

Лук'яненко Н.С.^{1,2}, Іськів М.Ю.¹, Кенс К.А.², Макух Г.В.¹¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту

For cite: *Pochki*. 2018;7(2):100-106. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127395

Резюме. Актуальність. Останніми роками клінічний перебіг пієлонефриту у дітей характеризується збільшенням кількості латентних та «стертих» форм захворювання, підвищенням резистентності до традиційної антибактеріальної терапії, що призводить до хронізації і рецидивування патологічного процесу в нирках. При цьому в структурі нефропатій у дітей переважають захворювання вродженого та спадкового генезу, а також захворювання, пов'язані зі спадковою схильністю, що мають прихований початок та торпідний перебіг. Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини. **Мета дослідження:** пошук можливих клініко-лабораторних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту, та з'ясування ролі порушення фібрилогенезу у тяжкості перебігу пієлонефриту у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 дітей з пієлонефритом від 3 до 18 років. За результатами катamnестичного спостереження вони були поділені на дві групи: I — 30 дітей з пієлонефритом, в катamnезі яких діагностувалось 3 і більше епізоди рецидиву пієлонефриту впродовж року, II — 30 дітей з пієлонефритом, в яких упродовж року не відмічалось рецидивів захворювання. Контрольну групу становили 42 соматично здорові дитини того ж віку. Усім дітям проводилося рутинне комплексне клініко-лабораторне обстеження та встановлювались клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу (фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, оксипролін в сечі). Проводилось молекулярно-генетичне тестування локусів AA та AG поліморфного локусу RS 605143 гена COL4A1. **Результати.** У дітей з рецидивуючим перебігом пієлонефриту вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини порівняно з даними дітей, в яких спостерігався тільки один епізод пієлонефриту протягом року, а саме: гіпермобільність суглобів (у 53 % дітей проти 6,67 % у групі порівняння, в контролі — 4,76 %), астенична тілобудова (56,67 % проти 26,67 %, в контролі — 16,67 %), порушення зору (86,67 % проти 36,67 %, в контролі — 7,14 %), деформація грудної клітки (43,33 % проти 10 %, в контролі — 4,76 %), сколіотична постава (53,33 % проти 13,33 %, в контролі — 4,76 %), арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей I групи (23,33 та 6,67 % відповідно, в контролі не відмічалось). Визначення рівня оксипроліну у сечі в дітей з рецидивуючим пієлонефритом свідчить про посилення розпаду та екскреції продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97 % обстежених, що значно перевищує частоту виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10 %), та вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту. Встановлена вірогідно вища частота «дикого» генотипу AA — rs605143 гена колагену COL4A1 у дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту порівняно з даними осіб загальнопопуляційної контрольної групи (21,4 % проти 4,8 %, $p < 0,05$). Наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування хронічного пієлонефриту (відношення шансів 5,105, 95% довірчий інтервал 0,12–0,87). **Висновки.** З метою прогнозування у дітей генетично детермінованої схильності до рецидивування пієлонефриту рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів AA та AG поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1.

Ключові слова: діти; дисплазія сполучної тканини; порушення фібрилогенезу; клініко-лабораторні маркери; оксипролін; колаген; пієлонефрит

Вступ

Поширеність мікробно-запальних уражень сечової системи (уретрит, цистит, пієлонефрит) серед дитячого населення продовжує зростати. Рецидивування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) має місце у 30–50 % пацієнтів. У структурі захворювань у 25 % дітей ІСШ рецидивують [1]. Згідно зі статистичними даними МОЗ України, за останні п'ять років захворюваність на інфекції сечової системи збільшилась від 40 до 56 дітей на 1000 дитячого населення.

Останніми роками клінічний перебіг пієлонефриту у дітей характеризується збільшенням кількості латентних і безсимптомних форм захворювання, підвищенням резистентності до традиційної антибактеріальної терапії, що призводить до хронізації і рецидивування патологічного процесу в нирках [2].

При цьому в структурі нефропатій у дітей переважають захворювання вродженого та спадкового генезу, а також захворювання, пов'язані зі спадковою схильністю, що мають прихований початок та торпідний перебіг [3]. Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [4].

Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій та захворювань, викликаних хромосомними та генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають в результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [5]. Окрім великої кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [6, 7].

ДСТ може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену в процесі фібрилогенезу, так і зі змінами його біодеградації, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню та ін., які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур, в основі яких лежать мутації генів, що кодують синтез та просторову організацію елементів СТ [8, 9].

Нирки беруть участь в будь-яких патологічних процесах, оскільки є одним із основних органів, що підтримують гомеостаз організму в будь-якому віці. Клінічні прояви багатьох захворювань у дітей значною мірою залежать від ступеня зрілості органів сечоутворення та сечовиділення [10, 11].

На сьогодні загальні методи молекулярної медицини знаходять своє місце в клінічній практиці, розширюють діагностичні можливості та допомагають вирішувати питання розробки профілактичних заходів. Усе більше дослідників за останнє десятиріччя звертаються до питання генетичної обумовленості порушень стану здоров'я у дітей старшого віку [12–14].

Закордонними та вітчизняними дослідженнями доведено, що значна кількість соматичних захворювань характеризуються поліморфізмом, при цьому виявляються суттєві популяційні, етнічні, расові варіації, пов'язані з історичними традиціями, відмінностями у харчуванні, географічним середовищем життєдіяльності, епідеміями інфекційних захворювань, особливостями забруднення довкілля тощо [15, 16]. Ці різноманітні фактори ризику розглядаються як епігенетичні фактори впливу на організм людини.

У світлі викладеного залишається відкритим питання щодо ролі ДСТ при пієлонефриті у дітей, ознаки якої все частіше зустрічаються серед хворих нефрологічної групи та істотно впливають на характер і перебіг захворювання, що спричиняє виникнення, хронізацію та його стійкість до терапії.

Мета: пошук можливих клініко-лабораторних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей із різними варіантами перебігу пієлонефриту та з'ясування ролі порушення фібрилогенезу у тяжкості перебігу пієлонефриту у дітей.

Матеріали та методи

Обстежено 60 дітей віком від 3 до 18 років, які надійшли на стаціонарне лікування з діагнозом «пієлонефрит» у I педіатричне відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2017 роках. За результатами спостереження за хворими в катамнезі 1–3 років вони були поділені на дві групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок упродовж року: I група (I-ХрПН — 30 осіб) — це діти з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, в них діагностувалось 3 і більше епізоди рецидиву пієлонефриту впродовж року, II група (II-ГПН — 30 дітей), у яких був діагностований гострий пієлонефрит, а впродовж року катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 42 соматично здорових дітей того ж віку (III-ЗК), які були обстежені під час виїзду групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи. Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [17].

При надходженні дітей проводилось ретельне опитування дітей та їх батьків за спеціально розробленою анкетною для уточнення необхідних анамнестичних даних; клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Визначались рутинні клінічні, лабораторні показники (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) та проводились інструментальні методи обстеження

(ультразвукове дослідження (УЗД) нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія). За Брайтонівськими та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева [18] визначали фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини; рівні екскреції оксипроліну в сечі — за методом Е.О. Юрьєвої, В.В. Длин [19] в модифікації О.О. Добрик, С.Л. Няньковського, М.Ю. Іськів [20] та вільної і зв'язаної фракції оксипроліну в сироватці крові — за методом Н.П. Шараяєва [21].

Проводили молекулярно-генетичне дослідження АА та АГ генотипів/алелів поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів [22, 23].

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась з використанням програми Microsoft Excel та прикладного пакету Statistica 5.0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовувався статистичний метод з вираховуванням середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD). Розрахунки основних статистичних величин здійснювались за загальноприйнятими формулами [24].

Результати та обговорення

При надходженні у дітей з пієлонефритом були проаналізовані клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок пацієнтів (табл. 1).

Клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації реєструвались у більшості дітей I групи: блідість шкірних покривів відмічалась у 2,5 раза частіше, ніж у дітей II групи (80 % проти 30 % дітей групи порівняння), періорбітальний ціаноз відмічався у 2,5 раза частіше у пацієнтів I групи (53 % проти 20 % дітей групи порівняння), ознаки дисметаболічної нефропатії за даними УЗД теж діагностувались в 1,18 раза частіше у дітей основної групи (47 % проти

40 % дітей групи порівняння), ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались в 93 % дітей I групи та 87 % дітей II групи. Вірогідної різниці щодо показників приглушеності тонів серця, гіпоплазії емалі зубів у дітей груп спостереження не відмічалось (табл. 1).

