануель, Л. А.

- Хоровська, О. И. Сазонец [та ін] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 9. – С. 35–36.
- 31.Воронцов И. М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка / И. М. Воронцов, Е. М. Фатеева. – СПб.: Фолиант, 1998. – 272 с.
- 32.Врожденные пороки развития у детей и загрязнение окружающей среды / Б. Я. Резник, И. П. Минков, М. Г. Кривенькая [и др.] // Педиатрия. – 1991. – № 2. – С. 34–40.
- 33.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.
- 34.Гаврилов О. І. Досвід впровадження індексу індивідуального здоров'я та паспорту здоров'я в роботу лікарів–педіатрів міської дитячої поліклініки / О. І. Гаврилов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 49–51.
- 35.Гельдт В. Г. Диагностика пороков мочевыделительной системы у новорожденных и грудных детей / В. Г. Гельдт, Г. И. Кузовлева // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 87–94.
- 36.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.
- 37.Горячковский А. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. Горячковский : справ. пособие. – О. : Екологія, 2005. – 616 с.
- 38.Гребняк Н. Валеологические основы летнего оздоровления детей / Н. Гребняк. – Донецк : НОРД – пресс, 2006. – 138 с.
- 39.Грига І. В. Лікарські рослини у фармакології: навч. посібник з фітотерапії / І. В. Грига. – Ужгород, 2001. – 180 с.
- 40.Гриценко В. А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей / В. А. Гриценко, О. В. Бухарин, А. А. Вялкова // Российский вестник

- перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 34–40.
41. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при длительном воздействии эпоксидных соединений в эксперименте / В. А. Барабой, А. П. Яворовский, Л. К. Бездробная [и др.] // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1991. – № 4. – С. 34–35.
42. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, С. В. Шишкина, Ф. Н. Иззадуст // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 44–47.
43. 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.
44. Дичка Л. В. Вплив мінеральної води різних типів при використанні як питної на стан здоров'я населення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 “Гігієна та професійна патологія” / Л. В. Дичка. – К., 2008. – 20 с.
45. Диагностика и лечение эконефропатий у детей / М. С. Игнатова, Е. А. Харина, В. В. Длин [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 1. – С. 33–38.
46. 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.
47. Дядик О. І. Помилки лабораторної діагностики у нефрологічній практиці / О. І. Дядик, Г. Г. Лункова, М. В. Хоменко // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 1. – С. 47–52.
48. Жамбю М. Иерархический кластерный анализ и соответствия / М. Жамбю. – М. : Финансы и статистика, 1988. – 342 с.
49. Завьялова А. Н. Роль фактора питания в формировании хронической

- патологии желудочно - кишечного тракта у школьников : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.10 "Педиатрия" / А. Н. Завьялова. – СПб., 2008. – 20 с.
50. Закономірності вільнорадикального окислення та енергетичного обміну в життєво важливих органах експериментальних тварин при тривалій поєднаній дії малих доз іонізуючої радіації та хімічних забруднювачів ґрунту / М. М. Коршун, Н. А. Колесова, І. І. Ткаченко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – С. 32–38.
51. Значение исключительно грудного вскармливания для здоровья, физического и нервно–психического развития детей первого года жизни (на примере г. Волгоград) / Л. В. Абольян, Т. К. Бердикова, В. Е. Ломовских [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 53–57.
52. Иберла К. Факторный анализ / К. Иберла. – М. : Статистика, 1980. – 398 с.
53. Игнатова М. С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М. С. Игнатова // Педиатрия. – 2007. – № 6. – С. 6–13.
54. Игнатова М. С. Нефропатии у детей: современные генетические аспекты / М. С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 2. – С. 44–51.
55. 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.
56. Игнатова М. С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей / М. С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. – №1. – С. 24–29.
57. Игнатова М. С. Современные подходы к диагностике наследственных и врожденных нефропатий у детей / М. С. Игнатова // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 33–35.
58. Каблукова Е. К. Роль микроглобулинов в хронизации гломерулонефрита у детей / Е. К. Каблукова, А. Смилие // Врачебная практика. – 2007. – № 2 (56).

- С. 23–26.
59. Каблукова Е. К. Современные представления о факторах хронизации и прогнозирования гломерулонефрита у детей / Е. К. Каблукова, А. Смилие // Перинатология та педіатрія. – 2005. – № 2. – С. 26–28.
60. Каблукова О. К. Зміни клітинних мембран у дітей з гострим гломерулонефритом на фоні atopічного дерматиту / О. К. Каблукова, І. С. Горовий, Т. І. Антоненць // Вісник Вінницького Національного університету. – 2004. – № 8, № 2. – С. 338–341.
61. Каблукова О. К. Функціональний стан вегетативної нервової системи при хронічному пієлонефриті у дітей старшого шкільного віку / О. К. Каблукова, О. М. Акчурин // Перинатология та педіатрія. – 2007. – № 2 (30). – С. 93–96.
62. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І. З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 1. – С. 7–13.
63. Карпенко П. О. Особливості у використанні фітопродуктів (БАДів) у клінічній практиці / П. О. Карпенко, В. В. Вознюк, Н. О. Мельничук // Фітотерапія. Часопис. – 2004. – № 2. – С. 31–34.
64. Кассараба М. М. Ураження нирок кристалами солей. Патогенез. Діагностика. Лікування / М. М. Кассараба, О. О. Добрик // Современная педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 81–86.
65. Кельмансон И. Принципы доказательной педиатрии / И. Кельмансон. - СПб.: Фолиант, 2004. – 240 с.
66. Ключева С. К. Врач общей практики и его роль в диагностике и профилактике генетических болезней. Метод родословных / С. К. Ключева, И. А. Иванов, А. Ю. Петруничев // Российский семейный врач. – 2005. – № 2. – С. 4–10.
67. Копанев Ю. А. Клиническая картина аскаридоза и энтеробиоза у детей на современном этапе / Ю. А. Копанев // Лечащий врач. – 2001. – № 6. – С. 16–21.
68. Корекція ланок гомеостазу у дітей фітотерапевтичними засобами / О. М.

