УДК: 616.61 – 002 – 053.31.5 – 071:929

КЛІНІКО-ГЕНЕОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

Т.О. Крючко, В.П. Остапенко, М. М. Пєший.

Кафедра педіатрії №2, м. Полтава, Україна

На сучасному етапі розвитку науки доведено, що стан здоров'я населення залежить від взаємодії двох факторів – генетичного та негативного впливу факторів навколишнього середовища. Але, на жаль, ми і до цього часу акцентуємо свою увагу тільки на вже існуючому факторі погіршення здоров'я, і, насамперед, вважаємо, що це наслідок неправильного стилю життя, харчування, погіршення екології і не завжди враховуємо іншу складову – спадкову [1, 3].

В останні роки, завдяки прогресу таких наукових дисциплін як молекулярна біологія, генетика, імунологія та клітинна біологія, відбувається накопичення знань про механізми розвитку різних інфекційних захворювань, а також стає можливим їх точна діагностика і прогнозування. Відомо, що стан резистентності до інфекції формується за допомогою численних реакцій імунної системи, основна функція якої полягає в розпізнаванні та елімінації інфекційних агентів, а також продуктів їх життєдіяльності [2, 4].

Як і багато інших мультифакторних нозологій пієлонефрит (ПН) – складний предмет для генетичних досліджень. Широкий клінічний поліморфізм, генетична гетерогенність - це далеко не весь перелік перешкод, з якими стикаються вчені. Крім того, для діагностики ПН велике значення мають не так окремі алелі генів, як їх поєднання, так звані «генетичні ансамблі». Характерним є і те, що такі взаємодії можуть бути різними в популяціях, обумовлюючи відмінності в схильності до інфекцій сечової системи (ІСС) у різних народів. Тому перспективним напрямком досліджень генетичних основ ПН залишається вивчення ролі конкретних поєднань алелей в реалізації схильності до захворювання, розширення патогенетично важливих кількісних ознак для оцінки плейотропних ефектів генів, які підлягають аналізу; масовий скринінг генів-кандидатів захворювання в популяціях із різною частотою ПН. Аналіз літературних даних свідчить, що генетичний аналіз сімей із обтяженістю по ПН може бути ефективним для виявлення нових генів схильності до захворювання [5, 7].

Детальний аналіз допомагає відрізнити спадкову патологію від порушень іншої природи, але подібну до неї за зовнішніми проявами. Виявити родинні зв'язки та прослідкувати наявність нормальної чи патологічної ознаки серед близьких та далеких родичів в конкретній родині можна за допомогою застосування генеалогічного аналізу.

Вперше ця методика була застосована наприкінці XIX століття Ф. Гальтоном. Якщо певний шкідливий фактор впливав на жінку під час декількох вагітностей, то можливе народження дітей із подібними захворюваннями. Детальний аналіз допомагає відрізнити спадково обумовлену патологію від порушень другої, не спадкової природи, але подібну до неї по зовнішнім проявам. Генеалогічний аналіз дає можливість виявити тип успадкування (домінантний, рецесивний, аутосомний або ж щеплений із статтю) ознаки, а також його моногенність чи полігенність, виявити особливості в стилі життя, традиціях, які можуть бути причинами проявів захворювання в даному роді [1, 4]. Необхідно зауважити, що генеалогічний метод тим інформативніший – чим більше ми маємо достовірних відомостей про стан здоров'я родичів хворого. При збиранні генетичних відомостей та їхньому аналізі необхідно враховувати той факт, що ознака, яка вивчається може проявлятись по-різному та іноді може бути слабко вираженою (так звані мікроознаки) [10, 11]. На підставі отриманих відомостей прогнозують ймовірність прояву окремої ознаки в родоводі, що має першочергову значимість для попередження захворювання та можливості ранньої реабілітації [8, 9].

Інтерес до вивчення проблеми ПН серед дослідників, що працюють в дитячій нефрології, зберігається протягом багатьох років. Актуальність визначається не тільки високою поширеністю цього захворювання, традиційно становлячи 47-68% хворих нефрологічного профілю, але й постійним збільшенням кількості дітей з хронічними формами даної патології. Чисельні статистичні та клініко-епідеміологічні дослідження свідчать, що показники поширеності хронічного ПН отримані при масовому скринінгу, в 2–3 рази перевищують показники захворюваності за даними звертання в дитячі поліклініки [8]. Тому метою нашого дослідження стало вивчення клініко-генеологічних особливостей розвитку саме хронічного ПН у дітей.

