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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

**ТІТОВА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА**

УДК: 616.71+616.61-002.3-053.2/.6+616-036.82/86

**ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КІСТКОВОЇ**

**ТКАНИНИ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

**14.01.10 – педіатрія**

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

**Сімферополь – 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Кримському державному медичному університеті

ім. С.І. Георгієвського МОЗ України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:**  | доктор медичних наук, професор**Каладзе Микола Миколайович,**Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії факультету післядипломної освіти. |
| **Офіційні опоненти:**  | доктор медичних наук, професор**Юліш Євген Ісаакович,**Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедрипропедевтичної педіатрії; |
|  | доктор медичних наук, професор **Кобець Тетяна Володимирівна,**Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, завідуючакафедри пропедевтики педіатрії. |

Захист дисертації відбудеться „ ” \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.01 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна 5/7).

Автореферат розісланий „\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченоп ради Смуглов Є.П.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що метаболічні захворювання кісткової тканини, відповідно до оцінки експертів ВООЗ, займають четверте місце по медико-соціальній значимості після серцево-судинної патології, онкологічних захворювань і цукрового діабету(Лук’янова О.М., Омельченко Л.І., Антипкін Ю.Г., 2004; Корж Н.А., Поворознюк В.В. та співавт., 2007).

У дитячому віці однією з причин формування недостатнього рівня мінеральної щільності кісток, як найбільш важливого чинника розвитку остеопорозу, що не модифікується у дорослих та призводить до підвищення ризику переломів, інвалідизації, погіршенню якості життя, є хронічна патологія органів і систем, які беруть участь у здійсненні регуляції мінерального гомеостазу (Лук’янова О.М., Омельченко Л.І., 2004; Антипкін Ю.Г., 2004; Щеплягина Л.А. та співавт., 2004; Сміян І.С., 2005; Коровина Н.А. та співавт., 2005).

У структурі захворюваності дітей друге місце займають хвороби органів сечової системи, поширеність яких складає 19,1 ‰ в Україні, 29,5 ‰ – у країнах СНД. Найбільшу питому вагу серед нефропатології (до 70 %) має хронічний пієлонефрит (ХП), поширеність якого серед дітей України складає 3,6 - 4,6 ‰, та на сьогоднішній день продовжує зростати. Спостерігається стійка тенденція до збільшення кількості латентних форм ХП, важкості досягнення повної ремісії (Багдасарова І.В. та співавт., 2004; Возіанов О.Ф. та співавт., 2005; Майданник В.Г., 2005; Иванов Д.Д., 2007). Схильність патологічного процесу в тубуло-інтерстиціальній тканинi нирок при ХП до прогресування і розвитку ускладнень, одне з яких – зміна фосфорно-кальцієвого гомеостазу (Майданник В.Г., 2004; Возіанов О.Ф. та співавт., 2005; Багдасарова І.В., Борисова Т.П., 2007), визначає необхідність ранньої діагностики і диференційованої корекції ренальних остеопатій.

Усунення дефіциту кальцитріолу (КТр), як основної причини розвитку остеопатії в хворих на ХП, що розвивається внаслідок зниження гідроксилювання кальцидіолу в тканині нирок, не повною мірою відповідає сучасній концепції ідеального засобу патогенетичної терапії вторинних порушень мінерального обміну (Апуховська Л.І. та співавт., 2004; Чумакова О.В., 2004; Лук’янова О.М. та співавт., 2005; Kato Shigeaki, 2004), що вказує на необхідність пошуку оптимальних методів корекції остеопенії в дітей із ХП.

Детальне вивчення структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей із ХП і змін фосфорно-кальцієвого гомеостазу в них дозволить поліпшити реабілітацію хворих з даною патологією.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертаційного дослідження відповідає поставленим задачам наукової програми ВООЗ на дане десятиліття за назвою "Декада Кісток і Суглобів"(2000-2010-The Bone and Joint Decade).

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського відповідно до теми НДР кафедри: "Ефективність лікування розповсюджених захворювань у дітей на різних етапах реабілітації", номер держреєстрації 0102U006362, шифр 02/01.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності реабілітації дітей із хронічним пієлонефритом, через корекцію порушень структурно-функціональних властивостей кісткової тканини.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити стан фізичного розвитку дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, у співвідношенні з кістковим віком.

2. Виявити особливості структурно-функціональних змін кісткової тканини в дітей із хронічним пієлонефритом залежно від форми, характеру, тривалості захворювання і рівня фізичного розвитку.

3. Оцінити стан біохімічних параметрів фосфорно-кальцієвого обміну та відображаючих його функціональні показники нирок у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, залежно від змін у кістковій тканині, особливостей перебігу захворювання і ступеня фізичного розвитку.

4. Вивчити профіль кальційрегулюючих гормонів у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, залежно від вторинних структурних змін кісткової тканини та особливостей захворювання.

5. Визначити співвідношення маркерів кісткового ремоделювання в дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, залежно від характеру порушень структурно-функціональних властивостей кісткової тканини.

6. Розробити методи диференційованого лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини в дітей із хронічним пієлонефритом.

7. Оцінити результати корекції вторинної остеопенії в дітей із хронічним пієлонефритом на амбулаторному і санаторно-курортному етапах реабілітації.

*Об'єкт дослідження:* остеопенічний синдром у дітей.

*Предмет дослідження:* особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, у віці 7-16 років на відновлювальному етапі та методи корекції виявлених порушень для оптимізації комплексної реабілітаційної терапії.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначено структурно-функціональні порушення кісткової тканини (КТ) у дітей при хронічному перебігу пієлонефриту без ознак ниркової недостатності, що виявлялися в зниженні кісткових денситометричних параметрів, зміні показників фосфорно-кальцієвого гомеостазу з урахуванням особливостей перебігу захворювання, віку, статі та рівня фізичного розвитку (ФР). Уперше досліджено баланс кальційрегулюючих гормонів і співвідношення маркерів кісткового ремоделювання в дітей, хворих на ХП. Виявлено частоту і чинники ризику розвитку і прогресування остеопенії у дітей із ХП.

Вперше обґрунтовано необхідність проведення раннього лікування остеопенічного синдрому в дітей із ХП і диференційованого підходу в застосуванні різних методів корекції даної патології на різних етапах реабілітації.

Вперше показано вплив санаторно-курортного лікування (СКЛ) на структурно-функціональний стан КТ у дітей, які хворіють на ХП. Вперше проаналізовано динаміку кісткових показників і параметрів фосфорно-кальцієвого гомеостазу в дітей із ХП на тлі остеопенії при оптимізації СКЛ та амбулаторного спостереження призначенням препарату "Вітрум Кальціум + вітамін D3" і, вперше застосованого при ХП в дітей, сполучення антигомотоксичних засобів "Солідаго композітум С" і "Остеобіос".

**Практичне значення одержаних результатів.** Виявлені чинники, що призводять до виникнення і прогресування порушень структурно-функціональних властивостей кісткової тканини (СФВКТ) у дітей, котрі хворiють на ХП, дозволили виділити групи пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку остеопенії (ОП) для проведення їм регулярного остеоденситометричного обстеження з метою своєчасного лікування остеопенічних змін. Продемонстровано інформативність різних методів дослідження, що характеризують окремі складові мінерального обміну, для оцінки стану кісткового метаболізму.

Запропоновані методи корекції остеопенічного стану у дітей, що хворіють на ХП, дозволили підвищити ефективність їхньої реабілітації в санаторно-курортних і амбулаторних умовах. Розроблено і застосовано спосіб лікування ХП в дітей на санаторно-курортному етапі (патент на корисну модель № 28913).

