

ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ МАРКЕРІВ ТКАНИННОЇ ГІПОКСІЇ, МЕМБРАНОДЕСТРУКЦІЇ ТА НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОМУ РЕФЛЮКСІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Резюме. Вступ. Проблема природжених вад розвитку органів сечовидільної системи у дітей раннього віку стає все більш актуальною у зв'язку зі щорічним зростанням кількості хворих. Однією з таких найбільш поширених вад розвитку є міхурово-сечовідний рефлюкс. У наш час спостерігається тенденція до збільшення кількості мікроаномалій, зумовлених особливостями будови сполучної тканини, що проявляються комплексом фенотипових ознак і трактуються як недиференційована дисплазія сполучної тканини. Це вимагає пошуку високочутливих, специфічних, а також неінвазивних методів динамічної оцінки функціонального стану ниркової паренхіми та прогнозування нефросклеротичних змін при недиференційованій дисплазії сполучної тканини в дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом. **Мета дослідження.** Встановлення референтних значень деяких показників функціонального стану паренхіми нирок у здорових дітей раннього віку та оцінка їх інформативності та діагностичної цінності у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. **Матеріали та методи.** Обстежено 50 дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом II–IV ст., асоційованим із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. У сечі визначались оксипролін і маркери тканинної гіпоксії паренхіми, порушення функціонального стану сполучної тканини паренхіми нирок. **Обговорення результатів.** Тести, обрані для характеристики функціонального стану паренхіми нирок у дітей, мають в основному високу та середньовисоку чутливість при високій специфічності в межах 82,5–98,0%. Величина прогностичної цінності як позитивних, так і негативних результатів обраних тестів у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом підтвердила ефективність діагностування тканинної гіпоксії та порушення функціонального стану паренхіми нирок. **Висновки.** Доведена висока чутливість, специфічність, прогностична цінність й ефективність діагностики ранніх порушень функціонального стану та розвитку склеротичних змін у паренхімі нирок дітей із міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. **Ключові слова:** діти раннього віку, міхурово-сечовідний рефлюкс, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Пошук шляхів ранньої діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини».

Вступ

Проблема природжених вад розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС) у дітей раннього віку стає все більш актуальною у зв'язку зі щорічним зростанням кількості хворих з ускладненим перебігом захворювань ОСС [4]. Особливо гостро

це питання постало перед дитячими нефрологами та урологами, які спостерігають гетерогенність перебігу захворювань ОСС. Це спонукало до чіткого

Адреса для листування з авторами:
Петрица Назар Андрійович
E-mail: petrirts_nazar@ukr.net

© Лук'яненко Н.С., Кенс К.А., Петрица Н.А., 2016
© «Здоров'я дитини», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

виділення в дитячій нефрології окремого напрямку — нефрології раннього дитинства, яка, по суті, є нефроурологією [11].

Однією з найбільш поширених ПВР ОСС у дітей раннього віку є міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) [10].

У наш час спостерігається тенденція до збільшення кількості мікроаномалій з боку різних органів і систем, зумовлених особливостями будови сполучної тканини [5]. Ці зміни проявляються комплексом фенотипових ознак і трактується як недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) [6].

Синдром дисплазії сполучної тканини (ДСТ) був відокремлений як самостійна нозологічна форма наприкінці ХХ ст. ДСТ прийнято розподіляти на диференційовані дисплазії сполучної тканини (ДДСТ) та недиференційовані дисплазії сполучної тканини. ДДСТ характеризуються певним типом успадкування та чіткою клінічною картиною, зокрема це синдроми Марфана, Елерса — Данлоса та ін. НДСТ діагностують, коли в пацієнта набір клінічних ознак не вкладається в жодне спадкове моногенне захворювання [1].

У практичній діяльності частіше доводиться стикатися з недиференційованими формами ДСТ — генетично гетерогенною групою захворювань мультифакторної природи з прогресивним перебігом, в основі яких лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявлятися в різні періоди життя [6].

Після народження дитини з ПВР ОСС, зокрема з МСР, у клінічному аспекті одним із питань, що потребує своєчасного вирішення, є безпосередня оцінка того, наскільки вада відповідає НДСТ, тобто наскільки остання порушує функціональний стан паренхіми нирок.