З метою вивчення можливої ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини у більш тяжкому перебігу пієлонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих рецидивів пієлонефриту у дітей було проаналізовано характер та частоту фенотипових проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (табл. 2).

З метою вивчення процесів деградації колагену у дітей обох груп спостереження методом якісної реакції (за ступенем помутніння) було визначено рівень оксипроліну в сечі як показника метаболізму колагену в результаті порушення процесів фібрилогенезу. Результати екскреції оксипроліну з добовою сечею в дітей з пієлонефритом обох груп спостереження порівняно з даними здорових дітей наведено в табл. 3.

З метою пошуку можливих генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу у дітей, проводили молекулярно-генетичне дослідження АА та АГ генотипів/алелів поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестракційних фрагментів (табл. 4).

Отже, аналіз частоти фенотипових проявів НДСТ у обстежених дітей вказує на те, що у дітей I групи вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, чого не спостерігалось у дітей II групи та осіб групи контролю. Аналіз фенотипових проявів порушень фібрилогенезу вказує на недиференційовану дисплазію сполучної тканини як причину більш тяж-

Таблиця 1. Стан дітей із пієлонефритом за даними клінічного та ультразвукового огляду

Клінічні прояви	Групи дітей			
	I-ХрПН (n = 30)		II-ГПН (n = 30)	
	N	Q	N	Q
Блідість шкірних покривів	24	0,80*	9	0,30
Періорбітальний ціаноз	16	0,53*	6	0,20
Гіпертрофія мигдаликів	17	0,57	14	0,47
Мікрополіаденіт	5	0,17	6	0,20
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	4	0,13	4	0,13
Гіпоплазії емалі зубів II–III ступеня	6	0,20	6	0,20
Наявність карієсу зубів	11	0,37	5	0,17
Приглушеність тонів серця	6	0,20	5	0,17
Нудота та біль при пальпації епігастрію	8	0,27*	2	0,07
Біль під час пальпації живота	17	0,57*	12	0,40
УЗД-ознаки дисметаболічної нефропатії	14	0,47*	12	0,40
УЗД-ознаки запального процесу нирок	28	0,93	26	0,87

Примітка: * — вірогідна різниця показника між двома групами дітей $p < 0,01$.

кого перебігу пієлонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу та прогнозує часті рецидиви пієлонефриту у дітей.

Визначення рівня оксипроліну у сечі дітей з пієлонефритом свідчить про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97 % обстежених дітей I групи, що значно перевищує частоту виділення оксипроліну з сечею у дітей II групи (10 %) та в осіб контрольної групи (8 %), що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини у практично всіх дітей з часто рецидивуючим пієлонефритом.

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей з різним перебігом пієлонефриту, можна зробити висновок, що недиференційована дисплазія сполучної тканини відіграє важливу роль в процесі хронізації пієлонефриту у дітей, а діти з проявами НДСТ мають тяжчий перебіг захворювання з частими рецидивами, тому наявність ознак НДСТ є прогностично несприятливою, що змушує задуматись над необхідністю призначення нефропротекторної та метаболічної терапії при перших епізодах виникнення захворювання у дітей за наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів AA та AG за поліморфним локусом rs605143 гена колагену гена COL4A1 у дітей з рецидивуючим перебігом пієлонефриту проводили зі здоровими особами, вибраними методом випадкової вибірки, що ста-

новили III групу загальнопопуляційного контролю. Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу AG у дітей з хронічним перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (39,3 % проти 66,7 % відповідно, $p < 0,025$). Встановлена вірогідно вища частота «дикого» генотипу AA у дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту порівняно з даними осіб загальнопопуляційної контрольної групи (21,4 % проти 4,8 % у III-ЗК, $p < 0,05$). Доведено, що наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування хронічного пієлонефриту (відношення шансів 5,105; 95% довірчий інтервал 0,12–0,87) (табл. 4).

