

Лук'яненко Н.С.^{1,2} , Кенс К.А.², Добрик О.О.² ¹Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Роль метаболічної терапії в лікуванні гіпоксії паренхіми нирок у дітей з пієлонефритом, асоційованим із недиференційованою дисплазією сполучної тканини

For citation: *Pochki*. 2021;10(1):10-18. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227202

Резюме. Мета: обґрунтувати вибір та оцінити ефективність застосування метаболічного лікувального комплексу, направлено на зменшення гіпоксії та покращення метаболічних процесів у паренхімі нирок в терапії гострого пієлонефриту на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу як вісцерального прояву недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 67 дітей віком від 3 місяців до 3 років із пієлонефритом і міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Контрольну групу становили 65 дітей раннього віку з гострим пієлонефритом, в яких після обстеження не було виявлено ознак НДСТ. Друга група контролю — 40 соматично здорових дітей цього ж віку. З метою діагностики наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини всім дітям у періоді ремісії запального процесу проводився тест на вміст оксипроліну в сечі. Визначались маркери недиференційованої тканинної гіпоксії паренхіми нирок: тест на антикристалутворюючу здатність сечі та добова екскреція солей у сечі за методикою Ю.Є. Вельтищева та Е.О. Юр'євої. Досліджувались маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: проба на кальцифікацію — наявність полярних ліпідів у сечі та тест на наявність продуктів перекисного окислення ліпідів у сечі. Дітям раннього віку з пієлонефритом та НДСТ, у сечі яких була встановлена висока екскреція оксипроліну, на додаток до протокольного лікування в періоді ремісії запального процесу був рекомендований прийом протягом місяця комплексу вітаміну Е та L-карнітину у вікових дозах, здатного покращувати метаболічні процеси в паренхімі нирок. **Результати.** Після метаболічної терапії з антигіпоксантичною та мембранопротекторною дією в обстежених дітей спостерігалась значна позитивна динаміка маркерів тканинної гіпоксії та мембранодеструкції паренхіми нирок. **Висновки.** Доведено позитивний вплив метаболічного комплексу (вітамін Е і L-карнітин), який виявився у зменшенні ступеня тканинної гіпоксії та мембранодеструкції в паренхімі нирок у періоді ремісії запального процесу нирок, що підтверджує можливість зменшення тканинної гіпоксії у дітей з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, при застосуванні вітаміну Е та L-карнітину у вікових дозах протягом місяця, та дозволяє рекомендувати цим дітям проведення метаболічної терапії.

Ключові слова: діти раннього віку; міхурово-сечовідний рефлюкс; метаболічна терапія недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Вступ

Упродовж останнього десятиріччя поширеність захворювань органів сечовидільної системи серед дітей раннього віку в Україні не зменшується, незважаючи на успіхи, досягнуті в розвитку методів їх діагностики та лікування. Зростає частота їх нетипового прогресі-

ентного малосимптомного перебігу. Щороку збільшується і частота природжених вад розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС). Вад розвитку органів сечовидільної системи становлять від 26,0 до 35,0 % усіх випадків природжених вад [1–3]. У зв'язку з цим науковцями розглядаються можливі причини цього і

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Лук'яненко Наталія Сергіївна, доктор медичних наук, завідувач відділення клінічної генетики, Державна установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», вул. М. Лисенка, 31а, м. Львів, 79000, Україна; e-mail: nslukyanyenko@gmail.com, тел.: +38 (067) 943-88-34.

For correspondence: Nataliia Lukyanenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", M. Lisenka st., 31a, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: nslukyanyenko@gmail.com, phone: +38 (067) 943-88-34.

Full list of author information is available at the end of the article.

висуваються гіпотези про сукупність несприятливих екзогенних та ендогенних факторів, що реалізують «програму» хвороби на всіх рівнях організму, починаючи з клітинного [4].

Характерною особливістю дітей раннього віку є висока пластичність сечовидільної системи, що зазвичай при ранній діагностиці та своєчасній корекції вади дозволяє попередити розвиток і прогресування незворотних наслідків [5].

Однією з найпоширеніших ПВР ОСС у дітей раннього віку є міхурово-сечовидільний рефлюкс (МСР), який спостерігається в 1,0–2,0 % дитячої популяції. Його частота в дітей з інфекціями органів сечовидільної системи сягає 70,0 %, що зумовлено порушенням замикального механізму міхурово-сечовидільного сегмента сечових шляхів, внаслідок чого певна кількість сечі, що транспортується по сечоводу в сечовий міхур, постійно або періодично повертається у верхні сечові шляхи в напрямку до нирки [6, 7].

На сьогодні все частіше в літературі зустрічаються повідомлення про те, що однією з причин формування природжених вад є мікроаномалії внутрішніх органів, які є проявом дисплазії сполучної тканини і призводять до приєднання інфекційно-запальної патології та мають перманентний перебіг процесу з можливістю подальшої хронізації [8].

Поширеність дисплазії сполучної тканини, яка може бути як диференційованою, так і недиференційованою, становить 35,0–64,0 %, через що ця патологія набула значення актуальної медичної проблеми [9, 10].