- Горленко, Г. Б. Косей, Н. Г. Мальованик, М. А. Дербак // Фітотерапія. Часопис. – 2005. – № 3. – С. 32 – 37.
69. Коршун М. М. Використання малонового діальдегіду як біомаркера шкідливої дії на організм пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища / М. М. Коршун // Український науковий медичний молодіжний журнал. – 2003. – № 1. – С. 79 – 85.
70. Котлярова М. С. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии / М. С. Котлярова // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 2. – С. 19 – 21.
71. Кранс В. М. Физическое развитие детей с почечной патологией / В. М. Кранс // Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 73–79.
72. 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.
73. Кундиев Ю. И. Структурный анализ формирования здоровья населения Украины в экологически неблагоприятных условиях / Ю. И. Кундиев, А. М. Нагорная, В. В. Кальниш // Журнал АМН України. – Т. 9, № 1. – С. 93 – 104.
74. Кушніренко С. В. Стан перекисного окислення ліпідів й антиоксидантної системи у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит / С. В. Кушніренко // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 1. – С. 32 – 35.
75. Лазерная корреляционная спектроскопия мочи : метод. рекомендации / составители : Ю. И. Бажора, Ф. И. Костев, Л. А. Носкин [и др.]. – Одесса, 2000. – 28 с.
76. Лисовая Н. А. Новый подход к лабораторной диагностике нарушенного гомеостаза: диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии / Н. А. Лисовая // Нефрология и диализ. – 2001. – № 1. – С. – 34 – 39.
77. Лобода М. В. Медицинская реабилитация в педиатрии / М. В. Лобода, А. В.

- Зубаренко, Н. Д. Бабова. – К., 2004. – 236 с.
78. Лосев С. И. Роль педиатра в формировании здорового образа жизни у детей и подростков / С. И. Лосев, Т. А. Бородулина // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 2. – С. 44 – 48.
79. Маєвська О. М. Основні помилки при виразі розмірності одиниць активності антиоксидантних ферментів та вмісту метаболітів перекисного окислення ліпідів / О. М. Маєвська // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 4. – С. 49–52.
80. Мазуров В. И. Генетика мультифакторных заболеваний. Диагностическое и прогностическое значение эндогенных факторов риска / В. И. Мазуров, М. М. Шавловский // Медицинский академический журнал. – 2006. – № 1. – С. 73 – 82.
81. Макаров В. Г. Изучение механизма антиоксидантного действия витаминов и флавоноидов / В. Г. Макаров, М. Н. Макарова, А. И. Селезнева // Вопросы питания. – 2005. – № 1. – С. 10 – 13.
82. Макарова З. С. Фитотерапия в профилактической педиатрии / З. С. Макарова // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 5. – С. 53 – 56.
83. Маковецкая Г. А. К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г. А. Маковецкая, Н. В. Русакова // Нефрология и диализ. – 2000. – № 1. – С. 51 – 54.
84. Маковецкая Г. А. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии / Г. А. Маковецкая, Н. В. Русакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 43–45.
85. Малкоч А. В. Дисметаболические нефропатии у детей / А. В. Малкоч, В. А. Гаврилова // Ледащий врач. – 2006. – № 1. – С. 32–36.
86. Малкоч А. В. Мочекаменная болезнь у детей / А. В. Малкоч, С. В. Бельмер // Ледащий врач. – 2005. – №7. – С. 10–15.
87. Мартынов А. К. Структурно–функциональная организация реализации лечебных свойств энтеросорбентов / А. К. Мартынов // Эфферентная

- терапия. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
88. Мендель И. Кластерный анализ / И. Мендель. – М. : Финансы и статистика, 1988. – 176 с.
89. Мерикова Н. Л. Эффективность включения лечебных консервов в рацион детей, больных пиелонефритом : дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / Мерикова Нионила Леонтьевна. – Одесса, 1986. – 152 с.
90. 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.
91. Мирошников В. М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии / Мирошников В. М. – М.: МЕДпресс–информ, 2005. – 240 с.
92. Михайлова Т. В. Состояние парциальных функций почек при дизметаболических нефропатиях у детей / Т. В. Михайлова, С. С. Винокурова // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 2. – С. 38–40.
93. Морфофункциональные константы детского организма : справочник / В. А. Доскин, Х. Келлер, Н. М. Мураенко, Р. В. Тонкова–Ямпольская. – М. : Медицина, 1997. – 288 с.
94. Нежданова М. В. Диагностические возможности теста на микроальбуминурию у детей с лейкоцитурией / М. В. Нежданова, Т. В. Сергеева, Е. Ф. Московская // Нефрология и диализ. – 2005. – № 2. – С. 153–156.
95. Нетребенко О. К. Отдаленные последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 29–32.
96. Неудахин Е. В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах / Е. В. Неудахин, В. В. Чемоданов // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 60–67.
97. Никитина Н. А. Эффективность использования пробиотиков в комплексной

- терапии пиелонефрита у детей / Н. А. Никитина, И. Л. Бабий // Современная педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 70–72.
98. Николаева Е. А. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей / Е. А. Николаева, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 11–21.
99. Новиков П. В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей / П. В. Новиков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – № 1. – С. 5–9.
100. Новый методический подход к анализу результатов профилактического осмотра школьников / Д. Д. Панков, Т. Б. Панкова, Г. И. Борова, О. И. Натальина // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 2. – С. 25–29.
101. Няньковський С. Л. Формування здоров'я дітей і профілактика його порушень на підставі комп'ютерного моніторингу / С. Л. Няньковський. – Львів : АВЕРС, 1997. – 192 с.
102. Оксалатно–кальциевый нефролитиаз в детском возрасте / Е. И Прахи, М. Ю. Реушев, С. В. Бороздун, Л. С. Эверт // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 67–70.
103. Определение концентрации белка в моче у детей с обменной нефропатией, кристалло–кальциевой кристаллурией / В. А. Бондаренко, Т. П. Бондарь, В. Н. Иванова [и др.] // Урология. – 2005. – № 2. – С. 64–65.
104. Оптимизация лечения и профилактики синехий малых половых губ у девочек / М. Ю. Сергиенко, Э. Б. Яковлева, Л. В. Желтоноженко [и др.] // Здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 172–175.
105. Оптимизация солевого режима питания : (лекция для практических врачей) / О. А. Громова, Т. Р. Гришина, Н. Ю. Жидоморов, А. Ш. Хубутия // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 3. – С. 86–91.
106. 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.
107. 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.
108. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова. – К.: Книга плюс, 2002. – 348 с.
109. Пампура А. Н. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии / А. Н. Пампура, А. И. Хавкин // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 20. – С. 27–31.
110. Панина И. Г. Ультразвуковой метод исследования в диагностике патологии почек / И. Г. Панина // Терапевтический архив. – 1997. – № 8. – С. 43–47.
111. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии / Г. А. Маковецкая, Н. В. Русакова, Л. И. Мазур [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 43–45.
112. 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.
113. Полиенко А. К. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире / А. К. Полиенко, А. А. Севостьянова, В. А. Мосеев // Урология. – 2006. – № 1. – С. 74–77.
114. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных / О. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
115. Резніченко Ю. Г. Вплив навколишнього середовища на стан вагітних жінок та дітей / Ю. Г. Резніченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 46–51.
116. Результаты обследования детей, отягощенных нефропатиями / Д. В. Албегова, Е. Т. Темуриди, О. В. Малиева [и др.] // Педиатрия. – 1990. – № 2. – С. 40–43.

