

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КІЯН НАДІЯ РОМАНІВНА



УДК: 616.61-053.2:575:576.5

**ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ У РЕАЛІЗАЦІЇ
ДИЗМЕТАБОЛІЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – Педіатрія

22 – Охорона здоров'я

РЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Чернівці – 2025

Дисертація є рукописом.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
ЛУК'ЯНЕНКО Наталія Сергіївна,
Львівський національний медичний університету
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри пропедевтики педіатрії
та медичної генетики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
ГОДОВАНЕЦЬ Юлія Дмитрівна,
Буковинський державний медичний університету
МОЗ України, професор кафедри педіатрії,
неонатології та перинатальної медицини;

доктор медичних наук, професор
СТОЄВА Тетяна Вікторівна,
Науково-медичний центр CONSILIUM м. Одеса,
керівник науково-дослідного відділу.

Захист відбудеться «___» травня 2025 року о 10.00 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України за адресою 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України за адресою 58002, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2.

Автореферат розісланий «___» квітня 2025 року

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02

доктор медичних наук, професор



Сніжана СОКОЛЬНИК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дизметаболічна нефропатія посідає одне з провідних місць у структурі дитячих нефрологічних захворювань за розповсюдженістю, частотою звертання за медичною допомогою і госпіталізацією до стаціонару. Так, на неї страждає 8–15% населення Європи і Північної Америки. Рівень поширеності дизметаболічних нефропатій в Україні по регіонах становить від 21% дитячої популяції в східних областях до 31,4% в центральних областях (О. О. Добрик, С. Л. Няньковський, М. О. Секунда, А. З. Новікевич, 2006, А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бідний, І. В. Багдасарова, 2002). Крім того, в якості супутнього діагнозу дизметаболічна нефропатія діагностується у 34% дітей, госпіталізованих у відділення нефрології. До 94% всіх дизметаболічних нефропатій – це оксалатні нефропатії, що супроводжуються оксалатно-кальцієвою кристалурією (В. В. Черненко, 2019).

В основі дизметаболічної нефропатії лежать порушення обміну речовин, внаслідок чого виникає кристалурія, що спричиняє функціональні та структурні зміни на рівні різних елементів нефрону та паренхіми нирок. Не дивлячись на пильну увагу науковців до дизметаболічної нефропатії у дітей, патогенез цих порушень, залишається дедалі недостатньо вивченим.

До 90% дизметаболічних нефропатій успадковуються за полігенним типом, розвиток яких визначається взаємодією спадкових факторів та факторів зовнішнього середовища. Це група захворювань, що виникають у осіб з певним генотипом під дією провокуючих факторів зовнішнього середовища.

Преморбідним фоном різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів стають природжені дефекти колагеноутворення, що спричиняють важкий перебіг любого захворювання та резистентність до терапії (Іськів М. Ю., 2020). Яскравим клінічним проявом аномалій колагену є доволі розповсюджений у популяції (35,0-70,0% дитячого населення за даними різних авторів) синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) (Ковальчук Т. А., 2014). Відомо, що у хворих із проявами синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігається прогресивний перебіг будь-якого захворювання та резистентність до стандартної терапії (Багдасарова І. В., Буднік Т. В., Малахова А. В., 2009). Дослідження, які проводились на теренах Європейського пострадянського простору показують поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) від 9,0% до 80,0%, залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження. При цьому у науковців викликає занепокоєння прогресивне зростання в популяції кількості осіб з диспластичним фенотипом, що розглядається як результат впливу нових мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характеру, які формують збільшення так званого «генетичного вантажу» (Osther PJS, 2012. Ward, Julia B. et al. Urology, 2019).

Окрім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи (Jonathan C. Routh, Dionne A. Graham, Caleb P. Nelson, 2010).

Незважаючи на успіхи дитячої нефрології, у літературі недостатньо висвітлені питання ролі генетичних та епігенетичних факторів у патогенезі дизметаболічної нефропатії, значення порушення фібрилогенезу, як генетичної основи синдрому НДСТ в дітей, встановлення причинно-наслідкових зв'язків недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та важкості перебігу дизметаболічної нефропатії на її фоні.

Все ще залишається нез'ясованим, які гени задіяні у реалізації дизметаболічної нефропатії та їх ролі у маніфестації та важкості перебігу дизметаболічної нефропатії.

Не з'ясована роль тканинної гіпоксії, процесів ПОЛ та мембранної деструкції нефротелію у патогенезі дизметаболічної нефропатії у дітей. Недостатньо висвітлені у літературі і питання комплексного дослідження фосфорно-кальцієвого обміну та активності гормонів, що регулюють фосфорно-кальцієвий обмін при дизметаболічній нефропатії у дітей. Повідомлення про функціональний стан паренхіми нирок у дітей при дизметаболічній нефропатії у доступній літературі поодинокі і результати їх неоднозначні. Не запропоновані достовірні маркери діагностики та прогнозування формування і важкості перебігу дизметаболічної нефропатії в дитини, маркери, які би дозволили віднести дитину до «групи високого ризику» маніфестації даного захворювання та маркери, асоційовані із підвищеною схильністю дітей до формування в неї дизметаболічної нефропатії. Слід зазначити відсутність літературних відомостей щодо досліджень молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих зі схильністю до формування дизметаболічної нефропатії, хоча саме вони є основою ефективної персоніфікованої профілактики, ранньої діагностики та оптимізації лікувальних заходів у дітей із високим ризиком формування даного захворювання і важким його перебігом.

Виходячи з вищенаведеного, треба сказати, що проблема встановлення ролі генетичних та епігенетичних факторів у патогенезі дизметаболічної нефропатії у дітей і надалі актуальною, а встановлення послідовних ланок її патогенезу у дітей все ще є нереалізованою задачею. Розробка нових достовірних діагностичних та прогностичних маркерів дизметаболічної нефропатії та схильності дітей до важкого перебігу патологічного процесу має велике значення для практичної охорони здоров'я.

Отже, дослідження ролі епігенетичних та генетичних факторів у патогенезі і реалізації дизметаболічної нефропатії, її зв'язок з порушенням фібрилогенезу у дітей та розробка нових діагностично-прогностичних маркерів, асоційованих із дизметаболічною нефропатією в організмі та схильністю дитини до її важкого перебігу є вкрай актуальною проблемою, яка відповідає сучасним тенденціям педіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549) та в межах науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету «Особливості психосоматичної адаптації у дітей із хронічною соматичною патологією» (№ держреєстрації 0112U004423), терміни виконання 2012-2021; «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (№ держреєстрації 0121U111129), терміни виконання 2021-2026. У рамках НДР здобувачка виконувала окремий фрагмент досліджень, що відображено в планах і наукових звітах.

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики, ранньої діагностики, прогнозування важкості перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей шляхом уточнення генетичних та епігенетичних факторів у її патогенезі.

Задачі дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз даних анамнезу життя, клінічного стану та генеалогічного анамнезу у дітей з різною за важкістю перебігу дизметаболічною нефропатією, які проживають у Івано-Франківській області.
2. Встановити епігенетичні антенатальні і постнатальні фактори, що ініціювали

розвиток дизметаболічної нефропатії у дітей з різною за важкістю перебігу дизметаболічною нефропатією, які проживають у Івано-Франківській області.

3. Дослідити маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини, тканинної гіпоксії та порушення фосфорно-кальцієвого обміну у дітей з різним характером перебігу дизметаболічної нефропатії та встановити роль цих процесів у патогенезі дизметаболічної нефропатії.

4. Встановити стан процесів перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та маркерів мембранодеструкції у дітей з різним характером перебігу дизметаболічної нефропатії та їх роль у патогенезі дизметаболічної нефропатії.

5. Визначити функціональний стан паренхіми нирок і ступінь процесу її склерозування у дітей з різним характером перебігу дизметаболічної нефропатії.

6. Оцінити вплив особливостей поліморфних локусів TaqI та Ara I гена *VDR-3* на схильність дітей до реалізації дизметаболічної нефропатії і більш важчого її перебігу та з'ясувати асоціативний зв'язок поліморфних делеційних локусів генів *GSTM1* і *GSTT1* (глутатіон-S- трансфераз) з маніфестацією дизметаболічної нефропатії.

Об'єкт дослідження: дизметаболічна нефропатія з оксалатно-кальцієвою кристалурією у дітей.

Предмет дослідження: епігенетичні та генетичні маркери формування дизметаболічної нефропатії та її маніфестації у дітей, біохімічні маркери, що відображають послідовні ланки патогенезу різних за важкістю перебігу варіантів дизметаболічної нефропатії, особливості поліморфних локусів TaqI та Ara I гена *VDR-3*, поліморфізм делеційних локусів генів *GSTM1* і *GSTT1* (глутатіон-S-трансфераз).

Методи дослідження: загально-клінічний, генеалогічний, ультразвуковий, біохімічний (добова екскреція оксалатів, неорганічних фосфатів, сечової кислоти та тест на антикристалутворюючу здатність сечі до оксалатів, фосфатів і трипельфосфатів, визначення вільної та зв'язаної фракції оксипроліну в сироватці крові та вмісту оксипроліну в сечі, тест на кальцифілаксію, кількість дієнових кон'югатів у плазмі крові, вміст малонового діальдегіду у плазмі крові та еритроцитних мембранах, тести на наявність сумарних продуктів реакції перекисного окислення ліпідів та полярних ліпідів у добовій сечі, встановлення активності каталази у сироватці крові та сечі, тести уринолізису (екскреція неорганічних фосфатів, протеїнурія, гіпераміноацидурія, екскреція редукованих цукрів – мальтози, сахарози, фруктози (за пробою Бенедикта) і редукованих цукрів, зокрема глюкози (за пробою Гайнеса), екскреція кальцію (за пробою Сулковича), екскреції креатиніну і глікозаміногліканів з добовою сечею, фотометричний аналіз (рівень кальцію та фосфору в крові та сечі), імунорадіометричний аналіз (активність паратгормону та кальцитоніну), молекулярно-генетичний методом поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (дослідження алельного поліморфізму поліморфних локусів TaqI та AraI гена рецептора вітаміна D3 (*VDR-3*) та генів *GSTM1* і *GSTT1* (глутатіон-S- трансферази)), медико-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів: дана робота є першим вітчизняним дослідженням, присвяченим вивченню ролі генетичних та епігенетичних факторів у патогенезі дизметаболічної нефропатії та умов її маніфестації і важчого перебігу у дітей старшого віку.