Під час практичної роботи сімейні лікарі та педіатри частіше зустрічаються з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Порівняно із захворюваннями сполучної тканини, в основі яких лежать генні дефекти з певним типом успадкування, НДСТ характеризується мультифакторним генезом та поліморфізмом клінічної картини [9]. Генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення кількості його поперечних зв'язків та підвищення кількості легкорозчинних фракцій, таких як оксипролін, що вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини [11, 12].

Водночас серед провідних патогенетичних факторів у порушенні функції нирок виділяється гіпоксія, викликана як гемодинамічними порушеннями, так і порушеннями тканинного дихання при цій патології, що є одним із факторів порушення обміну сполучної тканини [13, 14].

Відомо, що маркером тканинної гіпоксії паренхіми та мембранопатологічного стану нирок є оксалатно-кальцієва кристалурія [15, 16]. До показників, які характеризують як наявність тканинної гіпоксії, так і стабільність цитомембран ниркового епітелію, зараховують також тести на антикристалоутворюючу здатність сечі (АКЗС), що прямо залежить від кількості аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) у клітинах ниркового епітелію і, відповідно, від ступеня гіпоксії паренхіми нирок [17].

Основним механізмом реалізації тканинної гіпоксії на клітинному рівні є активація неферментативного вільнорадикального окиснення або пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [18].

Незважаючи на вивчення цієї проблеми в дітей старшого віку, виникає необхідність у ранній діагностиці недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей грудного віку з патологією органів сечовидільної системи, що дасть можливість проведення корекції дисфункції сполучної тканини та може позитивно вплинути на ефективність лікування [19].

Доведено, що при дисплазії сполучної тканини відзначається зниження окисно-відновних процесів у мітохондріях і недостатність L-карнітину. Карнітин належить до незамінних вітаміноподібних речовин [20]. Основні метаболічні функції карнітину пов'язані з процесами перетворення біологічної енергії, яка відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі й, перш за все, в енергетичному обміні. Тому в особливо великих кількостях він міститься в тканинах, які потребують високого енергетичного забезпечення, — нирки, скелетні м'язи, міокард серця, головний мозок та печінка. Карнітин забезпечує перенесення жирних кислот через мембрани клітин із цитоплазми у мітохондрії, де відбувається їх окиснення і вивільнення ацетил-КоА — субстрату для циклу Кребса, з утворенням великої кількості метаболічної енергії (у формі АТФ) [21].

Відомо, що антиоксиданти захищають клітини, зокрема фібробласти, які відповідають за відтворення сполучної тканини, від негативного впливу вільних радикалів на центр клітини [22]. З огляду на вищевказане була сформульована мета дослідження.

Мета дослідження: обґрунтувати вибір та оцінити ефективність застосування метаболічного лікувального комплексу вітаміну Е та L-карнітину, направленою на зменшення гіпоксії та покращення метаболічних процесів у паренхімі нирок в терапії гострого пієлонефриту на фоні міхурово-сечовидільного рефлюксу як вісцерального прояву недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 67 дітей віком від 3 місяців до 3 років із пієлонефритом (ПН) та міхурово-сечовидільним рефлюксом (МСР) (ПН + МСР). Верифікація діагнозів пієлонефриту та міхурово-сечовидільного рефлюксу проводилася згідно з протоколами обстеження та лікування у дитячій урології та педіатрії (наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом», наказ МОЗ України від 12.05.2010 р. № 394 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29.12.2003 р. № 624 «Про затвердження протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча урологія»»).

У групу контрольного спостереження увійшли 65 дітей раннього віку з гострим пієлонефритом, в яких після обстеження не було виявлено ПВР ОСС, зокрема

МСР (К-ПН). Другу групу контролю становили 40 соматично здорових дітей такого самого віку (К-3).

З метою діагностики наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини всім дітям у періоді ремісії запального процесу проводився тест на вміст оксипроліну в сечі [23]. Визначались маркери тканинної гіпоксії паренхіми: тест на антикристалутворюючу здатність сечі та добова екскреція солей у сечі за методикою Ю.Є. Вельтишева та Е.О. Юр'євої [24]. Досліджувались маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: проба на кальцифікацію — наявність полярних ліпідів (ПЛ) у сечі та тест на наявність продуктів ПОЛ у сечі за методикою Е.О. Юр'євої [24].

Дітям раннього віку з МСР та НДСТ, у сечі яких була встановлена висока екскреція оксипроліну, до протокольного лікування піелонефриту [25] в періоді ремісії запального процесу на етапі підтримуючої терапії був рекомендований прийом протягом місяця препаратів, що мають антигіпоксанти властивості та здатні покращувати метаболічні процеси у паренхімі нирок, — вітамін Е та L-карнітин у вікових дозах, тобто метаболічна терапія (МТ) (Прот. + МТ).

З метою порівняння результатів лікування дані дітей із МСР та НДСТ після метаболічної терапії порівнювали з даними дітей, які її не отримували (Прот.). Діти відповідно були розподілені на дві підгрупи. Через 6 місяців після першого обстеження проводили дослідження показників, що вивчались, у динаміці лікування.

Для порівняння якісних ознак використовувався критерій χ^2 -квадрат (χ^2 -square). Поріг статистичної значущості був установлений на рівні $p = 0,05$. Ста-

тистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6, 2020 (<https://www.medcalc.org>).

