 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДУ “ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ”

**ДАЩЕНКО ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.61/63-022.7-02-079.2-085

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП**

**ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

14.01.37 – нефрологія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Київ-2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут нефрології АМН України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Багдасарова Інгретта Вартанівна**, завідувач відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України».

Офіційні опоненти:

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Майданник Віталій Григорович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії №4.

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Дудар Ірина Олексіївна**, відділ еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології АМН України», керівник відділу.

Захист відбудеться «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_2009р. о \_\_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.565.01 в ДУ«Інституті нефрології АМН України» за адресою : 04053, м Київ, вул. Коцюбинського, 9а

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут нефрології АМН України»

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради кандидат медичних наук старший науковий співробітник М.Б.Величко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Захворювання нирок і сечових шляхів продовжують займати одне з провідних місць у структурі соматичної патології дитячого віку [Возіанов О.Ф. із співавт., 2002; Пілюйко Н.В.,2006].

Серед захворювань органів сечової системи найчастіше зустрічаються мікробно-запальні ураження нирок і сечових шляхів. Ця група захворювань займає перше місце в структурі нефропатій у дітей. Запальні захворювання органів сечової системи впродовж останніх років складають 77-89% всіх випадків госпіталізації дітей в нефрологічні стаціонари [Бухарін О.В. із співавт., 2003]. Серед них у клінічному плані найбільш важливим є пієлонефрит [Іванов Д.Д. із співавт.,2005; Майданник В.Г.,2005; Лук’янов А.В. із співавт., 2005].

Пієлонефрит – це інфекційно індуковане вогнищеве запалення нирок з формуванням рубців та подальшим послідовним ураженням всіх структур нефрона [Багдасарова із співавт., 1998; Бухарін О.В., Вялкова А.А., 2003]. Інфекції сечових шляхів у дітей – збірне поняття, група захворювань, які характеризуються змінами сечового осаду, відсутністю ознак залучення до інфекційного процесу ниркових структур та відсутністю встановленої локалізації і топіки ураження [Іванов Д.Д., 2003].

Висока поширеність ІСС у дітей продовжує викликати інтерес дослідників до різних аспектів пієлонефриту в зв’язку з частим прогресуючим перебігом неспецифічного запального процесу в нирках (в основному у дітей з аномаліями розвитку), що підтверджується структурою хворих з хронічною нирковою недостатністю у відділеннях гемодіалізу (50-60% складають хворі з хронічним вторинним пієлонефритом). Клінічна характеристика захворюваності представлена в роботах багатьох дослідників [Аляєв Ю.Г. із співавт.,, 2001; Боймиструк Т.П. із співавт., 2003; Бурих М.П. із співавт., 2003; Зінкевич О.Д. із співавт., 2004; Коровіна Н.А. із співавт., 2004; Кундіна Н.Л., 1993; Кушніренко С.В., 2003; Лук’янов А.В. із співавт., 2005; Майданник В.Г.,2005; Прокопенко Ю.Д. із співавт.,2003], однак вивчення особливостей клінічного перебігу хронічного пієлонефриту у дітей різних вікових груп поодинокі.

Використання УЗД покращило пре- і постнатальну діагностику аномалій розвитку сечових шляхів, що дозволяє проводити клініко-лабораторний моніторинг у цих дітей для своєчасного виявлення мікробно-запального процесу в нирках [Іванов Д.Д., 2002; Шангутова Л.А. із співавт.,2005].

Клініко-лабораторна діагностика пієлонефриту на сучасному етапі не викликає труднощів при розгорнутій картині захворювання, однак вона не відображає глибини структурних уражень та функціонального стану нирок. До високочутливих та інформативних методів оцінки стану канальцевого апарату нирок належить визначення β2 – мікроглобулінів крові та сечі [Бухарін О.В. із співавт.,2003]. Доведено, що цей білок може бути маркером стану проксимальних канальців навіть у дітей раннього віку [Karlsson F.A.et al., 1983].

Перспективним для діагностики функціонального стану канальцевого апарату нефрона у дітей є також визначення активності в сечі реноспецифічних ензимів – НАГ, НАГ-В та β – Гал [Возіанов О.Ф. із співавт.,2002]. Високий рівень активності ферментів сечі, особливо реноспецифічних, при хворобах нирок є раннім, динамічним діагностичним тестом для оцінки ступеню пошкодження паренхіми нирки, активності захворювання, його прогнозу та ефективності запровадженої терапії [Папаян А.В. із співавт., 1997; Багдасарова І.В. із співавт., 2007; Мигаль Л.Я. із співавт., 2007].

Останнім часом для оцінки ниркової гемодинаміки використовують допплерографію ниркових судин. За даними Д.А.Петрова, Н.С. Ігнашина (2000р.) при гострому ПН спостерігається підвищення індексів резистентності, підвищення максимальної та зниження мінімальної швидкості кровотоку за рахунок набряку та обструкції. При хронічному ПН [Ольхова Є.Б. із співавт., 1999, 2000], в зв’язку з фібросклеротичними змінами у паренхімі спостерігається зменшення мінімальної, збільшення систолічної швидкості кровотоку, зростання індексів периферичного опору. Роботами В.В. Альбота було підтверджено наявність порушень ренальної гемодинаміки при ПН у дітей, характер та вираженість котрих визначалась ступенем активності процесу, тривалістю захворювання та особливостями клінічного перебігу.

Радіоізотопні дослідження є «золотим» стандартом в інтегральній оцінці функціонального стану нирок при ПН. Існує багато робіт по використанню РСГ з різними радіофармпрепаратами у дітей [Кундін В.Ю., 2003, 2005; Степанова Н.М. із співавт., 2005; Захарова І.Н., 2003; Коровіна Н.А. із співавт., 2004], виправдали себе багатоцільові [Степанова Н.М., 2006] радіоізотопні дослідження для діагностики хронічного ПН.

Питанню лікування ПН приділяється велика увага з боку науковців. Це пов’язано, з одного боку, з латентним перебігом ПН під маскою циститу, уретриту і відсутністю відповідного лікування, з іншого боку – з необґрунтованим призначенням тривалої антибактеріальної терапії з подальшим розвитком ускладнень від прийому антибіотиків, що веде до хронізації та прогресування патологічного процесу в нирках. Численні дослідження присвячені різним підходам до лікування. Однак до сьогоднішнього дня нема єдиної думки про тривалість антибактеріальної та підтримуючої терапії. Ряд авторів пропонують використовувати в лікуванні пієлонефриту тривалий курс одного антибіотика з наступним призначенням уросептика в лікувальній дозі протягом 4-6 тижнів [Бухарін О.В. із співавт., 2003; Коровіна Н.А. із співавт., 2005; Майданник В.Г., 2002, 2003, 2005]. Інші автори [Іванов Д.Д. із співавт., 2002, 2003, 2005, Кушніренко С.В., 2001, 2003] пропонують 2 коротких курси антибіотика з подальшим переходом на тривалу профілактичну дозу уросептиків.

Не дивлячись на значну кількість робіт, присвячених питанням діагностики, оцінки функціонального стану нирок та лікуванню пієлонефриту у дітей, в педіатричній практиці практично відсутні роботи по вивченню цих параметрів серед дітей різних вікових груп.

Інтегральний підхід до проведення клініко-лабораторних, гемодинамічних, функціональних досліджень у дітей різних вікових груп з ПН в залежності від форми, давності, ґенезу захворювання є необхідним для покращення своєчасної діагностики, диференційованого підходу до лікування пацієнтів та оцінки її ефективності. Викладене визначає актуальність та медико-соціальну значущість роботи.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нефрології АМН України» і є фрагментом тем «Етіозалежні механізми формування інфекцій сечової системи, їх топічна діагностика, лікування та профілактика» (шифр ІС 04, №0104V000341), «Оптимізувати лікування хворих на інфекції сечової системи з рецидивуючим перебігом на основі вивчення їх етіологічних та імунологічних особливостей» (шифр ІС 07, № 0107V000277) та «Розробити критерії топічної діагностики інфекцій сечової системи, хронізації та прогресування пієлонефриту у дітей» (шифр ІС 08, №0108V000094).

**Мета дослідження** – дослідити особливості перебігу пієлонефриту у дітей різних вікових груп на підставі вивчення факторів ризику, клінічних, гемодинамічних і функціональних параметрів стану нирок та оцінити терапевтичний ефект різних режимів антибактеріальної терапії.