Вчені-урологи С.А. Байдін, Л.Б. Меновщикова, а також ряд інших авторів вказують, що одним із провідних патогенетичних факторів порушення функції нирок при МСР, асоційованому з НДСТ, є гіпоксія, яку викликають як гемодинамічні порушення, закономірно наявні при НДСТ, так і порушення тканинного дихання [13].

У літературі є повідомлення про швидкий розвиток склерозування ниркової тканини у дітей раннього віку при МСР, асоційованому з НДСТ, і особливо за наявності запального процесу ниркової паренхіми [12]. Відомо, що МСР зумовлює низку патологічних процесів у нирці, кінцевим результатом яких є ремоделювання тубулоінтерстиціальної тканини, що стає передумовою нефросклерозу [12].

Проте чутливість екскреторної урографії як способу рентгенологічної оцінки стану функціонування паренхіми при нефросклерозі дуже низька [12].

Ультразвукове дослідження (УЗД) широко використовується у дітей, однак дозволяє вловлювати

склеротичні зміни в нирках тільки на пізніх етапах формування нефросклерозу [17]. Радіоізотопні методи діагностики дозволяють визначити ступінь та обсяг функціонування паренхіми за індексом інтегрального захвату радіофармапрепарату [16]. Проте високий ступінь променевого ушкодження інших органів, висока вартість та великі розміри датчика обмежують використання даного способу для діагностики рубцевих змін у паренхімі нирок дітей раннього віку.

Вищезазначене вимагає пошуку скринінгових високочутливих специфічних методів діагностики та прогнозування нефросклеротичних змін при НДСТ у дітей раннього віку з МСР.

Для розуміння діагностичної цінності тестів із позицій доказової медицини Р. Флетчер і співавт. [15] запропонували оригінальну чотирипільну таблицю, що дає змогу визначити відношення між результатами тестування та правильним діагнозом.

Існує два мнемонічних правила, що суттєво допомагають у використанні даних про чутливість і специфічність діагностичного тесту, а саме:

SnNout — мнемонічне правило, що стверджує таке: ознака, тест або симптом, які мають високу чутливість (high Sensitivity test), при негативному їх результаті виключають наявність захворювання (Negative result rules out);

SpPin — мнемонічне правило, що стверджує таке: ознака, тест або симптом, які мають високу специфічність (high Specificity test), при позитивному їх результаті підтверджують наявність захворювання (Positive result rules in).

Оптимальні тести відповідають критеріям, наведеним у табл. 1 [15].

Для того, щоб оцінити якість тесту для певної хвороби, тобто ефективності лабораторних тестів, варто користуватися такими мірами, як чутливість і специфічність [15]. Чутливість тесту — це ймовірність того, що у позитивного пацієнта буде позитивний тест. Якщо в усіх пацієнтів із певною хворобою тест дає позитивний результат, тоді чутливість тесту буде 100 %. Тест із високою чутливістю є корисним, тому що виключає діагноз, оскільки надає мало помилково негативних результатів.

Специфічність тестів — це ймовірність того, що здоровий пацієнт отримає негативні результати тесту. Якщо всі пацієнти, які не мають певної хвороби, отримують негативні тести, специфічність тесту становить 100 %. Високоспецифічний тест корисний для підтвердження діагнозу, оскільки цей тест надає дуже мало помилково позитивних результатів.

Для визначення чутливості та специфічності тесту щодо певної хвороби його необхідно порівняти із золотим стандартом — процедурою, що визначає справжній стан пацієнта.

У літературі є повідомлення, що результати клінічного обстеження та стандартного комплексу досліджень функціонального стану нирок, проведеного у дітей з МСР, так звані тести золотого стандарту, не виявили в них порушення функції

онального стану паренхіми та виражених ознак нефросклерозу [7, 8]. Тому виникла необхідність впровадження точних, чутливих, а також неінвазивних методів динамічної оцінки функціонального стану ниркової паренхіми.

Отже, **мета** дослідження — встановлення референтних значень показників функціонального стану паренхіми нирок у здорових дітей раннього віку та оцінка їх інформативності й діагностичної цінності у дітей раннього віку з МСР.

Матеріали та методи

З метою оцінки результатів дослідження біологічних маркерів ушкодження паренхіми нирок у дітей із МСР були обстежені 50 дітей з одно- або двобічним МСР II–IV ст., асоційованих із НДСТ, що було підтверджено наявністю у їх сечі оксипроліну. Референтну групу становили 40 соматично здорових дітей.