117. Ривкин А. М. Общий анализ мочи и его клиническая оценка / А. М. Ривкин // Российский педиатрический журнал – 2007. – № 4. – С. 48–50.
118. Роль диеты при лечении аллергических заболеваний у детей / С. Н. Денисова, И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 20–22.
119. Руда В. І. Клініко–епідеміологічна характеристика та особливості перебігу захворювань нирок у дітей Хмельницької області : дис. ...канд. Мед. Наук : спец. 14.01.10 / Руда Віра Іванівна. – Вінниця, 2004. – 190 с.
120. 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.
121. Рудиченко Е. В. Влияние энтеросорбента морского происхождения на показатели минерального и липидного обмена у больных с заболеваниями почек / Е. В. Рудиченко, Т. А. Гвоздиченко, М. В. Антонюк // Вопросы питания. – 2005. – № 4. – С. 33–35.
122. Сарухонян О. О. Функциональные нарушения моторики толстой кишки и их лечение у детей : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.10 “Педиатрия” / О. О. Сарухонян. – М., 1998. – 20 с.
123. Сергеева К. М. Вторичные нефропатии у детей / К. М. Сергеева, Н. И. Смирнова // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 87–92.
124. Сергеева К. М. Распространенность и факторы риска болезней почек у детей / К. М. Сергеева // Нефрология. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 25–29.
125. Сидоренко Г. И. Роль социально–гигиенических факторов в развитии заболеваний среди населения / Г. И. Сидоренко // Гигиена и санитария. – 1997. – № 1. – С. 3–6.
126. Сильвестров В. П. Современные подходы к профилактике и лечению болезней человека / В. П. Сильвестров, Н. П. Кулешов, А. Н. Кулешов // Терапевтический архив. – 2002. – № 8. – С. 5 – 8.
127. Смирнова Н. Н, Обменные нефропатии, их роль в прогрессировании

- болезней почек у детей / Н. Н. Смирнова // Ученые записки Санкт – Петербургского университета. – 2000. – № 4. – С. 77–81.
128. Соколов А. Л. Адаптация к питанию, прикорм, атопический дерматит и дизбактериоз / А. Л. Соколов, Ю. А. Копанев // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 12–14.
129. Степанова Н. М. Діагностична точність основних клініко – лабораторних та інструментальних методів дослідження хворих на інфекції сечової системи / Н. М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 2. – С. 77–83.
130. Сухоруков В. С. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: энерготропная терапия / В. С. Сухоруков, С. О. Ключников // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 79–87.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Тяжка О. В. Визначення схильності дітей до захворювань та їх реабілітація–основа первинної профілактики в педіатрії / О. В. Тяжка // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 1. – С.17–19.
135. Физиологические и патологические состояния крайней плоти в детском возрасте : методы лечения / Ю. Э.Рудин, С. М. Конома, А. В. Анিকেев [и др.] // Урология. – 2007. – № 4. – С. 85–91.

136. Фитопрепараты в лечении заболеваний почек у беременных и отдаленные результаты состояния здоровья их детей / М. А. Репина, В. А. Колчина, С. Р. Кузьмина–Крутецкая [и др.] // Здоровье женщины. – 2006. – № 4. – С. 94 – 99.
137. 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.
138. 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.
139. Царегородцев А. Д. Заболевания органов мочевой системы у детей / А. Д. Царегородцев, М. С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 4. – С. 25–28.
140. Чекман І. С. Фітотерапія в педіатрії: стан, перспективи / І. С. Чекман // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 167–168.
141. Шакиров Д. Ф. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов у работников нефтеперерабатывающей промышленности / Д. Ф. Шакиров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 14–16.
142. 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.
143. Шевцов А. Г. К оптимизации двигательного режима и закаливания в детских дошкольных учреждениях / А. Г. Шевцов // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 104–107.
144. Шулутко Б. И. Воспалительные заболевания почек / Б. И. Шулутко. – СПб.: Ренкор, 2002. – 256 с.
145. Эмануэль В. Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек / В. Л.

