

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯDOI: 10.21802/artm.2024.3.31.8
УДК 616.61-053.2:575:576.5**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПАРЕНХІМИ НИРОК У ДІТЕЙ ІЗ ДИСМЕТАБОЛІЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ**

Н.Р. Айб, Н.С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петріца, А.Б. Волосянко

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна,
Львівський медичний Університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Державна установа національний «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна,
ORCID ID: 0009-0002-0846-6975, e-mail: aib@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-4847-1488, e-mail: kaf_pedpropaedeutic@meduniv.lvivl.ua
ORCID ID: 0000-0002-5613-3078, e-mail: kaf_pedsurgery@meduniv.lvivl.ua
ORCID ID: 0009-0001-3293-1569, e-mail: root@ihp.lviv.ua
ORCID ID: 0000-0003-2306-9804, e-mail: avolosianko@ifnmu.edu.ua*

Резюме. Дисметаболічна нефропатія у дітей є актуальною проблемою у наш час, оскільки частота такого захворювання з року в рік зростає. Негативні наслідки дисметаболічної нефропатії супроводжуються поступовим погіршенням функції нирок.

Метою роботи було покращити діагностику функціонального стану паренхіми нирок у дітей з оксалатною дисметаболічною нефропатією для розробки схеми індивідуалізованого лікування.

Матеріали і методи. Обстежено дві групи дітей: з ускладненим перебігом дисметаболічної нефропатії, наявністю епізоду запального процесу органів сечовидільної системи в минулому (І гр. – УДН, 52 дитини) і дисметаболічною нефропатією зі стійкою кристалурією (ІІ гр.- ДН, 56 дітей). Контрольну групу склали 65 здорових дітей.

Висновки. У дітей обох груп виявлено достовірно високу частоту гіперфосфатурії (94,23% та 96,42%), кальційурії (94,23% і 89,28%), глюкозурії (78,85% та 73,21%), підвищеної екскреції із сечею амінокислот (40,38% та 37,5%), мікропротеїнурії (32,69% та 28,57%) і підвищення екскреції редукованих цукрів (28,85% та 26,79%). Добова екскреція креатиніну, глікозоаміногліканів та оксипроліну із сечею дітей з дисметаболічною нефропатією вказує на знижений рівень креатиніну в добовій сечі у переважної більшості дітей І групи ($0,56 \pm 0,19$ г/л, 80,77% обстежених) та більше, ніж у половини дітей ІІ групи ($0,83 \pm 0,08$ г/л, 57,14% обстежених), порівняно із даними здорових дітей ($1,25 \pm 0,75$ г/л, 0,0%). Отримані дані дозволяють засвідчити наявність тубулярної і гломерулярної парціальної недостатності тканини нирок, про що говорять позитивні тести уринолізису, достовірне зменшення екскреції креатиніну і достовірне підвищення екскреції глікозоаміногліканів із сечею, а також достовірно вищий рівень оксипроліну у сечі, що говорить не тільки про наявність дисплазії сполучної тканини нирок у дітей при такій патології, а й про початок процесу її склерозування.

Ключові слова: педіатрія, дисметаболічна нефропатія, функціональний стан, паренхіма нирок, нефрон, дисплазія сполучної тканини нирок, нирки, сечова система, обмінна нефропатія.

Вступ. Сьогодні спостерігається тенденція до стійкого зростання захворювань нирок серед дітей різного віку [1, 2, 3]. Поширеність захворювань сечової системи у дітей варіюється значно і становить від 5,6 до 27,5 випадків на 1000 дітей. До найпоширеніших захворювань входять дисметаболічні (обмінні) нефропатії, які становлять від 27% до 64% від усіх випадків захворювань сечової системи у дітей [4].

Усі дисметаболічні нефропатії врешті-решт призводять до утворення кристалів кальцію в ниркових каналах, що може призвести до розвитку сечокам'яної хвороби, інтерстиційного нефриту, інфекційних ускладнень та хронічної ниркової недостатності. З цієї причини важливим є проведення досліджень щодо функціонального стану паренхіми нирок.