Визначались такі маркери тканинної гіпоксії паренхіми: тест на АКЗС за методикою Е.О. Юр'євої [2] та добова екскреція солей у сечі за методикою Ю.Є. Вельтишева [2].

Досліджувались маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: проба на кальцифікацію — наявність полярних ліпідів (ПЛ) у сечі та тест на наявність продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у сечі за методикою Е.О. Юр'євої [14].

Маркерами функціонального стану проксимальних каналців вважали тести на уринолізис: проби на наявність білка, гіпераміноацидурію, проба за Сулковичем, проба Гайнеса, що проводились за методикою І.І. Гребешевої [14].

Визначали маркери функціонального стану сполучної тканини паренхіми нирок, зокрема вміст креатиніну та глікозаміногліканів у добовій сечі за методом Ю.Є. Вельтишева та А.А. Ананенко [2].

З метою максимального наближення клініко-лабораторних результатів у дітей референтної контрольної групи до загальнопопуляційних для відбору дітей був використаний рандомізований метод випадкової вибірки [9].

Чутливість, специфічність та ефективність діагностичного лабораторного тесту визначали за чотирипільною таблицею, приклад якої наведений у табл. 2 [15].

Характеристики діагностичного тесту в чотирипільній таблиці такі:

Se — чутливість;

Sp — специфічність;

+PV — прогностична цінність позитивного результату тесту;

–PV — прогностична цінність негативного результату тесту;

+LR — відношення правдоподібності позитивного результату тесту;

–LR — відношення правдоподібності негативного результату тесту;

P — поширеність захворювання.

При цьому для оцінки чутливості діагностичного тесту, що перевіряється, брали такі дані, наведені в табл. 3.

Визначали вірогідність відмінностей між середніми показниками. Для кожного порівняння було знайдено ймовірність (p) того, що різниця є вірогідною. Ймовірність (p) для більшості вибірок не перевищувала 0,01. За допомогою таблиці «Значення

Таблиця 1. Критерії для необхідності проведення процедури скрінингу

Характеристики хвороби	
1	Суттєва смертність і небезпека інвалідизації
2	Наявні ефективні та доступні методи лікування
3	Можливість виявлення в безсимптомному періоді
4	Поліпшені результати при ранньому лікуванні
Характеристики тестів	
1	Добра чутливість і специфічність
2	Низька вартість і ризик
3	Доступність тесту для підтвердження і можливість відтворення тесту у звичайній лабораторії

Таблиця 2. Чотирипільна таблиця

		Захворювання			
		Є	Немає		
Тест	Позитивний	a	b	a + b	+PV = a/(a + b)
	Негативний	c	d	c + d	–PV = c/(c + d)
		a + c	b + d	a + b + c + d	
		Se = a/(a + c)		Sp = d/(b + d)	
		+LR = [a/(a + c)]/[b/(b + d)]		–LR = [c/(a + c)]/[d/(b + d)]	
		P = (a + c)/(a + b + c + d)			

нормального інтегралу ймовірностей в межах $\pm t$ та відповідно до величини коефіцієнта Стьюдента знаходили значення ймовірності (p) [3].

Обговорення результатів

Результати дослідження обраних маркерів ушкодження паренхіми нирок у соматично здорових дітей референтної групи подані в табл. 4.

Ефективність діагностичних тестів найпоказовіше характеризує прогностичну цінність результату діагностичного дослідження та відношення правдоподібності, що об'єднують інформацію про чутливість і специфічність [15]. У зв'язку з цим було обчислено прогностичну цінність позитивного результату тесту — ймовірність наявності хвороби за позитивного результату (+PV) та прогностичну цінність негативного результату тесту — ймовірність відсутності хвороби за негативного результату (−PV). Визначалось також відношення правдопо-

добності позитивного результату тесту в осіб із захворюванням до ймовірності цього результату в осіб без цього захворювання (+LR), а також відношення правдоподібності негативного результату тесту (−LR) як відношення ймовірності мати негативний результат тесту в осіб із захворюванням до ймовірності цього результату в осіб без захворювання згідно з формулами, які включають чутливість, специфічність і поширеність хвороб (P) кожного тесту, що вивчався у пацієнтів із МСР. Приклад оцінки результатів діагностичної ефективності тесту на антикристалутворюючу здатність сечі (АКЗС) до оксалатів кальцію в дітей раннього віку з міхурово-мисковим рефлексом наведений у табл. 5.