**Завдання дослідження:**

* Вивчити фактори ризику розвитку пієлонефриту у дітей різних вікових груп.
* Визначити особливості клінічного перебігу гострого та хронічного ПН у дітей у віковому аспекті.
* Охарактеризувати стан ниркової гемодинаміки при ПН у дітей різних вікових груп за даними допплерографії нирок в активній стадії захворювання та в динаміці проведеної терапії.
* Оцінити характер канальцевих функцій нирок у дітей з гострим та хронічним ПН за допомогою дослідження β2-мікроглобуліну в крові та сечі і показників ферментурії в динаміці спостереження у дітей залежно від їх віку.
* Вивчити функціональні параметри роботи нирок за допомогою динамічної і статичної реносцинтиграфії з різними радіофармпрепаратами при ПН у дітей різних вікових груп.
* По безпосередніх, ближніх та віддалених результатах лікування оцінити ефективність різних режимів тривалості антибактеріальної терапії в активній стадії гострого ПН та при загостренні хронічного ПН у дітей.
* Провести порівняльну оцінку терапевтичної ефективності різних режимів тривалості антибактеріальної терапії в обстежених дітей по безпосередніх, ближніх та відділених результатах лікування гострого та хронічного ПН.

**Об’єкт дослідження:** діти, хворі на пієлонефрит, у різних вікових групах.

**Предмет дослідження:** фактори ризику розвитку пієлонефриту, клініко-лабораторна характеристика, оцінка гемодинаміки та функції нирок, режими антибактеріальної терапії.

**Методи дослідження:** клініко-лабораторні, мікробіологічні, біохімічні, ензимуричні, інструментальні, рентгенологічні дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів***.* Вперше визначені фактори ризику пієлонефриту у дітей різних вікових груп. Встановлено, що у дітей до 6 років факторами ризику є патологія вагітності і пологів, у віці 6-12 років – обтяжений спадковий анамнез, а у ¾ дітей старшої групи при наявності обтяженого спадкового анамнезу діагностуються структурні зміни нирок і сечових шляхів. Доведено, що наявні стигми дизембріогенезу можуть служити непрямим критерієм фактору ризику розвитку вторинного пієлонефриту.

Вперше виявлені відмінності у клінічному перебігу пієлонефриту у дітей різних вікових груп: агресивний перебіг ПН у дітей ранніх вікових груп, що протікає як із загальносоматичними, так і з органними змінами; менш виражена активність процесу у дітей старших вікових груп зі зниженням функціональної здатності нирок.

Вперше встановлено, що порушення ренальної гемодинаміки спостерігаються у дітей як в дебюті захворювання, так і тривало утримуються у всіх вікових групах незалежно від ґенезу пієлонефриту, а у дітей молодшого віку при хронічному ПН. Вираженість канальцевих порушень залежить від віку, форми, генезу та ступенів активності пієлонефриту.

Розроблено диференційований підхід до режиму тривалості антибактеріальної терапії у дітей залежно від віку, форми, ґенезу і ступеню активності пієлонефриту.

**Практичне значення отриманих результатів***.*

Вперше представлена комплексна оцінка функціонального стану нирок у дітей з пієлонефритом різних вікових груп для раннього виявлення канальцевих порушень з метою своєчасного призначення ренопротекторної терапії хворим дітям з пієлонефритом. Запропоновані диференційовані підходи до призначення антибактеріальної терапії залежно від форми, генезу, активності ПН та віку дитини.

**Впровадження результатів дослідження***.* Основні наукові положення та практичні рекомендації впроваджено у лікувально - діагностичний процес відділення нефрології Івано-Франківської, Дніпропетровської, Вінницької обласних дитячих лікарень, дитячої клінічної лікарні №7 м. Києва, міської дитячої лікарні м.м. Севастополя, Полтави, а також використані в навчальному процесі кафедри педіатрії №2 Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України.

За результатами дослідження видано 1 методичні рекомендації.

**Особистий внесок здобувача**. Тема дисертаційного дослідження запропонована науковим керівником проф. І.В.Багдасаровою. Дисертантом самостійно проведений патентний пошук, проаналізовано вітчизняну та іноземну літературу. Автором визначено об’єм, методи дослідження, підібрано групи хворих, розроблено програми дослідження та здійснено набір матеріалу. Виконано аналіз та співставлення результатів проведених досліджень, оцінено ефективність лікування хворих. Створено комп’ютерну базу даних , проведено статистичну обробку отриманих результатів, здійснено узагальнення результатів, написано огляд літератури, розділи власних досліджень, підсумки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дослідження**. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на підсумковій науковій конференції молодих вчених «Медична наука - 2005» (Полтава, 2005), всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2006), XII конгресі Світової федерації Українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 2008).

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 тез, одержано 1 деклараційний патент на винахід, 1 патент на корисну модель, видано 1 методичні рекомендації у співавторстві.

**Структура і обсяг дисертації**. Дисертація викладена українською мовою на 210 сторінках тексту і складається зі вступу, 5 розділів («Огляд літератури», «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 254 найменування (200 кирилицею і 54 латиницею). Роботу ілюстровано 55 таблицями та 13 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали й методи дослідження.**

До досліджень включено 177 пацієнтів віком від 1 до 18 років, серед яких гострий ПН діагностовано у 83 (46,9%), хронічний ПН у 94 (53,1%) пацієнтів. Виділення форми пієлонефриту, активності процесу, функціонального стану нирок проводилось відповідно до класифікації пієлонефриту у дітей (1980 р., модифікована 2002 р.). Усі обстежувані діти поступали в стаціонар в активній стадії гострого ПН і періоді загострення хронічного ПН. Давність захворювання при гострому ПН складала від 1 до 14 днів (7,32 ± 0,89) днів, при хронічному ПН – від 6 місяців до 6 років (3,12±0,11 р.). Частота рецидивів хронічного ПН склала в середньому 8,2±3,4 випадків. При гострому ПН співвідношення дівчатка/хлопчики складало 85,5/14,5, при хронічному – 92,5/7,5. Гострий первинний (необструктивний) ПН діагностований у 60 (72,3%) дітей, вторинний (обструктивний) - у 23 (27,3%). Хронічний необструктивний у 25 (26,6%) пацієнтів, обструктивний - у 69 (73,4%).

В генезі вторинного (обструктивного) ПН діагностувались різні аномалії розвитку нирок і сечових шляхів (міхурево-сечовідні рефлюкси різного ступеню, дисплазією, гіпоплазією нирок, мегауретером), а також нейрогенні дисфункції сечового міхура та дизметаболічні нефропатії. Серед обстежених хворих спостерігалась різна ступінь активності ПН. І ступінь активності діагностована у 86 дітей (48,6%), ІІ ступінь у 43 (24,3%) дітей, ІІІ ступінь – у 48 дітей (27,1%).

При поступленні в стаціонар маніфестний розвиток захворювання діагностовано у 56,5% хворих, причому достовірно частіше при необструктивному ПН, олігосимптомний – у 32,8%, випадково виявлений - у 10,7% випадків.

Бактеріурія визначалася в 85,6% випадків, з них істинна >106 КУО/мл - в 76,4% випадків. Домінувала кишкова паличка, рідше протей і мікст-інфекція.

Серед обстежених дітей з ПН супутні соматичні захворювання виявлялися в 68,9% випадків.

Усім хворим проводилось загально клінічне, клінічне лабораторне, біохімічне, мікробіологічне обстеження. Для встановлення факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей деталізувався перебіг вагітності у матерів хворих дітей, наявність обтяженого акушерського анамнезу, терміни гестації, перебіг пологів, характер родорозрішення, особливості розвитку дітей раннього віку, а також наявність ознак дисморфогенезу.

Усі дівчатка перед поступленням в стаціонар були оглянуті дитячим гінекологом.

Для уточнення етіології пієлонефриту проводилось мікробіологічне дослідження шляхом посіву на тверді поживні середовища. Кількісні показники мікробного навантаження в матеріалі визначали за наступними градаціями: «вагома» бактеріурія - ≥105 колонієутворюючих одиницьв 1мл сечі (КУО/мл) та «порогова» - 102- 104 КУО/мл. Обстеження проводилось в день поступлення і перед випискою із стаціонару.

Загальноприйняті клініко-лабораторні, біохімічні дослідження проводилися за допомогою стандартизованих методик, які оцінювалися в активній стадії на початку лікування, на 7-й, 14-й день лікування та перед випискою із стаціонару.