**Впровадження результатів роботи в практику.** Результати роботи впроваджені в практику дитячих санаторіїв "Чайка", "Здравниця", "Ювілейний", МДМЦ "Дружба" м. Євпаторія, дитячої міської поліклініки м. Євпаторія, поліклініки 1-го міського дитячого клінічного об'єднання м. Сімферополя. Матеріали дисертації використовуються в педагогічному процесі кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто виконані патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури за темою дослідження, сформульовані мета та завдання роботи. Зібрано і систематизовано фактичний матеріал. Автор самостійно проводила клінічне обстеження дітей із ХП. Оволоділа методикою ультразвукової остеоденситометрії. Брала участь у заборі матеріалу для біохімічних та імунологічних досліджень. Автором проведена оцінка, статистична обробка та аналіз одержаних даних, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Запропоновано та апробовано спосіб корекції остеопенічного стану у дітей із ХП комбінацією препаратів "Солідаго композітум С" і "Остеобіос" на санаторно-курортному етапі реабілітації. Авторські права захищені патентом на корисну модель. Підготовлено наукові дані у вигляді публікацій і доповідей на конференціях, оформлена дисертаційна робота, автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Результати роботи доповідались та були обговорені на: ІІІ, VІ і VІІ конгресах фізіотерапевтів і курортологів АРК «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (м. Євпаторія, 2003, 2006, 2007); міжнародній науково-практичній конференції «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение» (м. Євпаторія, 2006); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы реабилитации детей из регионов антропогенного загрязнения» (м. Євпаторія, 2006); щорічній науковій конференції «День науки» (м. Євпаторія, 2002, м. Сімферополь, 2005, 2006, 2007); українській науково-практичній конференції «Сучасна педіатрія. Проблеми та перспективи» (м. Харків, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Суглобовий синдром в практиці педіатра» (м. Донецьк, 2007); VІ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (м. Євпаторія, 2007); науково-практичній конференції лікарів Євпаторійського курорту «Acta Eupatorica» «Актуальные вопросы санаторно-курортной реабилитации в Евпатории» (м. Євпаторія, 2007); VII міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації» (м. Місхор, 2007); ІV конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 праці, у тому числі: 11 статей, з яких 10 у провідних спеціалізованих журналах, затверджених ВАК України (4 без співавторів); 8 – у матеріалах конгресів, конференцій; 2 – у тезах доповідей; 1 патент на корисну модель № 28913.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 207 сторінках комп’ютерного тексту і складаються зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (162 видання вітчизняних і російськомовних та 69 іноземних авторів). Робота ілюстрована 35 таблицями та 61 рисунком.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження**. На базі дитячих клiнiчних санаторiїв: «Чайка», «Здравниця», «Ювілейний» та МДМЦ «Дружба» м. Євпаторії було обстежено 310 дітей у віці 7-16 років (середній вік 12,06±2,0 р.), хворих на ХП, з них 226 (72,9 %) дівчаток і 84 (27,1%) хлопчиків. Обструктивна форма ХП спостерігалася в 244 (78,7 %) хворих, необструктивна – в 66 (21,3 %) пацієнтів. Тривалість захворювання на момент спостереження в 90 (29 %) дітей була від 1 до 3 років, у 76 (24,5 %) – від 4 до 6 років і в 144 (46,5 %) пацієнтів – 7 і більше років. Контрольну групу (КГ) склали 30 практично здорових дітей. Групу порівняння (ГП) склали діти, що проживають в різних областях України (Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор’єва Н.В., 2001). Основна група (ОГ) всіх дітей, хворих на ХП, залежно від стану КТ була розподілена на дві: у І групу ввійшло 116 пацієнтів з ОП, в ІІ групу – 194 хворих з нормальним станом КТ. Всі групи були репрезентативними за віком та статю.

Діагноз ХП був верифiкований на підставі даних анамнезу, фiзикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Комплексні дослідження мінерального обміну проводилися в динаміці: до лікування та після закінчення повного курсу лікувально-реабілітаційних заходів.

Методи дослідження включали докладний збір анамнезу і роботу з медичною документацією, огляд та фізикальне обстеження дитини, оцінку ФР за соматометричними показниками (зріст, маса тіла, окружність грудної клітки), використовуючи методи індексів пропорційності (індекс маси тіла – ІМТ), шкал регресії за зростом. За методом Поворознюка В.В. (1997) визначався структурно-функціональний вік кісткової системи (СФВікКС) і різниця між фактичним і належним кістковим віком (ФКВ-НКВ), що характеризує темп розвитку КТ. Дослідження СФВКТ було виконано методом ультразвукової остоденситометрії на апараті "Ahіlles+" (Lunar-General Electrіc Medіcal Systems, США) з визначенням швидкості поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), широкополосного ослаблення ультразвуку (ШОУ, дб/МГЦ), індексу міцності кісткової тканини (ІМ, %); та оцінкою одержаних даних за Z-критерієм.

Біохімічні маркери мінерального обміну – концентрація загального кальцію (Сазаг), фосфору неорганічного (Рнеорг) у сироватці крові, а також кальцію (Сас) і фосфору (Рс) у двогодинній порції сечі вивчали фотометричним методом, використовуючи набори "Філісіт-Діагностика" (ТОВ НВП, Україна). Розрахунковими методами визначався іонізований кальцій у сироватці крові (Caі), співвідношення кальцію до креатиніну в ранковій тощаковій порції сечі (Сас/Крс), а також функціональні показники нирок: швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) за формулою Schwartz, канальцева реабсорбція (КР), кліренси фосфату (CP) і кальцію (CCa), канальцева реабсорбція фосфатів (RР). За допомогою номограми Walton і Bіjvoet визначалося відношення максимальної здатності ниркових канальців реабсорбувати фосфати до швидкості гломерулярної фільтрації (TmPі/ШГФ).

Методом твердофазного імуноферментного аналізу, як маркер порушення проксимальних ниркових канальців, досліджувався рівень в2-Мікроглобуліну (в2MГ) в сечі з використанням набору B-2 MG ELІSA (DRG Dіagnostіcs, Німеччина); у сироватці крові визначалися рівні кальційрегулюючих гормонів: паратгормону (ПТГ) – набором І-PTH ELІSA (DSL, США), кальцитріолу (КТр) – набором 1,25 Vіtamіn D ELІSA (Іmmundіagnostіk, Німеччина), кальцитоніну (КТн) – набором Calcіtonіn ELІSA (BІOMERІCA, США), і гормону росту (ГР) (Хема-Медіка, Росія).

Як маркери кісткового утворення в сироватці крові нами досліджувалися рівні активності лужної фосфатази (ЛФ) –спектрофотометричним методом, і остеокальцину (ОК) – ІФ-методом набором N-MІ Osteocalcіn (Nordіc Bіoscіence Dіagnostіcs A/S, Канада). Для оцінки напруженості кісткової резорбції в ранковій сечі натще визначали рівень дезоксипірідіноліну (ДПД) набором Metra DPD EІ kіt (Quіdel Corporatіon, США) ІФ-методом у співвідношенні із вмістом креатиніну в цій же порції сечі.