Показники діагностичної ефективності всіх лабораторних тестів функціонального стану паренхіми нирок у дітей із МСР наведені у табл. 6.

Отже, за даними Se та Sp, наведеними у табл. 6, тести, обрані для характеристики функціонально-

Таблиця 3. Чутливість діагностичного тесту щодо встановлення наявності захворювання

Se, %	Чутливість позитивних результатів
90,0–100,0	Висока
70,0–90,0	Середня
50,0–70,0	Низька
< 50,0	Абсурдна
Sp, %	Чутливість негативних результатів
90,0–100,0	Висока
70,0–90,0	Середня
50,0–70,0	Низька
< 50,0	Абсурдна

Таблиця 4. Біологічні маркери ушкодження паренхіми нирок у дітей референтної групи

Біологічний маркер	Значення показника (контроль), min/max	Частота відхилення	
		n	q, %
КЗС до оксалатів Са, ум.од.	0,05–0,11	5	13,0
КЗС до фосфатів Са, ум.од.	0,04–0,06	4	10,0
КЗС до трипельфосфатів, ум.од.	0,01–0,03	2	5,0
Добова екскреція оксалатів Са, ммоль/добу	19,47–19,53	6	15,0
Добова екскреція фосфатів Са, ммоль/добу	11,49–11,51	3	8,0
Добова екскреція уратів, ммоль/добу	4,49–4,51	4	10,0
Екскреція продуктів ПОЛ із сечею, г/добу	0,08–0,10	4	10,0
Екскреція ПЛ з сечею (q)	(–)	5	13,0
Фосфатурія	11,46–11,54	3	8,0
Гіпераміноацидурия	(–)	2	5,0
Протеїнурия	(–)	1	3,0
Кальційурия (проба Сулковича)	(–; +)	5	13,0
Глюкозурия (проба Гайнеса)	(–)	1	3,0
Екскреція редукованих цукрів (проба Бенедикта)	(–)	1	3,0
Екскреція креатиніну, г/л	0,50–2,00	1	3,0
Добова екскреція ГАГ, Од. ЦПХ/1 г Кр	10,0–280,0	1	3,0

Примітки: n — кількість дітей із відхиленням показника, що досліджується; КЗС — кристалутворююча здатність сечі; ГАГ — глікозаміноглікани; ЦПХ — цетилперидинхлорид; Кр — креатинін.

го стану паренхіми нирок у дітей із МСР, мають в основному високу (АКЗС до оксалатів Са, АКЗС до фосфатів Са, АКЗС до трипельфосфатів, добова екскреція оксалатів Са, добова екскреція фосфатів Са, екскреція продуктів ПОЛ із сечею, гіпофосфатурія, екскреція креатиніну, добова екскреція ГАГ) та середньовисоку (екскреція ПЛ із сечею, гіпераміноацидурія, глюкозурія та екскреція редукованих цукрів) чутливість при високій специфічності в межах 82,5–98,0 %.

Величина прогностичної цінності як позитивних (+PV), так і негативних (–PV) результатів обраних тестів у дітей із МСР підтвердила ефективність діагностування тканинної гіпоксії, процесів мембранодеструкції, тубулярної дисфункції та наявності дисфункції сполучної тканини паренхіми нирок,

оскільки вона коливалась в межах 0,875–0,980 для +PV та 0,025–0,350 для –PV (табл. 6).

Відношення правдоподібностей для позитивних результатів діагностичного тесту +LR показало, що тести екскреції креатиніну з добовою сечею та добова екскреція з сечею ГАГ з високою ймовірністю діагностують наявність дисфункції сполучної тканини паренхіми нирок у хворого, якщо в нього отримані дані про зниження екскреції креатиніну (+LR = 39,2) та підвищення екскреції ГАГ (+LR = 39,2) з сечею (табл. 6).