Рівень ендотоксикозу розраховувався шляхом визначення індексів інтоксикації (ЛІІ, ГІІ, ЯІІ).

Окрім комплексу лабораторних обстежень проводились інструментальні обстеження: УЗД, УЗД-доплероскопія (апарат Aloka SSD-1100 Flexus з датчиками 2-3,5 МГц.), рентгенологічне обстеження (мікційна цистографія, екскреторна урографія).

Нирковий кровоплин розраховували за показниками V max, V min, V mean, RІ, PІ, ІSD.

Мікційна цистограма проводилась усім дітям після нормалізації аналізів сечі або була проведена на попередніх етапах стаціонарного обстеження та лікування при хронічному пієлонефриті, екскреторна урографія – за показаннями.

Функціональний стан нирок визначався за швидкістю клубочкової фільтрації (формула Шварца).

Визначення рівня β2- мікроглобуліну проводили радіоімунним методом за допомогою біохімічного аналізатора «PR2100-Sanofi» (Франція) та стандартного набору «Рио-БЕТА-2-МИКРО» (РБ) згідно інструкції виробника. Контрольні дослідження проведені у 22 практично здорових дітей – концентрація β2-МГ в сироватці у них становила 1,52±0,14 мг/л, в сечі – 0,09±0,03 мг/л.

Активність умовно реноспецифічних ферментів N-ацетил-β-D- глюкозамінідази (НАГ), її термостійкої реноспецифічної ізоформи НАГ-В та β -галактозидази (β -ГАЛ) визначали у разовій порції ранкової сечі. Обстежено 110 хворих на ПН із активною стадією запального процесу в нирках та 42 дитини в стадії ремісії), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділі дитячої нефрологіі ДУ “Інститут нефрології АМН України”. Дослідження сечі хворих на ПН проводили до призначення комбінованої антибактеріальної терапії та після закінчення курсу лікування. Контрольна група – 25 практично здорових дітей аналогічного віку

За основу визначення загальної активності НАГ та β-ГАЛ взято метод [Покровський, Тутельян], визначення активності термостабільного ізоферменту НАГ В – метод [Цветкова]. Перелічені методи адаптовані нами для визначення їх активності у сечі.

Багатоцільове сцинтиграфічне дослідження з РФП було проведено 71 дитині, починаючи з 3-річного віку, яких обстежено на кафедрі радіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Динамічну і статичну нефросцинтиграфію проводили в два етапи. ДРСГ з 99mТс-ДТПО та 99mТс-MAG3 виконано на сцинтиляційній гамма-камері «Pho-Gamma» Lfov фірми «Searle» (Голландія), укомплектованій комп’ютером PdP 11/34 фірми ДЕК (США). При динамічному дослідженні розраховували час реєстрації максимальної активності РФП над ниркою, залишок РФП на 20 хвилині (%), КФ на стандартну поверхню тіла, мл/хв.

Отримані при обстеженні хворих величини порівнювались із результатами аналогічних досліджень у 18 практично здорових дітей.

При статичній РСГ з 99mТс-ДМСО розраховували коефіцієнт диференційованого поглинання (КДП) в обох нирках окремо та печінці (%) на 30-й та 180-й хвилинах дослідження. Контрольну групу склали 15 дітей без ознак ураження нирок.

Наявність ділянок склерозу ниркової тканини (так звані «шрами») оцінювали за двома пунктами: 0- відсутня, 1 – наявна. Оцінювали локалізацію ділянок у нирках відносно верхнього, середнього або нижнього сегментів.

Проведений нами лікувальний комплекс передбачав організацію лікувально-охоронного режиму, дієтотерапію, направлену на корекцію обмінних порушень і зменшення навантаження на транспортні системи тубулярного апарату нирок, антибактеріальну, дезінтоксикаційну, антиспастичну, фітотерапію.

Залежно від послідовності та тривалості призначення антибіотиків та уросептичних препаратів наші пацієнти були розподілені на 2 групи. Пацієнти першої групи отримували послідовно 2 антибактеріальні препарати різних груп (цефалоспорини ІІІ покоління, пеніциліни ІІІ-ІV покоління, пеніциліни в комбінації з клавулоновою кислотою), з різними шляхами введення (парентеральний, ентеральний) в комбінації з уросептиками протягом 7 днів кожен, після чого під контролем лабораторних показників призначалась профілактична (1/3-1/4 лікувальної) доза уросептика на 3-6 місяців, чергуючи препарати щомісяця між собою. Пацієнти другої групи отримували монотерапію антибіотиком протягом 2-х тижнів з послідуючим призначенням уросептика в лікувальній дозі протягом 4-6 тижнів, після чого призначалась фітотерапія (канефрон, збір лікарських трав, уролесан, уролізин, уроплант). При вторинному генезі ПН пацієнтам ІІ групи призначались профілактичні дози уросептиків в 1/3-1/4 лікувальної дози на ніч на випорожнений сечовий міхур. При нейрогенних розладах сечового міхура та МСР призначали електростимуляцію сечового міхура на фоні безперервної антибактеріальної терапії, фізіотерапевтичні процедури протягом 3-6 місяців згідно рекомендацій уролога.

Ефективність лікування оцінювалась за безпосередніми результатами лікування (перед випискою із стаціонару) як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) – відсутність екстраренальних проявів захворювання, інтоксикації, нормальні лабораторні показники, або часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) – мінімальна лейкоцитурія; та по ближніх результатах лікування - перехід гострого пієлонефриту в хронічний, з них - до 6-ти місяців, частота рецидивів хронічного пієлонефриту та негативна динаміка функціональних параметрів роботи нирок в катамнезі до 3-х років.

Крім того, для оцінки ефективності лікування розраховувались показники абсолютного ризику досягнення повної клініко-лабораторної ремісії, шансів на повну клініко-лабораторну ремісію, відношення шансів та кількості хворих, яких необхідно лікувати, щоб отримати повну клініко-лабораторну ремісію в одного хворого.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Встановлено вплив факторів ризику на розвиток пієлонефриту в обстежуваних дітей. Практично у кожної другої дитини в анамнезі мали місце патологія вагітності і пологів у матерів, обтяжений спадковий анамнез по захворюванню сечових органів, робота зі шкідливостями одного з батьків. Вивчені нами фактори ризику домінували у дітей віком до 6 років, що вказує на вплив обтяженого акушерського та гінекологічного анамнезу, патології вагітності у матері та професійних шкідливостей одного з батьків на розвиток аномалій розвитку сечової системи (органних, тканинних), внутрішньоутробного та постнатального інфікування, гіпоксії плода та новонародженого, нейрогенної дисфункції сечової системи, енурезу, міхурево-сечовідного рефлюксу. У 55,26±8,17 % дітей до 3-х років та у 58,33±8,33 % дітей 3-6 років на розвиток ПН впливає в основному патологія вагітності і пологів та в дещо меншій мірі обтяжений спадковий анамнез. Майже у кожної третьої дитини старшого віку сприяючим фактором в розвитку захворювання є наявність обтяженого спадкового анамнезу. У ¾ дітей старших 9 років з обтяженим спадковим анамнезом відмічаються структурні зміни нирок і сечових шляхів, тобто пієлонефрит має вторинний характер.

Стигми ДСТ були виявлені у 43,5±3,74% хворих, множинні стигми ДСТ (3 і більше) у 2,3±1,12% пацієнтів; стигми дизембріогенезу виявлені у 29,9±3,45% хворих на пієлонефрит, тобто у кожного четвертого. Наявність поєднання стигм ДСТ і дизембріогенезу виявлено у 19,8±3,0% обстежених дітей. У 8,47±2,09% пацієнтів зустрічались поєднання трьох та більше стигм дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу; у 11,29±2,38% - наявність 1-2 поєднаних стигм. Майже у кожного четвертого у віці до 3-х та 12-15 років, а також у кожного п’ятого віком 3-6 років були поєднані стигми ДСТ та дизембріогенезу. Саме у даних вікових категоріях мала місце найбільша частота реєстрації міхурово-сечовідних рефлюксів (у віці до 3-х років – 39,5±8,04%) та найбільше виражена їх ступінь (у дітей старших 12 років). Тому наявність множинних стигм ДСТ та дизембріогенезу у хворого з пієлонефритом може спрямовувати діагностичний процес на пошук аномалій розвитку сечових органів та бути непрямим критерієм наявності аномалії розвитку сечовивідних шляхів.