ВИСНОВКИ

1. У дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, такі як гіпермобільність суглобів (53 % дітей проти 6,67 % у групі порівняння), астенична тілобудова (56,67 % проти 26,67 %), порушення зору (86,67 % проти 36,67 %), деформація грудної клітки (43,33 % проти 10 %), сколіотична постава (53,33 % проти 13,33 %), арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей I групи (23,33 та 6,67 % відповідно).

2. Визначення рівня оксипроліну у сечі в дітей з пієлонефритом свідчить про посилення розпа-

Таблиця 2. Характер та частота фенотипових проявів у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Групи дітей					
	I-ХрПН (n = 30)		II-ГПН (n = 30)		III-ЗК (n = 42)	
	n	%	n	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	16	53,0**	2	6,67	2	4,76
Астенична тілобудова	17	56,67**	8	26,67	7	16,67
Порушення зору	26	86,67**	11	36,67	3	7,14
Арахнодактилія	7	23,33**	–	–	–	–
Деформація грудної клітки	13	43,33**	3	10,0	2	4,76
Плоскостопість	6	20,0**	–	–	–	–
Сколіотична постава	16	53,33**	4	13,33	2	4,76
Схильність до кровотеч	2	6,67**	–	–	–	–
Пупкова грижа	4	13,33**	1	3,33	–	–

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом $p < 0,01$.

Таблиця 3. Вміст оксипроліну в сечі дітей з пієлонефритом

Показник	Групи дітей					
	I-ХрПН (n = 30)		II-ГПН (n = 30)		III-ЗК (n = 42)	
	M ± m	Q	M ± m	Q	M ± m	Q
Оксипролін в сечі (+), одиниці	0,70 ± 0,02	0,97*	0,13 ± 0,01	0,10	0,06 ± 0,01	0,08

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

Таблиця 4. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом rs605143 гена COL4A1

Генотипи rs605143	I-ХрПН (n = 30)			III-ЗК (n = 42)			χ^2	p	OR (CI)
	n	%	HWE p = 0,32	n	%	HWE p = 0,007			
GG	11	39,3	0,347	12	28,6	0,383	0,874	> 0,05	1,62 (0,59–4,45)
AG	11	39,3	0,484	28	66,7	0,472	5,105	< 0,025	0,32 (0,12–0,87)
AA	8	21,4	0,169	2	4,8	0,145	4,61	< 0,05	5,45 (1,01–29,36)

ду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97 % обстежених, що значно перевищує рівень виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10 %), що вказує на виражене порушення катаболізму колагену у дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту.

3. Наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини відіграє важливу роль в процесі хронізації пієлонефриту, а діти з проявами НДСТ мають тяжчий перебіг захворювання в катамнезі з частими рецидивами, тому наявність ознак НДСТ є прогностично несприятливою, що диктує необхідність призначення метаболічної терапії при перших епізодах виникнення захворювання у дітей, якщо в них наявні клініко-лабораторні прояви НДСТ.

4. Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу AG у дітей з хронічним перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (39,3 % проти 66,7 % відповідно, $p < 0,025$).

5. Встановлена вірогідно вища частота «дикого» генотипу AA у осіб загальнопопуляційної контрольної групи порівняно з даними дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту (21,4 % проти 4,76 % у III-ЗК, $p < 0,05$).

6. Наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування пієлонефриту (відношення шансів 5,105; 95% довірчий інтервал 0,12–0,87).

7. З метою прогнозування у дітей генетично детермінованої схильності до рецидивування пієлонефриту рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів AG та AA поліморфного локусу rs605143 гена COL4A.

Біоетика. Під час проведення дослідження були дотримані біоетичні норми, пацієнти (батьки, опікуни) підписали добровільно інформовану згоду щодо проведення дослідження та обробку персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Рецензенти: д.м.н., проф. О.З. Гнатейко, д.м.н., проф. Л.В. Беш.