Результати та обговорення

Дослідження проходило в два етапи. На першому етапі проведено клінічний та ультразвуковий огляд дітей з акцентом на найчастіші клініко-морфофункціональні та вісцеральні порушення, характерні для НДСТ. Вони рекомендовані для урахування Т.І. Кадуриною з додатковими критеріями Т. Мілковської-Димитрової та А. Каркашева [8, 26].

Результати клінічного та ультразвукового огляду дітей з піелонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом наведені у табл. 1.

Отримані дані свідчать про те, що у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом порівняно з даними дітей контрольної групи з піелонефритом без МСР фенотипові та клінічні ознаки НДСТ діагностувалися вірогідно частіше. Зокрема, відхилення у фізичному розвитку — в 20,89 % обстежених, скелетні аномалії — в 14,9 %, з боку шкіри та нервової системи — в 11,9 % дітей, з боку м'язової системи — у 16,4 % дітей.

Така значна частота фенотипових ознак НДСТ в обстежених дітей вимагала проведення дослідження вмісту оксипроліну в сечі для підтвердження наявності дисфункції сполучної тканини. Тому другим етапом дослідження стало визначення біохімічного маркера наявності синдрому НДСТ серед дітей із МСР — вмісту оксипроліну в добовій сечі.

З метою порівняння результатів обстеження хворих із патологією ОСС і НДСТ з даними дітей, в яких

Таблиця 1. Аналіз фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку з піелонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом та дітей контрольних груп

Системи організму	Групи дітей					
	ПН + МСР, n = 67		К-ПН, n = 65		К-3, n = 40	
	n	%	n	%	n	%
Зниження фізичного розвитку	14	20,89*, **	7	10,8*	2	5,0
Шкіра (ніжна, підвищена еластичність)	8	11,9*, **	4	6,2	3	7,5
Нігті (крихкі, з ділянками вогнищевої аплазії)	3	4,5*, **	1	1,5*	–	–
Волосся (тонке, тускле)	1	1,5*, **	–	–	–	–
Вушні раковини (м'які, відвисла мочка, збільшені у розмірах)	–	–	–	–	–	–
М'язова система (діастаз м'язів черевної стінки, їх гіпотонія)	11	16,4*, **	5	7,6*	1	2,5
Скелетні аномалії (різні кістково-хрящові дисплазії, плоскостопість)	10	14,9*, **	3	4,6*	1	2,5
Нервова система (міотонічний синдром)	8	11,9*, **	3	4,6*	–	–
Серцево-судинна система (пролапси клапанів, хибні хорди)	2	2,9	1	1,5	1	2,5
Шлунково-кишковий тракт (дискінезія жовчовивідних шляхів, функціональні й анатомічні дефекти жовчного міхура)	6	8,9*	5	7,6*	1	2,5

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з піелонефритом та здорових, $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей з піелонефритом і МСР та з піелонефритом без МСР, $p < 0,01$.

такої асоціації немає, діти були розподілені на дві групи за ознакою наявності чи відсутності оксипроліну в сечі.

Отже, позитивний тест на оксипролін у сечі був діагностований у 86,6 % дітей із піелонефритом та МСР, тобто в переважній більшості. Водночас у дітей з піелонефритом без МСР оксипролін виявлявся тільки в 6,1 % обстежених (табл. 2).

Таким чином, зважаючи на отримані дані, видалось доцільним уточнити функціональний стан паренхіми нирок у дітей раннього віку з МСР на фоні виявлених фенотипових та клінічних ознак НДСТ — визначити показники маркерів тканинної гіпоксії паренхіми та стану цитомембран ниркового епітелію в обох підгрупах дітей (табл. 3). Дослідження проводили у період клініко-лабораторної ремісії запального процесу.

Таблиця 2. Розподіл обстежених дітей з піелонефритом і міхурово-сечовідним рефлюксом та контрольних груп за наявністю оксипроліну в добовій сечі

Показник	Групи дітей					
	ПН + МСР, n = 67		К-ПН, n = 65		К-3, n = 40	
	n	%	n	%	n	%
Оксипролін позитивний (ОП+)	58	86,6*	4	6,1*	2	5,0
Оксипролін від'ємний (ОП-)	9	13,4*	61	93,9*	38	95,0

Примітка: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з піелонефритом та здорових, $p < 0,01$.

Таблиця 3. Показники тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції у дітей з піелонефритом і міхурово-сечовідним рефлюксом на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини та контрольних груп (M ± m)

