



Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАХАРЧЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.61/.62-002-036.12-037-053.2-02-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ФАКТОРИ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБИГУ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У
ДІТЕЙ

228 – Педіатрія
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.А. Захарченко

Науковий керівник – **Леженко Геннадій Олександрович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2024

АНОТАЦІЯ

Захарченко Н.А. Фактори хронізації та прогнозування перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Робота виконана на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та на базі Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради протягом 2020-2023 років.

Запальні захворювання сечовидільної системи у дітей посідають друге місце в структурі захворювань дитячого віку, поступаючись місцем лише гострим респіраторним захворюванням. Метою даної роботи було стратифікувати фактори хронізації та прогнозувати перебіг запальних захворювань сечовидільної системи у дітей на підставі визначення особливостей забезпечення антимікробними пептидами, прозапальними цитокінами та активності NO-синтази.

Дисертаційна робота базується на результатах власних спостережень, клінічних, лабораторно-біохімічних, імуноферментних та статистичних методів дослідження хворих. Обстежено 88 дітей (середній вік $9,9 \pm 0,5$ років). Критеріями включення пацієнтів до групи дослідження було: діти, віком 3-18 років; інформована згода батьків; підтверджений діагноз – інфекція сечовидільних шляхів (ІСШ). До основної групи дослідження було включено 68 пацієнтів (середній вік $9,7 \pm 0,6$ років) з первинними інфекціями сечовидільної системи. Основну групу було розділено на 4 підгрупи. До першої підгрупи увійшли діти, хворі на гострий пієлонефрит, до другої –

хворі на хронічний пієлонефрит, до третьої – пацієнти, хворі на гострий цистит, до четвертої – хворі на інфекцію сечовидільної системи з неуточненою локалізацією. До групи контролю було віднесено 20 умовно здорових дітей (середній вік $10,6 \pm 0,9$ років), без ознак запалення, у тому числі органів сечовидільної системи. Були вивчені анамнестичні дані всіх пацієнтів, які знаходилися під спостереженням. Лабораторні дослідження були проведені протягом першої доби після госпіталізації.

Проведений аналіз статистичних даних показав, що поширеність інфекцій сечовидільних шляхів у структурі захворювань сечовидільної системи серед дитячого населення Запорізької області становить $15,1 \pm 0,3\%$, у тому числі хронічного пієлонефриту – $4,33 \pm 0,12\%$. Щорічний приріст дітей з вперше встановленим хронічним пієлонефритом складає $11,9 \pm 1,5\%$. Встановлено, що особливістю перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, що перебували під спостереженням, виступало переважання хворих жіночої статті (76,5 %), простий перебіг захворювання відмічено у 77,9 % хворих, у 14,7 % пацієнтів було діагностовано ІСШ з неуточненою локалізацією.

Проведене мікробіологічне дослідження сечі показало, що провідними збудниками ІСШ були *Escherichia coli* (57,3 %), *Enterococcus faecium* (22,2 %), *Klebsiella pneumonia* (10,3 %), *Proteus mirabilis* (7,3 %) та *Enterococcus faecalis* (2,9 %). Незважаючи на домінування *Escherichia coli*, як збудника інфекцій сечовивідних шляхів, при порівнянні з даними багатьох авторів відмічено негативну динаміку частоти, з якою вона зустрічалася, та підвищення числа випадків, коли збудником виступала грампозитивна флора, а саме: *Enterococcus faecium* (22,7 % – 30 %). Отримані дані вказували на те, що спектр збудників ІСШ був дуже різноманітним, і підкреслили необхідність проведення постійного локального бактеріального моніторингу з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії.

Дослідивши вміст антимікробних пептидів у сироватці крові дітей із запальними захворюваннями сечовидільної системи, було встановлено

наступне: рівень кателіцидину в сироватці крові при гострому пієлонефриті дорівнював 1,84 (1,52; 2,35) нг/мл, при хронічному пієлонефриті – 1,58 (1,31; 1,9) нг/мл, при гострому циститі – 1,9 (1,35; 2,19) нг/мл, при неуточнених ІСШ – 1,64 (1,3; 1,73) нг/мл, у контрольній групі – 1,34 (1,18; 1,66) нг/мл; рівень гепсидину в сироватці крові дітей 1 підгрупи – 16,2 (7,6; 22,4) нг/мл, у дітей 2 підгрупи – 6,8 (3,0; 12,7) нг/мл, у дітей 3 підгрупи – 9,9 (5,3; 16,4) нг/мл, 4 підгрупи – 20,95 (5,5; 23,4) нг/мл, контрольної групи – 17,3 (7,4; 23,4) нг/мл; рівень лактоферину в сироватці крові при гострому пієлонефриті – 9,7 (6,8; 11,9) нг/мл, при хронічному пієлонефриті – 10,3 (7,7; 11,2) нг/мл, при гострому циститі – 8,6 (6,3; 11,7) нг/мл, при неуточнених ІСШ – 6,4 (4,5; 9,9) нг/мл, у контрольній групі – 10,93 (8,9; 11,4) нг/мл. Проведене дослідження підкреслило, що розвиток бактеріальних запальних процесів у сечовивідних шляхах відбувався на тлі різноспрямованих змін вмісту антимікробних пептидів (АМП) у сироватці хворих дітей. Рівень АМП також змінювався в залежності від виділеного збудника при кожній клінічній формі захворювання.