Вперше представлений консолідований інтегрований підхід до встановлення послідовних ланок патогенезу дизметаболічної нефропатії у дітей з визначеним генетичним фоном і під впливом встановлених негативних епігенетичних факторів, що діяли на ембріон і плід антенатально, а в подальшому, на дитину і постнатально.

Вперше підтверджено гіпотезу, що численні анте- та постнатальні епігенетичні

фактори грають провідну роль у ініціюванні дизметаболічної нефропатії в дітей.

Вперше комплексно вивчені і встановлені антенатальні та постнатальні епігенетичні фактори ризику, які в силу адитивного ефекту спричинили формування в дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що став підґрунтям для формування дизметаболічної нефропатії у дітей і зумовив схильність до більш важкого її перебігу.

Показано, що найбільш значущими антенатальними епігенетичними факторами, які впливали на плід, а в постнатальному періоді зумовили більш важкий перебіг дизметаболічної нефропатії, виявились: загроза переривання вагітності на її ранніх термінах, гестоз I-ої та II-ої половин вагітності, анемія вагітної, вживання алкоголю та тютюнопаління батьків, робота матері під час вагітності за комп'ютером, наявність хронічних захворювань у матері, контакт батьків з промисловим пилом і шумом та важка фізична праця, що призводять до гіпоксії плода. Провідними постнатальними епігенетичними факторами, які зумовили не тільки прояву, але й більш важкий перебіг дизметаболічної нефропатії виявились: низька маса тіла при народженні, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ, atopічний діатез та фізіологічна жовтяниця, а в подальшому житті - наявність супутніх захворювань, таких як хронічний тонзиліт, карієс зубів, часті ГРЗ, хронічний гастрит, atopія та хронічний холецистит, що викликало відставання значної кількості дітей з важчим перебігом дизметаболічної нефропатії у фізичному розвитку.

Вперше науково обґрунтовано, апробовано та підтверджено можливість діагностики патологічних станів, які є відображенням послідовних ланок патогенезу дизметаболічної нефропатії за допомогою комплексу біохімічних маркерів, що характеризують наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, тканинної гіпоксії, стан фосфорно-кальцієвого обміну і активність гормонів, що його регулюють, інтенсивність процесу перекисного окислення ліпідів і ступень антиоксидантного захисту організму, функціональний стан нирок за гломерулярною і тубулярною парціальними функціями, ступінь склерозування паренхіми нирок. Встановлено, що зміни вмісту вивчених показників характеризують послідовні ланки патогенезу дизметаболічної нефропатії у дітей і пропорційні важкості її перебігу, що визначає їх як додаткові високоінформативні діагностичні критерії.

Вперше встановлено, що ризик виникнення дизметаболічної нефропатії у другої дитини в сім'ї, де вже є хвора дитина за моделлю G. Edward's та G. Smith's є дуже високим – до 50%. Цей ризик стає в 3,5 рази більшим, якщо в пробанда є хворий на дизметаболічну нефропатію рідний сибс. Вперше встановлений коефіцієнт успадкування схильності до дизметаболічної нефропатії за моделлю D. Falconer, який вивчився дуже високим для родичів I ступеню спорідненості - до 22%, для родичів II ступеню - 20,9%. Показано, що ймовірність мати дизметаболічну нефропатію для дитини, яка має обтяжений генетичний анамнез за обмінною патологією за моделлю D. Falconer збільшується в 3,5 – 5 рази.

Вперше встановлено, що генетичними факторами реалізації дизметаболічної нефропатії є носійство гетерозиготного генотипу поліморфного локусу Taq I гена *VDR3* Tt, який достовірно асоціюється із з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію і збільшує ризик її виникнення у дитини у 2,66 рази, а ризик захворіти ускладненим її варіантом збільшує в 2,83 рази.

Вперше доведено, що носійство дитиною гетерозиготного генотипу поліморфного локусу AраI гена *VDR3* AA достовірно асоціюється з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію і збільшує ризик її виникнення в 5,69 рази, підвищуючи

ризик виникнення її ускладненого перебігу у 7,68 рази. Вперше показано, що ризик розвитку дизметаболічної нефропатії є найвищим у дітей з гаплотипом TtAA.

Вперше визначено ген *VDR3* як ген-кандидат у патогенезі дизметаболічної нефропатії.

Вперше встановлено, що носійство делеційних алелів генів *GSTT1 0/0* та *GSTM1 0/0* у генотипі дитини достовірно асоціюються зі схильністю дітей до дизметаболічної нефропатії. Одночасна наявність у генотипі дитини двох делеційних алелів *GSTT1 0/0+GSTM1 0/0* не тільки достовірно асоціюється з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію, а і збільшує ризик її виникнення у 4,73 рази.

Вперше визначено делеційні алелі гену *GSTT1 0/0* та *GSTM1 0/0* як гена-модифікатора у патогенезі дизметаболічної нефропатії.

Вперше доведено, що носійство гомозиготного генотипу TT поліморфного локусу Taq I гена *VDR3* і гетерозиготного – Aa поліморфного локусу ApaI гена *VDR3* асоціюються із відсутністю дизметаболічної нефропатії у дитини, а, отже, володіє протекторними властивостями відносно ризику захворіти на дизметаболічну нефропатію.

Практичне значення одержаних результатів: на підставі отриманих даних встановлені специфічні епігенетичні та генетичні фактори, які стали індукторами формування в дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, наявність якого зіграла провідну роль у маніфестації дизметаболічної нефропатії та важкості її перебігу в дітей, при наявності яких в анамнезі дитини можна спрогнозувати маніфестацію, патологічні прояви і важкість перебігу дизметаболічної нефропатії.

Запропоновано і обґрунтовано комплекс простих, доступних і недороговартісних діагностичних маркерів патологічних процесів в організмі, що виникають при дизметаболічній нефропатії, які дають можливість не тільки довести їх наявність у дитини, але й спрогнозувати важкість перебігу у неї дизметаболічної нефропатії.

Встановлено, що показники оксипроліну в сечі, добової екскреції солей, антикристалутворюючої здатності сечі, рівень кальцію та фосфору в сечі і крові, активність паратгормону в крові, вміст дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду в плазмі крові і еритроцитах, рівень екскреції сумарних продуктів ПОЛ і полярних ліпідів з сечею, тести на гіпераміноацидурию, глюкозурию, мікропротеїнурию, рівень екскреції креатиніну та глікозоаміногліканів з сечею є відображенням послідовних патологічних процесів, що розвиваються в організмі дитини при дизметаболічній нефропатії, а також є високоінформативними та чутливими маркерами схильності дітей до маніфестації дизметаболічної нефропатії, не залежно від важкості її перебігу.

Доведено, що показники вмісту оксипроліну в крові, екскреції оксипроліну з сечею, екскреції полярних ліпідів з сечею, показники малонового діальдегіду в плазмі і еритроцитах, екскреції сумарних продуктів ПОЛ з сечею, активності каталази в сечі, тести на кальціурию, глюкозурию, рівень креатинурії, екскреції ГАГів з сечею є чутливими прогностичними маркерами більш важчого перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей.

Розроблено практичні рекомендації щодо консультування сімей з обтяженим за метаболічною патологією генеалогічним анамнезом, які складаються з трьох класичних етапів (на рівні сімейних лікарів, районного чи обласного стаціонару та медико-генетичних кабінетів) і можуть бути використані в якості доповнення до нормативних документів на різних організаційних рівнях та в роботі педіатричної служби, що підвищить ефективність заходів, скерованих на попередження прогресування дизметаболічної нефропатії у дітей.

Впровадження результатів дослідження у практику: результати досліджень

впроваджені в практику роботи ДУ « Інститут спадкової патології НАМН України» м. Львова, КНП «Бродівська ЦМЛ» м. Львова, клініка ЦСМ м. Біла Церква. Також результати роботи введено у лікувально- діагностичний процес кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача: є основним, дисертація є самостійною науковою роботою автора. Дисертант особисто здійснив патентно-інформаційний пошук, пошук та аналіз джерел наукової світової й вітчизняної літератури за темою роботи. Автором визначена мета, задачі, методи й обсяг досліджень. Самостійно розроблено карту для внесення клініко-діагностичних даних кожного пацієнта, особисто здійснено відбір груп, їх комплексне обстеження, збір та ведення первинної документації. Здобувач брав участь у проведенні параклінічних та інструментальних досліджень і особисто аналізував їх результати. Автор створив комп'ютерну базу даних пацієнтів та провів статистичний аналіз та узагальнення одержаних результатів, написав основні розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації. Дисертант запропонував нові підходи до діагностики основних патологічних станів в організмі дитини, які відображають послідовні ланки патогенезу дизметаболічної нефропатії і сформулював практичні рекомендації для педіатрів та дитячих нефрологів щодо прогнозування схильності дітей до дизметаболічної нефропатії і до її важкого перебігу. Дисертантом обґрунтована та розроблена схема обстеження хворих із дизметаболічною нефропатією, забезпечено впровадження її у клінічну практику. Оформлення дисертаційної роботи, автореферату і наукових статей здійснено дисертантом самостійно. Робота виконана в межах комплексних науково-дослідних робіт, в яких здобувач був співвиконавцем наукових фрагментів. У публікаціях, які видані сумісно зі співавторами, основні ідеї та участь здобувача була визначальною. Автор брав активну участь у представленні результатів роботи в матеріалах конференцій та доповідях.

Апробація результатів дисертації: основні положення і результати досліджень обговорені на наукових конференціях, симпозиумах, з'їздах, зокрема: науково-практична конференція, присвячена Всесвітньому Дню нирки, «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: UP TO DATE" 14-15 листопад 2024 року, м.Київ.

Дисертаційну роботу розглянуто і рекомендовано до захисту на спільному засіданні ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ» та кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

Публікації: за темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 1 стаття, яка індексується у міжнародній науко - метричній базі Scopus, 4 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, і оглядова стаття, 2 тези в матеріалах, фахових конгресів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації: дисертація викладена на 242 сторінках машинописного тексту (з них основного тексту 168 сторінок), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку з 221 використаних джерел та додатків. Роботу ілюстровано 46 таблицями та 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *першому розділі* (огляд літератури) наведено дані про сучасний стан проблеми стосовно ролі епігенетичних та генетичних факторів у патогенезі дисметаболічної нефропатії у дітей, зокрема, ролі генетичних факторів і недиференційованої дисплазії сполучної тканини у її реалізації. Також висвітлено сучасний стан проблеми вивчення тканинної гіпоксії паренхіми нирок, перекисного окислення ліпідів і процесів мембранодеструкції нефротелію, як епігенетичних маркерів у патогенезі дисметаболічної нефропатії у дітей, особливостей фосфорно- кальцієвого обміну при дисметаболічній нефропатії у дітей, особливостей функціонального стану паренхіми нирок при ниркових захворюваннях у дітей та роль епігенетичних та генетичних факторів у його порушенні, а також молекулярно-генетичним маркерам схильності до дисметаболічної нефропатії у дітей та роль «генів-кандидатів» і «генів-модифікаторів» у її формуванні.