Залежно вiд запропонованих способів корекції остеопенії та етапу реабілітації були сформовані наступні групи. 1 група – 30 дітей з ХП та ОП знаходилися на традиційному СКЛ, яке включало в себе: І-ІІ лікувально-руховий режим; кліматолікування: аеротерапія по І-ІІ режиму, геліотерапія по ІІ режиму та таласотерапія по І-ІІ режиму (у літній період); збалансоване харчування з включенням продуктів з підвищеним вмістом кальцію (1200-1500 мг/добу); бальнеотерапію і прийом всередину мінеральних вод; пелоїдотерапію (грязьових аплікацій на область "трусів" при температурі 38-40 °С, експозицією 8-10 хвилин, через день, на курс 10 процедур); і додаткові заходи залежно від спектра супутньої патології: ручний масаж (м'язів спини, живота, коміркової зони), електрофізіопроцедури, фітотерапія, а також фармакотерапія полівітамінами та іншими препаратами за показаннями. 2 група – 20 хворих на ХП дітей з ОП, яким на СКЛ додатково призначався препарат "Вітрум Кальціум + вітамін D3" по 1 таблетці на добу наприкінці основного прийому їжі 20-30 днів (крім літнього періоду) для підвищення ефективності традиційної санаторно-курортної реабілітації з метою корекції вторинної ОП. 3 групі – 20 пацієнтам для лікування ОП на СКЛ додатково призначалися антигомотоксичні засоби "Солідаго композітум С" по 2,2 мл в/м 1 раз у 3 дні №5 та "Остеобіос" по 10-12 капель 2 рази в день 20-30 днів. В амбулаторних умовах 4 група хворих (17 дітей) отримувала корекцію ОП препаратом "Вітрум Кальціум + вітамін D3", а 5 група (17 пацієнтів) – комбінацією "Солідаго композітум С" і "Остеобіос" за вище описаними схемами.

Статистична обробка даних проводилась з використанням методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою статистичної програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Визначались основні статистичні характеристики: середнє, помилка середнього і стандартне відхилення. Перевірка гіпотез щодо рівності двох середніх виконувалась з використанням парного критерію Вілкоксона і U-тесту Манна-Уїтні. Для оцінки ступеня взаємозв’язків проводився кореляційний аналіз з обчисленням парних коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

**Результати досліджень та їх обговорення.** При антропометричному дослідженні негармонійний ФР був відзначений у 104 (33,5 %) хворих на ХП дітей: найбільше часто у віці 13 - 16 років (у 42,5 % хворих), а також серед хворих дівчаток – на 13,2 % (у 1,6 рази) частіше, ніж у хлопчиків. У віковому інтервалі 10 - 12 років дисгармонійність ФР у два рази частіше відзначалася серед хлопчиків, ніж серед дівчаток. Період 13 - 16 років відрізнявся найвищою частотою дисгармонійного ФР серед хворих на ХП дівчаток (50 %), що було в 3 рази більше, ніж у хлопчиків у цьому віці. Відставання фактичного структурно-функціонального віку кісткової системи від належного (ФКВ-НКВ) відзначалося в 85 (27,4 %) хворих на ХП, з яких в однієї половини затримка в кістковому розвитку була на 0,5 - 1 рік, а в іншої – більше ніж на 1 рік. У результаті середні арифметичні значення СФВікКС і показника (ФКВ-НКВ) у хворих на ХП дітей основної групи були достовірно нижче (Р<0,01, Р<0,001), ніж у дітей ГП і КГ. Це свідчило про відставання дітей із ХП від здорових по кістковому віку (КВ) внаслідок низьких темпів розвитку кісткової системи (КС).

У дітей основної групи СФВікКС прямо пропорційно залежав від віку (r=0,87, Р<0,05). У 2 рази частіше відставання ФКВ від НКВ відзначалося в хворих на ХП у віці 10 - 12 років (40 %), у порівнянні з віковими періодами 7 - 9 років (22,2 %) і 13 - 16 (19,0 %) років. Середній темп росту КТ достовірно був нижче серед дівчаток у порівнянні з хлопчиками (Р<0,05). Серед дівчаток відставання КВ відзначалося в 2 рази частіше у віці 10 - 12 років, а серед хлопчиків такі зміни були частіше (на 5 - 8 %) також у віці 10 - 12 років у порівнянні з іншими віковими періодами. Це вказувало на те, що значна вікова дисрегуляція в системі гіпоталамус-гіпофіз-полові залози впливала на процеси кісткового формування, що, в остаточному підсумку, відбивалося в розвитку ОП і підвищеного ризику кісткових переломів у дітей із ХП.

Відставання СФВікКС найбільше було виражено в пацієнтів, які хворiють на ХП протягом 4-6 років, у порівнянні з групами, що мають більш-менш тривалі терміни хвороби (Р<0,01). Це свідчило про те, що в дітей із ХП у перші 6 років хвороби темпи розвитку КТ зменшувалися в зв'язку з перебігом патологічного ренального процесу, однак при більш тривалому терміну ХП на тлі збільшення віку і подальшого біологічного розвитку стан КТ поліпшувався.

Показник (ФКВ-НКВ), що характеризує темп кісткового формування, достовірно (Р<0,05) був нижче в дітей з обструктивною формою ХП, які раніше отримували тільки консервативну терапію, у порівнянні з хворими, котрі мали в анамнезі хірургічну корекцію зміненої уродинаміки. Спостерігалася тенденція до відставання темпів кісткового розвитку у дітей з обструктивними формами ХП стосовно необструктивних, а також у пацієнтів з рецидивуючим характером перебігу мікробно-запального процесу в нирках у порівнянні з латентним.

Також нами виявлені достовірні позитивні кореляційні залежності між рівнем ФР і показниками КВ (r=0,7, P<0,001), це ще раз підтверджувало високу значимість КВ в оцінці загального біологічного розвитку дитини.

Отримані дані при проведенні ультразвукової остеоденситометрії свідчили про достовірне зниження середніх значень усіх кісткових характеристик у дітей із ХП у порівнянні з дітьми КГ і ГП (Р<0,001 (ІМ, ШПУ); Р<0,05 (ШОУ)), що свідчило про виражені структурні зміни КТ, зменшення щільності, пружності та еластичності кістки, що призводять до зниження її міцності і підвищенню ризику розвитку ускладнень (кісткових переломів) у хворих на ХП. Зниження інтегрального показника, що характеризує всі СФВКТ - ІМ (%) - спостерігалося у 37,4 % дітей із ХП, при цьому у 5,4 % пацієнтів воно характеризувалося як остеопоротичне. Зниження ІМ спостерігалося від -1 до -29 %.

Виразність порушень СФВКТ у дітей із ХП залежала від календарного віку дитини, про що свідчили виявлені прямі кореляційні зв'язки. Параметр ШОУ характеризуючи мінеральний компонент кістки, мав більш тісний статистичний зв'язок з віком (r=0,47, P<0,001), ніж показник ШПУ (r=0,31, P<0,001), який визначає білково-органічну складову КТ. Параметр ІМ залежав від календарного віку (r=0,46, P<0,001) і найбільш часто його зниження відзначалось у пацієнтів у віці 9 - 10 років (у 60 - 57,2 % хворих), а також у 12 і 16 років (у 48,9 і 46,2 % дітей).

Вікова динаміка ІМ у дітей із ХП мала сходоподібний графік, внаслідок періодів відсутності річного збільшення показника з 9, 11 і 14 років, і періодів значного його приросту на рік – з 10, 12 і 15 років; тоді як у дітей ГП даний параметр характеризувався плавним і рівномірним збільшенням з віком (рис. 1).

Рис. 1. Вікова динаміка індексу міцності в дітей із хронічним пієлонефритом, n=310

Примітка: \* - Р<0,001 достовірність відмінності при порівнянні ОГ з дітьми ГП.