References

1. Maydannik VG, Kovalchuk IV. Modern aspects of pyelonephritis in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016;9(3):17-40. (in Russian).
2. Lavrenchuk OV. Aktual'na diagnostyka, faktory progresuvannja ta likuvannja pijelonefrytu u ditej. Diss. dokt. med. nauk [Topical diagnosis, progression factors and treatment of pyelonephritis in children. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv: Poligraf plus; 2015. 37 p. (in Ukrainian).
3. Ivanov DD, Korzh OM. Nefrologija v praktyci simejnogo likarja [Nephrology in the practice of a family doctor]. Donetsk: Publisher Zaslavsky OYu; 2014. 464 p. (in Ukrainian).
4. Synyc'ka VO, Pavlyshyn GA, Chubata OB. Metabolic therapy in the complex treatment of connective tissue dysplasia syndrome. *Mystectvo likuvannja*. 2008;(54):89-90. (in Ukrainian).
5. Zaremba JeH, Rak NO. Manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia from the cardiovascular system in patients with arterial hypertension. *Acta Medica Leopoliensia*. 2015;21(2);14-18. (in Ukrainian).
6. Kazimirko VK, Ivanietskaya LM, Dubkova AG, et al. Diagnostic difficulties in undifferentiated connective tissue dysplasia in rheumatologists clinical practice. *Ukrain's'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2013;(53): 96-100. (in Ukrainian).
7. Tymochko-Voloshyn R, Mukhin V. On the problem of connective tissue dysplasia in children: means of physical rehabilitation. *Physical activity, Health and Sport*. 2014;1(15):46-53. (in Ukrainian).
8. Solyeyko OV, Rykalo NA, Osypenko IP, Solyeyko LP. Syndrom nediferencijovanoi' dysplazii' spoluchnoi' tkanyny: vid koncepcii' patogenezu do strategii' likuvannja. Navchal'nii posibnik [Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia: from the concept of pathogenesis to the treatment strategy. Tutorial]. Vinnitsa: Nova Knyga; 2014. 168 p. (in Ukrainian).
9. Nazarenko LG. Dysplasia of connecting work: role in elimination and problems of gestation. *Zhinochij Likar*. 2010; (1):42-48. (in Ukrainian).
10. Povshedna TJu, Shevchuk DV, Kornijchuk NM. The role of timely treatment of congenital malformations of the urinary system in preventing chronic renal insufficiency in children. In: *Biologichni doslidzhennja 2015: Zbirnyk naukovykh prac' [Biological researches -2015: Collection of scientific works]*. Zhytomyr: Ruta; 2015. 423-429 pp. (in Ukrainian).
11. Lukyanenko NS, Kens KA, Petritsa NA. Evaluating the diagnostic value of the tissue hypoxia, membrane destruction and undifferentiated connective tissue dysplasia markers in young children with vesicourethral reflux. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(74):86-92. doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82138. (in Ukrainian).
12. Podol'skyj VV. Women's reproductive health is the most important problem of our time. *Health of Woman*. 2003;1(13):100-102. (in Russian).

13. Baranov VS. Genetic foundations of predisposition to some common multifactorial diseases. *Meditsinskaya genetika*. 2004;3(3):102-111. (in Russian).

14. Tempfer CB, Simoni M, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II—endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jan-Feb;15(1):97-118. doi: 10.1093/humupd/dmn040.

15. Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet*. 1997 Feb;60(2):265-71. PMID: 9012398.

16. Baranov VS, editor. *Geneticheskii pasport kak osnova individual'noi i prognosticheskoi meditsiny [Genetic passport as the basis of individual and prognostic medicine]*. Saint-Petersburg: Publishing House H-L; 2009. 528 p. (in Russian).

17. Ministry of Health of Ukraine. Order № 627 dated November 3, 2008. On the approval of the protocol for the treatment of children with urinary tract infections and tubulointerstitial nephritis. Available from: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=8502>. Accessed: November 3, 2008. (in Ukrainian).

18. Bighton P, de Paep A, Danks D, et al. International nomenclature of heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet*. 1988 Mar;29(3):581-94. doi: 10.1002/ajmg.1320290316.

19. Jur'eva JeA, Dlin VV. *Diagnosticheskij spravochnik nefrologa: klinicheskaja i laboratornaja diagnostika [Diagnostic*

reference book of the nephrologist: clinical and laboratory diagnostics]. Moscow: Overlej; 2007. 352 p. (in Russian).

20. Nyan'kovskiy SL, Dobrik OO, Is'kiv MYu. Metabolic therapy and its role in the complex treatment of connective tissue dysplasia in pediatric nephrology. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;(73):131-136. doi: 10.15574/SP.2016.73.131. (in Ukrainian).