Другий розділ містить систематизовані відомості про використаний у роботі матеріал, застосований комплекс методів і алгоритмів обробки результатів дослідження. За темою роботи опрацьовано дані В межах науково-дослідної роботи, яка проводилась в ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ» в складі експедиційної бригади співробітників інституту, лікарів різних профілів та дисертанта, у районах Івано-Франківської області обстежено 108 дитини у віці від 6-ти до 17 років. В результаті вивчення їх анамнезу, медичної документації та огляду різними спеціалістами (педіатр, нефролог, гастроентеролог, ендокринолог, імунолог) в тому числі з проведенням ультразвукової діагностики (УЗД), цим дітям був встановлений діагноз дисметаболічної нефропатії.

З числа обстежених дітей було сформовано дві групи: I група – 52 особи, в яких дисметаболічна нефропатія на певному етапі ускладнилась нашаруванням запального процесу нирок і сечовивідних шляхів – ускладнена ДН (I-УДН) та II група – 56 дітей з неускладненим перебігом ДН (II-ДН), в яких діагноз дисметаболічної нефропатії був підтверджений генеалогічним анамнезом та ультразвуковими ознаками.

Об'єм та методи досліджень роботи не суперечать основним принципам Хельсінської декларації з біометричних досліджень (1974), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (1989), в яких людина виступає їх об'єктом. Під час проведення дослідження було дотримано таких базисних принципів, як повага особистості, інформованість особи, оцінка ризику шкоди та користі. Дотримання у науковому дослідженні вимог біоетики підтверджено експертним висновком комісії з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 146/24 від 26.09.2024).

Третій розділ містить дані про результати клініко-генетичного обстеження дітей з дисметаболічною нефропатією.

Серед дітей обох груп переважали діти 12-17 років (48,08%; 53,58% відповідно), проте у II групі таких дітей було достовірно більше, ніж в I гр. і в групі контролю (44,62%), отже чим старше була дитина, тим більш яскравіші в неї були прояви ДН.

У групі дітей з ускладненою дисметаболічною нефропатією достовірно переважали дівчатка (59,62% проти 48,21%, при контролі - 47,69%), тоді як серед дітей з кристалурією без запального процесу органів сечовидільної системи (ОСС) і серед контрольної групи дітей переважали хлопчики (51,79% та 52,31%).

Отже, серед дітей із схильністю до більш важкого перебігу ДН, було більше дівчаток, старших за 12-17 років, тобто вік і стать, в даній ситуації, виступали індукуючими факторами більш важкого перебігу дисметаболічної нефропатії в обстежених дітей (табл. 1).

Таблиця 1.

**Частота скарг у дітей з дисметаболічною нефропатією
різних ступенів важкості перебігу**

Скарги:	Групи дітей:			
	I – УДН, <i>n</i> = 52		II-ДН, <i>n</i> = 56	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Часті болі в животі	48	92,31*	26	46,43
Блідість	42	80,77*	18	32,14
Зниження апетиту	42	80,77*	37	66,07
Частий головний біль	38	73,08*	14	25,0
Швидка втомлюваність	38	73,08*	11	19,64
Відставання в масі тіла	8	15,38*	3	5,36
Дизуричні прояви	45	86,54*	29	51,79
Нічний енурез	13	25,00	18	32,14*
Пієлонефрит та інфекція органів сечовиділення в анамнезі дитини	52	100,00*	0	0,00
Обтяжений сімейний анамнез за обмінною патологією та патологією сечовидільної системи	41	78,85	38	67,86
Зміни в аналізах сечі у вигляді стійкої кристалурії	52	100,00	56	100,00
Зміни при УЗД нирок у вигляді посилення ехо- сигналів від паренхіми нирок на етапі амбулаторного обстеження	52	100,00*	56	100,0

* - вірогідна різниця показника між даними дітей з різними варіантами перебігу дисметаболічної нефропатії; $p < 0,05$

Встановлено, що діти з ускладненою ДН очікувано достовірно частіше скаржились на часті болі в животі (52,17% проти 46,43%), блідість шкіри (80,77% проти 32,14%), зниження апетиту (у 80,77% дітей I групи та 66,07% дітей II групи), часті болі голови і швидка втомлюваність (73,08% проти 19,64%), тобто в дітей першої групи достовірно частіше спостерігались різноманітні скарги, які характерні для синдрому загальної неспецифічної інтоксикації. Проте, наявність нічного енурезу достовірно частіше діагностувалась у дітей II групи (32,14%) ніж в дітей I групи (25,00%). Встановлена значна обтяженість генеалогічного анамнезу в родинах обстежуваних дітей за сечо- та жовчокам'яною хворобами, артропатіями та патологією сечовидільної системи. Обтяжений сімейний анамнез за обмінною патологією та патологією сечовидільної системи виявлено у 41 (78,85 %) дітей I групи та 38 (67,86%) дітей II групи (рис. 1).

Отже, при аналізі скарг в хворих дітей виявлений яскравий і різноманітний спектр скарг, який був достовірно більший в дітей з ускладненою ДН, незважаючи на те, що аналізувалась частота скарг в періоді клініко-лабораторної ремісії запального процесу ОСС. В основному це були скарги, що характерні для синдрому загальної неспецифічної інтоксикації.

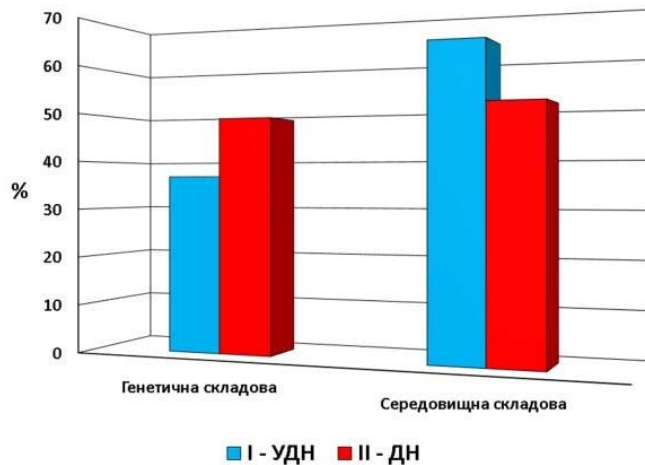


Рис. 1 – Частка генетичних та середовищних факторів у формуванні дизметаболічної нефропатії у дітей.

Були проаналізовані клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок у дітей двох груп (табл. 2).

Таблиця 2.

Клінічні та параклінічні дані обстежених дітей із різними варіантами перебігу дизметаболічної нефропатії

Клінічні прояви:		Групи дітей:			
		I – УДН, n = 52		II-ДН, n = 56	
		n	%	n	%
Задовільний загальний стан		52	100	56	100
Зниження маси тіла на 1.5 сигми		8	15,38*	3	5,36
В'ялість, швидка втомлюваність в момент огляду		18	34,62*	11	19,64
Дискомфорт при сечовипусканні		17	36,69*	12	21,42
Блідість шкірних покривів		42	80,77*	18	32,14
Позитивний симптом Пастернацького		5	9,62*	0	0,00
Періорбітальний ціаноз		16	30,77*	8	14,29
Гіпертрофія мигдаликів		17	36,69*	9	16,07
Мікрополіаденіт		9	17,31*	3	5,36
Наявність карієсу зубів		16	30,77*	9	16,07
Приглушеність тонів серця		11	21,15*	8	14,29
Нудота та біль при пальпації епігастрію		7	13,46*	2	3,57
Наявність вульвіту у дівчат/фімозу у хлопців		18	34,62*	3	5,36
Результати параклінічного обстеження:					
Лейкоцитурія		0	0,00	0	0,00
Еритроцитурія (більше 3-х свіжих елементів)		18	34,62*	5	8,93
Зниження рівня гемоглобіну в крові: 105 – 90 г/л		10	19,23*	2	1,08
Кристалурія:	оксалатно-кальцієва	44	84,62	49	87,50
	та фосфатна і трипельфосфатна	8	15,38	7	12,50
УЗД-ознаки дисметаболічної нефропатії		52	100,00*	53	94,64
УЗД-ознаки пієлоектазії		9	17,31*	4	7,14
УЗД-ознаки подвоєння нирок		3	5,77*	2	1,08

* – вірогідна різниця показника між даними дітей з різними варіантами перебігу дизметаболічної нефропатії; $p1 < 0,05$

При визначенні антропометричних індексів в обстежуваних дітей виявилось відставання у фізичному розвитку у 17,31% і знижений індекс Варги у 15,38% дітей I групи, а у дітей II групи індекс маси тіла був знижений тільки в 7,14 % дітей, що достовірно не відрізнялось від даних здорових дітей.

Отже, дітей з дизметаболічною нефропатією турбували скарги на часті болі в животі (52,17% дітей I групи проти 46, 43% дітей II групи), блідість шкіри (80,77% проти 32,14%), зниження апетиту (у 80,77% дітей I групи та 66,07% дітей II групи), часті болі голови і швидка втомлюваність (73,08% проти 19,64%). У I групі дітей частота всіх аналізованих скарг та клінічних симптомів захворювання була вищою, що демонструє більшу клінічну важкість перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей I групи.

Встановлений факт досить частоного відставання у масі тіла дітей з ускладненим запальним процесом ОСС перебігом ДН.

Коефіцієнт успадкування схильності до дизметаболічної нефропатії за методом D. Falconer виявився дуже високим для родичів дітей з ДН I та II ступенів спорідненості: для родичів I ст. – 24,0% і для родичів II ст. – 20,9%, незалежно від варіанту перебігу ДН.

Для родичів III ступеню спорідненості коефіцієнт успадкування схильності до дизметаболічної нефропатії за методом D. Falconer був не суттєвим і не перевищував середньо популяційного значення – 3,6% не залежно від варіанту перебігу нефропатії. Тобто істотне значення спадкових факторів за моделлю D. Falconer відзначається у формуванні ДН тільки для рідних I-II ступенів спорідненості (24%).