Клінічна картина на початку захворювання у дітей до 6 років була представлена достовірно частіше (р<0,05) інтоксикаційним (66,2±4,5%), гіпертермічним (82,2±6,4%) синдромами та болями в животі (28,4±6,8%). У дітей до 1,5-2 років бралися до уваги еквіваленти болю в животі - неспокій перед або після сечовипускання, натужування при сечовипусканні та ін. У дітей 6-9 років приблизно з однаковою частотою зустрічався інтоксикаційний (34,7±7,1%), гіпертермічний (40,4±8,6%), больовий синдром в животі (41,3±8,6%) та поперековій ділянці (30,1±6,5%). У пацієнтів старших 12 років домінував больовий синдром у поперековій ділянці (62,2±8,1%), животі (27,0±7,4%), в основному реєструвався у дітей після 12 років з первинним хронічним ПН (р<0,05); з меншою частотою відмічався гіпертермічний (40,5±8,2%) та інтоксикаційний синдром (24,7±10,1%), часті або болючі сечовипускання (35,2±7,9%). Дизуричні явища та гепатоспленомегалія зустрічались з однаковою частотою у дітей різних вікових груп незалежно від ґенезу захворювання. Гіпертензивний синдром діагностувався тільки у дітей після 9 років при вторинному характері ПН.

Маніфестний початок пієлонефриту зареєстровано у 77,0% дітей віком до 6 років, з них 84,2% випадків - діти до 3-х років; олігосимптомний початок ПН - у 37,9% пацієнтів середнього і в 62,2% дітей старшого віку. Приблизно з однаковою частотою зустрічався випадково виявлений початок хвороби у всіх вікових групах (9,5±3,43%, 12,1±4,05% та 10,8±5,17% відповідно). Серед дітей до 3-х років випадково виявленого пієлонефриту не спостерігалось.

При дослідженні синдрому ендогенної інтоксикації ми виявили підвищення лейкоцитарного, ядерного та гематологічного індексів інтоксикації, що свідчить про сформований інфекційний процес. У віковому аспекті високі показники ЛІІ зафіксовано у дітей віком 3-6 років (1,27±0,39) та 6-9 років (1,56±0,47) при гострому необструктивному процесі, у дітей 3-6 років при гострому обструктивному процесі (1,22±0,12), у дітей до 3-х років при хронічному необструктивному ПН (1,65±0,03) та у цьому ж віці при хронічному обструктивному ПН (1,33±0,61). Високі значення ЯІІ домінували у дітей до 3-х років при гострому обструктивному та хронічному ПН, а також у дітей 6-9 років при гострому необструктивному ПН. ГІІ перевищували норму у дітей до 3-х років при хронічному необструктивному ПН (1,78±0,16), у дітей 6-9 років при гострому необструктивному ПН (1,27±0,34) та у віці до 3-х років при гострому необструктивному ПН (1,15±0,38). Дещо нижчі показники ЯІІ та ГІІ відмічалися у всіх вікових категоріях при обструктивних формах ПН.

Найважливіший діагностичний критерій пієлонефриту - нейтрофільна лейкоцитурія – виявлена нами у всіх випадках захворювання. Масивна лейкоцитурія, яка не піддається рахунку, переважала у дітей до 6 років: у 47,4±7,4% дітей до 3-х років та у 52,8±9,1% дітей 3-6 років. Лейкоцитурія до 100 в полі зору відмічалась у більшої половини (61,3±7,8%) дітей, старших 9 років, і приблизно у третини молодших дітей (36,2±5,6%). Протеїнурія не перевищувала 0,4±0,21 г/л.

Бактеріурія діагностувалась в 85,6% випадків, з них істинна >106 КУО/мл в 76,4%. Кишкова паличка найчастіше зустрічалась у дітей до 3-х років та після 12 років. Найбільш широко мікробний спектр сечі представлений у дітей до 3 років і складається в основному з представників кишкової групи мікроорганізмів. Мікробні асоціації зустрічались при хронічних обструктивних формах ПН в обстежуваних дітей віком до 6-ти та після 12 років. Відсутній ріст бактерій у 18,5% випадків при наявності клінічної картини, особливо при обструктивному ґенезі ПН, можливо зумовлений попереднім курсом антибактеріальної терапії на догоспітальному етапі.

Ступінь активності пієлонефриту відрізнявся у дітей різного віку при різних формах захворювання. Встановлено, що висока ступінь активності процесу переважала у дітей молодшого віку (41,9±5,77%) при відносно рівних відсотках дітей з І та ІІ ступенем активності. У середній віковій групі значно переважав відсоток дітей з І ступенем активності (60,6±6,06%, p<0,001), а ІІ ступінь зустрічався у кожного третього. У 81,1±6,53% старших дітей відмічено незначну ступінь активності пієлонефритичного процесу (p<0,001) і лише у 2 дітей (5,4±3,77%) – високу. І ступінь активності реєструвалась в 2 рази частіше при хронічному перебігові ПН, ніж при гострому і складала 67,2±4,8% і 34,9±5,2% відповідно. ІІ ступінь активності відмічалась незалежно від давності ПН (28,9±5,0% при гострому і 22,3±4,3% при хронічному ПН), ІІІ ступінь активності була достовірно вищою (р<0,05) при гострому перебігові ПН, І ступінь активності – при хронічному ПН.

Аналіз регресу клінічних симптомів пієлонефриту на фоні лікування у дітей різного віку виявив, що до 14-20-го дня лікування симптоми захворювання зберігались у 5,6% обстежених пацієнтів у вигляді субфебрилітету, болю в поперековій ділянці, дизуричних розладів у 4,5±2,57% дітей 6-12 років та 2,7±2,7% дітей старших 12 років.

Встановлено, що при ПН на початку захворювання спостерігається підвищення індексів периферичного опору та співвідношення швидкостей на рівні всіх артерій.

На зміни ниркової гемодинаміки впливали ступінь запального процесу, наявність чи відсутність обструкції сечовивідних шляхів та вік хворих. У хворих старшої вікової групи зміни РГ більш виражені порівняно з молодшою. Вищий ступінь активності проявився підвищеними показниками периферичного опору на рівні дугової артерії.

Наші дослідження виявили, що обструктивні процеси та вроджені аномалії сечових шляхів призводять до більш значного підвищення показників IR, IP на рівні магістральної ниркової артерії.

Проведення ДРСГ з канальцевим РФП - 99mТс-MAG3 і 99mТс-ДТПО та СРСГ з РФП тривалої фіксації в нирках - 99mТс-ДМСО показало, що у дітей незалежно від ґенезу ПН і віку спостерігається зниження канальцевих і клубочкових функцій нирок, більш виражене у пацієнтів до 6 років і при хронічному обструктивному ПН у дітей старших 12 років.

Нерівномірний розподіл РФП з 99mТс-ДМСО, а також наявність вогнищ склерозу в обох нирках майже у третини дітей свідчать про паренхіматозне ураження нирок при ПН незважаючи на існуючу думку про домінуючий односторонній мікробно- запальний процес при ПН. Ймовірно, що незалежно від форми мікробно- запальний процес сприяє порушенню функції обох нирок. Виявлення в 65,8% канальцевих змін і вогнищ склерозу в обох нирках при вторинному ПН (однобічний МСР, гідронефроз, дисплазія) не виключають можливості структурної неповноцінності контрлатеральної нирки і гемодинамічних порушень та латентно протікаючого інтерстиціального нефриту. Це опосередковано підтверджується наявністю у ряду пацієнтів не тільки нейтрофілурії, але і лімфоцитурії.