Відомо, що ниркові каналці є основним компонентом нирок і вразливі до різних епігенетичних чинників, включаючи гіпоксію, токсини та порушення обміну речовин, в тому числі порушення фосфорно-

кальцієвого обміну [5]. Епітеліоцити каналців у відповідь на пошкодження зазнають змін і функціонують як запальні та фіброгенні клітини, з наступним продукуванням різних біологічно активних молекул, що приводять до інтерстиційного запалення та фіброзу [6].

Обґрунтування дослідження. Значущим аспектом є той факт, що дисметаболічна нефропатія може призвести до формування хронічного захворювання нирок у дітей. Хронізація вимагає постійного медичного спостереження та лікування для підтримки функції нирок і запобігання подальшим ускладненням, таким як ниркова недостатність та інші порушення метаболізму речовин. Не викликає сумніву, що одним з провідних патогенетичних факторів в порушенні функції нирок є гіпоксія. Вона може бути викликана як гемодинамічними порушеннями, що виявляються при нирковій патології, так і порушеннями тканинного дихання при вродженій дисплазії сполучної тканини

нирок, що виникає в ембріона під впливом епігенетичних чинників внутрішньоутробно і в подальшому посилюється під впливом численних епігенетичних чинників у позаутробному житті [7].

Метою роботи було покращити діагностику функціонального стану паренхіми нирок у дітей з оксалатною дисметаболічною нефропатією для розробки схеми індивідуалізованого лікування.

Матеріали і методи. Обстежено дві групи дітей: з ускладненим перебігом дисметаболічної нефропатії, наявністю епізоду запального процесу органів сечовидільної системи в минулому (І гр. – УДН, 52 дитини) і дисметаболічною нефропатією зі стійкою кристалурією (ІІ гр.- ДН, 56 дітей). Контрольну групу склали 65 здорових дітей.

Канальцеву реабсорбцію як парціальну функцію проксимального відділу нефронів оцінювали за даними тестів уринолізису, а саме, за рівнем екскреції неорганічних фосфатів, протеїнурії, амінокислот, редукованих цукрів – мальтози, сахарози, фруктози (за пробою Бенедикта), глюкози (за пробою Гайнеса) і кальцію (за пробою Сулковича). Визначили рівень екскреції креатиніну та глікозаміногліканів

(ГАГів) з добовою сечею у дітей з дисметаболічною нефропатією, порівняно з даними здорових дітей контрольної групи.

Результати дослідження. У дітей з ускладненим перебігом ДН екскреція оксипроліну діагностувалась достовірно частіше і була вище ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л у 78,85% обстежених), ніж у дітей ІІ групи ($0,17 \pm 0,01$ ммоль/л у 46,43% обстежених) при значеннях у дітей контрольної групи - $0,08 \pm 0,02$ ммоль/л, що вказує на наявність вродженої дисплазії сполучної тканини нирок при дисметаболічній нефропатії у дітей та на початок процесу склерозування сполучної тканини паренхіми нирок при ДН у дітей, який більше виражений у дітей з ускладненим перебігом ДН.

Канальцеву реабсорбцію як парціальну функцію проксимального відділу нефронів оцінювали за даними тестів уринолізису, а саме, за рівнем екскреції неорганічних фосфатів, протеїнурії, амінокислот, редукованих цукрів – мальтози, сахарози, фруктози (за пробою Бенедикта), глюкози (за пробою Гайнеса) і кальцію (за пробою Сулковича). Результати дослідження подані в табл. 1.