21. Sharaev PN. Method for the determination of free and bound hydroxyproline in serum. *Laboratornoe delo*. 1981;(5):283-285. (in Russian).

22. Adi D, Xie X, Xiang Y, et al. Polymorphisms of COL4A1 gene are associated with arterial pulse wave velocity in healthy Han Chinese and Uygur subjects. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2693-2701. PMID: 25932222.

23. Adi D, Xie X, Ma Y-T, et al. Association of COL4A1 genetic polymorphisms with coronary artery disease in Uygur population in Xinjiang, China. *Lipids Health Dis*. 2013 Oct 25;12:153. doi: 10.1186/1476-511X-12-153.

24. Borovikov VG. *Statistica. Iskusstvo analiza dannyh na komp'yutere : dlja professionalov [Statistica. The art of analyzing data on a computer: for professionals]*. Saint-Petersburg: Piter; 2001. 656 p. (in Russian).

Отримано 01.03.2018,
отримано у виправленому вигляді 15.03.2018,
прийнято до друку 16.03.2018 ■

Лукьяненко Н.С.^{1,2}, Іськів М.Ю.¹, Кенс К.А.², Макух Г.В.¹

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

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

Маркеры нарушения фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита

Резюме. Актуальность. В последние годы клиническое течение пиелонефрита у детей характеризуется увеличением количества латентных и «стертых» форм заболевания, повышением резистентности к традиционной антибактериальной терапии, что приводит к хронизации и рецидивированию патологического процесса в почках. При этом в структуре нефропатий у детей преобладают заболевания врожденного и наследственного генеза, а также заболевания, связанные с наследственной предрасположенностью, имеющие скрытое начало и торпидное течение. Особого внимания заслуживают дети с проявлениями дисплазии соединительной ткани. **Цель исследования:** поиск возможных клинико-лабораторных маркеров, ассоциированных с нарушением фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита, и выяснение роли нарушения фибриллогенеза в тяжести течения пиелонефрита у детей. **Материалы и методы.** Обследовано 60 детей с пиелонефритом от 3 до 18 лет. По результатам катамнестического наблюдения они были разделены на две группы: I — 30 детей с пиелонефритом, в катамнезе которых диагностировалось 3 и более эпизода рецидива пиелонефрита в течение года, II — 30 детей с пиелонефритом, у которых в течение года не отмечалось рецидивов заболевания. Контрольную группу составили 42 соматически здоровых ребенка того же возраста. Всем детям проводилось рутинное комплексное клинико-лабораторное обследование и устанавливались клинико-лабораторные маркеры нарушения фибриллогенеза (фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, оксипролин в

моче). Проводилось молекулярно-генетическое тестирование локусов AA и AG полиморфного локуса RS 605 143 гена COL4A1. **Результаты.** У детей с рецидивирующим течением пиелонефрита достоверно чаще отмечались фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани по сравнению с данными детей, у которых наблюдался только один эпизод пиелонефрита в течение года, а именно: гипермобильность суставов (у 53 % детей против 6,67 % в группе сравнения, в контроле — 4,76 %), астеническое телосложение (56,67 % против 26,67 %, в контроле — 16,67 %), нарушения зрения (86,67 % против 36,67 %, в контроле — 7,14 %), деформация грудной клетки (43,33 % против 10 %, в контроле — 4,76 %), сколиотическая осанка (53,33 % против 13,33 %, в контроле — 4,76 %), арахнодактилия и склонность к кровотечениям отмечались только у детей I группы (23,33 и 6,67 % соответственно, в контроле не отмечалось). Определение уровня оксипролина в моче у детей с рецидивирующим пиелонефритом свидетельствует об усилении распада и выведения продуктов обмена коллагена в детском организме у 97 % обследованных, что значительно превышает частоту выделения оксипролина с мочой у детей с острым течением пиелонефрита (10 %) и указывает на выраженное нарушение катаболизма коллагена у детей, склонных к рецидивам пиелонефрита. Установлена достоверно высокая частота «дикого» генотипа AA — rs605143 гена коллагена COL4A1 у детей с рецидивирующим течением пиелонефрита по сравнению с данными лиц общепопуляционной контрольной группы (21,4 % против 4,8 %, p < 0,05). Наличие у ребенка ге-

нотипа AA полиморфного локуса rs605143 гена *COL4A1* в пять раз увеличивает риск развития рецидивирования хронического пиелонефрита (отношение шансов 5,105, 95% доверительный интервал 0,12–0,87). **Выводы.** С целью прогнозирования у детей генетически детерминированной склонности к рецидивированию пиелонефрита

рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования генотипов AA и AG полиморфного локуса rs605143 гена коллагена *COL4A1*.