Таблиця 1

Стан ниркових функцій у хворих різних вікових груп з пієлонефритом при використанні різних РФП, % пацієнтів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Варіанти порушень параметрів ниркових функцій | Вік | | |
| < 6 р.,  n=15 | 6-12 р., n=25 | > 12 р., n=31 |
| ДРСГ з 99mТс-ДТПО | | | |
| Зниження ФФ | 53,3±13,3 | 60,0±10,0 | 54,8±9,1 |
| Зниження ФФ однієї нирки | 60,0±13,1 | 52,0±10,2 | 45,2±9,1 |
| Зниження ФФ обох нирок | 46,7±13,3 | 64,0±9,8 | 54,8±9,1 |
| Зниження ЕФ | 26,7±11,8 | 32,0±9,5 | 45,2±9,1 |
| Зниження ЕФ однієї нирки | 46,7±13,3 | 40,0±10,0 | 54,8±9,1 |
| Зниження ЕФ обох нирок | 26,7±11,8 | 32,0±9,5 | 38,7±8,9 |
| Відсоток включення РФП в одну нирку підвищений | 53,3±13,3 | 60,0±10,0 | 54,8±9,1 |
| Відсоток включення РФП в обидві нирки підвищений | 26,7±11,8 | 48,0±10,2 | 54,8±9,1 |
| ДРСГ з 99mТс-MAG3 | | | |
| Одностороннє зниження ЕФ | 26,7±11,8 | 28,0±9,17 | 38,7±8,9 |
| Двостороннє зниження ЕФ | 33,3±12,6 | 40,0±10,0 | 45,2±9,1 |
| Зменшення стандартизованого ЕНП | 46,7±13,3 | 52,0±10,2 | 51,6±9,1 |
| Зменшення ЕНП однієї нирки | 33,3±12,6 | 32,0±9,5 | 38,7±8,9 |
| Зменшення ЕНП обох нирок | 53,3±13,3 | 40,0±10,0 | 54,8±9,1 |
| СРСГ з 99mТс-ДМСО | | | |
| Нерівномірний розподіл РФП в одній нирці | 46,7±13,3 | 52,0±10,2 | 54,8±9,1 |
| Нерівномірний розподіл РФП в обох нирках | 33,3±12,6 | 48,0±10,2 | 45,2±9,1 |
| Наявність однієї ділянки склерозу ниркової тканини | 33,3±12,6 | 48,0±10,2 | 45,2±9,1 |
| Наявність двох і більше ділянок склерозу ниркової тканини | 26,7±11,8 | 32,0±9,5 | 35,5±8,7 |

Нами встановлено значне підвищення β2-МГ крові та сечі у дітей до 6 років та β2-МГ крові у дітей старших 12 років. Співвідношення між β2-МГ крові та сечі низьке у дітей до 6 років за рахунок значного збільшення β2-мікроглобулінурії, високе у дітей після 12 років за рахунок значного підвищення β2-мікроглобулінемії. Виявлено переважання вмісту β2 –МГ в крові та сечі при гострому обструктивному ПН у дітей до 6 років, в крові при гострому та хронічному обструктивному ПН у старших дітей (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст β2 –мікроглобуліну (мг/л) в обстежуваних дітей при необструктивному та обструктивному ПН.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Генез ПН | Вік в роках | | | | | |
| до 6 років | | 6-12 років | | старші 12 років | |
| сеча | кров | сеча | кров | сеча | кров |
| ГНПН | 1,3±0,5\* | 3,5±1,12 | 0,6±0,2\* | 2,0±0,91 | 0,4±0,19 | 2,5±1,04 |
| ГОПН | 2,9±1,1\* | 4,3±2,16 | 0,8±0,2\* | 2,5±1,51 | 0,5±0,2\* | 3,8±1,0 |
| ХНПН | 0,5±0,2\* | 3,1±1,41 | 0,2±0,05 | 2,1±0,94 | 0,7±0,2\* | 3,5±1,29 |
| ХОПН | 0,6±0,2\* | 3,8±2,09 | 0,3±0,04\* | 2,2±1,57 | 0,9±0,2\* | 4,8±2,12 |
| Контрольна група | 0,09±0,03 | 1,52±0,14 | 0,09±0,03 | 1,52±0,14 | 0,09±0,02 | 1,52±0,14 |

\* - різниця статистично достовірна (р<0,05) між контрольною та досліджуваною групами.

У дітей з ІІІ ступенем активності гострого ПН показники пептиду в крові та сечі у всіх вікових групах є високими. У дітей з ІІІ ступенем активності хронічного ПН вміст β2 –МГ був високим в обох досліджуваних середовищах у дітей 6-12 років та в сечі дітей старших 12 років. На фоні лікування досягнуто нормалізації вмісту β2-мікроглобулінів крові та сечі у всіх вікових групах при різних формах ПН.

Високо значущою ознакою порушення метаболізму в нирці є зміна активності в сечі лізосомних гідролаз - загальної N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ), її термостабільного ізоферменту (НАГ В) та β-галактозидази (β-Гал). Ці ферменти нирок чутливо реагують на гіпоксичний стан, оскільки розташовані переважно вздовж звивистих проксимальних канальців. Нами виявлено найбільш виражені зміни активності лізосомних ферментів сечі незалежно від віку (як до 6 років, так і після 6 років) у дітей з ІІІ ступенем активності запального процесу в нирках, а також серед дітей віком після 6 років, хворих на хронічний обструктивний ПН із ІІІ ступенем активності патологічного процесу в нирках порівняно з хворими на гострий ПН та ХНПН.

Доведена чітка залежність змін активності лізосомних гідролаз сечі від ступеня активності запального процесу у дітей, хворих на ПН, дає підставу для використання цих показників (особливо це стосується активності НАГ В) як чутливих, неінвазивних та специфічних критеріїв як для діагностики функціонального стану епітелію канальцевого відділу нефрону, так і для своєчасного контролю за проведенням адекватної превентивної терапії виявлених дисфункцій. Проведені нами індивідуальний та кореляційний аналізи рівнів активності термостабільного ізоферменту НАГ В у сечі дітей, хворих на ПН з різним ступенем активності пієлонефритичного процесу, свідчать про можливість використання цього показника для вдосконалення діагностики ступеня активності запального процесу в нирках дітей, хворих на ПН та оцінки ефективності лікування.

На основі дослідження ефективності різних режимів тривалості антибактеріальної терапії пієлонефриту у дітей різного віку з різними формами пієлонефриту встановлено, що до 7-го дня лікування прояви інтоксикаційного синдрому ефективніше ліквідувались у дітей ІІ групи (монотерапія антибіотиком 14 днів одночасно з уроантисептиком в лікувальній дозі 4-6 тижнів, після чого фітотерапія), гіпертермічного – у пацієнтів І групи (2 антибіотики різних груп курсами по 5-7 днів одночасно з лікувальною дозою уроантисептика, після чого профілактична доза уроантисептика протягом 3-6 місяців) (табл. 3).

Таблиця 3

Клініко-лабораторні характеристики ПН у дітей, що отримували відмінні режими лікування, в динаміці спостереження (М±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Етап спостереження | | | | |
| до лікування | на фоні лікування | | | |
| І клінічна група,  n=68 | | ІІ клінічна група, n=109 | |
| 7-й день | 14-й день | 7-й день | 14-й день |
| Клінічний синдром, % | | | | | |
| Інтоксикаційний | 37,29±3,65 | 5,88±2,87 | - | 1,83±1,29 | - |
| Гіпертермічний | 52,54±3,76 | 4,41±2,51 | 2,94±2,06 | 6,42±2,36 | 0,92±0,92 |
| 37,0-37,9 °С | 6,78±1,89 | - | - | - | - |
| 38,0-38,9°С | 12,99±2,53 | 1,47±1,47 | - | 1,83±1,29 | - |
| >39,0°С | 32,77±3,54 | 7,35±3,19 | 1,47±1,47 | 6,42±2,36 | 0,92±0,92 |
| Больовий | 44,63±3,75 | 7,35±3,19 | 2,94±2,06 | 5,5±2,19 | 0,92±0,92 |
| Дизуричний | 48,02±3,77 | 14,71±4,33 | 1,47±1,47 | 7,34±2,51 | 1,83±1,29 |
| Гепатосплено-  мегалічний | 14,12±2,63 | 5,88±2,87 | - | 4,59±2,01 | - |
| Інтестинальний | 1,13±0,79 | - | - | - | - |
| Лабораторні параметри | | | | | |
| Лейкоцити крові, х109/л | 9,13±2,0 | 6,57±1,71 | 6,13±1,34 | 6,82±1,96 | 6,44±1,40 |
| ШОЕ, мм /год | 16,56±6,64 | 10,29±3,03 | 6,71±2,11 | 10,11±5,48 | 7,47±2,55 |
| Еритроцити крові, х 1012/л | 3,64±0,16 | 3,82±0,23 | 3,98±0,17 | 4,06±0,29 | 4,25±0,25 |
| Лейкоцитурія,%:  на все поле зору | 45,19±3,75 | - | - | 0,92±0,92 | - |
| >100 в полі зору | 6,78±1,89 | 1,47±1,47 | - | - | - |
| 50-100 в п/ зору | 20,90±3,07 | 2,94±2,06 | - | 2,75±1,57 | 0,92±0,92 |
| <50 в полі зору | 27,12±3,35 | 3,98±0,17 | 2,94±2,06 | 3,67±1,81 | 1,83±1,29 |

І режим антибактеріальної терапії ефективніший для пацієнтів з ІІ ступенем активності пієлонефриту, ІІ режим – для пацієнтів з ІІІ ступенем активності.