Такі тести як АКЗС до трипельфосфатів та добова екскреція фосфатів Са мають цілком задовільну здатність діагностувати наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок у дітей із МСР (+LR = +19,6 та +12,8 відповідно). Тести АКЗС до оксалатів Са

Таблиця 5. Приклад оцінки діагностичної ефективності тесту на антикристалутворюючу здатність сечі до оксалатів кальцію в дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом

		Захворювання			
		МСР у групі дітей, пролікованих хірургічно	Референтна група		
АКЗС до оксалатів Са	Позитивний	a = 49	b = 7	a + b = 56	+PV = a/(a + b) = 49/56 = 0,875
	Негативний	c = 1	d = 33	c + d = 34	–PV = c/(c + d) = 1/34 = 0,03
		a + c = 50	b + d = 40	a + b + c + d = 90	
		Se = a/(a + c) = 49/50 = 0,98		Sp = d/(b + d) = 33/40 = 0,825	
		+LR = [a/((b/(b + d))] = 49/7/40 = 0,98/0,175 = 5,6		–LR = [c/((a + c)]/[d/(b + d)] = 0,02/0,825 = 0,024	
		P = (a + c)/(a + b + c + d) = 50/90 = 0,555			

Таблиця 6. Показники діагностичної ефективності лабораторних тестів функціонального стану паренхіми нирок у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом

Лабораторний тест	Характеристика лабораторного тесту						
	Se,%	Sp,%	+PV	–PV	+LR	–LR	P
АКЗС до оксалатів Са, ум.од.	98,0	82,5	0,875	0,03	+5,6	–0,024	0,56
КЗС до фосфатів Са, ум.од.	92,0	90,0	0,92	0,10	+9,2	–0,111	0,56
КЗС до трипельфосфатів, ум.од.	98,0	95,0	0,961	0,026	+19,6	–0,021	0,56
Добова екскреція оксалатів Са, ммоль/добу	96,0	85,0	0,889	0,056	+6,4	–0,047	0,56
Добова екскреція фосфатів Са, ммоль/добу	96,0	92,5	0,941	0,051	+12,8	–0,043	0,56
Добова екскреція уратів, ммоль/добу	60,0	90,0	0,882	0,357	+6,0	–0,444	0,56
Екскреція продуктів ПОЛ із сечею, г/добу	98,0	90,0	0,924	0,027	+9,8	–0,022	0,56
Екскреція ПЛ з сечею (q)	82,0	87,5	0,891	0,205	+6,56	–0,021	0,56
Гіпофосфатурія	96,0	95,0	0,941	0,051	+12,8	–0,042	0,56
Гіпераміноацидурія	80,0	95,0	0,952	0,208	+16,0	–0,211	0,56
Протеїнурія	58,0	97,5	0,967	0,350	+23,2	–0,431	0,56
Кальційурія (проба Сулковича)	58,0	98,0	0,967	0,350	+23,2	–0,429	0,56
Глюкозурія (проба Гайнеса)	72,0	97,5	0,973	0,264	+28,8	–0,287	0,56
Екскреція редукованих цукрів (проба Бенедикта)	78,0	97,5	0,975	0,220	+31,2	–0,226	0,56
Екскреція креатиніну, г/л	98,0	97,5	0,980	0,025	+39,2	–0,021	0,56
Добова екскреція ГАГ, Од. ЦПХ/на 1 г Кр	98,0	90,0	0,980	0,025	+39,2	–0,022	0,56

($-LR = -0,024$) із задовільною вірогідністю та добова екскреція оксалатів Са ($-LR = -0,047$) і добова екскреція фосфатів Са ($-LR = -0,043$) з високою ймовірністю діагностують відсутність тканинної гіпоксії у дитини з МСР, якщо в неї не було виявлено відхилень у цих показниках. Отже, обрані для характеристики наявності тканинної гіпоксії паренхіми нирок тести мають високу ймовірність діагностувати як наявність тканинної гіпоксії, так і її відсутність.

Такі тести як екскреція продуктів ПОЛ з сечею ($+LR = +9,8$; $-LR = -0,022$) та екскреція ПЛ із сечею ($+LR = +6,56$; $-LR = -0,021$) мають середню здатність діагностувати наявність мембранопатологічного процесу в паренхімі нирок у дітей із МСР, проте особливо високою ймовірно відкидають наявність мембранодеструкції клітин ниркового епітелію у дітей із негативним результатом (табл. 6).

Комплекс тестів уринолізису цілком задовільно діагностує наявність дисфункції проксимальних каналців нефронів при позитивному результаті ($+LR$ від $+12,8$ до $+31,2$), а тест на гіпофосфатурию ще й здатний задовільно заперечувати наявність порушення функції проксимальних відділів нефронів за відсутності гіпофосфатури ($-LR = -0,042$).

Отже, обраний комплекс тестів продемонстрував високу чутливість, специфічність та ефективність діагностики порушень функціонального стану і склеротичних змін у паренхімі нирок у дітей із МСР.