Показники		Групи дітей					
		ПН + МСР, n = 67		К-ПН, n = 65		К-3, n = 40	
		ОП+, n = 58	ОП-, n = 9	ОП+, n = 4	ОП-, n = 61	ОП+, n = 2	ОП-, n = 38
АКЗС до оксалатів Са, ум. од.	M ± m	0,17 ± 0,04**	0,11 ± 0,02**	0,13 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,03
	q	1,0	1,0	1,0	0,9	0,1	0,1
АКЗС до фосфатів Са, ум. од.	M ± m	0,11 ± 0,04**	0,09 ± 0,03**	0,12 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01
	q	0,90**	0,80**	0,86	0,84	0,1	0,1
АКЗС до трипель-фосфатів, ум. од.	M ± m	0,16 ± 0,03**	0,12 ± 0,02**	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
	q	1,0**	1,0**	1,0	1,0	0,05	0,05
Добова екскреція оксалатів Са, ммоль/добу	M ± m	37,87 ± 4,30*, **	31,50 ± 10,14*, **	17,87 ± 4,50	16,75 ± 5,60	19,50 ± 0,03	19,50 ± 0,03
	q	0,72*, **	0,60*, **	0,45	0,39	0,15	0,15
Добова екскреція фосфатів Са, ммоль/добу	M ± m	3,90 ± 0,15*, ***	6,24 ± 0,70*	9,80 ± 0,15	10,60 ± 0,61	11,50 ± 0,04	11,50 ± 0,04
	q	0,58*	0,33*	1,0	0,9	0,08	0,08
Добова екскреція ураців, ммоль/добу	M ± m	2,54 ± 0,25***	5,03 ± 2,30*, ***	1,64 ± 0,35	2,05 ± 0,86	4,50 ± 0,01	4,50 ± 0,01
	q	0,58*	0,47*	0,53	0,45	0,1	0,1
Екскреція продуктів ПОЛ у сечі, г/добу	M ± m	0,36 ± 0,05*, **	0,27 ± 0,04*, **	0,82 ± 0,17**	0,71 ± 0,16**	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01
	q	1,0	0,89	0,74	0,69	0,10	0,10
Частота визначення ПЛ у сечі (q)	Від'ємні	0,18*, **, ***	0,35*, ***	0,50	0,50	0,87	0,87
	Позитивні	0,82*, **, ***	0,65*, **, ***	0,50*	0,50*	0,13	0,13

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей із ПН + МСР та контрольної групи з ПН, $p_1 < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей із ПН + МСР та контрольної групи здорових дітей, $p_2 < 0,01$; *** — вірогідна різниця показника між даними дітей з ОП+ та ОП-, $p_3 < 0,005$.

Практично в усіх обстежених дітей із пієлонефритом та МСР та у дітей з пієлонефритом без анатомічних аномалій АКЗС до всіх солей була вірогідно знижена порівняно з даними здорових дітей, хоча середні показники не відрізнялися між собою. Це свідчить про наявність тканинної гіпоксії та руйнування цитомембран ниркового епітелію при пієлонефриті (табл. 3). Проте при порівнянні даних у дітей з ОП+ та ОП– відзначалося вірогідне зниження показників АКЗС у дітей із підвищеною екскрецією оксипроліну із сечею,

що здебільшого спостерігалось у дітей з ПН + МСР. Особливо це стосувалося показників АКЗС до оксалатів Са, що демонструє виражений дефіцит кисню й енергії у дітей із порушеним колагеноутворенням на фоні МСР.

Показники добової екскреції оксалатів у обстежених дітей з ПН + МСР та дітей із гострим пієлонефритом як за середніми значеннями, так і за частотою вірогідно відрізнялися між собою практично вдвічі та вірогідно відрізнялися від даних здорових дітей,

Таблиця 4. Показники тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини та контрольних груп у динаміці лікування ($M \pm t$)

Показники			Групи дітей			
			МСР, n = 38		К-ПН, n = 14	
			П + МТ, n = 20	П, n = 18	П + МТ, n = 8	П, n = 6
АКЗС до оксалатів Са, ум. од.	До лікування	$M \pm t$	0,17 ± 0,04	0,17 ± 0,04	0,13 ± 0,03**	0,13 ± 0,03**
		q	1,0	1,0	1,0	1,0
	Після лікування	$M \pm t$	0,24 ± 0,08	0,28 ± 0,09	0,15 ± 0,03	0,18 ± 0,03
		q	1,0	1,0	0,60	0,71
АКЗС до фосфатів Са, ум. од.	До лікування	$M \pm t$	0,11 ± 0,04	0,11 ± 0,04	0,12 ± 0,03**	0,12 ± 0,03**
		q	0,90	0,90	0,86	0,86
	Після лікування	$M \pm t$	0,04 ± 0,02***	0,10 ± 0,02***	0,12 ± 0,05	0,14 ± 0,05
		q	0,79	0,82	0,50	0,55
АКЗС до трипельфосфатів, ум. од.	До лікування	$M \pm t$	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,11 ± 0,02**	0,11 ± 0,02**
		q	1,0	1,0	1,0	1,0
	Після лікування	$M \pm t$	0,17 ± 0,04	0,20 ± 0,05	0,13 ± 0,01	0,16 ± 0,01
		q	1,0	1,0	0,60	0,66
Добова екскреція оксалатів Са, ммоль/добу	До лікування	$M \pm t$	37,87 ± 4,30*, **	37,87 ± 4,30*, **	17,87 ± 4,50	17,87 ± 4,50
		q	0,72*, **	0,72*, **	0,45	0,45
	Після лікування	$M \pm t$	30,26 ± 5,90	35,58 ± 6,30	17,80 ± 6,21	18,30 ± 6,96
		q	0,84	0,91	0,37	0,44
Добова екскреція фосфатів Са, ммоль/добу	До лікування	$M \pm t$	3,90 ± 0,15*, **	3,90 ± 0,15*, **	9,80 ± 0,15	9,00 ± 0,15
		q	0,58*, **	0,58*, **	1,0	1,0
	Після лікування	$M \pm t$	8,9 ± 2,3	7,4 ± 2,8	7,68 ± 1,03	6,90 ± 1,39
		q	0,49	0,41	0,35	0,3
Добова екскреція уратів, ммоль/добу	До лікування	$M \pm t$	2,54 ± 0,25	2,54 ± 0,25	1,64 ± 0,35	1,64 ± 0,35
		q	0,58*	0,58*	0,53	0,53
	Після лікування	$M \pm t$	2,08 ± 0,42	1,56 ± 0,94	3,15 ± 1,06	2,10 ± 1,59
		q	0,49	0,41	0,33	0,28
Екскреція продуктів ПОЛ у сечі, г/добу	До лікування	$M \pm t$	0,36 ± 0,05*, **	0,36 ± 0,05*, **	0,82 ± 0,17**	0,82 ± 0,17**
		q	1,0	1,0	0,50	0,50
	Після лікування	$M \pm t$	0,30 ± 0,07*, **	0,34 ± 0,08*, **	0,06 ± 0,04***	0,34 ± 0,09***
		q	1,0	1,0	0,37	0,42
Частота визначення ПЛ у сечі (q)	До лікування	Від'ємні	0,18*	0,18*	0,50**	0,50**
		Позитивні	0,82*, **	0,82*, **	0,50*	0,50*
	Після лікування	Від'ємні	0,44***	0,32	0,50	0,46
		Позитивні	0,56	0,68	0,50	0,54