 Найбільш низький рівень ШОУ в дітей із ХП, стосовно ГП, спостерігався в 10 і 15 років, що свідчило про виражене порушення архітектоніки КТ і підвищеної її крихкості. Крива вікових значень параметра ШПУ в хворих на ХП відрізнялася від відповідного графіка ГП низьким рівнем (Р<0,05). На наш погляд, у дітей із ХП, на тлі погіршення показників СФВКТ стосовно дітей ГП, сполучення найбільш низьких значень ШОУ і ШПУ у віці 10, 12 і 15 років, може призводити в них до підвищеного ризику розвитку переломів.

Нами відзначено, що при однаковій поширеності зниженого показника ІМ серед дівчаток (38,5 %) і хлопчиків (34,5 %) в ОГ хворих, вікова динаміка параметрів СФВКТ мала статеві особливості. У хлопчиків у 13 років усі показники СФВКТ були достовірно нижче (Р<0,05), ніж у дівчаток. А в дівчаток у порівнянні з хлопчиками достовірне погіршення СФВКТ спостерігалося в 10 (зниження ШПУ) і 11 (зменшення ШОУ) років (Р<0,05), а також у 16 років. Це свідчить про те, що в хлопчиків ризик розвитку переломів вище в 13 років, а в дівчаток – у 10-11 і 16 років.

Отримані дані вказували на те, що найбільші зміни СФВКТ у дітей із ХП спостерігалися в періоди інтенсивного росту і статевого дозрівання дитини.

Серед хлопчиків інтегральний параметр ІМ найбільш тісно корелював з віком (r=0,49, Р<0,001), тобто був більш жорстко (генетично) детермінований і, отже, можна було очікувати меншу його коректованість У дівчаток показник ІМ найбільш сильно статистично залежав від маси тіла, яка більш лабільна (r=0,54, P<0,001), за рахунок позитивної кореляції показника ШОУ з масою, (r=0,65, P<0,001), що свідчило про кращу можливість лікування ОП в дівчаток із ХП.

Виявлено, що в хворих на ХП дітей остеопенія виявляється в 2 рази частіше за наявності обструкції в сечових шляхах. У цієї категорії дітей спостерігалися достовірно менші значення всіх параметрів СФВКТ у порівнянні з пацієнтами, якi не мають порушень уродинаміки (Р<0,05). Відзначено, що серед пацієнтів з обструктивним ХП за наявності в анамнезі хірургічної корекції обструкції сечових шляхів, ОП зустрічалася на 4,7% рідше, ніж у дітей, котрі хворіють обструктивною формою ХП і лікувалися тільки консервативно. Більш високі антропометричні показники (маси тіла, ОГК, ІМТ) серед перших свідчили про кращий ФР у них у порівнянні з останніми, а також про наявність передумов для нормалізації процесів кісткового формування.

Відзначено, що при однаковій частоті виявлення остеопенії серед дітей, що мають різний характер перебігу ХП, латентний мікробно-запальний процес у нирках збільшує виразність змін у кістках, підвищуючи ризик зниження ІМ, що характерний для остеопорозу, у 1,6 рази.

Залежно від тривалості захворювання найчастіше ОП зустрічалася в дітей, які хворіють на ХП протягом 4-6 років (у 43,4 % пацієнтів). У цій групі дітей середнє значення всіх денситометричних показників (ІМ, ШОУ (Р<0,05), ШПУ) були нижче, ніж у хворих на ХП протягом 1-3 років, що пояснюється несприятливим впливом на кісткове формування хронічного мікробно-запального ренального процесу. Поліпшення СФВКТ у дітей із тривалістю ХП 7 і більш років можна пояснити тим, що до цього терміну захворювання хворим була вже проведена хірургічна корекція порушень уродинаміки, також активізувалися вікові адаптаційно-компенсаторні механізми.

При аналізі результатів остеоденситометрії відповідно до клініко-анамнестичних даних виявлено, що наявність в анамнезі в дітей, котрі хворіють на ХП, кісткових переломів, викликаних невеликою травмою чи падінням з висоти свого зросту, підвищувало в них ризик порушення СФВКТ у 2 рази.

Виявлені прямі кореляційні зв'язки між показниками антропометрії і параметрами, що характеризують СФВКТ (ІМ, (r=0,42-0,51, P<0,001); ШОУ (r=0,49-0,61, P<0,001); ШПУ (r=0,23-0,29, P<0,001)), найбільш тісний – між значеннями ШОУ і маси тіла (r=0,61, P<0,001), вказували на взаємозв'язок ступеня ФР і станом КТ. У хворих на ХП дітей з відставанням ФР середньоарифметичні показники СФВКТ були нижче, ніж у пацієнтів із середнім (ІМ (Р<0,05); ШОУ (Р<0,001)) і з підвищеним ФР (ШОУ (Р<0,05). Наявність у хворих на ХП дітей низького чи нижче середнього рівня ФР підвищувало частоту остеопенії в 1,5 рази, а остеопорозу – у 1,9 рази.

Вивчення фосфорно-кальцієвого гомеостазу в дітей із ХП показало, що всі середньостатистичні біохімічні і функціональні показники мінерального обміну не виходили за межі вікової норми, крім параметра TmPі/ШГФ (1,53±0,52 ммоль/л.кл.ф-та), що визначає максимальну здатність проксимальних ниркових канальців реабсорбувати фосфати сечі, який серед дітей ОГ був вище норми і рівня дітей КГ (1,13±0,89 ммоль/л.кл.ф-та, Р<0,05).

У 42,3 % дітей із ХП був виявлен низький вміст у сироватці крові Саі, а в 24,5 % пацієнтів – низький вміст Рнеорг. Середній рівень цих макроелементів у сироватці крові в хворих був достовірно нижче (1,07±0,14 і 1,30±0,35 ммоль/л; Р<0,05), ніж у дітей КГ (1,15±0,17 і 1,63±0,56 ммоль/л). Також у хворих, стосовно КГ, спостерігалося зниження (Р<0,05) виведення Са і Р з сечею (1,84±2,02; 6,82±5,69 ммоль/л). На тлі збільшення середніх значень ШГФ і КР у хворих на ХП, у порівнянні з дітьми КГ (Р<0,05), що свідчило про підвищене функціональне навантаження нирок, відзначався високий рівень в2МГ у сечі (0,06±0,08 мкг/мол) – маркера ураження проксимальних канальців. При цьому знижений рівень кліренсів Са і Р і співвідношення Са/Кр сечі (0,14±0,23) по відношенню до КГ вказувало на недостатню абсорбцію кальцію і фосфору у кишечнику хворих на ХП, що було виражено в пацієнтів з ОП, при зниженому ФР і у дівчаток.

Достовірні позитивні кореляційні зв'язки (r=0,2, Р<0,05) рівня Са в сечі з усіма показниками біологічного розвитку: календарним віком, параметрами ФР (зростом, масою і ІМТ), а також характеристиками КВ (СФВікКС і (ФКВ-НКВ)) і СФВКТ (ІМ, ШОУ; r=0,2; 0,3; Р<0,05), – свідчили про високу значимість цього показника для оцінки рівня напруженості процесів росту.

Слабка прямо пропорційна залежність усіх СФВКТ від значення Са/Кр у сечі (r=0,2, Р<0,05) – показника, що відображає рівень кісткового обміну, вказувала на зниження та уповільнення кісткового обороту в дітей із ХП. Також про помірне зниження мінералізації кісток свідчила тенденція до зменшення середнього рівня активності ЛФ у сироватці крові в хворих з ОП, при порівнянні з пацієнтами без змін СФВКТ (3887±1479 і 4140±1876 (нмоль/с)∙л-1).