Матеріали і методи.

Під нашим спостереженням знаходилось 130 хворих дітей віком від 1 до 15 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні №2 (нефрологічні ліжка) Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні з приводу загострення хронічного ПН. Для порівняння була сформована контрольна група – 39 здорових дітей аналогічних за віком і статтю, які були обстежені під час профілактичних оглядів в поліклініці Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні.

Обстеження педіатричних хворих та дітей контрольної групи здійснювали з урахуванням сучасних вимог біоетики: принципів Гельсінгської декларації прав людини, Конвенції ради Європи, щодо права людини і біомедицини та відповідних законів України. У кожному випадку було одержано проінформовану згоду батьків на проведення клінічних

спостережень.

Клінічні групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, місцем фактичного проживання, вираженістю клінічних проявів захворювання. Кількість хворих у групах була достатньою для порівняння запропонованими програмами обстеження.

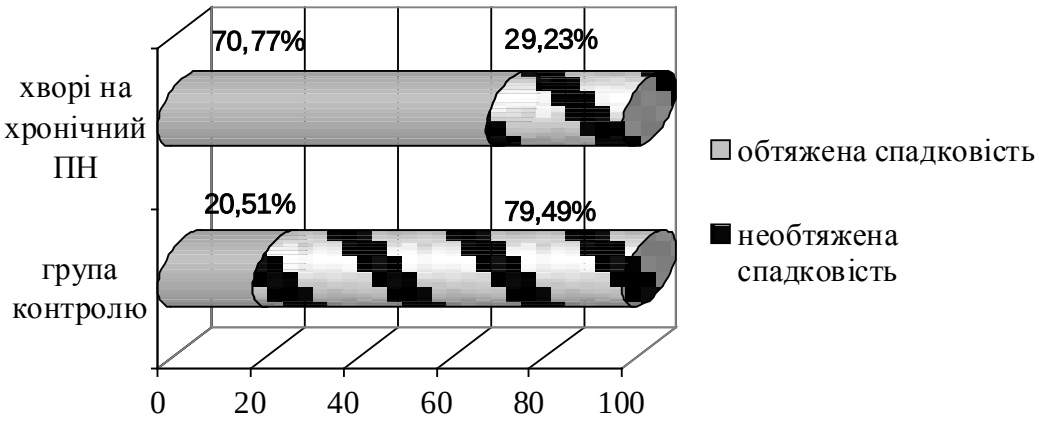
Клінічне обстеження проводилось рівноцінно для основної та контрольної групи і включало методику опитування, огляду, пальпації, перкусії та аускультації. З метою встановлення значущих факторів ризику виникнення хронічного ПН застосовували анкетування батьків з уточненням особливостей епідеміологічного, вакцинального анамнезу, соціальних та побутових умов проживання. У всіх дітей вивчали скарги, дані анамнезу та фізикального обстеження відповідно до протоколу обстеження педіатричних хворих з нефрологічною патологією. Опитуючи хвору дитину та її батьків, визначали стаж хвороби, перші прояви захворювання, частоту та періодичність загострень, перебіг патології та її активність, фактори, що провокують загострення, лікування та його ефективність. Загальноклінічні, інструментальні, клініко-лабораторні та біохімічні дослідження у хворих проводили загальноприйнятими методами.

Діагноз «хронічний пієлонефрит, активна стадія, функція нирок збережена» встановлювали згідно з рекомендованими критеріями на підставі даних загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження дітей відповідно до наказу МОЗ України від 3.11.2008 №627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і туболоінтерстиціальним нефритом » [8].

Слід зауважити, що особлива увага приділялась клініко-генеалогічному анамнезу родини: акцентувалась увага на обтяженості по захворюванням сечовидільної системи (СВС), зокрема, пієлонефриту, циститу, тубулоінтестінальному нефриту, гломерулонефриту, дисметаболічній нефропатії; враховувалась лінія успадкування, частота виявлення ознаки в 0, I, II поколіннях та загальна кількість нефрологічної патології в даній родині з наступним визначенням генеалогічного індексу, що відображав обтяженість родини по нфропатології.