З другого боку, можна сказати, що частка генетичних і середовищних факторів у патогенезі дизметаболічної нефропатії є приблизно однаковою (50-40%) і при усуненні впливу негативних впливів зовнішнього середовища, дотримання антиоксалатної дієти і рясного пиття, налагодження здорової екології проживання, ризик реалізації дизметаболічної нефропатії може бути значно і суттєво нижчим.

Таким чином, дослідження генетичних і епігенетичних механізмів у патогенезі дизметаболічної нефропатії у дітей та їх схильності до цієї патології, дозволяють розробити обґрунтовані способи прогнозування і профілактики її маніфестації, особливо у дітей, які зазнають впливу численних епігенетичних факторів.

Четвертий розділ присвячений дослідженню деяких епігенетичних та молекулярно-генетичних маркерів схильності до дизметаболічної нефропатії у дітей. Встановлено, що до показників, що підтверджують діагноз дизметаболічної нефропатії відносяться тести на антикристалутворюючу здатність сечі (АКЗС) та добову екскрецію солей з сечею (Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Н.Р. Кеч і ін.: Метод. рекомендації. К., 2012).

Результати дослідження антикристалутворюючої здатності сечі обстежених дітей наведені у табл. 3.

Встановлено, що рівень кальцію в крові був достовірно знижений практично у всіх дітей обох груп, незалежно від важкості перебігу ДН ($1,51 \pm 0,22$ ммоль/л у 96,15% та $1,63 \pm 0,32$ ммоль/л у 96,42% відповідно до груп). В сечі рівень кальцію був достовірно підвищений у 94,23% обстежених дітей I групи - $2,19 \pm 0,27$ ммоль/л, та у 89,28% дітей з ДН II-ї групи - $1,63 \pm 0,32$ ммоль/л, хоча і не мав достовірної різниці з даними здорових дітей - $1,78 \pm 0,12$ ммоль/л, 1,54%.

Тест на кальцифілаксію виявився позитивним у 96,15% дітей I-ої групи - $1,02 \pm 0,02$ ум од. та у 92,86% - $0,66 \pm 0,03$ ум. од. дітей II групи при показниках у здорових дітей - $0,22 \pm 0,15$ ум. од. (2,6%).

Рівень фосфору в крові всіх обстежених дітей із ДН, незалежно від характеру її перебігу, відповідав референтним значенням - $1,49 \pm 0,24$ ммоль/добу та $1,41 \pm 0,33$

ммоль/добу, в контролі - $1,52 \pm 0,29$ ммоль/добу. Екскреція фосфору з сечею у всіх обстежених дітей була достовірно підвищена, не залежно від важкості перебігу ДН - $29,9 \pm 2,87$ ммоль/добу та $27,4 \pm 3,56$ ммоль/добу при даних дітей контрольної групи $19,2 \pm 2,31$ ммоль/добу, 1,54%.

Таблиця 3.

Антикристалутворююча здатність сечі обстежених дітей до оксалатів кальцію, фосфатів кальцію та трипельфосфатів, ($M \pm m$)

Показники антикристалутворюючої здатності сечі до:	Групи дітей:					
	I – УДН, $n = 52$		II-ДН, $n = 56$		III- Здорові-Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
оксалатів Са, ум. од	$0,66 \pm 0,06^*$	100,0	$0,53 \pm 0,06^*$	100,0	$0,08 \pm 0,03$	7,69
фосфатів Са, ум. од	$0,45 \pm 0,09^*$	100,0	$0,45 \pm 0,05^*$	98,08	$0,05 \pm 0,01$	4,62
трипельфосфатів, ум. од	$0,43 \pm 0,09^*$	87,55	$0,45 \pm 0,05^*$	80,77	$0,02 \pm 0,01$	1,52

* - вірогідна різниця показника між даними дітей з дизметаболічною нефропатією та здорових групи контролю; $p < 0,05$;

#- вірогідна різниця показника між двома групами дітей з дизметаболічною нефропатією; $p < 0,01$.

Показана достовірно підвищена активність паратгормону в крові більшості дітей з ДН, незалежно від характеру її перебігу ($14,5 \pm 3,25$ пг/мл, 94,23% та $11,2 \pm 1,14$ пг/мл, 92,86% відповідно, при даних контролю $7,7 \pm 1,26$ пг/мл, 3,07%). Активність гормону - антагоніста паратгормону кальцитоніну, в крові практично всіх дітей обох груп перебувала в межах вікової норми з незначною тенденцією до її підвищення ($6,8 \pm 1,78$ пг/мл та $6,3 \pm 1,27$ пг/мл при даних здорових дітей $4,1 \pm 1,21$ пг/мл, 7,69%).

Практично у всіх обстежених дітей I-ої групи були достовірно підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові ($57,16 \pm 0,03$ мкмоль/л та $38,12 \pm 0,03$ мкмоль/л при показнику у здорових дітей $12,67 \pm 0,03$ мкмоль/л та $8,34 \pm 0,03$ мкмоль/л відповідно), а у дітей II-ої групи ці показники були достовірно підвищені у половини обстежених ($27,65 \pm 0,01$ мкмоль/л та $21,22 \pm 0,02$ мкмоль/л у 57,14% та 51,79% дітей відповідно (табл. 4).

Таблиця 4.

Вміст оксипроліну у крові та добовій сечі у дітей з дизметаболічною нефропатією ($M \pm m$)

Показники:	Групи дітей:					
	I – УДН, $n = 52$		II-ДН, $n = 56$		III- Здорові-Контроль, $n = 65$	
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
Вільний оксипролін в крові, мкмоль/л	$57,16 \pm 0,03^{*,\#}$	100,0	$27,65 \pm 0,01^{*,\#}$	57,14	$12,67 \pm 0,03$	3,08
Зв'язаний оксипролін в крові, мкмоль/л	$38,12 \pm 0,03^{*,\#}$	98,08	$21,22 \pm 0,02^{*,\#}$	51,79	$8,34 \pm 0,03$	1,54
Оксипролін в сечі, ммоль/л	$0,64 \pm 0,02^{*,\#}$	78,85	$0,17 \pm 0,01^{*,\#}$	46,43	$0,08 \pm 0,02$	4,62

* - вірогідна різниця показника між даними дітей з дизметаболічною нефропатією та здорових групи контролю; $p < 0,05$;

- вірогідна різниця показника між двома групами дітей з дизметаболічною нефропатією; $p < 0,01$.

Встановлено, у всіх обстежених дітей обох груп була достовірно знижена антикристалутворююча здатність сечі до оксалатів і фосфатів кальцію та трипельфосфатів та підвищена екскреція оксалатів та фосфатів з добовою сечею, що дозволяє лабораторно підтвердити наявність дизметаболічної оксалатно-фосфатної нефропатії у дітей обох груп спостереження. Отримані дані дозволяють стверджувати, що діагноз дизметаболічної нефропатії, який був встановлений на підставі клінічних і ультразвукових даних був підтверджений лабораторними даними, що вказує на правильність і коректність відбору дітей до груп спостереження.

Дослідження показників розпаду колагену у дітей із дизметаболічною нефропатією, підтвердило гіпотезу про вплив численних епігенетичних факторів на формування тканини нирок внутрішньоутробно і в позаутробному житті з розвитком синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей. Оскільки практично у всіх дітей з ускладненим перебігом ДН, вміст вільної і зв'язаної фракцій оксипроліну в крові був достовірно вищим, а в сечі відмічалась достовірно більш значна екскреція оксипроліну у порівнянні з даними дітей з неускладненим запальним процесом органів сечовидільної системи, можна заключити, що показники вмісту оксипроліну в крові і сечі є не тільки свідченням впливу епігенетичних чинників на формування нирок у дітей з наявністю у них синдрому НДСТ, як важливої ланки патогенезу дизметаболічної нефропатії, а й чутливим маркером більш важкого її перебігу.

Встановлений достовірно знижений рівень екскреції креатиніну з добовою сечею у більшості дітей з УДН - $0,56 \pm 0,19$ г/л, 80,77% обстежених та більше, ніж у половини дітей II групи - $0,83 \pm 0,08$ г/л, 57,14% обстежених (в контролі - $1,25 \pm 0,75$ г/л, 0,0%). Встановлений високий рівень екскреції глікозоаміногліканів (ГАГи) з добовою сечею у дітей з ДН: у 84,62% дітей I групи - $282,6 \pm 38,41$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну та у 35,71% дітей II групи - $250,37 \pm 35,2$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну, при даних контролю - $35,0 \pm 75,0$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів одонуклеотидного поліморфізму локусу Taq I гена *VDR3* у дітей з різною за важкістю перебігу ДН та здоровими особами вказує на те, що частоти гомозигот TT та tt у дітей з ДН були вірогідно нижчими: TT - 38,18% і tt – 9,09% при даних здорових дітей - 56,82 і 13,64%, а частота гетерозиготного носійства Tt у дітей з ДН була в 1,8 рази більша (52,73%), ніж у здорових дітей – 29,54%, що вказує на асоціацію гетерозиготного носійства Tt поліморфного локусу Taq I гена *VDR3* з ризиком формування ДН у дитини, а носійство гомозиготних генотипів TT та tt володіє протекторними властивостями. Достовірна різниця частоти гетерозиготного носійства Tt у дітей з різною за важкістю ДН свідчить про асоціацію поліморфізму локусу Taq I гена *VDR3* не тільки з ризиком виникнення ДН, але й з більш важким її перебігом, а сам ген можна вважати геном-кандидатом у патогенезі ДН і важкості її перебігу у дітей.

Частота гетерозиготного носійства генотипу Aa у дітей з ДН - 14,55% була достовірно, в 4 рази менша, ніж у здорових дітей – 59,09%, що свідчить про протективні властивості даного генотипу щодо розвитку у дітей ДН. Встановлено, що ризик розвитку дизметаболічної нефропатії є найвищим у дітей з гаплотипом TtAA (OR 95% CI = 10,79).

За результатами молекулярно-генетичного дослідження, наведеними у роботі, можна стверджувати ген *VDR3* володіє властивостями гена-кандидата, а генотип *GSTM1 0/0+GSTM1 0/0* гену *GST* - гена-модифікатора у патогенезі дизметаболічної нефропатії у дітей (рис. 2).