Виявлено достовірні (Р<0,05) негативні залежності рівня активності ЛФ від календарного віку (r=-0,32), антропометричних показників: зростом і масою (r=-0,19; 0,22), а також СФВікКС (r=-0,24), що вказувало на зниження інтенсивності процесів кісткового формування при збільшеннi біологічного віку.

У 5,8 % дітей із ХП рівень показника СаЧР у сироватці крові був вище, ніж 4,44 ммоль2/л2 (верхня межа норми), при цьому виявлення ОП збільшувалося в 2 рази і спостерігалося в 66,7 % таких пацієнтів, а частота анамнестичних переломів кісток – у 1,6 рази, що необхідно враховувати при виборі коригуючої терапії ОП.

У дітей із ХП середній рівень КТр, що склав 52,12±30,45 пг/мл, був нижче (Р<0,05), ніж у дітей КГ на 41,3%, і достовірно був менше в пацієнтів з наявністю обструкції в сечових шляхах, при рецидивуючому перебігу ХП, у дівчаток і в молодшому віці. Виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки рівня КТр зі значеннями маси тіла (r=0,8; P<0,05). Вміст ПТГ у сироватці крові хворих на ХП достовірно не відрізнявся від дітей КГ, дорівнював 40,68±9,69 пг/мл, і не залежав від особливостей основного захворювання, статі, однак достовірно збільшувався з віком.

Середній рівень КТн у дітей із ХП дорівнював 4,52±7,98 пг/мл, і був (Р<0,05) нижче, ніж у дітей КГ на 80,6% чи в 5 разів, що було виражено в хворих з обструктивною формою ХП, при тривалому перебігу захворювання та у молодших дітей. Був виявлений прямий зв'язок рівня КТн зі ступенем ФР дитини (r=0,7; P<0,01). Серед дівчаток відзначалася сильна зворотня залежність рівнів КТн і ГР (r=-0,88; P<0,05).

У дітей із ХП спостерігалося зниження середнього вмісту ГР (1,32±1,33 мМЕ/л) на 65,8 % від рівня КГ і на 34 % від норми, більш виражене у пацієнтів з ОП, при необструктивному ХП і тривалому перебігу захворювання. Відзначено достовірне, однак не досягаюче норми, підвищення рівня ГР у дітей із ХП у віці 10 - 12 років (Р<0,05) у порівнянні з іншими віком.

Описані відхилення рівнів кальційрегулюючих гормонів у дітей із ХП свідчили про змінену гормональну регуляцію мінерального обміну і дисгармонійну їхню участь в загальних адаптаційно-компенсаторних механізмах організму.

Вивчення маркерів кісткового ремоделювання показало, що середньоарифметичний рівень ОК у сироватці крові хворих на ХП був на 22 % нижче (Р<0,05), ніж у дітей КГ, і дорівнював 91,26±24,18 нг/мл. Це свідчило про уповільнення остеосинтезу внаслідок зниженої остеобластичної активності в дітей із ХП, більш виражене в пацієнтів з наявністю обструкції сечових шляхів, при латентному і тривалому перебігу ХП, у дівчаток і дітей зі зниженим ФР. У пацієнтів у віці 10 - 12 років відзначалося збільшення середнього рівня ОК у порівнянні з хворими інших віків (Р<0,05), що відзеркалювало посилення процесів кісткового утворення, характерне для даного вікового періоду. Нами виявлені прямопропорційні залежності (P<0,05) рівня ОК зі значеннями Сса (r=0,8), КТн (r=0,6) і показника ШОУ (r=0,5), що свідчать про спряженість процесів остеосинтезу і кісткової резорбції, а також про те, що рівень ОК відображує швидкість утворення кістки.

Середнє значення показника ДПД/Кр сечі в хворих ОГ було в нормі, складаючи 4,65±3,72 нмольДПД/ммольКр, і не відрізнялося від рівня дітей КГ. Однак у пацієнтів з ОП даний параметр був достовірно вище (Р<0,05), ніж у дітей ОГ і хворих з нормальними СФВКТ, що вказувало на перевагу в них процесів кісткової резорбції. Це підтверджувалося негативним взаємозв'язком показника ДПД/Кр сечі зі значеннями ІМ, ШОУ і ШПУ (r=-0,8; -0,7; -0,7; P<0,01), а також параметрами, що характеризують КВ: СФВікКС і (ФКВ-НКВ) (r=-0,8; -0,7; P<0,01). Були відзначені важливі прямі взаємозв'язки рівня ДПД/Кр сечi із вмістом КТр у сироватці крові (r=0,97; P<0,001) і з показником RP (r=0,6; P<0,05), а також сильний зворотний зв'язок ДПД/Кр сечі з рівнем в2МГ у сечі (r=-0,7; P<0,001), що відображає механізми впливу КТр на організм, зокрема, на КТ та нирки, а також вплив стану канальцевих функцій на рівень КТр.

Достовірне підвищення рівня ДПД/Кр сечі, що свідчить про посилення кісткової резорбції, спостерігалося у хворих на обструктивний ХП, з рецидивуючим і тривалим перебігом захворювання, серед дівчаток і дітей зі зниженим рівнем ФР. Останнє ілюструвалося зворотніми залежностями рівня ДПД/Кр сечі зі всіма антропометричними параметрами: зростом, масою тіла, ОГК (r=-0,8; -0,8; -0,6; P<0,01), ІМТ (r=-0,6; P<0,05), а також календарним віком (r=-0,8; P<0,01).

Виявлені зміни фосфорно-кальцієвого обміну і кісткового метаболізму дозволили скласти схему розвитку порушень СФВКТ у дітей із ХП, основною ланкою якої є дефіцит КТр у сполученні з дефіцитом КТн, та обґрунтувати введення в стандартний комплекс реабілітації дітей із ХП заходів, що коригують ОП.

Нами були проведені аналіз динаміки і порівняльна оцінка показників мінерального обміну в 70 дітей із ХП на етапі СКЛ – 1, 2, 3 групи і 34 пацієнтів на амбулаторному етапі реабілітації – 4 і 5 групи, що отримували з метою патогенетичної корекції вторинної ОП препарат "Вітрум Кальціум + вітамін D3" та комбінацію антигомотоксичних препаратів "Солідаго композітум С" і "Остеобіос" за схемами; а також у 22 амбулаторних хворих на ХП з остеопенією, без її лікування (ГП).

У результаті стандартного комплексу СКЛ у хворих дітей на ХП відзначалася позитивна динаміка СФВКТ за рахунок збільшення показника ШОУ, що було виражено в пацієнтів з ОП (1 гр), на нашу думку, внаслідок більш лабільного стану кісткового метаболізму. Застосування комбінації антигомотоксичних препаратів як на тлі СКЛ, так і самостійно, мало аналогічний ефект від впливу на СФВКТ (3 і 5 гр).

Призначення "Вітрум Кальціум + вітамін D3" на СКЛ у хворих з ОП (2 гр) призводило тільки до збільшення ШПУ, що було зв'язано з поліпшенням еластичності КТ, не впливаючи на її міцність. Однак у цій групі спостерігалося подальше поступове збільшення рівня кісткових показників, що через 3 місяці спостереження призвело до достовірного підвищення ІМ. Застосування даного комбінованого препарату амбулаторно (4 гр), на наш погляд, мало несприятливий ефект, що виражався в значному підвищенні рівня ІМ, який надалі різко знижувався і ставав нижче, ніж був спочатку.