Відомо, що чим більша $+LR$, тим вища чутливість тесту при позитивних результатах встановити наявність хвороби [15]. Обрані тести продемонстрували їх задовільну здатність розпізнавати наявність порушення функціонального стану паренхіми нирок у групах дітей раннього віку з МСР, оскільки цифри $+LR$ для всіх тестів перебували у межах $+5,14...+35,00$.

Відповідно, чим менша $-LR$, тим вища чутливість тесту при негативних результатах виявити відсутність хвороби [15]. Обраний комплекс тестів продемонстрував задовільну здатність розпізнавати відсутність захворювання в дітей із МСР, оскільки в основному величини $-LR$ коливались в межах $-0,016...-0,340$ (табл. 6).

Отже, в той час як тести, що належать до золотого стандарту діагностики порушення функціонального стану та наявності процесів склерозування паренхіми нирок, не відзначали цих порушень в обстежених дітей із МСР, обраний комплекс тестів продемонстрував високу чутливість, специфічність, прогностичну цінність та ефективність діагностики ранніх порушень функціонального стану і розвитку склеротичних змін у паренхімі нирок у дітей із МСР, асоційованого з НДСТ.

Висновки

1. Доведена висока чутливість, специфічність, прогностична цінність та ефективність діагностики ранніх порушень функціонального стану та дисфункції сполучної тканини паренхіми нирок, асоційованих із НДСТ за показниками АКЗС до оксалатів Са, фосфатів і трипельфосфатів, добової

екскреції оксалатів Са, фосфатів Са та уратів, добової екскреції продуктів ПОЛ і ПЛ, результату дослідження тестів уринолізису, вмісту у добовій сечі креатиніну та глікозаміногліканів.

2. Отримані результати дослідження біомаркерів функціонального стану паренхіми нирок у дітей референтної групи можна використовувати як нормативні регіональні показники.

Список літератури

1. Багдасарова І.В. Захворювання органів сечової системи у дітей та синдром дисплазії сполучної тканини / І.В. Багдасарова, Т.В. Буднік, А.В. Малахова // *Новости медицины и фармации. Нефрология*. — 2009. — № 297. — С. 38-39.
2. Биохимическое исследование мочи у детей: Метод. рекомендации [Текст] / Ю.Е. Вельтищев, А.А. Ананенко, Г.М. Титов [и др.] — М., 1979. — 51 с.
3. Боровиков, В. *Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов [Текст]* / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
4. Динамика заболеваемости и распространенности заболеваний мочевыводящей системы у детей г. Екатеринбург и Свердловской области / В.Л. Зеленцова, В.И. Шилок, Р.Г. Бабина, Е.Б. Николаева // *Педиатрия*. — 2003. — № 2. — С. 31-36.
5. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани [Текст] / Э.В. Земцовский // *Мед. вестник*. — 2006. — № 11. — С. 11-14.
6. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей [Текст] / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб.: Элби СПб., 2009. — 714 с.
7. Кенс К.А. *Нейнвазивні маркери порушення функції нирок у дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлексом в динаміці хірургічного та метаболічного лікування [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.06 / К.А. Кенс; Державна установа «Інститут урології НАМН України».* — К., 2012. — 23 с.
8. Лакомова Д.Ю. *Ранняя диагностика и прогнозирование развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлексом [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.23; 14.03.03 / Д.Ю. Лакомова; Саратовский медицинский университет им. В.И. Разумовского.* — Саратов: б.и., 2011. — 26 с.
9. Мальцев В.И. *Методология проведения клинических исследований [Текст]* / В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Д.Ю. Белоусов // *Український медичний часопис*. — 2001. — № 5. — С. 49-65.
10. *Наказ МОЗ України від 29.12.2003 № 624 «Про затвердження Протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча урологія».*
11. Папаян А.В. *Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова.* — СПб.: Сотис, 1997. — 718 с.
12. *Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлексом / Д.А. Морозов, В.В. Моррисон, О.Л. Морозова, Д.Ю. Лакомова // Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 151-157.
13. *Перекисное окисление липидов и метаболизм оксида азота у больных хронической болезнью почек в динамике лечения [Текст] / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Т.Н. Бондарь [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу.* — 2012. — Т. 33, № 1(33). — С. 3-8.
14. *Скрининг-тесты в педиатрии [Текст] // Под ред. И.И. Гребешевой.* — К., 1985. — 30 с.
15. Флетчер Р. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст]* / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Е. / Пер. с англ. под общ. ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
16. *Хворостов И.Н. Тактика лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей [Текст] / И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН.* — 2009. — № 4. — С. 30-33.
17. Gallo F. *Ureteropelvic Junction obstruction: Which is the best treatment today? [Text]* / F. Gallo, M. Schenone, C. Giberti // *J. Laparoendoscopic advanced surgical techniques.* — 2009. — Vol. 19(5). — P. 657-662.