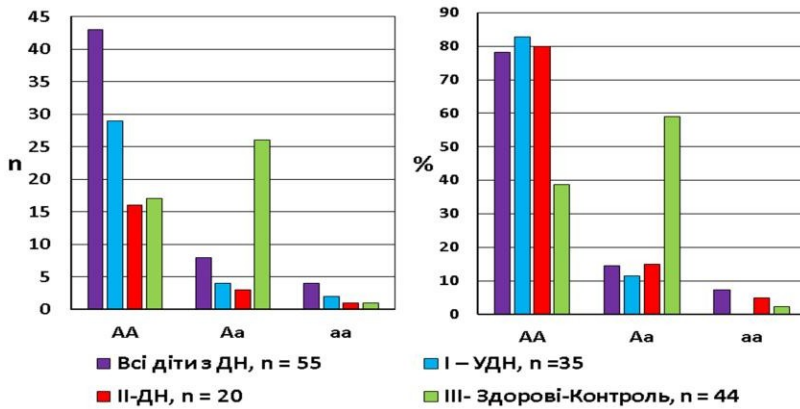


Рис. 2 – Особливості розподілу генотипів поліморфного локусу ApoI гена *VDR3* в дітей з дизметаболічною нефропатією.

Таким чином, з великим ступенем достовірності, можна стверджувати, що у схильності дітей до формування дизметаболічної нефропатії і її важкого перебігу провідну роль відіграє наявність в них синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини нирок, який є з одного боку наслідком впливу епігенетичних чинників на організм дитини, а з другого - клінічним проявом порушення процесу фібрилогенезу.

П'ятий розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячений порівнянню результатів дослідження та сучасних наукових даних стосовно патогенезу вторинних дизметаболічних нефропатій з оксалатно-кальцієвою кристалурією. Показано, що важкі ускладнення дизметаболічної нефропатії, що нерідко призводять до тубулоінтерстиціального нефриту і сечокам'яної хвороби, нашарування запального процесу нирок, які супроводжуються хронізацією та інвалідизацією дитини, обумовлюють невідкладну потребу в пошуку фундаментальних патогенетичних механізмів виникнення хвороби на різних стадіях онтогенезу людини і перегляді, внаслідок цього, концепції індивідуальної профілактики і прогнозування захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання у галузі педіатрії, що полягає у підвищенні ефективності профілактики, ранньої діагностики та прогнозування маніфестації і важкості перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей шляхом уточнення генетичних та епігенетичних факторів у її патогенезі та встановлення нових молекулярно-генетичних та біохімічних прогностичних критеріїв схильності дітей до реалізації дизметаболічної нефропатії і її важкого перебігу.

1. Для дітей з ускладненим перебігом дизметаболічної нефропатії у порівнянні з даними дітей з її неускладненим перебігом була притаманна в 1,5 – 2 рази більша частота скарг і клінічних проявів, які характерні для синдрому хронічної неспецифічної інтоксикації: (80,77% проти 32,14%), їх сімейний анамнез в 1,2 рази більше був обтяженим за обмінною патологією (78,85% проти 67,86%), вони в 3 рази частіше відставали в масі тіла (15,38% проти 5,36%), в них вдвічі частіший діагностувався знижений індекс Варги (17,31% проти 7,14%).

2. Найбільш значущими антенатальними епігенетичними факторами, які ініціювали розвиток дизметаболічної нефропатії і більш важкого її перебігу виявились: загроза переривання вагітності на її ранніх термінах (15,83% проти 8,93% обстежених двох груп), гестоз I-ої половини вагітності (53,83% проти 28,57%), анемія вагітної

(59,62% проти 16,93%), вживання алкоголю та тютюнопаління батьків (73,07% проти 50,00%), робота матері під час вагітності за комп'ютером (44,23% проти 32,14%), наявність хронічних захворювань у матері (44,23% проти 37,50%), контакт батьків з промисловим пилом, шумом та важка фізична праця (23,07% проти 19,64%), що призвели до гіпоксії плода. Найбільш вагомими постнатальними епігенетичними факторами виявились: низька маса тіла при народженні (21,15% проти 8,93%), раннє штучне вигодовування (67,31% проти 14,28%), часті ГРЗ (71,15% проти 12,50%), atopічний діатез (34,62% проти 7,14%) та фізіологічна жовтяниця (40,38% проти 17,85%), а в подальшому житті - наявність супутніх захворювань, таких як хронічний тонзиліт (40,38% проти 21,43%), карієс зубів (34,62% проти 16,07%), часті ГРЗ (71,15% проти 12,50%), хронічний гастрит (23,08% проти 10,71%), atopія (23,08% проти 7,14%) та хронічний холецистит (11,54% проти 1,79%).

3. У дітей з дизметаболічною нефропатією, в більшій мірі з її ускладненим перебігом під впливом множинних епігенетичних чинників сформувався синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що доведено підвищенням в 5-6 рази вмістом вільної ($57,16 \pm 0,03$ мкмоль/л 100,0% та $27,65 \pm 0,01$ мкмоль/л, 57,14%) та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові ($38,12 \pm 0,03$ мкмоль/л, 98,08% та $21,22 \pm 0,02$ мкмоль/л, 51,79%) і в 15-17 рази вищим його вмістом в сечі ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л, 78,85% та $0,17 \pm 0,01$ ммоль/л, 46,43%), тобто синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини є важливою ланкою патогенезу дизметаболічної нефропатії у дітей.

4. На фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини у всіх дітей з дизметаболічною нефропатією виникла тканинна гіпоксія паренхіми нирок, на що вказує зниження в 5-10 рази антикристалутворюючої здатності сечі до оксалатів кальцію ($0,66 \pm 0,06$ ум.од., 100,0% та $0,53 \pm 0,06$ ум. од., 100,0%) і збільшення екскреції оксалатів з добовою сечею у всіх дітей ($47,3 \pm 9,05$ моль/добу, 100,0% та $35,19 \pm 8,7$ моль/добу 100,0%). Недиференційована дисплазія сполучної тканини і тканинна гіпоксія проініціювали порушення фосфорно-кальцієвого обміну з порушенням клітинного гомеостазу кальцію на що вказує позитивний тест на кальцифілаксію у всіх обстежених ($1,02 \pm 0,02$ ум.од., 96,15% та $0,66 \pm 0,03$ ум.од., 92,86%), гіпокальціємія ($1,51 \pm 0,22$ ммоль/л, 96,15% та $1,63 \pm 0,32$ ммоль/л 96,42%), гіперкальциурія ($2,19 \pm 0,27$ ммоль/л, 94,23% та $1,93 \pm 0,35$ ммоль/л, 89,28%) та гіперфосфатурія ($29,9 \pm 2,87$ ммоль/добу, 94,23% та $27,4 \pm 3,56$ ммоль/добу, 96,42%) і, як наслідок, підвищення в 2 рази активності паратиреоїдного гормону в крові ($14,5 \pm 3,25$ пг/мл, 94,23% та $11,2 \pm 1,14$ пг/мл. 92,86%) у більшості дітей з дизметаболічною нефропатією.

5. Встановлено посилення процесів перекисного окислення ліпідів на ґрунті тканинної гіпоксії у більшості дітей з дизметаболічною нефропатією, на що вказують в 1,5 рази підвищений вміст дієнових кон'югатів ($14,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, 96,15% та $13,83 \pm 0,97$ мкмоль/л, 98,21%) і в 2 рази вищий вміст малонового діальдегіду в плазмі крові ($1,87 \pm 0,08$ мкмоль/л, 94,23% та $1,28 \pm 0,17$ мкмоль/л, 92,86%) і еритроцитах ($17,09 \pm 1,6$ мкмоль/л, 98,08% та $13,85 \pm 1,53$ мкмоль/л, 96,43%) та в 15-20 рази вищою екскрецією сумарних продуктів ПОЛ з добовою сечею ($1,54 \pm 0,01$ ум.од., 100,0% та $1,27 \pm 0,02$ ум.од., 98,46%), ніж у здорових дітей групи контролю. Означені процеси призвели до мембранодеструкції клітин ниркового епітелію, що доведено високою екскрецією полярних ліпідів ($1,02 \pm 0,02$ ум.од., 96,15% та $0,66 \pm 0,03$ ум.од., 92,86%) з сечею. На фоні

інтенсифікації процесів ліпопероксидації відбулось виснаження антиоксидантного захисту організму із зменшенням в 2-5 рази активності каталази в крові ($0,57 \pm 0,14$ к.ч., 100,0% та $0,63 \pm 0,23$ к.ч., 100,0%) і в сечі ($0,17 \pm 0,04$ к.ч., 100,0% та $0,45 \pm 0,09$ к.ч., 98,21%).

6. У більшості дітей з дизметаболічною нефропатією описаний каскад послідовних процесів призводить до порушення функціонального стану нирок з парціальною недостатністю за тубулярним і гломерулярним типом, на що вказують позитивні тести урінолізису (гіперфосфатурія – 94,23% і 96,42% обстежених, кальційурія - 94,23 і 89,28%, глюкозурії - 78,85% і 67,85%, підвищеної екскреції із сечею амінокислот - 40,38% і 37,5%, мікропротеїнурія - 32,69% і 28,57% і екскреція редукованих цукрів - 28,85% і 26,79%), а також зниження в 4,5 рази екскреції креатиніну ($0,56 \pm 0,19$ г/л, 80,77% та $0,83 \pm 0,08$ г/л, 57,14%) та підвищення в 7-8 рази екскреції глікозоаміногліканів ($282,6 \pm 38,41$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну, 84,62% та $250,37 \pm 35,2$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну, 35,71%) з добовою сечею з початком в більшості дітей процесу склерозування паренхіми нирок, на що вказує підвищена в 8 - 6 рази екскреція оксипроліну з добовою сечею ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л, 78,85% та $0,17 \pm 0,01$ ммоль/л, 46,43%).

7. Частка спадковості у розвитку дизметаболічної нефропатії в сім'ях дітей з ускладненим її перебігом складе 36,76%, а в сім'ях дітей з неускладненим її перебігом - 48,81%. Ризик виникнення дизметаболічної нефропатії у другій дитини в сім'ї, де вже є хвора дитина за моделлю

G. Edward's та G. Smith's є дуже високим – до 50%. Цей ризик стає в 3,5 рази більшим, якщо в пробанда є хворий на дизметаболічну нефропатію рідний сибс. Коефіцієнт успадкування схильності до дизметаболічної нефропатії за моделлю D. Falconer для родичів I ступеню спорідненості є дуже високим – до 22%, а для родичів II ступеню - 20,9%. Ймовірність мати дизметаболічну нефропатію для дитини, яка має обтяжений генетичний анамнез за обмінною патологією за моделлю D. Falconer збільшується в 3,5 – 5 рази.