За результатами допплерографії ниркових судин встановлено, що на 7-й день лікування відбувається відновлення ниркової геодинаміки, що характеризується нормалізацією швидкісних показників та індексів периферичного опору. Нормалізація всіх показників РГ відбувається на рівні ДА, у хворих ІІ групи ці показники не відрізняються від показників здорових дітей, тоді як в І групі відмічено підвищення деяких показників порівняно з показниками здорових дітей. На рівні НА деякі зміни ще залишаються у вигляді підвищених індексів периферичного опору у дітей старших 6 років. Суттєвих відмінностей між показниками хворих дітей, які в лікуванні отримували різні режими антибактеріальної терапії, не виявлено.

Отримані нами результати свідчать про відновлення до 7-го дня лікування ниркової гемодинаміки у вигляді нормалізації швидкісних показників та індексів периферичного опору. Показники периферичного опору на 7-й день лікування у хворих на обструктивний ПН вірогідно відрізняються від показників дітей з необструктивним ПН, що обумовлено наявністю обструкції сечових шляхів та тривалим порушенням гемодинаміки. Відсутність вірогідної різниці між показниками периферичного опору у хворих з обструктивним ПН та нормальними величинами можна пояснити наявністю невисокого ступеню обструкції у пацієнтів.

Зареєстровано повну нормалізацію рівнів активності лізосомних ферментів сечі тільки у дітей, хворих на гострий ПН. У 45% дітей, хворих на хронічний ПН, після завершення курсу лікування, незважаючи на статистично вірогідне зниження активності досліджуваних ферментів у сечі хворих порівняно з їх значенням до початку лікування, відмічено статистично вірогідне підвищення цих показників порівняно з групою контролю. У решти хворих на хронічний ПН зареєстровано відсутність динаміки змін рівнів активності лізосомних ферментів сечі порівняно з вихідними даними.

Дослідження особливостей змін рівнів активності лізосомних ферментів сечі у дітей, хворих на ПН, доцільно використовувати в якості ферментуричних критеріїв контролю за ефективністю впливу протизапальної терапії на функціональний стан паренхіми нирки, зокрема стан тубулярного епітелію.

Порівняльний аналіз ближніх та віддалених результатів лікування за різними підходами показав, що перехід гострого ПН в хронічний відбувався частіше (р<0,05) при І режимі лікування (10,3±2,10% проти 4,6±2,01%), ранній (до 6-ти місяців) перехід – при ІІ режимі лікування. Хронічний ПН частіше давав рецидиви при застосуванні ІІ лікувального підходу (8,3±2,65% проти 7,4±3,19%). Частота рецидивів хронічного ПН у дітей до 6 років І групи становить 9,1±6,27%, ІІ групи – 3,84±2,71% (по 2 випадки). У кожній групі мали місце рецидиви у дітей до 3-х років. У дітей 6-12 років І групи частота рецидивів хронічного ПН складає 6,7±4,64%, у дітей ІІ групи – 16,7±6,3%. У дітей старших 12 років мали місце по 1 випадку рецидиву хронічного ПН в обох групах. За повнотою досягнення клініко-лабораторної ремісії І режим лікування ефективніший для пне обструктивного ПН та хронічного обструктивного ПН, ІІ режим – для лікування гострого обструктивного ПН.

Відношення шансів, а відповідно вірогідність досягнення повної клініко-лабораторно ремісії, однакове у дітей до 6 років при лікуванні за обома підходами, найвище – у дітей 6-12 років (3,3 проти 0,29) та при необструктивному характері ПН (4,7 проти 1,4) при лікуванні за І режимом. Найменшу кількість хворих необхідно пролікувати у віковій групі 6-12 років при лікуванні І схемою, щоб отримати повну клініко-лабораторну ремісію в одного хворого.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації наведено узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання – оптимізація терапевтичних методик лікування різних видів пієлонефриту у дітей різного віку на основі вивчення факторів ризику, клініко-лабораторних, інструментальних параметрів, функції нирок з метою зменшення частоти переходу гострого пієлонефриту в хронічний, рецидивів хронічного пієлонефриту та попередження розвитку хронічної ниркової недостатності.

1. Факторами ризику розвитку пієлонефритичного процесу у дітей до 6 років є несприятливий перебіг вагітності та пологів у 33,7% та обтяжений спадковий анамнез у 40,4% дітей. У 25,8% дітей 6-12 років та у 27,0% старших дітей на розвиток мікробно-запального процесу нирок впливає обтяжений по нирковій патології спадковий анамнез. У 8,5±2,09% обстежених хворих зустрічались поєднання трьох та більше стигм дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу; у 11,3±2,38% - наявність 1-2 поєднаних стигм.

2. У клінічному перебізі пієлонефриту в дітей до 6 років домінує маніфестний початок захворювання (77,0%), з них 84,2% - діти до 3-х років. Співвідношення дівчаток до хлопчиків як 2:1.

У дітей 6-12 років домінує олігосимптомний початок ПН (37,9%). Співвідношення дівчаток з хлопчиками змінилося в бік переваги дівчаток – 10:1.

У дітей старших 12 років, як і у дітей 6-12 років, домінує олігосимптомний початок захворювання (62,2%). Співвідношення дівчаток до хлопчиків 5:1.

3. Гемодинамічні порушення на початку захворювання у вигляді підвищення індексів периферичного опору та співвідношення швидкостей на рівні всіх артерій відмічаються у дітей усіх вікових груп. У пацієнтів до 6 років підвищуються показники периферичного опору на рівні артерій середнього і дрібного калібру, у дітей старших 6 років – на рівні всіх артерій, а на рівні крупних та середніх судин достовірно знижується мінімальна швидкість кровотоку (р<0,05). Виявлене вірогідне підвищення (р<0,05) всіх гемодинамічних показників у дітей з ІІІ ступенем активності на рівні артерій середнього калібру; на рівні інших артерій відмічається тільки тенденція до підвищення всіх показників у хворих з ІІІ ступенем активності.

4. Дисфункція канальцевого епітелію за даними β2 –мікроглобуліну виявляється у дітей всіх вікових груп, зокрема у дітей до 6 років середні показники β2 –мікроглобуліну крові та сечі достовірно вищі, ніж у контрольній групі (3,52±0,51 та 2,85±0,2 мг/л відповідно, р<0,05) . При гострому та хронічному ПН у дітей старших 12 років діагностуються високі показники β2 –мікроглобулінів крові (3,09±0,88 та 2,13±0,8 мг/л відповідно). У дітей 6-12 років показники β2 –мікроглобулінів крові та сечі при ІІІ ступеню активності значно перевищують показники при ІІ ступеню активності.

Нормалізація середніх значень β2 –мікроглобулінів крові та сечі на фоні лікування наступає у пацієнтів до 12 років при різних формах ПН. У дітей старших 12 років інтенсивність зниження показників найнижча.

5. Активність загальної НАГ, НАГ-В та β-Гал у дітей віком до 6 років статистично вірогідно (р<0,05) перевищували аналогічні показники у віковій групі після 6 років.

6. Зниження канальцевих функцій за даними РСГ відмічається достовірно у всіх вікових групах порівняно з показниками здорових дітей (р<0,05). Усі параметри функціонального стану канальцевого апарату та клубочків не мають вікових відмінностей, крім зниження ниркового плазмотоку у дітей до 6 років. Порушення секреторно-екскреторних функцій відмічаються в 49,3% випадків, в основному у дітей до 6-ти і старших 12 років. Нерівномірний розподіл РФП та наявність вогнищ склерозу в обох нирках при вторинному ПН свідчать про двобічний характер ураження нирок.

7. Використання двох режимів антибактеріальної терапії не продемонструвало різниці при оцінці безпосередніх результатів лікування у дітей різного віку. Щодо форми ПН, І схема ефективніша для більш повного досягнення клініко-лабораторної ремісії при необструктивному ПН та хронічному обструктивному ПН, ІІ схема – при гострому обструктивному ПН. Перехід гострого ПН в хронічний відбувається частіше при І схемі лікування (10,3±2,1% проти 4,6±2,01), хронічний ПН частіше дає рецидиви при ІІ схемі (8,3±2,6 проти 7,4±2,19). І схема ефективніша для ІІ ступеню активності, ІІ схема – для ІІІ ступеня активності ПН.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для встановлення факторів ризику виникнення інфекції сечових органів у дітей доцільно детально вивчати спадковий анамнез, перебіг вагітності і пологів у матерів, оцінювати наявність стигм дизембріогенезу та дисплазії сполучної тканини.