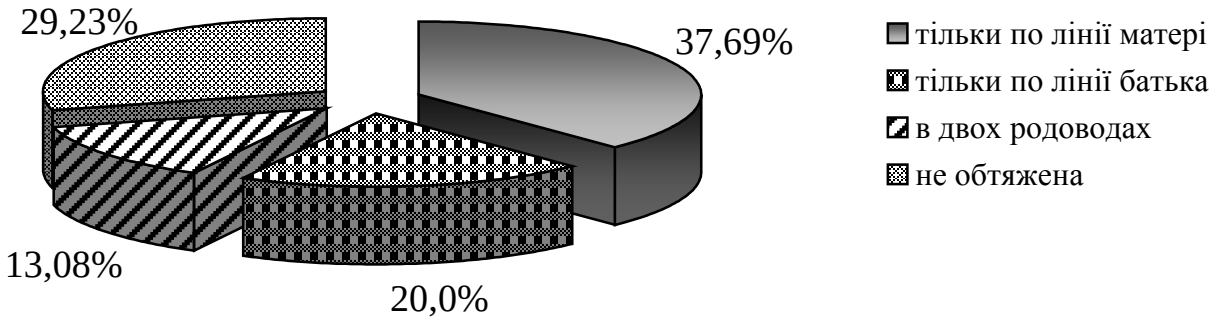
Результати досліджень та їх обговорення.

В результаті аналізу даних генеалогічного обстеження ми виявили, що у 92 (70,77%) дітей основної групи спостереження сімейний анамнез був обтяжений нефрологічною патологією, на відміну від групи здорових дітей, серед яких загальна спадковість за даними захворюваннями в 3,45 рази була нижчою (малюнок 1).



Малюнок 1. Розподіл дітей за показником обтяженості по нефрологічній патології

Серед обстежених дітей основної групи спостереження спадкову нефрологічну схильність виявлено по материнській лінії у 49 (37,69±4,9%) пацієнтів, по батьківській – у 26 (20,0±4,2%). Необхідно зазначити вагомість обтяженого анамнезу за двома родоводами, який простежувався в сім'ях 17 (13,08±3,8%) дітей хворих на ХП: із них, у 14 (14,89%) спостерігалась більш рання маніфестація клінічних проявів (до 3 років) та тяжчий перебіг захворювання, порівняно з дітьми, в сім'ях яких не виявлялася нефрологічна патологія. Необтяжений анамнез спостерігався лише в 38 хворих на хронічний ПН (малюнок 2.).



Малюнок 2. Частота обтяженого спадкового анамнезу у обстежених дітей

На відміну від дітей із хронічним ПН, серед контрольної групи взагалі не виявлено нефрологічну патологію одночасно за двома лініями. Обтяженість сімейного анамнезу за лінією матері та батька зустрічалась достовірно рідше, відповідно 10,26±5,6% та 7,69±6,3% ($p<0,001$). Приведені дані свідчать про високий ризик реалізації нефрологічної патології у дітей, які народилися від батьків із обтяженою спадковістю, що співпадає із літературними даними [4, 12].

Наші спостереження показали, що нефрологічна патологія найчастіше зустрічалась серед матерів основної групи, що більше ніж в десять разів перевищувало відповідні дані жінок з групи контролю ($p<0,001$) (таблиця 1). Отримані результати співпадають із даними

Е. Ломанна, в яких зазначено, що ризик розвитку нефрологічної патології у дитини значно зростає при наявності її у матері [3].

Слід зазначити, що в структурі нефрологічної патології основної групи дітей вагомою виявилась спадковість по ПН (33,85%) та циститу (40,77%). Із наведеної таблиці видно, що ризик хронічного ПН зростає більше, ніж в 10 разів (ВШ=10,22; ДІ=1,62-48,1) при обтяженості сімейного анамнезу ПН, в 6,1 (ВШ=6,1; ДІ=1,1-13,89) – циститом та в 5,9 (ВШ=5,9; ДІ=1,01-20,4) – при вадах розвитку СВС.