Таблиця 1

Частота позитивних показників ураження проксимального відділу нефронів нирок у дітей з дисметаболічною нефропатією

Показники тестів уринолізису	Групи дітей:		
	I – УДН, n = 52	II-ДН, n = 56	III- Здорові-Контроль, n = 65
	%	%	%
Гіперфосфатурія	94,23*	96,42*	1,54
Гіпераміноацидурія	40,38*	37,5*	0,0
Мікропротеїнурія	32,69*, #	28,57*	0,0
Кальційурія (проба Сулковича)	94,23*, #	89,28*	1,54
Глюкозурія, (проба Гайнеса)	78,85*, #	73,21*	0,0
Редуковані цукри (проба Бенедикта)	28,85*	26,79*	0,0

Примітки: * - вірогідна різниця показника між даними дітей з дисметаболічною нефропатією та здорових групи контролю; $p < 0,05$;

- вірогідна різниця показника між двома групами дітей з дисметаболічною нефропатією; $p_1 < 0,01$.

У дітей обох груп спостереження виявлено достовірно високу частоту гіперфосфатурії (94,23% та 96,42%), кальційурії (94,23% і 89,28%), глюкозурії (78,85% та 73,21%), підвищеної екскреції із сечею амінокислот (40,38% та 37,5%), мікропротеїнурії (32,69% та 28,57%) і підвищення екскреції редукованих цукрів (28,85% та 26,79%), що, порівняно з даними дітей контрольних груп, дає можливість діагностувати у дітей з ДН наявність дисфункції тубулярного епітелію паренхіми нирок, а саме проксимального відділу нефронів, який перебігає у вигляді описаного у літературі синдрому Фанконі [9, 10]. Привертає увагу той факт, що показники мікропротеїнурії, кальційурії і глюкозурії достовірно відрізнялись між даними дітей двох груп: у дітей з обтяженим перебігом дисметаболічної нефропатії частота ураження проксимального відділу нефронів була достовірно вищою, ніж у дітей ІІ групи (табл. 1).

Отримані дані свідчать про порушення функції проксимального відділу нефрону за тубулярним типом у дітей з ДН, що є наслідком дисплазії сполучної

тканини нирок, тканинної гіпоксії паренхіми нирок у результаті впливу на дитячий організм численних епігенетичних факторів як в анте- так і в постнатальному житті.

Проведені дослідження переконливо демонструють можливість ранньої діагностики порушення парціальних тубулярних функцій нирок при дисметаболічній нефропатії, а показники тестів уринолізису відображають вплив епігенетичних чинників на функціональний стан нирок. Показники, що відображають мікропротеїнурію, гіперкальціурію і глюкозурію є не тільки чутливими тестами парціальної ниркової недостатності за тубулярним типом при ДН, але й прогностичними маркерами її більш важкого перебігу.

Маркером парціального порушення функції гломерулонефрона у дітей, за даними літератури, є показники рівня креатиніну (Кр) та структурного компоненту сполучної тканини - глікозаміногліканів (ГАГів) у сечі [11].

Враховуючи дані літератури, виявлялось доцільним визначити рівень екскреції креатиніну та

глікозоаміногліканів (ГАГів) з добовою сечею у дітей з дисметаболічною нефропатією, порівняно з даними здорових дітей контрольної групи.

З літературних джерел відомо, що межі коливання екскреції ГАГів з добовою сечею суттєво різняться у дітей різного віку, так у 0 – 3 міс. – 300,0 Од. ЦПХ/на 1 г Кр, у дітей 3-12 міс. – 280,0 Од. ЦПХ/на 1 г Кр та у дітей 1-3 років. – 244,0 Од. ЦПХ/на 1 г Кр. Водночас, у дітей після 6 років ця різниця стає менш вираженою [12]. Оскільки всі

обстежені діти, як з ДН, так і здорових, знаходились у віці 6-18 років, для більшої вибірки і репрезентативності отриманих даних було вирішено об'єднати дані екскреції ГАГів у дітей 6-18 років у межах кожної групи.