- Эмануэль. – СПб.: Триада, 2006. – 248 с.
146. 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.
147. Analysis of chromosome 6p in Spanish families with recessive polycystic kidney disease / V. Alvares, S. Malaga, M. Navairo [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2000. – Vol. 14, 3. – P. 5–20.
148. Bushinsky D. A. Genetic Hypercalciuric stone – forming rats / D. A. Bushinsky, K. K. Frick, K. Nehrke // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 403–418.
149. Changes in oxidant–antioxidant balance in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol / H. S. Huang, M. C. Ma, C. F. Chen, J. Chen // *Journal Urology*. – 2002. – Vol. 167, № 6. – P. 2584–2593.
150. Clerget–Darpoux F. Overview of strategies of complex genetic disease / F. Clerget–Darpoux // *Kidney International*. – 1998. – Vol. 53. – P. 1441–1445.
151. 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.
152. 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.
153. Coe F. L. Kidney stone disease / F. L. Coe, A. Evan, E. Worcester // *The journal of clinical investigation*. – 2005. – Vol. 115, № 10. – P. 2598 – 2608.
154. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France / M. Daudon // *Ann Urol: (Paris)*. – 2005. – Vol. 39, № 6. – P. 209–231.
155. Diven S. C. A practical primary care approach to hematuria in children / S. C. Diven, L. B. Travis // *Pediatric Nephrology*. – 2000. – Vol. 14. – P. 65–72.
156. 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.
157. 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.
158. European Urinalysis guidelines / Eds: T. Kouri, G. Fogazzi, V. Gant [et al.] // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2000. – Vol. 60. – P. 23–23.
159. Evaluation and management of proteinuria / R. J. Hogg, R. I. Portman, D. Milliner [et al.] // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105, № 6. – P. 1242–1249.
160. Foote K. D. Weaning of infants / K. D. Foote, L. D. Harrion // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – Vol. 88. – P. 488–492.
161. Forman J. P. “Hypertensien” and “microalbuminuria”: The bell tolls for three / J. P. Forman, B. M. Brenner // Kidney International. – 2006. – Vol. 69. – P. 22–28.
162. Fowler B.A. Mechanisms of Kidney Cell Injuri from metalls / B. A. Fowler // Enviromental Health Perspectives. – 1992. – Vol. 100. – P. 57–63.
163. Frank J. Involvement of reactive oxygen species in the progression of renal disease and significance of antioxidant in therapy / J. Frank, H. Biesalki // Nieren–Hochdruch rankh. – 1997. – Vol. 26, № 3. – P. 342–347.
164. Fridman G.D. Multiphasic Helth Checkup Evaluation : a 16–years follow–up / G. D. Fridman, M. F. Collen, B. H. Fireman // Journal Chronic Disease. – 1986. – Vol. 39, № 6. – P. 453–463.
165. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults; the American Urological Association best practice policy – part 1; definition, detection, prevalence and etiology / G. D. Grossfeld, M. S. Litwin, J. S. Wolf [et al.] // Urology. – 2001. – Vol. 57. – P. 599–603.
166. Heikkiil M. P. Inhibition of Staphylococcus aureus by commensal bacteria of human milk / M. P. Heikkiil, P. E. Saris // Journal Applical microbiology. –

2003. – Vol. 95. – P. 471–478.
167. 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.
168. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin / H. Jalanko // *Pediatric Nephrology*. – 2003. – Vol. 18. – P. 487–491.
169. 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.
170. Keren R. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing short and long-course antibiotic therapy for urinary tract infection in children / R. Keren, E. Chan // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109, № 5. – P. 70–80.
171. Khan S. R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models and tissue-culture studies / S. R. Khan // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 73–88.
172. Khan S. R. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis / S. R. Khan, P. A. Glenton, K. J. Byer // *Journal Urology*. – 2007. – Vol. 178, № 5. – P. 2191–2196.
173. Khan S. R. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection / S. R. Khan // *UROLOGICAL RESEARCH*. – 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 349–357.
174. Khan S. R. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones / *Nephron Experimental Nephrology*. – 2004 – Vol. 98, № 2. – P. 55–60.
175. Klahr S. Oxygen radicals and renal diseases / S. Klahr // *Miner. Electrolyte Metab.* – 1997. – Vol. 23. №1. – P.140-143
176. Klahr S. Oxygen radicals and renal diseases / S. Klahr // *Mineral and Electrolyte Metabolism* – 1997. – Vol. 23, № 1. – P. 140–143.
177. Kleinman R.E. Complementary feeding and later health / R. E. Kleinman // *Pediatrics*. – 2000 – Vol. 106. – P. 1287–1291.

178. Leman P. Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department / P. Leman // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2002. – Vol. 9. – P. 141–147.
179. Lifshitz E. Outpatient urine culture: does collection technique matter? / E. Lifshitz, L. Kramer // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160. – P. 2537–2540.
180. Lipid peroxidation and its correlation in patients with renal calcium oxalate stones / H. S. Huang, M. C. Ma, C. F. Chen, J. Chen // *Urology*. – 2003. – Vol. 62, № 6. – P. 1123–1128.
181. Morrow A. L. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breastfed infants. / A. L. Morrow, G. M. Ruiz–Palacios, M. Altaye [et. al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2004. – Vol. 145. – P. 297–303.
182. Park H. K. Reduction of oxidative stress in cultured renal tubular cells and preventive effects on renal stone formation by the bioflavonoid quercetin / H. K. Park H, P. A. Jeong, M. K. Sung [et al.] // *Journal Urology*. – 2008. – Vol. 179, № 4. – P. 1620–1626.
183. Plasma aminoacids of infants fed modified whey formulas with protein–energy ratio of 1,8 g / 100 kcal / E. Haschke–Becker, A. Fazzolari, L. Rinoli [et al.] // *World Congress Pediatr. Gastroenterol Hepatol nutrition*. – Boston, 2000. – P. 123–123.
184. 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.
185. Report on management of renal failure in children in Europe 1991 / J. Ehrich, K. Loirat, F. Brunner [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – Vol. 63. – P. 36–48.
186. 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.
187. Risk factors in internal urinary system malformations / C. Stoll, Y. Alembik, M. P. Roth [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 1990. – № 4. – P. 319–323.
188. Sabohi D. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metalis / D. Sabohi // *Nephron Physiology*. – 2006. – Vol. 104, № 3. – P. 107–114.
189. Scheinman J. I. Perspective of pediatric nephrology program: an 18 year retrospective / J. I. Scheinman, J. W. Foreman, J. C. Chan // *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih*. – 1997. – Vol. 38, № 5Ю – P. 352–359.
190. Selvan R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants / R. Selvan // *Urol Res journal articles*. – 2002. – Vol. 30, № 1. – P. 35–97.
191. Thamilselvan S. Oxalate and calcium oxalate mediated free radioal toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants / S. Thamilselvan, S. R. Khan, M. Menon // *Urol Res journal articles*. – 2003. – Vol. 331, № 1. – P. 3–9.
192. The role of comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis / A. Thein, A. Charles, T. Davies [et al.] // *British journal of obstetrics and gynaecology*. – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 642–648.
193. The validity of the Uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children / Y. Waisman, E. Zerem, I. Amir, M. Mimouni // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104. – P.41.–41.
194. Urinary tract infection in children / S. Brian, M. Alper, H. Sarah, M. Curry // *American Family Physician*. – 2005. – № 3. – P. 2485–2488.
195. Vitamin E attenuates crystal formation in rat kidneys: roles of renal tubular cell death and crystallization inhibitors / H. S. Huang, M. C. Ma, C. F. Chen, J. Chen // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 70, № 4. – P. 699–710.