2. При вторинному (обструктивному) характері пієлонефриту доцільно виділяти групи ризику з моніторингом аналізу сечі 1 раз на місяць, поглибленим обстеженням не рідше 1 разу на рік для виявлення ранніх стадій порушення функції нирок, проводити диспансерне спостереження за хворими з гострим пієлонефритом протягом 3-х років, хронічним – протягом 5 років.

3. Дітям раннього віку в дебюті захворювання доцільно проводити мікційну цистографію для виявлення вроджених аномалій розвитку нирок і сечових шляхів.

4. Для уточнення стану ниркової гемодинаміки використовувати допплерографію ниркових судин на початку захворювання та в динаміці лікування. Гемодинамічні порушення в основному на рівні ниркової артерії асоціювати з обструктивним ПН.

5. Короткі курси безперервної антибактеріальної терапії двома препаратами з переходом на підтримуючу дозу слід призначати при не обструктивному та хронічному обструктивному ПН з пролонгуванням повної дози уросептика до 6 тижнів, підтримуючої – до 6 місяців. Більш тривалу (до 4-6 тижнів повної дози антибактеріальних препаратів) терапію призначати при хронічному необструктивному ПН з терміном підтримуючої терапії уроантисептиком 2 тижні. У дітей до 3-х років з необструктивним ПН терміни підтримуючої терапії уроантисептиком доцільно скоротити до 4-х тижнів.

5. Настання клініко-лабораторної ремісії не відображає завершеності мікробно-запального процесу в нирках, тому крім моніторингу аналізів сечі слід проводити 2 рази в рік визначення β2 –мікроглобулінів крові та сечі, а також допплерографію судин нирок; 1 раз в рік – нефросцинтиграфію з використанням канальцевих та клубочкових РФП.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дащенко О.О. Ензимодіагностика дисфункції тубулярного епітелію нирок у дітей, хворих на пієлонефрит / Л.Я. Мигаль, І.В. Багдасарова, О.О. Дащенко, Л.В. Король, С.П. Фоміна, О.В. Лавренчук // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С. 28-30.(Здобувачем зібрано та оформлено клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено роботу до друку).
2. Дащенко О.О. Ензимуричні критерії оцінки ефективності лікування дітей, хворих на пієлонефрит / І.В. Багдасарова, Л.Я. Мигаль, О.О. Дащенко, Л.В. Король, Г.Г. Нікуліна, О.В. Лавренчук, С.П. Фоміна // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3(15). – С. 29-32. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір клінічного матеріалу, статистична обробка проведених результатів).
3. Пат. 82170 Україна, МПК7 G 01 N 33/48. Спосіб діагностики ступеня активності пієлонефритичного процесу у дітей / Мигаль Л.Я., Багдасарова І.В., Дащенко О.О., Король Л.В., Лавренчук О.В., Фоміна С.П.; заявник та патентовласник ДУ «ІН АМНУ» та ДУ «ІУ АМНУ». - № а200703509; заяв. 30.03.07; опуб. 11.03.08, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих).
4. Пат. на КМ 27202 Україна, МПК7 G 01 N 33/48. Спосіб оцінки ефективності терапії у дітей, хворих на пієлонефрит / Багдасарова І.В., Мигаль Л.Я., Дащенко О.О., Король Л.В., Нікуліна Г.Г., Лавренчук О.В., Фоміна С.П.; заявник та патентовласник ДУ «ІН АМНУ» та ДУ «ІУ АМНУ». - № u200705273; заяв. 25.10.07; опуб. 14.05.07, Бюл. № 17. (Здобувачем проведено підбір та аналіз літературних джерел, відбір та обстеження хворих, часткова статистична обробка отриманих результатів).
5. Дащенко О.О. Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей різного віку. / Дащенко О.О. // XII конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств: тези доповідей 25-28 вересня 2008 р., м. Івано-Франківськ. – Івано-Франківськ: [б.в.], 2008.- С.108-109. (Здобувачем проведено збір та оформлення клінічного матеріалу, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено роботу до друку).
6. Дащенко О.О. Нове у підходах до діагностики ступеня активності пієлонефритичного процесу у дітей. / Мигаль Л.Я., Багдасарова І.В., Дащенко О.О., Король Л.В., Лавренчук О.В., Фоміна С.П // XII конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств: тези доповідей 25-28 вересня 2008 р., м. Івано-Франківськ. – Івано-Франківськ: [б.в.], 2008.- С.225-226. (Здобувачем здійснено відбір клінічного матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів).
7. Дащенко О.О. Діагностичне значення лізосомної ферментурії у дітей з інфекцією сечової системи: метод. рекомендації /уклад. Багдасарова І.В., Мигаль Л.Я., Фоміна С.П., Лавренчук О.В., Король Л.В., Дащенко О.О. Міністерство охорони здоров’я України, Академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К.: [б.в.], 2009.-19 с. (Здобувачем проведено аналіз даних літератури, підібрано клінічний матеріал).
8. Дащенко О.О. Ефективність різних режимів антибактеріальної терапії пієлонефриту у дітей. / О.О.Дащенко, І.В.Багдасарова, О.В. Лавренчук //Перинатологія та педіатрія. – 2009. - №1. – С.71-74. (Здобувачем здійснено відбір клінічного матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).
9. Дащенко О.О. Вікові особливості реноспецифічної ферментурії у дітей, хворих на пієлонефрит. / І.В.Багдасарова, Л.Я. Мигаль, О.О.Дащенко, Л.В.Король, О.В. Лавренчук, С.П. Фоміна // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 2(22). – С. 46-51. (Здобувачем здійснено аналіз літературних джерел, відбір клінічного матеріалу, підготовлено роботу до друку).
10. Дащенко О.О. Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей різних вікових груп. / О.О.Дащенко, І.В.Багдасарова, О.В. Лавренчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. - №3. – С.42-46. (Здобувачем здійснено відбір клінічного матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів, аналізі літературних джерел).

**АНОТАЦІЯ**

Дащенко О.О. Особливості клінічного перебігу пієлонефриту у дітей різних вікових груп та підходи до лікування. – Рукопис.

Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.37.-нефрологія.-ДУ «Інститут нефрології АМН України», Київ, 2009р

Дисертація присвячена актуальній темі дитячої нефрології – лікуванню та реабілітації дітей з пієлонефритом. Наведені результати вивчення факторів ризику, динаміки клінічних проявів, мікробіологічного статусу, ренальної гемодинаміки, стану канальцевого апарату та функціонального стану нирок у віковому аспекті при різних формах пієлонефриту у дітей. Охарактеризовано фактори ризику, особливості клінічного перебігу пієлонефриту залежно від віку (до 6-ти, 6-12, старші 12 років). Показано стан ниркової гемодинаміки в активній фазі захворювання і після лікування. На основі вивчення β2-мікроглобулінів та лізосомної ферментурії встановлено стійкі канальцеві порушення в нирках. За результатами багатоцільової реносцинтиграфії виявлено погіршення функціональних параметрів обох нирок. Сучасними статистичними аналізами доведено переваги різних режимів тривалості антибактеріальної терапії щодо якості клініко-лабораторної ремісії та частоти рецидивів.

Ключові слова: пієлонефрит, фактори ризику, клінічний перебіг, ниркова гемодинаміка, функціональний стан нирок, режими лікування.

**АННОТАЦИЯ**

Дащенко О.А. Особенности клинического течения пиелонефрита у детей различных возрастных групп и подходы к лечению.- Рукопись.

Диссертационная работа на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.37.-нефрология. – ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», Киев, 2009г.

Диссертация посвящена актуальной проблеме детской нефрологи – лечению и реабилитации детей с различными формами пиелонефрита.

В работе приведены данные комплексного обследования детей разного возраста с различными формами пиелонефрита, а также результаты лечения различными схемами длительности антибактериальной терапии.