8. Наявність у генотипі дитини гетерозиготного генотипу Tt поліморфного локусу Taq I гена *VDR3* достовірно асоціюється з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію і збільшує шанс її маніфестації у пацієнта у 2,66 рази, а також збільшує ризик захворіти ускладненим її варіантом у 2,83 рази. Носійство дитиною гетерозиготного генотипу AA поліморфного локусу ApaI гена *VDR3* достовірно асоціюється з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію і збільшує шанс її виникнення в 5,69 рази, збільшуючи шанс її ускладненого перебігу у 7,68 рази. Ризик розвитку дизметаболічної нефропатії є найвищим у дітей з гаплотипом TtAA. Носійство у генотипі дитини делеційних алелів генів *GSTT1 0/0* та *GSTM1 0/0* достовірно асоціюються зі схильністю дітей до дизметаболічної нефропатії. Одночасна наявність у генотипі дитини двох делеційних алелів *GSTT1 0/0+GSTM1 0/0* достовірно збільшує шанс її виникнення у 4,73 рази. Носійство гомозиготного генотипу TT поліморфного локусу Taq I гена *VDR3* і гетерозиготного - Aa поліморфного локусу ApaI гена *VDR3* достовірно асоціюється з протекторними властивостями цих генотипів відносно шансу маніфестації дизметаболічної нефропатії.

Таким чином, у дисертаційній роботі деталізовані ланки патогенезу дизметаболічної нефропатії з розвитком функціональних порушень нирок у дітей внаслідок формування під впливом численних епігенетичних чинників синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, яка ініціює каскад взаємопов'язаних

послідовних процесів у вигляді тканинної гіпоксії, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, інтенсифікації ліпопероксидації з виснаженням антиоксидантного захисту організму і мембранодеструкції ниркового епітелія, що призводять до парціальної ниркової недостатності за тубулярним і гломерулярним типами і склерозуванню сполучної тканини нирок у дітей з визначеним гаплотипом TtAA поліморфних локусів Taq I та Apa I гена *VDR3*, який збільшує ризик розвитку дизметаболічної нефропатії в 10,79 рази та одночасним носійством двох делеційних алелів *GSTT1 0/0+GSTM1 0/0* генів *GSTM1* і *GSTT1*, яке достовірно збільшує шанс її виникнення у 4,73 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

I. Сімейним лікарям та педіатрам первинної ланки охорони здоров'я:

Амбулаторно-поліклінічний етап (1-й рівень):

- відносити до групи «високого ризику» формування дизметаболічної нефропатії дітей із наявністю в анамнезі комплексу епігенетичних антенатальних та постнатальних факторів, таких, як загроза переривання вагітності на її ранніх термінах, гестоз I-ої половини вагітності, анемія вагітної, вживання алкоголю та тютюнопаління батьків, робота матері під час вагітності за комп'ютером, наявність більше 3-х хронічних захворювань у матері, контакт батьків з промисловим пилом, шумом та важка фізична праця, низька маса тіла при народженні, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ в анамнезі, atopічний діатез та фізіологічна жовтяниця в ранньому віці, а в подальшому житті - наявність супутніх захворювань, таких як хронічний тонзиліт, карієс зубів, часті ГРЗ, хронічний гастрит, atopія та хронічний холецистит.

- проводити збір генеалогічного анамнезу у дітей з дизметаболічною нефропатією та заносити його у форму №112/о.

- при клінічному обстеженні дітей з підозрою на наявність дизметаболічної нефропатії проводити дослідження рівня екскреції оксипроліну з сечею і при його збільшенні вище $0,08 \pm 0,02$ ммоль/л діагностувати у дітей наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини оскільки його наявність є важливою ланкою патогенезу дизметаболічної нефропатії у дітей, а ступінь підвищення екскреції оксипроліну з сечею є чутливим прогностичним маркером більш важчого перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей.

II. На рівні районних та обласних медичних закладів:

Стационарний етап (2–3-й рівень):

- з метою діагностики патогномонічних патологічних змін з боку нирок при дизметаболічній нефропатії у дітей і прогнозування більш важкого її перебігу з можливим нашаруванням запального процесу органів сечовидільної системи в майбутньому дітям з дизметаболічною нефропатією, крім визначення вмісту оксипроліну в крові і екскреції оксипроліну з сечею, пропонується проводити визначення антикристалутворюючої здатності сечі, рівнів кальцію та фосфору в сечі і крові, активності паратгормону в крові, вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду в плазмі крові і еритроцитах, рівнів екскреції сумарних продуктів перекисного окислення ліпідів і полярних ліпідів з сечею, тести на гіпераміноацидурию, глюкозурию, мікропротеїнурию, рівнів екскреції креатиніну та глікозоаміногліканів з сечею, які є відображенням послідовних патологічних процесів, що розвиваються в організмі дитини при дизметаболічній нефропатії, а також є високоінформативними та чутливими

маркерами схильності дітей до маніфестації дизметаболічної нефропатії, не залежно від важкості її перебігу.

- додатковими критеріями, що дозволяють спрогнозувати важчий перебіг дизметаболічної нефропатії у дітей з нашаруванням в майбутньому запального процесу органів сечовидільної системи доцільно вважати зростання вмісту вільної фракції оксипроліну в крові в 5-6 рази (вище $57,16 \pm 0,03$ мкмоль/л) та зв'язаної фракції оксипроліну в плазмі крові (вище $38,12 \pm 0,03$ мкмоль/л) та в 15-17 рази вищою його екскрецією з сечею (вище $0,64 \pm 0,02$ ммоль/л), екскреції полярних ліпідів з сечею вище $1,02 \pm 0,02$ ум.од., вмісту малонового діальдегіду в плазмі вище $1,87 \pm 0,08$ мкмоль/л і еритроцитах вище $17,09 \pm 1,6$ мкмоль/л, екскреції сумарних продуктів ПОЛ з добовою сечею вище $1,54 \pm 0,01$ ум.од., активності каталази в сечі нижче $0,17 \pm 0,04$ к.ч., наявність позитивних тестів на кальціурію, глюкозурію, рівень креатинурії, зростання екскреції глікозоаміногліканів більше, ніж $282,6 \pm 38,41$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну з сечею та зменшення екскреції креатиніну з добовою сечею до $0,56 \pm 0,19$ г/л.

III. На рівні обласних медико-генетичних центрів:

Медико-генетичний центр (3-й рівень):

З метою своєчасного призначення профілактичних заходів при дизметаболічній нефропатії у дітей необхідно враховувати, що ризик виникнення дизметаболічної нефропатії у другої дитини в сім'ї, де вже є хвора дитина складає до 50%. Цей ризик стає в 3,5 рази більшим, якщо в пробанда є хворий на дизметаболічну нефропатію рідний сибс.

З метою прогнозування важчого перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей з обтяженим генеалогічним анамнезом за обмінною патологією з загрозою розвитку в подальшому сечокам'яної хвороби пропонується для детальнішого обстеження скеровувати їх в Міжобласний медико-генетичний центр та проводити молекулярно-генетичні дослідження наявності у генотипі дитини наступних алелів:

- гетерозиготного генотипу Tt поліморфного локусу Taq I гена *VDR3*, який асоціюється з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію і збільшує шанс її маніфестації у пацієнта у 2,66 рази, а також збільшує ризик захворіти ускладненим її варіантом у 2,83 рази;

- гомозиготного генотипу AA поліморфного локусу AраI гена *VDR3*, носійство якого достовірно асоціюється з ризиком захворіти на дизметаболічну нефропатію і збільшує шанс її виникнення в 5,69 рази, збільшуючи ризик її ускладненого перебігу у 7,68 рази;

- делеційних алелів генів *GSTT1 0/0* та *GSTM1 0/0*, носійство яких достовірно асоціюються зі схильністю дітей до дизметаболічної нефропатії. Одночасна наявність у генотипі дитини двох делеційних алелів *GSTT1 0/0+GSTM1 0/0* достовірно збільшує шанс її виникнення у 4,73 рази.

У разі виявлення носійства цих молекулярно-генетичних маркерів, дитина підлягає активній профілактиці та корекції тканинної гіпоксії, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, інтенсивної ліпопероксидації, порушення функціонального стану паренхіми нирок антигіпоксантами, антиоксидантами та протисклеротичними препаратами.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Genetic and environmental components in the pathogenesis of dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria / Nadia R. Aib1, Natalia S. Lukyanenko, Hanna S. Chaikovska, Andriy B. Volosianko. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. Том 35, № 6. С. 38-43. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.05>. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку). Індексований в Scopus.
2. Processes of lipid peroxidation, antioxidant protection and Membrane destruction of renal epithelium in the pathogenesis Of dysmetabolic nephropathy in children / N.R. Aib, N.S. Lukianenko, N.A. Petritsa, M.Yu. Iskiv. *Архів клінічної медицини*. 2024. Том. 30, No 1. С. 5-8. <https://ifnmujournal.com/acm/article/view/acm2024114/1476>. (Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформовано висновки та підготовлено статтю до друку).
3. Функціональний стан паренхіми нирок у дітей із дисметаболічною нефропатією / Н.Р. Айб, Н.С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петріца, А.Б. Волосянко. *Art of Medicine*. 2024. Том. 31, № 3. С. 8-12. <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/issue/view/31/43>. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформовані висновки та написано статтю).
4. Айб Н.Р. Етіологічні та патогенетичні чинники дисметаболічних нефропатій у дітей. *Український медичний часопис*. 2018. Том 123, № 1(2). С. 27-29. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.123.122314>.
5. Aib N.R. Metabolic nephropathy in children: gender features of oxalate excretion, relationship with oxidative stress severity and antioxidant defense system. *CHILD'S HEALTH*. 2019. Vol. 14 No. 4. С. 229–235. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.4.2019.174036>.
6. Айб Н.Р. Клініко-анамнестична характеристика дітей із аліментарно-конституційним ожирінням в поєднанні з дизметаболічною нефропатією. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. С. 31.
7. Лембрик І.С., Іванишин Л.Я., Айб Н.Р. До питання про дисбаланс окремих про- та протизапальних цитокінів у дітей із дизметаболічною нефропатією. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. Том. 13, № 2. С. 28-29. (Здобувачем проведено аналітичну обробку результатів клінічного дослідження, сформовано висновки та підготовлено текст статті до подання в наукове видання).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Айб Н.Р Гнатейко О.З Лук'яненко Н.С Епігенетичні чинники у патогенезі і важкості перебігу дизметаболічної нефропатії з оксалато-кальцієвою кристалурією у дітей. м. Яремче, 2023. С. 2.