ДОДАТКИ

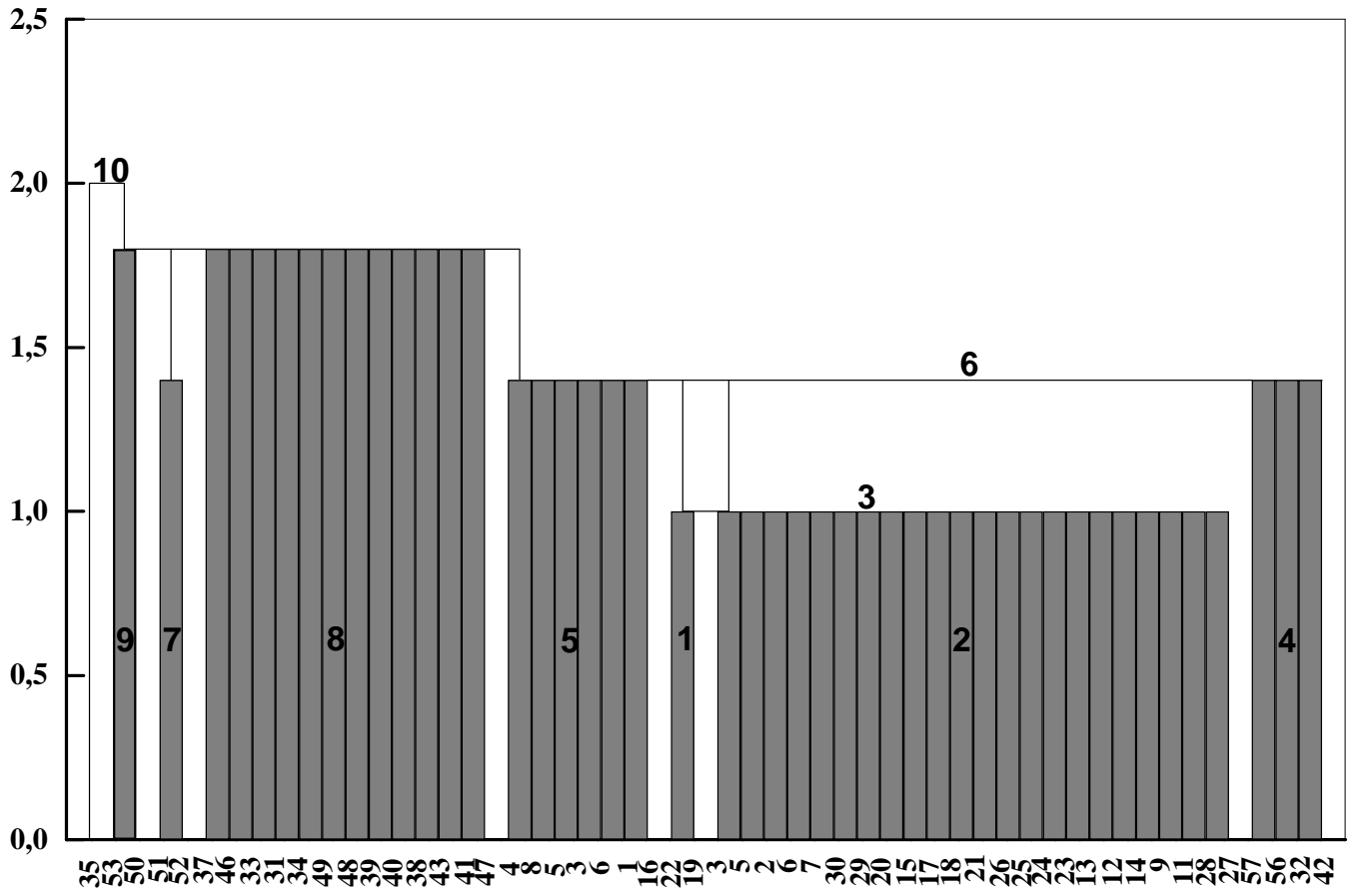
Додаток А1.

Анкета по выявлению факторов риска развития нефропатий (заболеваний почек) у детей

Ф.И.О. ребенка	
Возраст и дата рождения	
Адрес и телефон	
Данные родителей	
Отмечала ли мать во время беременности следующие состояния:	
Токсикоз (гестоз)	ДА / НЕТ
Угроза прерывания беременности	ДА / НЕТ
Заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь)	ДА / НЕТ (если да, укажите что именно)
Отмечались ли плохие анализы мочи	ДА / НЕТ
Отмечалась ли анемия (низкий уровень гемоглобина)	ДА / НЕТ
Отмечалось ли повышенное давление	ДА / НЕТ
Течение родов: В положенный срок	ДА / НЕТ (если нет, укажите: до срока либо запоздалые)
Были ли аборт	ДА / НЕТ
Профессиональные вредности: связана ли работа родителей с:	
Механическими факторами (вибрация – моряки, военные, водители и др.)	ДА / НЕТ
Химическими факторами (лаки, краски, нефтепродукты - строители, парикмахеры, лаборанты и др.)	ДА / НЕТ
Биологические факторы (мед.работники, сан. служба и др.)	ДА / НЕТ
Наследственные факторы	
Имеются ли в семье по материнской линии следующие заболевания: Пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, либо отмечаются плохие анализы мочи. Желчекаменная болезнь, гастриты, язвенная болезнь желудка Ожирение, подагра, гипертоническая болезнь	ДА / НЕТ (если да, то укажите что именно и у кого: мать, бабушка, дедушка, тетя, дядя)
Имеются ли в семье по отцовской линии следующие заболевания: Пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, либо отмечаются плохие анализы мочи. Желчекаменная болезнь, гастриты, язвенная болезнь желудка Ожирение, подагра, гипертоническая болезнь	ДА / НЕТ (если да, то укажите что именно и у кого: отец, бабушка, дедушка, тетя, дядя)
Данные ребенка Как ребенок набирал вес до 1 года	Не добирал до нормы, соответствовал норме, превышал норму
Находился ли ребенок на грудном вскармливании	ДА / НЕТ (если да, то сколько месяцев) _____ мес
Находился ли ребенок на искусственном вскармливании	ДА / НЕТ (если да, то с какого возраста) с _____ мес
Отмечались ли у ребенка аллергические реакции на продукты, лекарства животные, и др.	ДА / НЕТ (если да, то укажите на что)
Пользовались ли памперсами, если да, то до какого возраста и как	ДА / НЕТ до _____ мес, постоянно, периодически, только ночью

Додаток А2.