Таблиця 1. Структура обтяженості сімейного анамнезу за нефрологічною патологією у дітей хворих на ХП.

Нозологічна одиниця	Діти з ХП, n(%)	Здорові, n(%)	χ^2;	ВШ(ДІ)	Р
Спадковість по ПН	44 (33,85)	1 (2,56)	9,46	10,22(1,62-48,1)	<0,001*
Спадковість за циститом	53 (40,77)	3 (7,69)	8,18	6,1 (1,11-13,89)	<0,001*
Спадковість за вродженими вадами СВС	36 (27,69)	2 (5,12)	5,4	5,9 (1,01-20,4)	<0,05*
Інші нефрологічні захворювання в анамнезі	46 (35,38)	5 (12,82)	4,16	3,68 (0,68-6,6)	> 0,05
Нефрологічні захворювання у матері	39 (30)	2 (5,13)	5,4	5,9 (1,01-20,4)	<0,05*
Нефрологічні захворювання у батька	31 (23,85)	3 (7,69)	2,37	3,08 (0,5-7,24)	> 0,05
Нефрологічні захворювання у тітки	28 (21,54)	2 (5,13)	2,7	4,02 (0,6-14,1)	> 0,05
Нефрологічні захворювання у дяді	18 (13,85)	0 (0)	3,65	10,99 (0,9-276,2)	> 0,05
Нефрологічні захворювання у баби	35 (26,92)	1 (2,56)	6,5	7,6 (1,2-36,1)	<0,001*
Нефрологічні захворювання у діда	24 (18,46)	2 (5,13)	1,77	3,3 (0,5-11,8)	> 0,05

*Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками здорових дітей (p<0,05).*

Аналіз родоводу обстежених дітей підтверджує вагомість ступеню спорідненості в реалізації хронічного ПН. Як виявилось, нефрологічна патологія частіше спостерігались за жіночою лінією (мати, баба) ($p<0,05$), в той час як по чоловічій (батько, дід, дядько) достовірних відмінностей в групах обстежених не знайдено ($p>0,05$).

Порівнюючи кількісну структуру нефрологічної спадковості у дітей за двома родичами достовірно вищі показники були серед дітей основної групи спостереження, на відміну від здорових, де цей показник був майже в чотири рази менший, а за трьома та чотирма родичами взагалі не зустрічався (таблиця 2). Результати вивчення хворих дітей показали позитивний кореляційний зв'язок обтяженого нефрологічного анамнезу за 3 родичами із ранньою маніфестація клінічних проявів хронічного ПН до 3-х років життя ($r=0,414$, $p<0,001$) та високим генеалогічним індексом (ГІ), ($r=0,414$, $p<0,268$).

Таблиця 2. Структура обтяженої нефрологічної спадковості у обстежених дітей

Показник обтяженої нефрологічної спадковості	Діти з ХП, n, M±m(%)	Здорові діти, n, M±m(%	χ^2;	p
За двома родичами	25 (26,59±4,6)	2 (6,66±4,6)	4,19*	<0,05*
За трьома родичами	17 (18,08±4,7)	0 (0)	4,85	<0,05*
За чотирма родичами	5 (5,31±2,0)	0 (0)	0,308	>0,05

*Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками здорових дітей (p<0,05).*

Для визначення ролі спадковості в розвитку хронічного ПН ми визначали клініко-генеалогічний індекс, який підраховували згідно формули Л.М.Мачуліной. Індекс ≥ 0,4 засвідчував про високу обтяженість за нефрологічною патологією в даній родині; 0,4 ≥ 0,1- низька обтяженість; < 0,1 – необтяжений анамнез [7]. В ході дослідження у 24,61% дітей основної групи отримано високий ГІ, на відміну від контрольної, в якій взагалі не зустрічався даний рівень спадковості (таблиця 3).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика клініко-генеалогічного аналізу між групами спостереження

ГІ	Кількість дітей з ХП (n=130)		Здорові діти (n=39)		χ^2	p
	n	M±m, %	n	M±m, %		
< 0,1	47	48,16±4,8	34	87,17±6,3	25,28**	< 0,001
0,4 ≥ 0,1	51	53,23±5,0	5	12,83±6,3	5,83**	< 0,001
≥ 0,4	32	34,61±4,4	0	0	7,46**	< 0,001

*Примітка. ** – різниця вірогідна порівняно з показниками здорових дітей (p<0,001).*

У переважної більшості хворих (39,23%), обтяженість за нефрологічною патологією знаходилась в межах середніх значень, в той час як серед здорових осіб вона виявлялась втричі рідше ($p<0,001$). Слід зауважити, що низька обтяженість за нефрологічною патологією ($p<0,001$) достовірно частіше спостерігалась серед дітей контрольної групи.