Аналіз віддалених результатів також показав, що для продовження позитивного ефекту впливу антигомотоксичного лікування ОП в дітей із ХП (3 і 5 гр) доцільно через 3 місяці після закінчення корекції проводити повторні курси.

**ВИСНОВКИ**

У роботі представлене теоретичне узагальнення і рішення актуальної наукової задачі щодо вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей із ХП і оптимізації їхньої реабілітаційного лікування.

1. У дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, дисгармонійний фізичний розвиток відзначався в 33,5 % хворих, у 40,6 % пацієнтів індекс маси тіла був менше вікової норми, що на тлі зниженого кісткового віку та уповільнених темпів розвитку кісткової системи свідчило про відставання хворих у біологічному розвитку, що було більш виражене у віці 10 - 12 років, у дівчаток, при тривалості захворювання більше 3 років, при нездійсненій хірургічній корекції обструкції сечових шляхів і в пацієнтів зі зниженим фізичним розвитком.

2. Дослідження структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, характеризувалося зниженням основних денситометричних параметрів – індексу міцності кісткової тканини, широкополосного ослаблення ультразвуку, швидкості поширення ультразвуку, більш виражене в дівчаток, у віці 10 - 12 і 15 років, у хворих з обструктивною формою хвороби, латентним перебігом патологічного процесу, тривалістю основного захворювання більше 3 років, за наявності в дитини кісткових переломів в анамнезі, а також при зниженому рівні фізичного розвитку.

3. Дослідження стану фосфорно-кальцієвого обміну в дітей із хронічним пієлонефритом виявило низький вміст у сироватці крові іонізованого кальцію і фосфору неорганічного, достовірне зниження виведення кальцію і фосфатів із сечею, які на тлі збільшення швидкості гломерулярної фільтрації, канальцевої реабсорбції і показника TmPі/ШГФ, що свідчать про підвищене функціональне навантаження ниркової тканини, вказували на недостатнє надходження в організм хворих дітей кальцію і фосфору, більш виражене за наявності остеопенії, у дівчаток, у хворих з рецидивуючим і тривалим перебігом ХП, при зниженому рівні фізичного розвитку.

4. Дослідження рівня в2-мікроглобуліну в сечі хворих на хронічний пієлонефрит показало достовірне його збільшення, що було більш виражене при рецидивуючому і тривалому перебігу хвороби; виявило прямі залежності між рівнем в2-мікроглобуліну і значеннями індексу міцності кісткової тканини, а також рівнем кліренсу кальцію, що свідчило про напругу тубулярних функцій при підвищенні рівня мінерального обміну.

5. У хворих із хронічним пієлонефритом відзначалося зниження рівня кальційрегулюючих гормонів – кальцитріолу, кальцитоніну і гормону росту, більш виражене у дітей з остеопенією, обструктивною формою хвороби, тривалим перебігом захворювання, у дівчаток, у дітей молодшого віку, зі зниженим рівнем фізичного розвитку, на тлі того, що рівень паратгормону варіював у межах вікової норми на верхніх її значеннях, що у цілому свідчило про зниження та уповільнення процесів кісткового формування.

6. Дослідження рівня остеокальцину в хворих на хронічний пієлонефрит показало достовірне його зниження в порівнянні зі здоровими дітьми, що вказувало на зниження активності остеобластів і загального рівня кісткового обміну, більш виражене в хворих з обструктивним хронічним пієлонефритом, латентним і тривалим перебігом хвороби, який залежить від статі, віку хворих і рівня фізичного розвитку.

7. Дослідження рівня дезоксипірідіноліну в сечі в дітей із хронічним пієлонефритом відзначило достовірне його підвищення в хворих на тлі остеопенії, що вказувало на перевагу процесів резорбції кісткової тканини, виражене у дітей з обструктивним хронічним пієлонефритом, рецидивуючим і тривалим перебігом хвороби, що залежить від статі, віку хворих і рівня фізичного розвитку.

8. Комплексне санаторно-курортне лікування хворих із хронічним пієлонефритом чинило стійкий вплив на стан кісткової тканини, який виявлявся збільшенням індексу міцності кісткової тканини, в позитивній динаміці рівнів кальційрегулюючих гормонів і біохімічних показників мінерального обміну, більш виражений при оптимізації антирезорбентними препаратами.

9. Застосування комбінації антигомотоксичних препаратів "Солідаго композітум С" і "Остеобіос" у дітей із хронічним пієлонефритом сприятливо впливало на кісткову тканину, підвищуючи рівень індексу міцності, більш виражене в амбулаторних умовах, і мало доцільність повторних курсів корекції остеопенії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У комплексі обстеження дітей, якi хворіють на хронічний пієлонефрит, доцільно щорічне проведення остеоденситометрії з метою виявлення структурно-функціональних порушень кісткової тканини, особливо в дітей у віці 9 - 16 років, з обструктивною формою ХП, за наявності кісткових переломів в анамнезі та зі зниженим рівнем фізичного розвитку.

2. У дітей із хронічним пієлонефритом і вторинною остеопенією рекомендується визначення добутка вмісту кальцію і фосфору в сироватці крові і відносини кальцію до креатиніну в сечі для попередньої оцінки рівня кісткового метаболізму і вибору методу корекції його порушень.

3. Для оптимізації стандартного комплексу санаторно-курортного лікування дітей із хронічним пієлонефритом, а також корекції остеопенічного стану в них на санаторно-курортному етапі реабілітації рекомендується використовувати "Вітрум Кальціум + вітамін D3" всередину по 1 таб/доб під час основного прийому їжі 21-30 днів (крім літнього періоду).

4. З метою корекції змінених властивостей кісткової тканини в дітей із хронічним пієлонефритом і вторинною остеопенією на амбулаторному етапі реабілітації рекомендується сполучене призначення "Солідаго композітум С" по 2,2 мл в/м або у вигляді питних ампул два рази на тиждень № 5 і "Остеобіос", що приєднується до терапії на третій день, всередину по 10 крапель за 30 хвилин до їжі два рази на день (ранком і ввечері) протягом 30 днів, з повторним курсом через 3 місяці.