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи з ПН, $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи здорових дітей, $p_1 < 0,01$; *** — вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР до та після лікування, $p_2 < 0,01$.

що вказує на виражені процеси тканинної гіпоксії та мембранодеструкції при пієлонефриті (табл. 3).

У 58 % дітей із МСР, в яких виявлено ознаки НДСТ, була вірогідно знижена екскреція з добовою сечею фосфатів кальцію. Це вказує на наявність гіпофосфатурії як маркера тканинної гіпоксії та тубулярної дисфункції епітелію паренхіми нирок і вимагає проведення корекції виявлених розладів. З урахуванням відсутності в обстежених дітей кристалурії, тобто лабораторних ознак дисметаболическої нефропатії, можна зробити висновок, що показники АКЗС та добової екскреції солей із сечею дають можливість встановити наявність тканинної гіпоксії та мембранопатологічних процесів з боку ниркового епітелію та паренхіми нирок на ранньому доклінічному етапі.

Висока екскреція сумарних продуктів реакції ПОЛ у сечі спостерігалась у всіх обстежених дітей із ПН + МСР, у половині дітей з пієлонефритом без МСР та тільки в кожній десятій здорової дитини (табл. 3). Найбільш високий рівень продуктів ПОЛ у сечі — $0,82 \pm 0,17$ ум. од. — спостерігався у дітей з пієлонефритом. Це відповідає даним літератури про те, що ПОЛ є неспецифічною реакцією організму при гострих запальних станах [27]. У дітей із ПН + МСР та дітей контрольної групи з пієлонефритом, у яких спостерігалось виведення оксипроліну зі сечею, процеси ПОЛ були більш вираженими порівняно з даними дітей, в яких оксипролін у сечі був відсутній. Це може свідчити про більш виражені процеси мембранодеструкції у дітей із ОП+ внаслідок зменшення активних форм кисню та наявності енергодефіциту у паренхімі нирок.

Поява у добовій сечі полярних ліпідів (ПЛ) відзначалась у 82,0 % обстежених дітей з ОП+ на фоні МСР, що було майже вдвічі більше порівняно з даними дітей із пієлонефритом без МСР (50,0 %) та фіксувалось вірогідно частіше, ніж у здорових дітей (13,0 %). Це вказує на посилення процесів мембранодеструкції у дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та створює умови для прогресування патологічного процесу в тканині нирок у дітей із МСР на фоні НДСТ (табл. 3).

Таким чином, результати дослідження в поєднанні з даними клінічного обстеження дітей раннього віку з МСР на фоні НДСТ вимагають пошуку методів корекції виявлених змін відповідно до наявності в них порушення колагеноутворення, тканинної гіпоксії та мембранолізу.

До протокольного лікування ПН дітям, в яких встановлена висока екскреція оксипроліну у сечі, було рекомендовано провести метаболічну терапію: вітамін Е та L-карнітин у вікових дозах упродовж місяця. Отримані результати показників стану паренхіми нирок у катамнезі лікування порівнювали з показниками дітей, які отримували лише протокольне лікування. Результати наведені у табл. 4.

Отже, антикристалутворююча здатність сечі до фосфатів кальцію за інтенсивністю та частотою більш ефективно знизилась у групі дітей із МСР на фоні

НДСТ, яким до протокольного лікування було додано метаболічну терапію (табл. 4). Це вказує на позитивний вплив проведеної метаболічної терапії, яка спрямована на зменшення тканинної гіпоксії та мембранопротекцію у дітей, в яких не було аномалій розвитку ОСС.