Результати визначення екскреції креатиніну, глікозоаміногліканів і оксипроліну з добовою сечею у дітей з дисметаболічною нефропатією та контрольної групи представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Добова екскреція креатиніну, глікозоаміногліканів та оксипроліну з сечею дітей з дисметаболічною нефропатією ($M \pm m$)

Показники:	Групи дітей:					
	I – УДН, $n = 52$		II – ДН, $n = 56$		III – Здорові-Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
Креатинін, г/л	0,56±0,19*.#	80,77	0,83±0,08*.#	57,14	1,25±0,75	0,00
ГАГи, Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну, (діти 6–18 р.)	282,6±38,41*.#	84,62	250,37±35,2*.#	35,71	135,0±75,0	1,54
Оксипролін, ммоль/л	0,64±0,02*.#	78,85	0,17±0,01*.#	46,43	0,08±0,02	4,62

Примітки: * – вірогідна різниця показника між даними дітей з дисметаболічною нефропатією та здорових групи контролю; $p < 0,05$;

– вірогідна різниця показника між двома групами дітей з дисметаболічною нефропатією; $p_1 < 0,01$.

Аналіз даних, наведених у табл. 2, вказує на достовірно знижений рівень креатиніну в добовій сечі у переважної більшості дітей I групи (0,56±0,19 г/л, 80,77% обстежених) та більше, ніж у половини дітей II групи (0,83±0,08 г/л, 57,14% обстежених), порівняно із даними здорових дітей групи контролю (1,25±0,75 г/л, 0,0%). Разом з тим, екскреція креатиніну з добовою сечею у дітей з ускладненим перебігом дисметаболічної нефропатії була достовірно нижчою, ніж екскреція у дітей II групи як за частотою, так і за середніми значеннями (табл. 1). Відомо, що екскреція креатиніну із сечею зменшується внаслідок погіршення процесу фільтрації у гломерулі через склерозування судинної стінки гломерулярних судин, тобто можна сказати, що за даними показника екскреції креатиніну з сечею, у дітей з дисметаболічною нефропатією наявна парціальна дисфункція нирок за гломерулярним типом, яка значно більше виражена у дітей з ускладненим перебігом ДН.

Аналіз екскреції глікозоаміногліканів із сечею демонструє аналогічний результат (ГАГи у 84,62% дітей I групи – 282,6±38,41 Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну і у 35,71% дітей II групи – 250,37±35,2 Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну), що достовірно відрізнялось від даних дітей контрольної групи (135,0±75,0 Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну) так і між групами обстежених дітей з різним перебігом дисметаболічної нефропатії. Отриманий результат дозволяє встановити наявність у дітей з дисметаболічною нефропатією порушення процесів фільтрації у гломерулі, що вказує на парціальну недостатність за гломерулярним типом при такій патології, що достовірно більше виражено у дітей з ускладненим перебігом ДН.

Обговорення результатів. Однією з основних амінокислот колагену є оксипролін, крім того, він

є маркером, що відображає катаболізм колагену і, відповідно, процеси склерозування сполучної тканини, у тому числі, в нирках. Отже, оксипролін є нозологічним маркером недиференційованої дисплазії сполучної тканини нирок та її склерозування, який разом з показниками креатиніну та глікозоаміногліканів можна використовувати як епігенетичні маркери схильності до дисметаболічної нефропатії, про що свідчить проведене нами дослідження, результати якого наведені в таблиці 2 [7, 8].

Висновок. Проведений аналіз функціонального стану тканини нирок при оксалатній дисметаболічній нефропатії у дітей дозволяє засвідчити наявність тубулярної і гломерулярної парціальної недостатності тканини нирок, про що говорять достовірно висока частота гіперфосфатурії (94,23% та 96,42%), кальційурії (94,23% і 89,28%), глюкозурії (78,85% та 73,21%), підвищеної екскреції із сечею амінокислот (40,38% та 37,5%), мікропротеїнурії (32,69% та 28,57%) і підвищення екскреції редукованих цукрів (28,85% та 26,79%), що, порівняно з даними дітей контрольної групи, дає можливість діагностувати у дітей з ДН наявність дисфункції проксимального тубулярного відділу нефронів.