Отмечались ли на 1-м году жизни срыгивания, кишечные колики	ДА / НЕГ
Часто ли ребенок болеет простудными заболеваниями	ДА / НЕГ
Есть ли у ребенка хронические заболевания ЛОР органов (тонзиллит, аденоидит)	ДА / НЕГ
Выявлялись ли когда либо глисты (острицы, лямблии, аскариды)	ДА / НЕГ
Отмечался ли у ребенка когда либо дисбактериоз	ДА / НЕГ
Отмечались ли когда либо кишечные инфекции, отравления	ДА / НЕГ
Бывают ли у ребенка жалобы на периодические запоры	ДА / НЕГ
Бывают ли у ребенка жалобы на периодические поносы	ДА / НЕГ
Бывают ли эпизоды беспричинного повышения температуры	ДА / НЕГ
Часто ли переохлаждения провоцируют простудные заболевания	ДА / НЕГ
Бывают ли жалобы на боли в пояснице	ДА / НЕГ
Бывают ли жалобы на боли в животе	ДА / НЕГ
Бывают ли жалобы на боли в суставах	ДА / НЕГ
Есть ли у ребенка избыточная масса тела	ДА / НЕГ
Бывает ли беспричинная потеря или снижение аппетита	ДА / НЕГ
Бывает ли ацетонемическая рвота (после переедания сладкого, жареного и т.д)	ДА / НЕГ
Осматривал ли ребенка(девочку) когда либо детский гинеколог	ДА / НЕГ (если да, то укажите, выявлялись ли синехии-сращения малых половых губ, воспалит.заболевания)
Осматривал ли ребенка (мальчика) когда либо детский хирург-уролог	ДА / НЕГ (если да, то укажите выявлялись ли фимоз-приращение крайней плоти, воспалит. заболевания)
Есть ли у ребенка нарушение осанки	ДА / НЕГ
Укажите среднее количество мочеиспусканий в сутки	Менее 3х раз, от 3х до 5 раз, от 5 до 7 раз, более 7 раз / сутки
Отмечалось ли когда либо изменение характера мочи (цвет, прозрачность, осадок)	ДА / НЕГ
Отмечалось ли у ребенка когда либо эпизоды болезненного мочеиспускания	ДА / НЕГ
Бывает ли у ребенка ночное недержание мочи	ДА / НЕГ
Жалуется ли ребенок на быструю утомляемость после посещения занятий	ДА / НЕГ
Бывают ли частые смены настроения, периоды возбуждения	ДА / НЕГ
Стоит ли ребенок на диспансерном учете по поводу какого либо заболевания	ДА / НЕГ (если да, то укажите диагноз)
Много ли у ребенка кариозных зубов	ДА / НЕГ
Какую воду употребляет ребенок	Из-под крана сырую, из-под крана кипяченую, очищенную
Какую пищу употребляет ребенок	С общего стола, соответствует диетическим возрастным нормам



Дендрограма – об'єднання факторів ризику розвитку нефропатій у кластери.

Показники факторів ризику при нефропатіях мікробно – запального генезу.