Після проведеної МТ-терапії у дітей із МСР на фоні задовільного стану екскреція фосфатів із сечею мала тенденцію до збільшення (із $3,90 \pm 0,15$ ммоль/добу до $8,9 \pm 2,3$ ммоль/добу) у третини обстежених дітей та спостерігалось зменшення кількості дітей із низькою екскрецією уратів ($q = 0,49$ проти $q = 0,41$) (табл. 4). Це вказує на ефективність антигіпоксикантної та мембранопротекторної терапії щодо гіпоксичного стану та процесів мембранодеструкції у нирковій паренхімі при МСР на фоні НДСТ. Виражена позитивна динаміка екскреції фосфатів у дітей із ПН без МСР, в яких на фоні лікування екскреція фосфатів нормалізувалась у 2/3 випадків, доводить значну ефективність проведеної терапії у дітей із ПН без аномалій нирок та вказує на значущість аномалій ОСС у торпідності до терапії виявлених змін.

У динаміці лікування ПН із МСР на фоні НДСТ у половині обстежених дітей продукти ПОЛ у добовій сечі продовжували виявлятися. Проте водночас у дітей із ПН без МСР екскреція продуктів ПОЛ вірогідно зменшилась як за інтенсивністю, так і за частотою появи. Однак при порівнянні обох схем лікування діти, які отримували метаболічну терапію, продемонстрували кращі показники на відміну від дітей, які отримували лише протокольне лікування (табл. 4).

Дослідження екскреції полярних ліпідів із добовою сечею в динаміці лікування показало, що, незважаючи на позитивну клінічну динаміку та ремісію запального процесу нирок, у 56 % дітей із МСР через 6 місяців після першого обстеження в сечі виявлялися ПЛ. У дітей із ПН та МСР на фоні НДСТ, які додатково отримували метаболічну терапію, були вірогідно кращі результати порівняно з даними дітей, які отримували лише протокольне лікування ($q = 0,44$ проти $q = 0,32$) (табл. 4).

Висновки

Встановлена висока частота фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини та значна екскреція оксипроліну в сечі у більшості дітей із пієлонефритом на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу, що вірогідно вказує на наявність у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини як результату порушення фібрилогенезу.

У дітей раннього віку з пієлонефритом на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу виявлено тканинну гіпоксію паренхіми нирок та мембранодеструкцію нефротелію. У дітей, в яких встановлено асоціацію патологічного процесу з НДСТ, такі зміни були більш яскраво виражені. На це вказує більш виражене порівняно з даними дітей, у яких асоціації з НДСТ не виявлено, зниження антикристалутворюючої здатності сечі, збільшення екскреції оксалатів і зниження екскреції фосфатів та уратів з добовою сечею, що супрово-

джувалось значною інтенсифікацією процесів ПОЛ та появою полярних ліпідів у добовій сечі.

Після метаболічної терапії в періоді ремісії запального процесу нирок вітаміном Е та L-карнітином протягом місяця спостерігалась значна позитивна динаміка всіх маркерів тканинної гіпоксії та мембранодеструкції в паренхімі нирок у дітей раннього віку.

Результати катамнестичного дослідження показників, що вказують на гіпоксію паренхіми нирок та мембранодеструкцію ниркового епітелію, у дітей з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, переконливо свідчать про позитивний ефект антигіпоксанта та мембранопротекторної терапії, що дає змогу рекомендувати включати до схеми лікування таких дітей метаболічний комплекс (вітамін Е та L-карнітин) у вікових дозах протягом місяця.