**Список ОСНОВНИХ ПРАЦЬ, опублЭкованих ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦЭЇ**

1. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Влияние санаторно-курортного лечения на костную ткань детей с хроническим пиелонефритом //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2006. – №1. – С. 48 - 50. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, підготовка, аналіз та узагальнення даних).
2. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Динамика характеристик костной ткани у детей с хроническим пиелонефритом на санаторно-курортном этапе реабилитации //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2006. – №2. – С. 18 - 21. (Участь у клінічних дослідженнях, узагальнення даних).
3. *Титова Е.В.* Роль фактора питания в развитии вторичной остеопении у детей с хроническим пиелонефритом //Таврический медико-биологический вестн. – 2006. – Т. 9, №4. – С. 116 - 119.
4. *Титова Е.В.* Структурно-функциональные свойства костной ткани и темпы возрастного развития у детей с хроническим пиелонефритом //Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2006. – Т.142, Ч.III. – С. 143 -147.
5. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* О значении факторов риска в формировании остеопении у детей с хроническим пиелонефритом //Український медичний альманах. – 2006. – Т.9, №4 (додаток). – С. 67 - 69. (Участь у клінічних дослідженнях, аналіз даних, висновки).
6. *Коррекция* остеопении у детей с хроническим пиелонефритом препаратами кальция и витамина D на санаторно-курортном этапе реабилитации /Титова Е.В., Лисовская Р.В., Шкурина Н.Н., Шишова А.П. //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – №1. – С. 29 - 30. (Участь у плануванні клінічних досліджень, аналіз та узагальнення даних).
7. *Титова Е.В., Лисовская Р.В.* Применение антигомотоксических препаратов «Остеобиос» и «Солидаго композитум С» для коррекции остеопении у детей с хроническим пиелонефритом на санаторно-курортном этапе реабилитации //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – №2. – С. 30 - 33. (Участь у клінічних дослідженнях, аналіз даних).
8. *Титова Е.В.* Патогенетическая терапия остеопенических состояний, применяемая в педиатрической практике на современном этапе //Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 10, №2. – С. 94 - 97.
9. *Титова Е.В.* Динамика показателей функций почек и фосфорно-кальциевого гомеостаза в зависимости от костных характеристик у детей с хроническим пиелонефритом на санаторно-курортном лечении //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – спец. вып. – С. 38 - 41.
10. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Состояние гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена у детей с хроническим пиелонефритом //Здоровье ребенка. – 2007. – Т.5, №8. – С. 14-17. (Участь у клінічних дослідженнях, збір, підготовка, аналіз та узагальнення даних).
11. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Применение антигомотоксических препаратов в коррекции вторичной остеопении у детей, страдающих хроническим пиелонефритом //Биологическая Терапия. – 2007. – № 3. – С. 15 –19. (Участь у клінічних дослідженнях, аналіз даних).
12. *Пат.* 28913 Україна, МПК А61Н 33/00. Спосіб лікування дітей з хронічним пієлонефритом на санаторно-курортному етапі: Пат. 28913 Україна, МПК А61Н 33/00 М.М. Каладзе, О.В. Тітова; Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І. Георгієвського. - N200709628; Заявл. – 27.08.2007; Опубл. 25.12.2007; Бюл. №21. – 3 с. (Участь у розробці методу лікування, у клінічних та лабораторних дослідженнях, аналіз результатів, написання тексту публікації).
13. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Структурно-функциональные свойства костной ткани у детей с вторичным хроническим пиелонефритом //Український медичний альманах. – 2003. – №2. – С. 81 - 82. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, підготовка, аналіз та узагальнення даних, висновки).
14. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Остеопенический синдром у детей с хроническим пиелонефритом //Український морфологічний альманах. – 2007. – Т.5, №2. – С. 100. (Участь у проведенні клінічних досліджень, аналіз даних).
15. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В., Шкурина Н.Н.* Динамика костного метаболизма у детей с вторичным хроническим пиелонефритом на санаторно-курортном этапе //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2003. – №2. – С. 38. (Тезисы III Республ. конгр. курортологов и физиотерапевтов, 24-25 апреля 2003 г., Евпатория). (Участь у клінічних дослідженнях, аналіз даних).
16. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Роль питания в развитии вторичной остеопении у детей с хроническим пиелонефритом //Проблеми остеології. – 2006. – Т. 9 додаток. – С. 50 - 51. (Тез. Міжнарод. наук.-практ. конф., 5-8 вересня 2006р., м. Євпаторія). (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз та узагальнення даних, написання тез).
17. *Титова Е.В., Каладзе Н.Н.* Выраженность остеопении у детей с хроническим пиелонефритом в зависимости от региона проживания //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2006. – №4. – С. 86. (Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы реабилитации детей из регионов антропогенного загрязнения», 23-24 ноября 2006 г., Евпатория). (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз та узагальнення даних).
18. *Титова Е.В., Каладзе Н.Н., Скубенко Г.И.* Остеопения у детей с хроническим пиелонефритом //Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Суглобовий синдром в практиці педіатра», 25-26 січня 2007 р., м. Донецьк. – Донецьк, 2007. – С. 55 - 57. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, підготовка, аналіз та узагальнення даних, висновки).
19. *Титова Е.В., Каладзе Н.Н.* Проявление остеопенического синдрома у детей с хроническим пиелонефритом в зависимости от сезона года //Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з нагоди 115-річчя заснування кафедри педіатрії Харківського державного медичного універсітету, 18-19 січня 2007 р., м. Харків. – Харків, 2007. – С. 183 - 184. (Участь у плануванні клінічних досліджень, сбір, аналіз даних, висновки).
20. *Титова Е.В., Шкурина Н.Н., Шишова А.П.* Сравнительная оценка различных способов коррекции вторичной остеопении у детей с хроническим пиелонефритом на этапе санаторно-курортной реабилитации //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – спец. вып. – С. 119. (Матеріали науч.-практ. конф. «Актуальні питання діяльності санаторно-курортних закладів в сучасних умовах», присвячений 100-річчю заснування санаторію «Примор’є», 24-25 вересня 2007 р., м. Євпаторія). (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз та узагальнення даних, висновки).
21. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Показатели костного метаболизма в динамике у детей с хроническим пиелонефритом, получающих санаторно-курортное лечение //Матеріали VII Міжнарод. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації» присвяченої 200-річчю курортів Криму, 26-28 вересня 2007 р., Місхор. – Місхор, 2007. – С. 197-198. (Участь у клінічних та лабораторних дослідженнях, аналіз даних, висновки).
22. *Каладзе Н.Н., Титова Е.В.* Рівень кальційрегулюючих гормонів у дітей із хронічним пієлонефритом у співвідношенні з кістковими характеристиками //Матеріали ІV конгр. педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії», 17-19 жовтня 2007 р., Київ. – К., 2007. – С. 100. (Участь у клінічних дослідженнях, аналіз та узагальнення даних, висновки).

**АНОТАЦIЯ**

**Тітова О.В. Зміни структурно-функціональних властивостей кісткової тканини у дітей із хронічним пієлонефритом та їхня корекція на різних етапах реабілітації.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України. – Сiмферополь, 2008.

Дисертація присвячена дослідженню структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей, які хворіють на хронічний пієлонефрит, а також розробці методів корекції його порушень з метою підвищення ефективності етапу реабілітації. Виявлено зниження показників структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в 37,4 % дітей із хронічним пієлонефритом, що стало результатом зниженого рівня кісткового обміну та уповільненого остеосинтезу внаслідок порушеної гормональної регуляції мінерального гомеостазу, більш виражене у дівчаток, у віці 10-12 і 15 років, у хворих з обструктивною формою хронічного пієлонефриту, латентним і тривалим перебігом хвороби, за наявності в дитини кісткових переломів в анамнезі, а також при зниженому рівні фізичного розвитку.Виявлено, що традиційний комплекс санаторно-курортного лікування дітей із хронічним пієлонефритом призводить до поліпшення стану кісткової тканини, а прийом комбінованих препаратів кальцію і вітаміну Д підвищує його ефективність. Показано, що призначення антигомотоксичної схеми лікування остеопенії найбільше прийнятно на амбулаторному етапі реабілітації.

# Ключові слова: хронічний пієлонефрит, кісткова тканина, діти, реабілітація.

# АННОТАЦИЯ

**Титова Е.В. Изменения структурно-функциональных свойств костной ткани у детей с хроническим пиелонефритом и их коррекция на различных этапах реабилитации.** – Рукопись.

#  Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины. – Сімферополь, 2008.

Диссертация посвящена исследованию структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных ХП, а также разработке методов коррекции его нарушений с целью повышения эффективности этапа реабилитации. Отмечены особенности физического развития у детей с ХП и их связь с темпами костного роста, как составляющих компонентов биологического развития ребенка. У 126 (40,6 %) детей, больных ХП было отмечено отставание по уровню ИМТ. Дисгармоничное физическое развитие было установлено у 104 (33,5 %) пациентов, что свидетельствовало о склонности к астении и отставании больных в биологическом развитии вследствие сниженных темпов роста костной системы, более выраженное в возрасте 10 - 12 лет, у лиц женского пола, при длительности заболевания более 3 лет, при неосуществленной хирургической коррекции обструкции мочевых путей и у пациентов со сниженным физическим развитием.