АНОТАЦІЯ

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики, ранньої діагностики та прогнозування маніфестації і важкості перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей шляхом уточнення генетичних та епігенетичних факторів у її патогенезі.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести порівняльний аналіз даних анамнезу життя, клінічного стану, епігенетичних антенатальних і постнатальних факторів та генеалогічного анамнезу у дітей з різною за

важкістю перебігу дизметаболічною нефропатією, які проживають у Івано-Франківській області; дослідити маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини, тканинної гіпоксії та порушення кальцієвого обміну у дітей з різним характером перебігу ДН та встановити роль цих процесів у її патогенезі; встановити стан процесів перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та маркерів мембранодеструкції у дітей з різним характером перебігу ДН та їх роль у її патогенезі; визначити функціональний стан паренхіми нирок і ступінь процесу її склерозування у дітей з різним характером перебігу ДН; оцінити вплив особливостей поліморфних локусів *TaqI* та *Ara I* гена *VDR-3* на схильність дітей до реалізації дизметаболічної нефропатії і більш важчого її перебігу та з'ясувати асоціативний зв'язок неявиності у генотипі поліморфних делеційних локусів генів *GSTM1* і *GSTT1* (глутатіон-S-трансфераз) з маніфестацією ДН.

Встановлено, що в обох групах переважали діти 12-17 років (48,08%; 53,58% відповідно), а в групі контролю - 44,62%. У дітей з УДН частота скарг перевищувала дані дітей II групи: часті болі в животі - 52,17% дітей I-ої групи проти 46, 43% дітей II групи, блідість шкіри - 80,77% проти 32,14%, зниження апетиту - 80,77% дітей проти 66,07% дітей II групи, часті болі голови і швидка втомлюваність - 73,08% проти 19,64%, тобто, в дітей I групи достовірно частіше спостерігались скарги, що характерні для синдрому загальної неспецифічної інтоксикації. Діти з ускладненою ДН досить часто відставали в масі тіла -15,38%, в той час як серед дітей другої групи цей показник не перевищував загальнопопуляційні дані - 5,36%. Знижений індекс Варги встановлено у 15,38% дітей I групи (кожний 5-6 пацієнт) та у 7,14 % дітей II групи при даних у здорових дітей - 6,15%.

Встановлено, що при огляді у дітей I групи спостерігались більш виразні клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації: блідість шкірних покривів - у 80,77% дітей I-ої групи проти 32,14% дітей II-ої групи в'ялість - в 34,62% та 19,64%, періорбітальний ціаноз - у 30,77% проти 14,29%. Дискомфорт при сечовипусканні, наявність вульвіту/фімозу відмічалось у третини дітей I групи та в кожній п'ятій дитині II групи. Встановлена значна частота карієсу зубів у дітей обох груп - 30,77% та 16,07% дітей.

Аналіз частоти постнатальних епігенетичних факторів, вплив яких зазнає дитина в процесі розвитку, показав, що частота контакту з промисловим пилом (21, 15%) і шумом (23,07%) та важка фізична праця (23,07%) у батьків дітей I групи були вищими, ніж у батьків дітей II групи (17,86%, 19,64%, 17,86% відповідно), в контролі - 10,77%, 6,15% та 13,85%. Переважна більшість дітей I-ої групи (71,15%) більше 5-ти рази хворіли на гострі респіраторні захворювання протягом першого року життя, в той час, як частохворюючих дітей в II-й групі було стільки ж (12,50%), як і в групі контролю (12,3%), діти з ДН обох груп достовірно частіше мали прояви atopії в анамнезі (34,62%) проти 7,14% дітей II групи, в контролі - 1,53%. Дітей I групи з явищами фізіологічної жовтяниці новонароджених було 40,38%, а в II групі в 2,3 рази менше -17,85%, а в групі контролю - 13,85% дітей.

Встановлено, що грудного вигодовування взагалі не отримували 34,62% дітей I-ої групи та 5,36% дітей II групи. На першому році життя 67,31% дітей I-ої групи знаходились на ранньому штучному вигодовуванні, в той час, як в II-й групі таких дітей було тільки 14,28%, за частотою достовірно не відрізняючись від даних дітей групи контролю -13,85%.

Показано, що у переважної більшості дітей із УДН була наявна часта супутня бактеріальна і вірусна патологія: хронічний тонзиліт у 40,38% , карієс зубів - у 34,62%, хронічний гастрит та atopічний діатез - у 23,08%, гіпоплазія емалі зубів - у 26,92% дітей. В той же час у дітей II-ої групи її відсоток був незначний, а за деякими нозологіями

(хронічний холецистит, часті ГРЗ та зоб II ступеню) їх частота не відрізнялась від даних групи контролю.

Встановлено, що рівень кальцію в крові був достовірно знижений практично у всіх дітей обох груп, незалежно від важкості перебігу ДН ($1,51 \pm 0,22$ ммоль/л у 96,15% та $1,63 \pm 0,32$ ммоль/л у 96,42% відповідно до груп). В сечі рівень кальцію був достовірно підвищений у 94,23% обстежених дітей I групи - $2,19 \pm 0,27$ ммоль/л, та у 89,28% дітей з ДН II-ї групи - $1,63 \pm 0,32$ ммоль/л, хоча і не мав достовірної різниці з даними здорових дітей - $1,78 \pm 0,12$ ммоль/л, 1,54%. Тест на кальцифілаксію виявився позитивним у 96,15% дітей I-ої групи - $1,02 \pm 0,02$ ум. од. та у 92,86% - $0,66 \pm 0,03$ ум. од. дітей II групи при показниках у здорових дітей - $0,22 \pm 0,15$ ум. од. (2,6%). Рівень фосфору в крові всіх обстежених дітей із ДН, незалежно від характеру її перебігу, відповідав референтним значенням - $1,49 \pm 0,24$ ммоль/добу та $1,41 \pm 0,33$ ммоль/добу, в контролі - $1,52 \pm 0,29$ ммоль/добу. Екскреція фосфору з сечею у всіх обстежених дітей була достовірно підвищена, не залежно від важкості перебігу ДН - $29,9 \pm 2,87$ ммоль/добу та $27,4 \pm 3,56$ ммоль/добу при даних дітей контрольної групи $19,2 \pm 2,31$ ммоль/добу, 1,54%.

Показана достовірно підвищена активність паратгормону в крові більшості дітей з ДН, незалежно від характеру її перебігу ($14,5 \pm 3,25$ пг/мл, 94,23% та $11,2 \pm 1,14$ пг/мл, 92,86% відповідно, при даних контролю $7,7 \pm 1,26$ пг/мл, 3,07%). Активність гормону - антагоніста паратгормону кальцитоніну, в крові практично всіх дітей обох груп перебувала в межах вікової норми з незначною тенденцією до її підвищення ($6,8 \pm 1,78$ пг/мл та $6,3 \pm 1,27$ пг/мл при даних здорових дітей $4,1 \pm 1,21$ пг/мл, 7,69%).

Показано зниження каналцевої реабсорбції як парціальної функції проксимального відділу нефронів: встановлена достовірно висока частота гіперфосфатурії (94,23% та 96,42%), кальційурії (94,23% і 89,28%), глюкозурії (78,85% та 67,85%), підвищеної екскреції із сечею амінокислот (40,38% та 37,5%), мікропротеїнурії (32,69% та 28,57%) і екскреції редукованих цукрів (28,85% та 26,79%), що дало можливість діагностувати у дітей з ДН обох груп наявність вторинного синдрому Фанконі.

Встановлений достовірно знижений рівень екскреції креатиніну з добовою сечею у більшості дітей з УДН - $0,56 \pm 0,19$ г/л, 80,77% обстежених та більше, ніж у половини дітей II групи - $0,83 \pm 0,08$ г/л, 57,14% обстежених (в контролі - $1,25 \pm 0,75$ г/л, 0,0%). Встановлений високий рівень екскреції глікозоаміногліканів (ГАГів) з добовою сечею у дітей з ДН: у 84,62% дітей I групи - $282,6 \pm 38,41$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну та у 35,71% дітей II групи - $250,37 \pm 35,2$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну, при даних контролю - $35,0 \pm 75,0$ Од.ЦПХ/на 1 г креатиніну 1,54%, що вказує на парціальну ниркову недостатність за гломерулярним типом.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів одонуклеотидного поліморфізму локусу Taq I гена *VDR3* у дітей з різною за важкістю перебігу ДН та здоровими особами вказує на те, що частоти гомозигот TT та tt у дітей з ДН були вірогідно нижчими: TT - 38,18% і tt – 9,09% при даних здорових дітей - 56,82 і 13,64%, а частота гетерозиготного носійства Tt у дітей з ДН була в 1,8 рази більша (52,73%), ніж у здорових дітей – 29,54%, що вказує на асоціацію гетерозиготного носійства Tt поліморфного локусу Taq I гена *VDR3* з ризиком формування ДН у дитини, а носійство гомозиготних генотипів TT та tt володіє протекторними властивостями. Достовірна різниця частоти гетерозиготного носійства Tt у дітей з різною за важкістю ДН свідчить про асоціацію поліморфізму локусу Taq I гена *VDR3* не тільки з ризиком виникнення ДН, але й з більш важким її перебігом, а сам ген можна вважати геном-кандидатом у патогенезі ДН і важкості її перебігу у дітей.

Частота гетерозиготного носійства генотипу Аа у дітей з ДН - 14,55% була достовірно, в 4 рази менша, ніж у здорових дітей – 59,09%, що свідчить про протективні властивості даного генотипу щодо розвитку у дітей ДН. Встановлено, що ризик розвитку дизметаболічної нефропатії є найвищим у дітей з гаплотипом ТtАА (OR 95% CI = 10,79).

За результатами молекулярно-генетичного дослідження, наведеними у роботі, можна стверджувати ген *VDR3* володіє властивостями гена-кандидата, а генотип *GSTM1 0/0+GSTT1 0/0* гену *GST* - гена-модифікатора у патогенезі дизметаболічної нефропатії у дітей.

Ключові слова: діти, дизметаболічна нефропатія, епігенетичні та генетичні фактори, синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, тканинна гіпоксія, ліпопероксидація, функціональний стан паренхіми нирок, молекулярно-генетичні дослідження.