Отримано 03.10.16 ■

Лукьяненко Н.С.¹, Кенс К.А.², Петрица Н.А.¹

¹ГУ «Институт наследственной патологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Львов, Украина

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

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МАРКЕРОВ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ, МЕМБРАНОДЕСТРУКЦИИ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОМ РЕФЛЮКСЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Резюме. Введение. Проблема врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы у детей раннего возраста становится все более актуальной в связи с ежегодным ростом количества больных. Одним из наиболее распространенных пороков развития является пузырно-мочеточниковый рефлюкс. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению количества микроаномалий, обусловленных особенностями строения соединительной ткани, которые проявляются комплексом фенотипических признаков и трактуются как недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Это требует поиска высокочувствительных, специфических, а также неинвазивных методов динамической оценки функционального состояния почечной паренхимы и прогнозирования нефросклеротических изменений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. **Цель.** Установление референтных значений некоторых показателей функционального состояния паренхимы почек у здоровых детей раннего возраста, оценка их информативности и диагностической ценности у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материалы и методы.** Обследованы 50

детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом II–IV ст., ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. В моче определялись оксипролины и маркеры тканевой гипоксии паренхимы, нарушения функционального состояния соединительной ткани почек. **Обсуждение результатов.** Тесты, выбранные для характеристики функционального состояния паренхимы почек у детей, обладают в основном высокой и средневысокой чувствительностью при высокой специфичности в пределах 82,5–98,0 %. Величина прогностической ценности как положительных, так и отрицательных результатов выбранных тестов у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом подтвердила эффективность диагностирования тканевой гипоксии и нарушения функционального состояния паренхимы почек. **Выводы.** Доказана высокая чувствительность, специфичность, прогностическая ценность и эффективность диагностики ранних нарушений функционального состояния, развития склеротических изменений в паренхиме почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дети раннего возраста, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Lukyanenko N.S.¹, Kens K.A.², Petritsa N.A.¹

¹State Institution «Institute of Hereditary Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

²Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

EVALUATING THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE TISSUE HYPOXIA, MEMBRANE DESTRUCTION AND UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA MARKERS IN YOUNG CHILDREN WITH VESICourethRAL REFLUX

Summary. Introduction. The issue of congenital urinary defects in young children becomes more apparent due to the annual increase in the number of patients. One of the most frequent pathologies is vesicoureteral reflux. Today, there is a tendency to the increase in the number of microanomalies caused by the peculiarities of the connective tissue, which manifest with a complex of phenotypic features, and are considered as undifferentiated connective tissue dysplasia. This requires the search for high-sensitivity, specific, as well as noninvasive methods for the dynamic evaluation of the functional state of the renal parenchyma and prognosis of nephrosclerotic changes in undifferentiated connective tissue dysplasia in young children with vesicoureteral reflux. **Aim.** To establish the referent value of some indexes of the functional state of the renal parenchyma in young healthy children and to evaluate their informativeness and diagnostic value in children with vesicoureteral reflux associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** We have examined 50 children with vesicoureteral

reflux degree II–IV associated with connective tissue dysplasia. Oxyprolin and markers of parenchymal tissue hypoxia, disorders of the functional state of the connective tissue of the renal parenchyma were determined in the urine. **Discussion of the results.** Tests chosen to characterize functional state of the renal parenchyma characteristics in children have mostly high and medium-high sensitivity in high specificity in the range of 82.5–98.0 %. The size of predictive value of both positive and negative results of selected tests in children with vesicoureteral reflux confirmed the effectiveness of diagnosing tissue hypoxia and violations of the functional state of the kidney parenchyma. **Conclusions.** There were proved the high sensitivity, specificity, predictive value and efficacy of the diagnosis of early disorders of the functional state and the development of sclerotic changes in renal parenchyma of children with vesicoureteral reflux associated with undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: young children, vesicoureteral reflux, undifferentiated connective tissue dysplasia.