Достовірні зменшення екскреції креатиніну і підвищення екскреції глікозоаміногліканів із сечею та суттєво вищий рівень оксипроліну у сечі, вказують на наявність парціальної ниркової недостатності гломерулярного типу при оксалатній дисметаболічній нефропатії у дітей та про наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини нирок із початком процесу її склерозування з переходом в подальшому в інтерстиціальний нефрит. Наявність вказаних змін у переважної більшості обстежених дітей з ускладненим перебігом оксалатної дисметаболічної нефропатії в період клініко-лабораторної ремісії запального процесу

вказує на пріоритетність саме дисплазії сполучної тканини нирок і парціальної ниркової недостатності в патогенезі дисметаболическої нефропатії і її важкості перебігу у дітей. Показники екскреції оксипроліну, креатиніну, глікозоаміногліканів можна використовувати як епігенетичні маркери схильності до дисметаболическої нефропатії взагалі і до більш важкого її перебігу зокрема.

Перспективи подальших досліджень. Робота сприяє пошуку шляхів профілактики та лікування задля запобігання розвитку хронічної хвороби нирок, оскільки отримані дані дозволяють засвідчити наявність тубулярної і гломерулярної парціальної недостатності, що вказує не тільки на наявність дисплазії сполучної тканини нирок у дітей при даній патології, а й на початок процесу її склерозування.

References.

1. Dilmuradova KR, Akhmedova MM, Abdullaev DM, Matatkulov TA. Dysmetabolic Nephropathy In The Practice Of A Pediatrician. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. 2020; 2(11): 78-85.
2. Abdiraxmanovna, UN. The role of dysmetabolic nephropathy in the development of secondary pyelonephritis in children. American Journal of Interdisciplinary Research and Development. 2024; 26: 157-164.
3. Shomuratovna BRN. The development and course of chronic pyelonephritis against the background of dysmetabolic nephropathy in children. Web of Humanities: Journal of Social Science and Humanitarian Research. 2024; 2(2): 115-122.
4. Hodovanets', YU., & Frunza, A. Predyktory ta kliniko-paraklinichni osoblyvosti porushen' funktsional'noho stanu sechovydil'noyi systemy u peredchasno narodzhennykh ditey. Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna. 2023; 13(4): 50. [in Ukrainian]
5. Schmitt CP, Shroff RC. Disorders of bone mineral metabolism in chronic kidney disease. Pediatric Kidney Disease Cham: Springer International Publishing. 2023: 1631-1668.
6. Guo C, Cui Y, Jiao M, Yao J, Zhao J, et al. Crosstalk between proximal tubular epithelial cells and other interstitial cells in tubulointerstitial fibrosis after renal injury. Frontiers in Endocrinology. 2024; 14: 1256375.
7. Trojanowska M, Varga J, Lagares, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis in Systemic Sclerosis. Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2024: 265-289.
8. Lukianenko N, Nurgaliyeva Z, Astapieva O, Starenkiy V, Pidchenko N. Congenital malformations of the urinary system as visceral markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Postgraduate Medicine. 2023; 135(1): 67-71.
9. Albuquerque ALB., dos Santos Borges R, Conegundes AF, Dos Santos EE, Fu, FMM, et al. Inherited Fanconi syndrome. World Journal of Pediatrics. 2023; 19(7): 619-634.
10. Obeagu EI, Obeagu GU, Kama SC. Fanconi Syndrome. Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. 2022; 9(1): 135-139.
11. Filler G, Ferris M, Gattineni, J. Assessment of kidney function in children, adolescents, and young adults. Pediatric Nephrology. 2022: 145-171.
12. Rubio J, Kyttaris VC. Undifferentiated connective tissue disease: comprehensive review. Current rheumatology reports. 2023; 25(5): 98-106.