ANNOTATION

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of prevention, early diagnosis and prognosis of the manifestation and severity of dysmetabolic nephropathy in children by clarifying the genetic and epigenetic factors in its pathogenesis.

To achieve this goal, the following objectives were defined: to conduct a comparative analysis of the data on life history, clinical condition, epigenetic antenatal and postnatal factors and genealogical history in children with different severity of dysmetabolic nephropathy (DN) living in Ivano-Frankivsk region; to study markers of undifferentiated connective tissue dysplasia, tissue hypoxia and calcium metabolism disorders in children with different DN and to establish the role of these processes in its pathogenesis; to determine the state of lipid peroxidation, antioxidant defence system and membrane destruction markers in children with different types of and their role in its pathogenesis; to determine the functional state of the renal parenchyma and the degree of its sclerosis in children with different types of diabetes; to assess the impact of the peculiarities of polymorphic loci TaqI and Apa I of the VDR-3 gene on the predisposition of children to develop dysmetabolic nephropathy and its more severe course and to determine the association of implicit polymorphic deletion loci of the GSTM1 and GSTT1 genes (glutathione-S-transferases) in the genotype with the manifestation of DN.

It was found that children aged 12-17 years prevailed in both groups (48.08%; 53.58%, respectively), and in the control group - 44.62%. In children with PBD, the frequency of complaints exceeded that of children in group II: frequent abdominal pain - 52.17% of children in group I vs. 46.43% of children in group II, pale skin - 80.77% vs. 32.14%, decreased appetite - 80.77% of children vs. 66.07% of children in group II, frequent headaches and fatigue - 73.08% vs. 19.64%, i.e., children in group I had significantly more complaints characteristic of the syndrome of general nonspecific intoxication. Children with complicated DN often lagged behind in body weight -15.38%, while among children of the second group this figure did not exceed the general population data - 5.36%. A reduced Varga index was found in 15.38% of children in group I (every 5-6 patients) and in 7.14% of children in group II, while the data for healthy children was 6.15%.

It was found that during the examination, children in group I had more pronounced clinical manifestations of general nonspecific intoxication: pallor of the skin - in 80.77% of children in group I against 32.14% of children in group II, lethargy - in 34.62% and 19.64%, periorbital cyanosis - in 30.77% against 14.29%. Discomfort during urination, vulvitis/phimosis was observed in one third of children in group I and in one in five children in group II. A

significant frequency of dental caries was found in children of both groups - 30.77% and 16.07% of children.

The analysis of the frequency of postnatal epigenetic factors exposed to the child during development showed that the frequency of contact with industrial dust (21.15%) and noise (23.07%) and heavy physical labour (23.07%) in the parents of children in group I was higher than in the parents of children in group II (17.86%, 19.64%, 17.86%, respectively), while in the control group it was 10.77%, 6.15% and 13.85%. The overwhelming majority of children in group I (71.15%) had more than 5 acute respiratory illnesses during the first year of life, while the number of frequently ill children in group II was the same (12.50%) as in the control group (12.3%), children with DN in both groups had a significant history of atopy (34.62%) against 7.14% of children in group II, and 1.53% in the control group. Children of group I with physiological jaundice of newborns were 40.38%, and in group II 2.3 times less - 17.85%, and in the control group - 13.85% of children.

It was found that 34.62% of children in group I and 5.36% of children in group II did not receive breastfeeding at all. In the first year of life, 67.31% of children in group I were on early artificial feeding, while in group II there were only 14.28% of such children, which did not differ significantly from the data of children in the control group (13.85%).

It has been shown that the vast majority of children with PBD had frequent concomitant bacterial and viral pathology: chronic tonsillitis in 40.38% of children, dental caries in 34.62% of children, chronic gastritis and atopic diathesis in 23.08% of children, and tooth enamel hypoplasia in 26.92% of children. At the same time, in children of group II, its percentage was insignificant, and in some nosologies (chronic cholecystitis, frequent acute respiratory infections and grade II goiter) their frequency did not differ from that of the control group.

It was established that the level of calcium in the blood was significantly reduced in almost all children of both groups, regardless of the severity of the course of DN (1.51 ± 0.22 mmol/l in 96.15% and 1.63 ± 0.32 mmol/l in 96.42%, respectively, of the groups). Urinary calcium levels were significantly increased in 94.23% of children in group I (2.19 ± 0.27 mmol/l) and in 89.28% of children with VL of group II (1.63 ± 0.32 mmol/l), although there was no significant difference with the data of healthy children (1.78 ± 0.12 mmol/l, 1.54%). The test for calciphylaxis was positive in 96.15% of children in group I - 1.02 ± 0.02 u and in 92.86% - 0.66 ± 0.03 u of children in group II, while the figures for healthy children were 0.22 ± 0.15 u (2.6%). The level of phosphorus in the blood of all examined children with DN, regardless of the nature of its course, corresponded to the reference values - 1.49 ± 0.24 mmol/day and 1.41 ± 0.33 mmol/day, in the control - 1.52 ± 0.29 mmol/day. Urinary phosphorus excretion in all examined children was significantly increased, regardless of the severity of the course of DN - 29.9 ± 2.87 mmol/day and 27.4 ± 3.56 mmol/day, while in the control group it was 19.2 ± 2.31 mmol/day, 1.54%.

Significantly increased activity of parathyroid hormone in the blood of most children with DN, regardless of the nature of its course, was shown (14.5 ± 3.25 pg/ml, 94.23% and 11.2 ± 1.14 pg/ml, 92.86%, respectively, with control data 7.7 ± 1.26 pg/ml, 3.07%). The activity of calcitonin, an antagonist of the parathyroid hormone, in the blood of almost all children of both groups was within the age range with a slight tendency to increase (6.8 ± 1.78 pg/ml and 6.3 ± 1.27 pg/ml, respectively, with healthy children's data 4.1 ± 1.21 pg/ml, 7.69%).

A decrease in tubular reabsorption as a partial function of the proximal nephron was shown: a significantly high incidence of hyperphosphaturia (94.23% and 96.42%), calciumuria (94.23% and 89.28%), glucosuria (78.85% and 67.85%), and increased urinary excretion of amino acids (40.38% and 37.5%) was found, microproteinuria (32.69% and 28.57%) and excretion of reduced sugars (28.85% and 26.79%), which made it possible to diagnose the

presence of secondary Fanconi syndrome in children with DN of both groups.

A significantly reduced level of creatinine excretion in the daily urine was found in most children with PWD - 0.56 ± 0.19 g/l, 80.77% of the subjects and in more than half of the children in group II - 0.83 ± 0.08 g/l, 57.14% of the subjects (in control - 1.25 ± 0.75 g/l, 0.0%). A high level of excretion of glycosaminoglycans (GAGs) in the daily urine of children with DN was found: in 84.62% of children of group I - 282.6 ± 38.41 units of GAGs/per 1 g of creatinine and in 35.71% of children of group II - 250.37 ± 35.2 units. The control group had 35.0 ± 75.0 CPK units per 1 g of creatinine and 1.54% of children with partial renal failure of the glomerular type, which indicates partial renal failure.

Comparative analysis of the distribution of genotypes of the single nucleotide polymorphism of the Taq I locus of the VDR3 gene in children with different severity of and healthy individuals indicates that the frequencies of TT and tt homozygotes in children with VD were significantly lower: TT - 38.18% and tt - 9.09%, while in healthy children - 56.82% and 13.64%, and the frequency of heterozygous Tt carriage in children with DN was 1.8 times higher (52.73%) than in healthy children - 29.54%, indicating the association of heterozygous Tt carriage of the Taq I polymorphic locus of the VDR3 gene with the risk of developing DN in a child, and the carriage of homozygous TT and tt genotypes has protective properties. The significant difference in the frequency of heterozygous Tt carriage in children with different severity of DN indicates the association of the Taq I locus polymorphism of the VDR3 gene not only with the risk of DN, but also with its more severe course, and the gene itself can be considered a candidate gene in the pathogenesis of DN and its severity in children.

The frequency of heterozygous carriage of the Aa genotype in children with DN (14.55%) was significantly, 4 times lower than in healthy children (59.09%), which indicates the protective properties of this genotype against the development of DN in children. It was found that the risk of developing dysmetabolic nephropathy is highest in children with the TtAA haplotype (OR 95% CI = 10.79).

Based on the results of the molecular genetic study presented in this paper, it can be argued that the VDR3 gene has the properties of a candidate gene, and the GSTT1 0/0+GSTM1 0/0 genotype of the GST gene is a modifier gene in the pathogenesis of dysmetabolic nephropathy in children.

Keywords: children, pyelonephritis, epigenetic and genetic factors, violation of fibrillogenesis, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АКЗС – антикристалоутворююча здатність сечі;
 АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
 ГАГи – глікозоаміноглікани;
 ДК – дієнові кон'югати;
 ДН – дизметаболічна нефропатія;
 ДСТ – дисплазія сполучної тканини;
 ЗД – здорові діти
 К – каталаза;
 Кр – креатинін;
 МДА – малоновий діальдегід;
 НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини;
 Ок – окипролін
 ОСС – органи сечовивідної системи;
 ПЛ – полярні ліпіди;
 ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;
 Пн – пієлонефрит;
 ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;
 ПТ – паратиреоїдний гормон;
 СНДСТ - синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини
 УДН – ускладнена дизметаболічна нефропатія
 УЗД – ультразвукове дослідження;
 ЧМС – чашечко-мискова система;
 HWE – Hardy-Weinberg equilibrium: рівновага Харді-Вайнберга
 Са – кальцій;
 Р – фосфор;
 OR (odds ratio) – коефіцієнт відношення шансів
 Таq I гена *VDR3* – поліморфний локус гена *VDR3*;
 АраI гена *VDR3* – поліморфний локус поліморфного локусу АраI гена *VDR3*
M – середнє арифметичне значення показника
m – похибка середнього арифметичного значення показника
n – кількість обстежених дітей
p – вірогідність різниці між параметрами, що вивчались у дітей з дизметаболічною нефропатією та контрольною групи
p1 – вірогідність різниці між даними дітей двох основних груп

Підписано до друку 23.04.2025. Формат 60x84/16.
Папір офс. Друк різнографічний. Гарн. Times New Roman.
Умовн. др. арк. 0,9. Наклад 100.

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського
національного медичного університету.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції.
ДК № 2361 від 05.12.2005 р.
76018, м.Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