В процессе проведенных исследований у детей, больных пиелонефритом, выявлены факторы риска развития заболевания, а также вторичного его характера. Так, у половины детей до 6 лет на развитие пиелонефритического процесса влияет в основном патология беременности и родов, почти у каждого третього ребенка старшего возраста предрасполагающим фактором в развитии заболевания есть отягощенный наследственный анамнез. У ¾ детей старших 9 лет с отягощенным наследственным анамнезом отмечаются структурные изменения почек и мочевых путей, то есть пиелонефрит носит вторичный характер.

Установлены особенности клинического течения пиелонефрита в зависимости от возраста, формы и генеза пиелонефрита. У дітей до 6 лет доминирует манифестное начало заболевания (77,0%), из них 84,2% - у детей до 3-х лет. Соотношение девочек к мальчикам составляет 2:1. Ведущими клиническими проявлениями у детей даной возрастной группы есть общесоматические: интоксикация 66,2±4,5%, гипертермия 82,2±6,4%, генерализованные боли в животе 28,4±6,8% (в основном при остром первичном ПН). Массивная лейкоцитурия отмечается у 51,67±6,51%, бактериурия у 84,1±12,5%, снижение относительной плотности мочи у 51,2±9,8%, снижение СКФ у 62,4±11,2% пациентов данной группы. Показатели эндотоксикоза у них самые высокие. Широко представлен спектр микробной флоры. ІІІ степень активности процесса отмечается у 41,6% детей до 6 лет.

У детей 6-12 лет олигосимптомное начало пиелонефрита установлено у 37,9% детей. Соотношение девочек с мальчиками изменяется в сторону преобладания девочек – 10:1. С одинаковой частотой выявляется интоксикационный, болевой, гипертермический синдром (34,7±7,1%, 41,3±8,6% та 40,4±8,6% соответственно), в меньшей степени дизурические явления (25,6±7,8%). Средние показатели эндотоксикоза не превышают нормальные. І степень активности доминирует при хроническом пиелонефрите.

У детей старших 12 лет доминирует олигосимптомное начало заболевания (62,2%). Органные проявления преобладают над общесоматическими: боли в поперечной области у 62,2±8,1%, частые мочеиспускания у 35,2±7,9%, боли при мочеиспускании у 32,4±7,8%. Соотношение девочек к мальчикам 5:1. Снижение СКФ наблюдаются у 27,0% пациентов.

Анализ допплерографии почечных сосудов установил гемодинамические нарушения у детей разного возраста в виде повышения индексов периферического сопротивления и соотношения скоростей на уровне всех артерий. У детей до 6 лет повышаются показатели периферического сопротивления на уровне артерий среднего и мелкого калибра, у детей старше 6 лет – на уровне всех артерий, а на уровне крупных и средних сосудов достоверно снижается минимальная скорость кровотока (р<0,05). При обструктивном характере ПН гемодинамические нарушения фиксируются в основному на уровне почечных артерий. Установлено достоверное повышение (р<0,05) всех гемодинамических показателей у детей с ІІІ степенью активности на уровне артерий среднего калибра; на уровне других артерий наблюдается тенденция к повышению всех показателей у больных с ІІІ ступенью активности.

Дисфункция канальцевого эпителия за данными β2 –микроглобулина и лизосомальных ферментов мочи выявляется у детей всех возрастных групп, особенно выражена у детей до 6 лет (р<0,05). При остром и хроническом ПН у детей старше 12 лет диагностируются высокие показатели β2 –микроглобулина крови. У детей 6-12 лет показатели β2 –микроглобулина крови и мочи и лизосомальных ферментов мочи при ІІІ степени активности значительно превышают показатели при ІІ степени активности.

Нормализация средних уровней β2 –микроглобулинов крови и мочи на фоне лечения наступает во всех возрастных группах при различных формах ПН. Интенсивность снижения показателей самая низкая у детей старше 12 лет.

Снижение канальцевых функций за данными РСГ наблюдается достоверно во всех возрастных группах по сравнению с показателями здоровых детей (р<0,05). Все параметры функционального состояния канальцевого аппарата и клубочков не имеют возрастных различий, кроме снижения почечного плазмотока у детей до 6 лет. Нарушение секреторно-экскреторных функций наблюдается в 49,3% случаев, в основном у детей с вторичным (обструктивным) ПН и у детей до 6-ти и старше 12 лет. Неравномерное распределение РФП и наличие очагов склероза в обеих почках при вторичном ПН свидетельствует о двухстороннем поражении почек.

Использование двух режимов длительности антибактериальной терапии не выявляет существенных отличий в оценке непосредственных результатов лечения у детей разного возраста. По степени достижения клинико-лабораторной ремиссии І схема эффективнее для необструктивного ПН и хронического обструктивного ПН, ІІ схема – для лечения острого обструктивного ПН. Переход острого ПН в хронический происходит чаще при І схеме лечения (10,3±2,1% против 4,6±2,01), хронический ПН чаще рецидивирует при ІІ схеме (8,3±2,6 против 7,4±2,19). І схема эффективнее для ІІ степени активности, ІІ схема – для ІІІ степени активности ПН

Статистический анализ эффективности лечения с использованием отношения шансов показал, что достоверность достижения полной клинико-лабораторной ремиссии одинаковая у детей до 6 лет при лечении обеими схемами, высокая – у детей 6-12 лет и при необструктивном характере пиелонефритичного процесса при лечении І схемой. Наименьшее количество больных необходимо пролечить в возрастной группе 6-12 лет и при необструктивном ґенезе ПН при лечении І схемой, чтобы получить полную клинико-лабораторную ремиссию у одного больного.

**SUMMARY**

Dashchenko O.O. The peculiarities of pyelonephritis course in different age children group and methods of treatment. – Manuscript.

The dissertation for the PHD of Medical Science degree for specialty 14.01.37 - nephrology – Institute of Nephrology AMS of Ukraine, Kyiv, 2009.

The dissertation addresses to treatment and rehabilitation of children with pyelonephritis, an important pediatric nephrology illness.

The study reviews the results of risk factors, dynamic of clinical, microbiological dates, renal hemodynamic, tubular and functional status of kidneys in patients with different types of pyelonephritis. It was possible to differentiate between clinical forms of pyelonephritis in different age patients (before 6, from 6 to 12 and after 12 years). Status of renal hemodynamic in active part and after treatment has a strong bond with patient age. Results of investigations have shown a tubular reliable impairment based on the study of β2-microglobuline and urine’s lisosome’s enzymes. The progressive decrease of functional parameters of two (no one) kidneys based on the dynamic and static renoscintygraphycal investigations. The proposed different-time methods of antibacterial therapy for receives of clinical and laboratorial remission and number of recidives.

Key words: pyelonephritis, risk factors, clinical course, renal hemodynamics, functional status of kidneys, methods of treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВШ – відношення шансів

ГІІ – гематологічний індекс інтоксикації

ГНПН – гострий необструктивний пієлонефрит

ГОПН – гострий обструктивний пієлонефрит

ДА – дугова артерія

ДМСО – 2,3-димеркаптосукцинатоцтова кислота

ДРСГ – динамічна реносцинтиграфія

ДСТ – дисплазія сполучної тканини

ДТПО - диетилентриамінпентаоцет

ЕНП – ефективний нирковий плазмоток

ЕУ – екскреторна урографія

ЗСДЧ – зсув спектра допплерівських частот

ІСС – інфекція сечової системи

ІСШ – інфекція сечових шляхів

КДП – коефіцієнт диференційованого поглинаня

КЛР – клініко-лабораторна ремісія

КХНЛ – кількість хворих, яких необхідно лікувати

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

МА – міждольова артерія

МО/мл – міжнародних одиниць на мілілітр

МСР – міхурево-сечовідний рефлюкс

НАГ – N-ацетил-β-Д-глюкозамінідаза

НА – ниркова артерія

ПКЛР –повна клініко-лабораторна ремісія

ПН – пієлонефрит

РФП – радіофармпрепарат

РГ – ренальна гемодинаміка

СРСГ – статична реносцинтиграфія

ТА – трансамідиназа

ХНПН – хронічний необструктивний пієлонефрит

ХОПН – хронічний обструктивний пієлонефрит

ЧКЛР – часткова клініко-лабораторна ремісія

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ЯІІ – ядерний індекс інтоксикації

β-Гал – β-галактозидаза

IR – індекс резистентності

ІР – індекс пульсативності

m – похибка середнього значення

M – середнє значення

MAG3 – S-меркаптоацетилтригліцин

p – достовірність показника

r – коефіцієнт кореляції

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>