UDC 616.61:061

FUNCTIONAL STATE OF RENAL PARENCHYMA IN CHILDREN WITH DYSMETABOLIC NEPHROPATHY

N.R. Aib, N.S. Lukianenko, K.A. Kens, N.A. Petritsa, A.B. Volosianko

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
Danylo Halysky Lviv Medical University, Lviv, Ukraine
State Institution National Institute of Hereditary
Pathology of the National Academy of Medical Sciences of
Ukraine, Lviv, Ukraine,
ORCID ID: 0009-0002-0846-6975,
e-mail: aib@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-4847-1488,
e-mail: kaf_pedpropaedeutic@meduniv.lvivl.ua
ORCID ID: 0000-0002-5613-3078,
e-mail: kaf_pedsurgery@meduniv.lvivl.ua
ORCID ID: 0009-0001-3293-1569,
e-mail: root@ihp.lvivl.ua
ORCID ID: 0000-0003-2306-9804,
e-mail: avolosianko@ifnmu.edu.ua

Abstract. Dysmetabolic nephropathy in children is an urgent problem today, as the prevalence of this disease is increasing. The negative consequences of dysmetabolic nephropathy are the gradual deterioration of kidney function. An important aspect is the fact that dysmetabolic nephropathy can lead to the development of chronic kidney disease in children. Chronicity requires ongoing medical monitoring and treatment to maintain kidney function and prevent further complications, such as kidney failure and other metabolic disorders. There is no doubt that hypoxia is one of the leading pathogenetic factors in renal dysfunction. It can be caused by both hemodynamic disorders associated with renal pathology and tissue respiratory disorders in congenital renal connective tissue dysplasia, which occurs in the embryo under the influence of epigenetic factors in utero and is further exacerbated by various epigenetic factors in postnatal life.

Aim. To investigate the diagnostics of the functional state of the renal parenchyma in children with oxalate dysmetabolic nephropathy to develop an individualized treatment regimen.

Materials and methods. Two groups of children were examined: those with complicated course of dysmetabolic nephropathy, history of inflammatory episodes of the urinary system (group I - UN, 52 children) and those with dysmetabolic nephropathy with persistent crystalluria (group II - DN, 56 children). The control group consisted of 65 healthy children. The tubular reabsorption was assessed by the following: excretion of inorganic phosphates, proteinuria, amino acids, reduced sugars ,

glucose, calcium. The excretion of creatinine and glycosaminoglycans in the daily urine of children with dysmetabolic nephropathy was determined and compared with the data of healthy control children.

Results. Children of both study groups have a significantly high frequency of hyperphosphaturia (94.23% and 96.42%), calciumuria (94.23% and 89.28%), glucosuria (78, 85% and 73.21%), increased excretion of amino acids in the urine (40.38% and 37.5%), microproteinuria (32, 69% and 28.57%), increased excretion of reduced sugars (28.85% and 26.79%), which, in comparison with the data of the control groups, makes it possible to diagnose the presence of dysfunction of the tubular epithelium of the renal parenchyma.

The daily excretion of creatinine, glycosaminoglycans and oxypoline in the urine of children with dysmetabolic nephropathy indicates a significantly reduced level of creatinine in the daily urine in most children of group I (0.56 ± 0.19 g/l, 80.77% of the subjects) and more than half of the children of group II ($0, 83 \pm 0.08$ g/l,

57.14% of subjects), compared to healthy children in the control group (1.25 ± 0.75 g/l, 0.0%), the result allows us to establish the presence of impaired glomerular filtration processes in children with dysmetabolic nephropathy.

Conclusions. The presence of the detected changes in the vast majority of children with complicated oxalate dysmetabolic nephropathy during clinical and laboratory remission of the inflammatory process indicates the priority of renal connective tissue dysplasia and the secondary role of renal failure in the pathogenesis of dysmetabolic nephropathy and its severity in children. Indicators of oxypoline creatinine, glycosaminoglycans, and oxypoline excretion can be used as epigenetic markers of predisposition to dysmetabolic nephropathy in general and its more severe course in particular.

Keywords: pediatrics, dysmetabolic nephropathy, functional status, renal parenchyma, nephron, renal connective tissue dysplasia, kidneys, urinary system, metabolic nephropathy.

Стаття надійшла в редакцію 20.06.2024 р.
Стаття прийнята до друку 26.09.2024 р.