Перспективи подальшого розвитку у цьому напрямку: планується молекулярно-генетичне дослідження маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом з метою уточнення генетичної детермінанти у формуванні недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Kryanova TA, Dlin VV. The rate of urinary tract abnormalities and the functional state of kidneys in relation to the degree of connective tissue dysplasia in children. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(3):81-86. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-3-81-86. (in Russian).
2. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014 Oct-Dec;33(5-6):293-320. doi:10.3109/15513815.2014.959678.
3. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):4-15. doi:10.1172/JCI95300.
4. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Dec;11(12):720-31. doi:10.1038/nrneph.2015.140.
5. Povshedna TJu, Shevchuk DV, Korniiuchuk NM. The role of timely treatment of congenital malformations of the urinary system in the prevention of chronic renal failure in children. In: Sauh PJu, Romanenko VD, Akimov IA, et al., editors. *Biologichni doslidzhennja 2015: zbirnyk naukovykh prac' [Biological research 2015: collection of scientific works]*. Zhytomyr: PP Ruta; 2015. 423-429 pp. (in Ukrainian).
6. Kryanova TA, Aksenova ME, Dlin VV. Vesicoureteral reflux and its complications in children IN relation to the degree of connective tissue dysplasia. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(4):93-97. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-93-97. (in Russian).
7. Lee KH, Gee HY, Shin JI. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol*. 2017 Jun;58(Suppl 1):S4-S13. doi:10.4111/icu.2017.58.S1.S4.
8. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of the North Caucasus*. 2016;11(1):2-76. doi:10.14300/mnnc.2016.11001. (in Russian).
9. Semyanchuk VB. Prevalence of manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with bronchial asthma of Pre-Carpatian region. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2015;15(50):145-149. (in Ukrainian).
10. Lukianenko NS, Iskiv MYu, Kens KA, Makukh HV. Markers of fibrillogenic disorders in children with different variants of pyelonephritis. *Po ki*. 2018;7(2):100-106. doi:10.22141/2307-1257.7.2.2018.127395. (in Ukrainian).
11. Lukina TS. Assessment of hydroxy-proliferative marker and its value in women with undifferentiated dysplasia of connective tissue. *Sovremennaja meditsina: aktual'nye voprosy*. 2015;(41):6-10. (in Russian).
12. Adi D, Xie X, Xiang Y, et al. Polymorphisms of COL4A1 gene are associated with arterial pulse wave velocity in healthy Han Chinese and Uygur subjects. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15;8(2):2693-2701.
13. Maidannyk VG, Burlaka YeA. State of metabolic-hypoxic disorders in children with diabetic nephropathy. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2015;(72):47-55. doi:10.25040/ecpb2015.04.047. (in Ukrainian).
14. Voloshin OM, Chumak OYu. Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature). *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(6):720-727. doi:10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842. (in Ukrainian).
15. Aver'ianova NI, Balueva LG. Oxalate crystalluria in children. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2012;(5):25-27. (in Russian).
16. Kens KA. Neinvazyvni markery porushennja funkcii' nyrok u ditej rann'ogo viku z mihurovo-sechovidnym refljksom v dinamici hirurhichnogo ta metabolichnogo likuvannja. Diss. kand. med. nauk [Non-invasive markers of renal dysfunction in young children with vesicoureteral reflux in the dynamics of surgical and metabolic treatment. PhD in Med Sci diss.]. Kyiv; 2012. 23 p. (in Ukrainian).
17. Lukyanova LD. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia. The signaling role of mitochondria in adaptation to hypoxia. *Fiziologichni Zhurnal*. 2013;59(6):141-154. (in Russian).
18. Topchii II, Kirienko AN, Bondar TN, Lesovaja AV, Schenyavskaya EN. Lipid peroxidation and nitric oxide metabolism at patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2012;(1):3-8. (in Ukrainian).
19. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN. Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(5):e2659. doi:10.1097/MD.0000000000002659.
20. Gubergrits NB, Golubova OA, Lukashevich GM. L-carnitine: from biochemical properties to the clinical application. *Modern Gastroenterology*. 2012;(2):114-111. (in Russian).
21. Butolin EG, Chernyshova TE, Ivanova IL et al., authors; Chernyshova TE, editor. *Nevrologicheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani: diagnostika, lechenie, reabilitatsiia: uchebno-metodicheskoe posobie [Neurological aspects of connective tissue dysplasia: diagnosis, treatment, rehabilitation: a training manual]*. Izhevsk; 2012. 68 p. (in Russian).

22. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol.* 2014 Dec;29(12):2403-2410. doi:10.1007/s00467-014-2884-6.

23. Dobryk OO, Is'kiv MYu, Nyankovsky SL. Sposib diagnostyky dysplazii' spoluchnoi' tkanyiny [Method for diagnosis of connective tissue dysplasia]. Patent UA № 95526 U, 2014. (in Ukrainian).

24. Lukyanenko NS, Gnatejko OZ, Kech NR, et al. Algoritm diagnostyky ta medyko-genetychnogo konsultuvannja ekologichnode-terminovanoi' patologii' u ditej, shho postijno prozhyvajut' v umovah pidvyshhenyh koncentracij solej vazhkykh metaliv ta ftoru: metodychni rekomendacii [Algorithm for diagnosis and medical-genetic counseling of ecologically determined pathology in children permanently living in conditions of high concentrations of salts of heavy metals and fluorine: methodical recommendations]. Kyiv; 2012. 34 p. (in Ukrainian).

25. Ministry of Health of Ukraine. Order on November 3, 2008 № 627. On Adoption of the Protocol for the Treatment of Children with

Urinary Tract Infections and Tubal-Interstitial Nephritis. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text>. Accessed: November 3, 2008. (in Ukrainian).

26. Lukyanenko NS, Kens KA, Petritsa NA, Koroliak O. Congenital malformations of the urinary system in infants and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Počki.* 2015;(11):12-17. doi:10.22141/2307-1257.0.1.11.2015.75392. (in Ukrainian).

27. Topchii II, Kirienko AN, Shchenjavska EN, Lesovaja AV, Nesen AA, Gridasova LN. Lipid peroxidation in patients with chronic kidney disease in dynamics treatment with ACE inhibitors and angiotensin ARA. *Nauchnye vedomosti BelGU. Meditsina. Farmatsiia.* 2012;(129):24-28. (in Russian).

Отримано/Received 20.12.2020

Рецензовано/Revised 08.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2021 ■

Information about authors

Natalia S. Lukyanenko, MD, PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of the Department of clinical genetics, State Institution "Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Konstantin A. Kens, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Pediatric surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

Oliha A. Dobryk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5445-6837>

N.S. Lukyanenko^{1,2}, K.A. Kens², O.A. Dobrik²

¹State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The role of metabolic therapy in the treatment of renal parenchymal hypoxia in children with pyelonephritis associated with undifferentiated connective tissue dysplasia