Ключевые слова: дети; дисплазия соединительной ткани; нарушение фибрилlogenеза; клинико-лабораторные маркеры; оксипролин; коллаген; пиелонефрит

N.S. Lukianenko^{1,2}, M.Yu. Iskiv¹, K.A. Kens², H.V. Makukh¹

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

²Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Markers of fibrillogenetic disorders in children with different variants of pyelonephritis

Abstract. Background. In recent years, the clinical course of pyelonephritis in children is characterized by an increase in the number of latent and subclinical forms of the disease, increased resistance to traditional antibiotic therapy, which leads to chronic and recurrent pathological process in the kidneys. At the same time, the structure of nephropathy in children is characterized mainly by congenital and hereditary diseases, as well as diseases associated with hereditary predisposition, with a latent onset and torpid course. Particular attention should be paid to the children with manifestations of connective tissue dysplasia. The objective of the study: the search for possible clinical and laboratory markers associated with fibrillogenetic disorders in children with different variants of pyelonephritis, and finding out the role of fibrillogenetic disorders in the severity of pyelonephritis in children. **Materials and methods.** Sixty children with pyelonephritis aged 3 to 18 years were examined. According to the results of catamnestic observation, they were divided into two groups: I — 30 children with pyelonephritis, who had 3 or more episodes of recurrent pyelonephritis during the year, and II — 30 children with pyelonephritis, who had no relapses during the year. The control group consisted of 42 somatically healthy children of the same age. All children underwent a routine comprehensive clinical and laboratory examination and determination of clinical and laboratory markers of fibrillogenetic disorders (phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, hydroxyproline in urine). A molecular genetic testing of the AA and AG loci of the RS 605143 polymorphic locus of the *COL4A1* gene was conducted. **Results.** In children with recurrent pyelonephritis, phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia were more likely to be observed compared to those in chil-

dren, who had only one episode of pyelonephritis during the year, namely: joint hypermobility (in 53 % of children versus 6.67 % in the comparison group, controls — 4.76 %), asthenic body structure (56.67 vs. 26.67 %, controls — 16.67 %), visual impairment (86.67 vs. 36.67 %, controls — 7.14 %), deformity of the chest (43.33 vs. 10 %, controls — 4.76 %), scoliotic posture (53.33 vs. 13.33 %, controls — 4.76 %), arachnodactylia and predisposition to bleeding were recorded only in children from group I (23.33 and 6.67 %, respectively, no cases in the control group). Determination of hydroxyproline level in the urine in children with recurrent pyelonephritis indicates an increased decay and excretion of collagen metabolism products in the child's body in 97 % of the subjects, which significantly exceeds the rate of hydroxyproline urinary excretion in children with acute pyelonephritis (10 %), and indicates the significant disturbances of collagen catabolism in children prone to recurrent pyelonephritis. The probable higher frequency of the "wild" AA genotype — rs605143 gene of the collagen *COL4A1* in children with recurrent pyelonephritis was found to be higher than that of the general population (21.4 vs. 4.8 %, $p < 0.05$). The presence of AA genotype of the rs605143 gene polymorphic locus of *COL4A1* increases the risk of recurrence of chronic pyelonephritis by five times (odds ratio 5.105, 95% confidence interval 0.12–0.87). **Conclusions.** In order to predict a genetically determined predisposition to recurrent pyelonephritis in children, it is recommended to carry out molecular genetic testing for AA and AG genotypes of the polymorphic locus rs605143 gene of the *COL4A1* collagen.

Keywords: children; connective tissue dysplasia; fibrillogenetic disorders; clinical and laboratory markers; hydroxyproline; collagen; pyelonephritis