Фактори ризику	OR	ДБ	AR	ДБ	AR%	ДБ	95%DI V	95%DI N	PAR	ДБ
Токсикоз	2,262626	3	0,181686	2	41,528244	4	4,503131	1,136871	0,003581	11
Загроза переривання	3,764977	19	0,310800	20	53,981111	19	8,371857	1,693179	0,004496	12
Нефропатія вагітних	5,166667	28	0,387597	31	58,139532	29	13,77291	1,938184	0,005907	24
Анемія вагітних	3,500000	16	0,270005	11	56,701032	25	7,005212	1,748698	0,001381	2
Пологи до строку	4,750000	26	0,370370	28	55,555556	21	14,69746	1,535129	0,00763	36
Аборти	5,642857	34	0,386215	30	65,656573	39	11,81491	2,695055	0,001798	4
Хімічні професійні фактори	2,842752	8	0,248016	8	45,787557	7	6,889702	1,172945	0,007365	32
Пієлонефрит у матері	8,142857	41	0,480769	42	64,102563	37	23,93669	2,770062	0,004923	17
Сечокам'яна хвороба у матері	5,504505	33	0,401768	35	58,719913	30	15,48265	1,957002	0,006244	28
Захворювання ШКТ у матері	2,953125	10	0,253550	10	47,892721	10	6,461158	1,349750	0,005586	21
Цукровий діабет у матері	5,263566	29	0,392857	32	56,122452	23	21,17992	1,308085	0,008714	40
Артеріальна гіпертензія у матері	4,235294	22	0,341191	24	55,443552	20	10,19691	1,759132	0,005419	19
Пієлонефрит у батька	5,263566	29	0,392857	32	56,122452	23	21,17992	1,308085	0,008714	40
Сечокам'яна хвороба у батька	3,619048	17	0,308815	19	50,182481	13	11,64796	1,124446	0,008657	39
Захворювання ШКТ у батька	2,250000	2	0,189753	3	39,215692	2	5,023319	1,007800	0,007412	33
Недостатня вага на 1 році життя	2,555024	5	0,222527	7	42,650925	5	6,268099	1,041488	0,007921	37
Грудне вигодовування до 3 міс	2,562500	6	0,219298	6	43,859656	6	5,515704	1,190493	0,00607	26
Штучне вигодовування	3,162162	11	0,273879	12	48,455481	11	7,811231	1,280114	0,007134	31
Алергічні реакції	4,529412	24	0,328407	23	62,695923	33	9,315551	2,202293	0,00246	5
Ознаки ПНС	3,972973	21	0,293803	15	60,439563	31	8,201114	1,924679	0,002769	8
Часті епізоди ГРВЗ	3,807018	20	0,294714	17	57,992032	28	7,742155	1,872009	0,000652	1
Хронічна патологія ЛОР органів	4,928571	27	0,376583	29	57,742782	27	12,58475	1,930179	0,005559	20
Глистні інвазії	3,254902	12	0,275054	13	50,884961	14	6,999976	1,513489	0,004549	13
Порушення мікробіоценозу	7,114130	38	0,424448	38	71,157504	42	15,07772	3,356666	0,004796	16
Закрепи	2,388889	4	0,204918	4	40,983613	3	5,492191	1,039074	0,007508	34
Немотивований субфібрилітет	4,333333	23	0,347222	25	55,555556	21	10,75551	1,745875	0,005778	22
Переохолодження	2,173021	1	0,179011	1	38,628681	1	4,544610	1,039037	0,00644	29
Болі в попереку	9,602151	42	0,512000	43	67,368424	40	26,06213	3,537749	0,0028	9
Болі в животі	4,529412	24	0,322061	22	63,492063	35	9,390490	2,184718	0,003481	10
Болі в суглобах	3,450980	14	0,292740	14	51,229511	16	8,012669	1,486304	0,005869	23
Зниження апетиту	2,584022	7	0,211825	5	46,147678	8	5,168687	1,291850	0,002719	7
Ацетонемічна блювота	6,252101	37	0,427936	39	61,515753	32	16,43060	2,379023	0,004772	15
Сінехії для дівчаток	7,232143	39	0,434620	40	53,120241	18	35,64270	1,467450	0,016356	43
Фімоz для хлопчиків	9,777778	43	0,424275	37	80,612244	43	35,32204	2,706665	0,011796	42
Порушення осанки	3,467532	15	0,294665	16	51,075271	15	8,246474	1,458051	0,006226	27
Енурез	3,439024	13	0,296296	18	49,382721	12	10,23492	1,155543	0,00837	38
Вегетативні розлади	5,723502	36	0,368639	27	68,607764	41	12,05604	2,717185	0,005133	18
Ранній карієс	2,919192	9	0,251589	9	47,357939	9	6,485162	1,314028	0,005966	25
Недотримання дієти	5,333333	31	0,367855	26	65,524193	38	11,06693	2,570220	0,002645	6
Вживання неочищеної води	5,358974	32	0,396455	34	57,666212	26	16,34610	1,756909	0,007104	30
Дизурічні явища	7,833333	40	0,473505	41	64,062503	36	21,39666	2,867789	0,004563	14
Мікроальбумінурія в ЗАС	5,700855	35	0,402047	36	62,929063	34	12,70625	2,557777	0,001684	3
Кристалурія в ЗАС	3,747253	18	0,315657	21	51,652891	17	10,32505	1,359984	0,007545	35

Показники факторів ризику при нефропатіях дисметаболічного генезу.

Фактори ризику	OR	ДБ	AR	ДБ	AR%	ДБ	95%DI V	95%DI N	PAR	ДБ
Токсикоз	3,160493	6	0,251076	5	53,35366	11	6,387698	1,563744	4,880000	1
Загроза переривання	3,455357	10	0,291314	11	51,78908	10	7,718385	1,546890	0,005119	21
Нефропатія вагітних	6,252100	30	0,427936	32	61,51575	29	16,43060	2,379023	0,004772	17
Анемія вагітних	2,527777	2	0,203054	2	46,07768	4	5,014801	1,27416	0,001762	7
Артеріальна гіпертензія під час вагітності	5,411764	24	0,396825	26	59,52381	22	13,72530	2,133811	0,004984	19
Пологи до строку	5,358974	23	0,396455	25	57,66621	19	16,34610	1,756909	0,007104	32
Аборти	4,787878	20	0,353607	19	61,88119	30	9,968890	2,299532	0,002180	2
Хімічні професійні фактори	4,168044	16	0,336651	18	55,44841	13	9,779338	1,776459	0,005049	20
Пієлонефрит у матері	6,000000	27	0,420168	28	59,52381	22	18,08619	1,990470	0,006571	27
Сечокам'яна хвороба у матері	9,602150	38	0,512	38	67,36842	36	26,06213	3,537749	0,002800	10
Захворювання ШКТ у матері	4,125000	14	0,333333	16	55,55556	14	9,467139	1,797336	0,004667	15
Ожиріння у матері	5,158536	21	0,388604	22	56,13169	17	17,60135	1,511844	0,008370	36
Подагра у матері	6,158730	29	0,425114	30	58,45324	21	24,19829	1,567465	0,008216	35
Цукровий діабет у матері	5,263565	22	0,392857	24	56,12245	16	21,17992	1,308085	0,008714	38
Гіпертонічна хвороба у матері	3,500000	11	0,297619	12	51,02041	8	8,559488	1,431160	0,006571	27
Сечокам'яна хвороба у батька	6,769230	33	0,444444	35	60,60606	26	22,41300	2,044460	0,006889	31
Недостатня вага на 1 році життя	3,146464	5	0,272	7	48,57143	6	7,548035	1,311631	0,006800	30
Грудне вигодовування до 3 міс	2,562500	3	0,219298	3	43,85965	2	5,515704	1,190493	0,006070	25
Штучне вигодовування	4,636363	19	0,361337	20	57,38881	18	11,09523	1,937398	0,004829	18
Алергічні реакції	5,444444	25	0,361991	21	67,22689	35	11,37737	2,605345	0,004353	13
Ознаки ПНС	3,618243	12	0,276342	8	57,70663	20	7,403588	1,768289	0,001747	6
Часті епізоди ГРВЗ	2,182795	1	0,184595	1	37,55548	1	4,220867	1,128819	0,008693	37
Хронічна патологія ЛОР органів	5,924242	26	0,416	27	61,17647	27	14,93954	2,349246	0,004400	14
Глистні інвазії	2,746323	4	0,236025	4	45,89372	3	5,957082	1,266105	0,005826	23
Порушення мікробіоценозу	4,260869	17	0,326797	14	59,52381	24	8,783765	2,066882	0,004222	3
Закрепи	3,192982	7	0,276855	9	48,44961	5	8,163656	1,248845	0,007457	33
Болі в попереку	6,092592	28	0,423077	29	60,43956	25	16,98734	2,185138	0,005692	22
Болі в животі	6,882352	34	0,391389	23	73,26007	38	15,05439	3,146376	0,007714	34
Болі в суглобах	4,125000	14	0,333333	16	55,55556	14	9,467139	1,797336	0,004667	15
Надлишок ваги тіла	3,906976	13	0,327011	15	51,38746	9	13,96137	1,093336	0,008935	39
Зниження апетиту	4,314393	18	0,314692	13	62,01276	31	8,882557	2,095567	0,002723	9
Ацетонемічна блювота	7,473214	35	0,464	36	64,44444	33	19,44233	2,872543	0,003600	11
Порушення осанки	6,357142	31	0,42735	31	64,10256	32	14,65051	2,758489	0,001932	8
Вегетативні розлади	8,903225	37	0,436798	33	77,53165	40	19,97635	3,968065	0,009342	40
Недотримання дієти	11,384615	40	0,519786	39	77,26550	39	25,64262	5,054454	0,006706	29
Вживання неочищеної води	6,675675	32	0,441919	34	61,18881	28	19,92540	2,236575	0,006030	24
Вживання кип'яченої води	3,222222	8	0,253456	6	54,18719	12	6,427464	1,615367	0,000571	4
Дизурічні явища	11,344827	39	0,542005	40	69,68641	37	30,62865	4,202116	0,001577	5
Мікроальбумінурія в ЗАС	3,346153	9	0,285675	10	50,41322	7	7,594299	1,474362	0,006099	26
Кристалурія в ЗАС	7,473214	35	0,464	36	64,44444	33	19,44233	2,872543	0,003600	11