Выявлено снижение индекса прочности костной ткани у 116 (37,4 %) детей с ХП. Отмечено, что средние показатели всех костных характеристик у детей, больных ХП, были ниже, чем у детей группы сравнения (Р<0,05). На основании проведенного детального анализа были выделены группы риска развития и прогрессирования остеопении у детей с ХП: возраст 10-12 и 15 лет, женский пол, сниженный уровень физического развития, наличие костных переломов в анамнезе, обструктивная форма хронического пиелонефрита, латентное течение и длительность заболевания более 3 лет, а также неосуществленная хирургическая коррекция обструкции мочевых путей.

Отмечено у 42,3 % детей с ХП снижение кальция ионизированного и у 24,5 % пациентов – фосфора неорганического в сыворотке крови, а также снижение средних показателей экскреции кальция и фосфатов с мочой (Р<0,05), что свидетельствовало о нарушении абсорбции этих макроэлементов в кишечнике больных. Прямая зависимость между уровнем соотношения кальция к креатинину в моче и значениями костных характеристик (r=0,2, Р<0,05) указывала на большое практическое значение исследования данного показателя для оценки уровня костного обмена у детей с ХП. Обратно пропорциональные зависимости уровня активности щелочной фосфатазы календарному возрасту, антропометрическим и костным показателям говорило о снижении интенсивности костной минерализации с увеличением биологического возраста. По сравнению со здоровыми у детей с ХП отмечено более высокое содержание в2МГ в моче (P<0,05), свидетельствующее о степени нарушения функции тубулярного эпителия, который достоверно снижался у пациентов с остеопенией, что подтверждалось выявленной прямой зависимостью уровня параметра от значений индекса прочности костной ткани (r=0,3; P<0,05). Коррелирование содержания в2МГ в моче с уровнем клиренса кальция (r=0,3; P<0,05) свидетельствовало о напряжении тубулярных функций при повышении уровня минерального обмена.

У детей с ХП отмечено снижение среднего уровня КТр в сыворотке крови (Р<0,05), более выраженное при обструктивной форме ХП, при рецидивирующем течении заболевания, у девочек и в более младшем возрасте. Выявлена прямая зависимость уровня КТр от значения массы тела (r=0,8; P<0,05). Дисрегуляция в системе кальцийрегулирующих гормонов у больных ХП сопровождалась снижением (Р<0,05) средних уровней КТн, зависящего от степени ФР ребенка (r=0,7; P<0,01), и ГР на фоне нормального содержания ПТГ. Проведен анализ выраженности гормональных нарушений минерального гомеостаза в зависимости от пола, возраста, особенностей заболевания.

Выявлен дисбаланс процессов костного ремоделирования у детей с ХП. Отмечено снижение среднего уровня ОК в сыворотке крови больных ХП (Р<0,05), указывающее на замедление остеосинтеза, вследствие пониженной остеобластической активности, более выраженное у пациентов с обструктивным ХП, при латентном и длительном течении болезни, у девочек и детей с пониженным ФР. Среднее значение уровня ДПД в моче у больных ХП было выше (Р<0,05) у пациентов с остеопенией, говоря о преобладании у них процессов костной резорбции. Данный параметр был отрицательно связан с костными показателями (P<0,01), с уровнем в2МГ в моче (r=-0,7; P<0,001) и прямопропорционально зависел от содержания КТр в сыворотке крови (r=0,97; P<0,001).

Отмечено, что традиционный комплекс санаторно-курортного лечения детей с ХП приводит к устойчивому во времени улучшению состояния костной системы за счет увеличения индекса прочности костной ткани. Прием комбинированного препарата кальция и витамина Д оптимизирует реабилитационное воздействие СКЛ благодаря антирезорбентному эффекту. Показано, что на амбулаторном этапе реабилитации наиболее приемлемо назначение антигомотоксической схемы лечения остеопении препаратами «Солидаго композитум С» и «Остеобиос», отдаленные результаты которого указывают на целесообразностью повторных курсов через 3 мес. Данный метод коррекции остеопении у детей с ХП является более щадящим и патогенетически обоснованным.

**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит, костная ткань, дети, реабилитация.

ANNOTATION

**Titova E.V. Changes of structural-functional characteristics of bone tissue in children with chronic pyelonephritis and their correction on various stages of rehabilitation. –** Manuscript.

The dissertation for a Candidate degree in medical sciences by speciality 14.01.10 – pediatrics. – Crimean state medical university named after S.I. Georgievsky, MPH of Ukraine. – Simferopol, 2008.

Dissertation is devoted to research of structural-functional condition of bone tissue in children with chronic pyelonephritis and also to work up of correction methods of its disturbances with aim of efficacy increase of rehabilitation stage. It was revealed reduction of indexes of structural-functional characteristics of bone tissue in 37,4 % of children with chronic pyelonephritis are being a result of reduced level of bone change and slow osteosynthesis owing to disturbed hormonal regulation of mineral homeostasis, it is more expressed in girls at the age of 10-12 and 15 years, in patients with obstructive forms of chronic pyelonephritis, latent and long current of disease, at presence in a child of bone fractures in anamnesis, and also at reduced level of physical development. It was revealed that a traditional complex of sanatorium-resort treatment in children with chronic pyelonephritis brings to improvement of bone tissue condition, and take combined preparations of calcium and vitamine D increases its efficacy. It was shown that prescription of antihomotoxic scheme of treatment of osteopenia is more acceptable on the ambulatory stage of rehabilitation.

**Key words:** bone tissue, chronic pyelonephritis, children, rehabilitation.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| ГП | - група порівняння |
| ГР | - гормон росту |
| ДПД | - дезоксипірідінолін |
| ІМ | - індекс міцності кісткової тканини  |
| ІМТ | - індекс маси тіла |
| КВ | - кістковий вік  |
| КГ | - контрольна група |
| КР | - канальцева реабсорбція |
| Кр | - креатинін |
| КТ | - кісткова тканина  |
| КТн | - кальцитонін |
| КТр | - кальцитріол  |
| ЛФ | - лужна фосфатаза |
| ОГ | - основна група |
| ОГК | - окружність грудної клітки  |
| ОК | - остеокальцин |
| ОП | - остеопенія |
| ПТГ | - паратгормон |
| СКЛ | - санаторно-курортне лікування |
| СФВікКС | - структурно-функціональний вік кісткової системи  |
| СФВКТ | - структурно-функціональні властивості кісткової тканини |
| ФКВ-НКВ | - різниця між фактичним і належним кістковим віком  |
| ФР | - фізичний розвиток  |
| ХП | - хронічний пієлонефрит  |
| ШГФ | - швидкість гломерулярної фільтрації |
| ШОУ | - широкосмугове ослаблення ультразвуку |
| ШПУ | - швидкість поширення ультразвуку  |
| Cai | - кальцій іонізований |
| CCa | - кліренс кальцію  |
| CP | - кліренс фосфатів |
| Р | - фосфор |
| RР | - канальцева реабсорбція фосфатів |

Пiдписано до друку 15.02.2008 р. Формат 60Х90/16

Ум.друк.арк. 0,9. Обл.-вид.арк. 0,9.

Тираж 100. Зам.198.

Видавництво ТПП «Юг-Бумага»

95011, м.Сiмферополь, вул. Горького, 6.

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