Abstract. Purpose of the work: to substantiate the choice and evaluate the effectiveness of the use of a metabolic therapeutic complex (vitamin E and L-carnitine) aimed at reducing tissue hypoxia and improving metabolic processes in the renal parenchyma during the treatment of acute pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux (VUR) as visceral manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in young children. **Materials and methods.** Sixty-seven children aged 3 months to 3 years with pyelonephritis and VUR associated with UCTD were examined. The control group consisted of 65 young children with acute pyelonephritis, who after examination did not reveal VUR and signs of UCTD. The second control group included 40 somatically healthy children of the same age. In order to diagnose the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia, all children with remission of the inflammatory process underwent a hydroxyproline urine test. Markers of renal parenchymal hypoxia were determined using a test for anticrystallization function of urine and daily urinary salt excretion according to the method of Yu.Ye. Velyshchev and Ye.O. Yurieva. The markers of the morphofunctional state of the renal epithelial cytomembranes were studied by means of a test for calcification — the presence of polar lipids in urine, and a test for the presence of lipid peroxidation products (LPP) in urine. For young children with pyelonephritis, VUR and UCTD in whose urine a high excretion of hydroxyproline was detected, in addition to protocol treatment in the period of remission of the inflammatory process, it was recommended to take for a month medications that have antihypoxant properties and are able to improve metabolic processes in the renal parenchyma — vitamin E and L-carnitine in age-related doses. **Results.** The high frequency of detection of phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia and significant urinary excretion of hydroxyproline (86.6 %) in children

with pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux reliably indicate the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia as a result of fibrillogenesis disorders. In young children with pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux, the presence of renal parenchymal hypoxia and nephrothelial membrane destruction was revealed, as indicated by a decrease in the anticrystallization function of urine, daily excretion of phosphates and a high excretion of lipid peroxidation products from urine and polar lipids. In children in whom the association of the pathological process with UCTD was detected, these changes were more significant. This is indicated by a more pronounced decrease, compared to children in whom no association with UCTD was found, in the anticrystallization function of urine, an increase in the oxalate excretion and a decrease in the daily urinary excretion of phosphates and urates, which was accompanied by a significant intensification of lipid peroxidation processes and the appearance of polar lipids in daily urine. After metabolic therapy with antihypoxant and membrane-protective action, the examined children showed a significant positive dynamics of the studied markers of tissue hypoxia and membrane destruction of the renal parenchyma. **Conclusions.** A positive effect of a metabolic complex (vitamin E and L-carnitine) during remission of the inflammatory process in the kidneys was revealed, which was expressed in a decrease in the degree of tissue hypoxia and membrane destruction, which confirms the possibility of reducing tissue hypoxia in children with pyelonephritis and vesicoureteral reflux associated with undifferentiated dysplasia connective tissue using vitamin E and L-carnitine in age-related doses for a month and allows you to recommend metabolite therapy to these children.

Keywords: young children; vesicoureteral reflux; metabolic therapy; undifferentiated connective tissue dysplasia

Лукьяненко Н.С.^{1,2}, Кенс К.А.², Добрик О.А.²

¹Государственное учреждение «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Роль метаболической терапии в лечении гипоксии паренхимы почек у детей с пиелонефритом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Резюме. Цель: обосновать выбор и оценить эффективность применения метаболического лечебного комплекса (витамины Е и L-карнитин), направленного на уменьшение тканевой гипоксии и улучшение метаболических процессов в паренхиме почек в терапии острого пиелонефрита на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса как висцерального проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста. **Материалы и методы.** Обследованы 67 детей с пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. В контрольную группу вошли 65 детей раннего возраста с острым пиелонефритом, у которых после обследования не было выявлено ПМР и признаков НДСТ. Вторую группу контроля составили 40 соматически здоровых детей этого же возраста. С целью диагностики наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани всем детям в периоде ремиссии воспалительного процесса проводился тест на содержание оксипролина в моче. Определялись маркеры недифференцированной тканевой гипоксии паренхимы почек: тест на антикристаллообразующую функцию мочи и суточную экскрецию солей в моче по методике Ю.Е. Вельгищева и Э.А. Юрьевой. Исследовались маркеры морфофункционального состояния цитомембран почечного эпителия: проба на кальцификацию — наличие полярных липидов в моче и тест на наличие продуктов пере-

кисного окисления липидов в моче. Детям раннего возраста с пиелонефритом, ПМР и НДСТ, в моче которых была установлена высокая экскреция оксипролина, в дополнение к протокольному лечению в периоде ремиссии воспалительного процесса был рекомендован прием в течение месяца комплекса витаминов Е и L-карнитина в возрастных дозах, способного улучшать метаболические процессы в паренхиме почек. **Результаты.** После метаболической терапии с антигипоксикантным и мембранопротекторным действием у обследованных детей наблюдалась значительная положительная динамика изучаемых маркеров тканевой гипоксии и мембранодеструкции паренхимы почек. **Выводы.** Выявлено положительное влияние метаболического комплекса (витамины Е и L-карнитин) в периоде ремиссии воспалительного процесса почек, который выразился в уменьшении степени тканевой гипоксии и мембранодеструкции, что подтверждает возможность уменьшения тканевой гипоксии у детей с пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, при применении витаминов Е и L-карнитина в возрастных дозах в течение месяца и позволяет рекомендовать этим детям проведение метаболической терапии.

Ключевые слова: дети раннего возраста; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; метаболическая терапия; недифференцированная дисплазия соединительной ткани