Оціночно-прогностична таблиця індивідуального та популяційного ступеня ризику розвитку нефропатій у дітей. (показники у межах 95% ДІ).

Фактори ризику	Дисметаболічні нефропатії				Нефропатії мікробно-запального генезу			
	OR	ДБ	PAR	ДБ	OR	ДБ	PAR	ДБ
Токсикоз	3,1	6	0,0019	1	2,2	3	0,0035	11
Загроза переривання	3,4	10	0,005	21	3,76	19	0,0044	12
Нефропатія вагітних	6,2	30	0,004	17	5,16	28	0,0059	24
Анемія вагітних	2,5	2	0,001	7	3,5	16	0,0013	2
Артеріальна гіпертензія	5,4	24	0,004	19	-	-	-	-
Пологи до строка	5,3	23	0,007	32	4,75	26	0,0076	36
Аборти	4,7	20	0,002	2	5,64	34	0,0017	4
Хімічні професійні фактори	4,16	16	0,005	20	2,84	8	0,0073	32
Пієлонефрит у матері	6	27	0,0065	27	8,14	41	0,0049	17
Сечокам'яна хвороба у матері	9,6	38	0,0028	10	5,5	33	0,0062	28
Захворювання ШКТ у матері	4,12	14	0,0046	15	2,95	10	0,0055	21
Ожиріння у матері	5,1	21	0,0083	36	-	-	-	-
Подагра у матері	6,15	29	0,0082	35	-	-	-	-
Цукровий діабет у матері	5,26	22	0,0087	38	-	-	-	-
Артеріальна гіпертензія у матері	3,5	11	0,0065	27	4,23	22	0,0054	19
Пієлонефрит у батька	-	-	-	-	5,26	29	0,0087	40
Сечокам'яна хвороба у батька	6,76	33	0,0068	31	3,61	17	0,0086	39
Захворювання ШКТ у батька	-	-	-	-	2,25	2	0,0074	33
Недостатня вага на 1-му році	3,14	5	0,0068	30	2,55	5	0,0079	37
Грудне годування до 3х міс	2,56	3	0,0060	25	2,56	6	0,0060	26
Штучне вигодовування	4,63	19	0,0048	18	3,16	11	0,0071	31
Ознаки ПНЄ	3,61	12	0,0017	6	3,97	21	0,0027	8
Алергічні реакції	5,44	25	0,0353	13	4,52	24	0,0024	5
Часті епізоди ГРВЗ	2,1	1	0,0086	37	3,8	20	0,0066	1
Хронічна патологія ЛОР	5,92	26	0,0044	14	4,92	27	0,0055	20
Глистні інвазії	2,74	4	0,0058	23	3,25	12	0,0045	13
Порушення мікробіоценозу	4,26	17	0,0042	3	7,11	38	0,0047	16
Закрепи	3,1	7	0,0074	33	2,38	4	0,0075	34
Немотивований субфібрилітет	-	-	-	-	4,33	23	0,0057	22
Переохолодження	-	-	-	-	2,17	1	0,0064	29
Болі в попереку	6,09	28	0,0056	22	9,6	42	0,0028	9
Болі в животі	6,88	34	0,0077	34	4,52	24	0,0034	10
Болі в суглобах	4,13	14	0,0046	15	3,45	14	0,0058	23
Надлишок ваги	3,9	13	0,0089	39	-	-	-	-
Зниження апетиту	4,31	18	0,0027	9	2,58	7	0,0027	7
Ацетонемічна блювота	7,47	35	0,0036	11	6,25	37	0,0047	15
Порушення осанки	6,35	31	0,0019	8	3,46	15	0,0062	27
Вегетативні розлади	8,9	37	0,0093	40	5,72	36	0,0051	18
Енурез	-	-	-	-	3,43	13	0,0083	38
Ранній карієс	-	-	-	-	2,91	9	0,0059	25
Дизурічні явища	11,3	39	0,0015	5	7,83	40	0,0045	14
Сінехії для дівчаток	-	-	-	-	7,23	39	0,0163	43
Фімоз для хлопчиків	-	-	-	-	9,7	43	0,0117	42
Мікроальбумінурія в ЗАС	3,34	9	0,0061	26	5,7	35	0,0016	3
Кристали солі в ЗАС	7,47	35	0,0036	11	3,74	18	0,0075	35
Недотримання дієти	11,4	40	0,0067	29	5,3	31	0,0026	6
Вживання неочищеної води	6,67	32	0,0060	24	5,35	32	0,0071	30
Вживання кип'яченої води	3,22	8	0,0005	4	-	-	-	-