Висновки:

Проведені клінічні спостереження показали, що обтяжена спадковість за нефрологічними захворюваннями у дітей основної групи достовірно вища, ніж у здорових. Водночас відмічено, що на тлі тенденції до зменшення ролі обтяженої спадковості, існує достовірне зростання значення власного обтяженого нефрологічного анамнезу, який міг сформуватися під впливом чинників зовнішнього середовища.

При аналізі обтяженості сімейного анамнезу нефрологічними захворюваннями у дітей груп порівняння отримано достовірні результати високого генеалогічного індексу у дітей з хронічним ПН. Простота методики створює підгрунття для впровадження її в практичну медицину з метою організації профілактичних заходів щодо попередження хронізації ПН.

Згідно клініко-генеалогічний методу вірогідність виникнення хронічного ПН у дитини має прямий кореляційний зв’язок із наявністю в родоводі хворих з циститом та ПН. Результати вивчення хворих дітей показали позитивний кореляційний зв'язок обтяженого нефрологічного анамнезу за 3 родичами із ранньою маніфестацією клінічних проявів хронічного ПН до 3-х років життя та високим генеалогічним індексом. Проведене обстеження таких дітей показало, що наявність нефрологічної патології у матері є сильнішим предиктором реалізації хронічного ПН, ніж у батька, тобто спадкові маркери схильності до захворювання реалізуються переважно по материнській лінії. Слід зауважити, що ризик реалізації хронічного ПН був вищим при обтяженості за двома та трьома родичами в родоводі, на відміну від здорових дітей, де тип успадкування за трьома родичами виявлений взагалі не був.

Отже, при хронічному ПН успадковується єдина схильність по нефрологічній патології, яка реалізується в даному випадку у вигляді ІСС, з переважним ураженням ниркової тканини, адже генетично обумовлене порушення місцевого імунітету підвищує чутливість органів сечової системи до певних збудників та сприяє порушенню уродинаміки і розвитку запалення. [4]. Тобто, генетично обумовлене не саме захворювання, а сукупність патогенетичних ланок, які сприяють формуванню нефрологічної патології.

Таким чином, враховуючи мультифакторний характер хронічного ПН, з метою виявлення маркерів реалізації хронічного запалення в нирках у дітей із групи високого ризику по розвитку нефрологічної патології, доцільно застосовувати комплексний підхід в

обстеженні, тобто поєднувати епідеміологічні, клініко-функціональні та генетичні методи обстеження.

Література

1. Бабцева А.Ф. Медицинская генетика / А.Ф. Бабцева, Н.В. Климова, О.С. Юткина. – М. : 2002. – 76 с.
2. Борисова А.М. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены / А.М. Борисова // Успехи современной биологии. - 2002. - №122(6). - С.608-619.
3. Ізмайлова О.В., Шликова О.А., Боброва Н.О., Кайдашев І.П. Роль поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 Asp299Gly у розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом. //Проблеми екології та медицини.2009.- Т.13, №5-6.- С.3-6.
4. Колесник М.О. Клініко-імунологічні та біохімічні ефекти протефлазиду у хворих на хронічні інфекції сечової системи/ М.О. Колесник, Н.М. Степанова, А.В., Руденко// Проблеми екології та медицини. – 2010 – т.12, №5-6. – С.21-28.
5. Ковальчук Л.В. Подходы к оценке рецепторов врожденного иммунитета / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Варидова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2008. – т. 2 (11), № 2-3. – С. 151.
6. Кокряков В.Н. Очерки о врождённом иммунитете / Кокряков В.Н. – СПб.: Наука, 2006. - 261с.
7. Мачулина Л.Н. Комплексная оценка здоровья ребенка [Методические рекомендации] / Мачулина Л.Н. - Минск.: - Наука, 1999. – С. 52.
8. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». — http://www.moz.gov.ua.
9. Остапенко В.П. Роль рецепторів вродженого імунітету в розвитку хронічних запальних процесів у дітей //Актуальні питання клінічної медицини – 2011. – №3(35) – С.128-133.
10. Lewis D.B. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infants / D.B. Lewis, C.B. Wilson. – Philadelphia: – 2001. – 238 p.
11. J. Heirich. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust / J. Heirich, U. Gehring, J. Douwes [et al.] // Clin. Exp. Allergy.- 2001.- Vol. 31.- P. 1839-1845.
12. Zinkernagel R.M. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 1331-1335.

РЕЗЮМЕ

УДК: 616.61 – 002 – 053.31.5 – 071:929

КЛІНІКО-ГЕНЕОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

Т.О. Крючко, В.П. Остапенко, М.М. Пєший.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Метою даної роботи було вивчення клініко-генеологічних особливостей розвитку хронічного пієлонефриту у дітей. Обстежено 130 хворих дітей віком від 1 до 15 років, що перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення хронічного пієлонефриту, групу контролю склали 39 практично здорових дітей. Результати дослідження показали, що захворюваність на хронічний ПН супроводжується високим генеалогічним індексом та вище у дітей із успадкуванням за двома та трьома родичами в родоводі. Показано позитивний кореляційний зв'язок обтяженого нефрологічного анамнезу за 3 родичами із ранньою маніфестацією клінічних проявів хронічного ПН та високим генеалогічним індексом. Наявність нефрологічної патології у матері є сильнішим предиктором реалізації хронічного ПН, ніж у батька.

Ключові слова: нефрологічна патологія, хронічний пієлонефрит, генетика, мультифакторні захворювання, генеалогічний метод, генеалогічний індекс.

РЕЗЮМЕ

УДК: 616.61 – 002 – 053.31.5 – 071:929

КЛИНИКО-ГЕНИАЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ.

Т.А. Крючко, В.П. Остапенко, Н.Н. Пеший.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Целью данной работы было изучение клинико-генеалогических особенностей развития хронического пиелонефрита у детей. Было обследовано 130 больных детей в возрасте от 1 до 15 лет, находившихся на стационарном лечении с обострением хронического пиелонефрита, группу контроля составили 39 практически здоровых детей. Результаты исследования показали, что заболеваемость хроническим ПН сопровождается высоким генеалогическим индексом и выше у детей с наследованием по двум и трем родственниками в родословной. Показана положительная корреляционная связь отягощенного нефрологического анамнеза по 3 родственникам с ранней манифестацией клинических проявлений хронического ПН и высоким генеалогическим индексом. Наличие

нефрологической патологии является более выраженным предиктором реализации хронического ПН, чем у отца.

Ключевые слова: нефрологическая патология, хронический пиелонефрит, генетика, мультифакторные заболевания, генеалогический метод, генеалогический индекс.

SUMMARY

UDC: 616.61 – 002 – 053.31.5 – 071:929

CLINICAL FEATURES OF CHRONIC GENIALOGICAL PYELONEPHRITIS AMONG CHILDREN.

T.A. Kryuchko, V.P. Ostapenko, M. M. Pechiy.

Poltava National Medical And Dental University as Ukrainian Medical Dental Academy

The aim of this work was to study the clinical features of the genealogy of chronic pyelonephritis among children. We examined 130 patients among children between 1 to 15 years old, which were hospitalized with acute exacerbation of chronic pyelonephritis. The control group consisted of 39 healthy children. The results showed that the incidence of chronic PN accompanied by a high genealogical index and is higher among children with inheritance of two and three relatives in the pedigree. The positive correlation was aggravated by nephrologic history of three relatives with early onset of clinical manifestations of chronic PN and high genealogical index. Availability of nephrologic diseases of the mother is more capable predictor of chronic PN than that of father.

Keywords: nephrology pathology, chronic pyelonephritis, genetic, multi-factorial disease, genealogical method, genealogical index .