Відмічено, що перебіг інфекцій сечовидільних шляхів супроводжувався високим вмістом індукцибельної NO синтази в сироватці крові дітей (0,32 (0,24; 0,42) нг/мл проти 0,16 (0,1; 0,195) нг/мл у дітей контрольної групи) та високим вмістом цистатину С в основній групі спостереження (738,8 (586,7; 846,3) нг/мл проти 572 (543,7; 663,2) нг/мл у дітей контрольної групи). У дітей гострий запальний процес у сечовивідних шляхах супроводжувався вираженим зростанням ($p < 0,01$) рівня експресії прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові, тоді як розвиток хронічного запального процесу відбувався на тлі статистично значущого ($p < 0,01$) підвищення рівня ІЛ-15 у сироватці крові, при відсутності змін з боку ІЛ-6 ($p > 0,05$).

Показано, що розвиток гострого та хронічного запального процесу в сечовивідних шляхах у дітей відбувався на фоні статистично значущого зниження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові в поєднанні з високими рівнями білка, що зв'язує вітамін Д (DBP). Рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пацієнтів

усіх виділених підгруп був достовірно нижчим за показник контрольної групи ($p < 0,01$) і не змінювався в залежності від збудника в кожній підгрупі дослідження. Вміст сироваткового DBP у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно вищим за показник контрольної групи ($p < 0,01$, $p < 0,05$) незалежно від збудника. У пацієнтів, хворих на гострий пієлонефрит, зростання рівня DBP відбувалося переважно в дітей, у яких грамнегативна флора виступала збудником запального процесу.

Встановлено наявність сильного зворотного зв'язку між рівнем кателіцидину та $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ($r = -0,81$, $p < 0,05$), рівнем $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ та DBP ($r = -0,98$, $p < 0,01$), рівнем $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ та ІЛ-6 ($r = -0,52$, $p < 0,05$), а сильного прямого зв'язку між рівнем DBP та ІЛ-6 ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

За результатами проведеного факторного аналізу були визначені провідні предиктори ризику хронізації запального процесу, а саме наявність функціональних розладів сечовивідних шляхів (факторне навантаження 0,646), рання маніфестація захворювання (факторне навантаження 0,795), низький рівень вітаміну Д (факторне навантаження 0,632), дисфункція кишечника (факторне навантаження 0,770). На підставі відібраних предикторів було побудовано модель логістичної регресії для індивідуального прогнозування розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей з гострими ІСШ. Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 78,6%. Чутливість моделі виявилася рівною 81,8%, а специфічність — 75,0%. Діагностичну значущість отриманої математичної моделі було визначено шляхом проведення ROC-аналізу. Площа ROC-кривої, яка відповідала нашій математичній моделі, дорівнювала 0,776. Індекс Gini склав 55,2 %, що відповідає добрій якості моделі. Результати Omnibus Test також підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 14,765$; $df = 6$; $p = 0,022$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту був $r = 0,54$.

Для перевірки адекватності побудованої моделі провели її тестування серед дітей, хворих на гострі інфекції сечовидільних шляхів. Було

спрогнозовано, що процес хронізації запальних захворювань сечовидільної системи відбудеться у 28,9% дітей, що перебували під спостереженням. Протягом 2020-2023 рр. проводилося катamnестичне спостереження за 38 дітьми, що були охоплені дослідженням. Процес хронізації відбувся у 12 пацієнтів, що становило 31,5% дітей. Це підтвердило діагностичну значущість отриманої математичної моделі.

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено наукові дані стосовно етіологічних чинників запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, мешканців міста Запоріжжя та Запорізької області; показано зростання грампозитивної мікрофлори в ролі провідного патогену.

Уточнено патогенетичну роль ІЛ-6 та ІЛ-15, індукцйбельної NO-синтази та цистатину С у розвитку гострих та хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

Уперше відмічено, що рівень антимікробних пептидів варіює від провідного етіологічного чинника. Доведено, що кожній нозологічній формі інфекції сечовивідних шляхів властива власна конфігурація вмісту антимікробних пептидів.

Показано, що у дітей розвиток запального процесу в сечовивідних шляхах відбувається на фоні статистично значущого зниження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові в поєднанні з високими рівнями білка, що зв'язує вітамін Д.

Практичне значення отриманих результатів

Теоретично обґрунтовано комплекс заходів, спрямованих на профілактику розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, який включає проведення постійного локального бактеріального моніторингу з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії та профілактики антибіотикорезистентності, визначення сироваткового рівня вітаміну Д₃ у дебюті розвитку гострого

запального бактеріального захворювання сечовидільної системи з метою ранньої діагностики його дефіциту.

Розроблено математичну модель, яка дозволяє спрогнозувати можливість розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей. Використання представленої математичної моделі з урахуванням визначених прогностичних критеріїв дозволяє передбачити виникнення хронізації інфекцій сечовидільної системи, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку цього стану.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність педіатричних відділень Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні (м. Запоріжжя), Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (м. Вінниця), Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці), Міської дитячої клінічної лікарні (м. Полтава), що підтверджують відповідні акти впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, на кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, на кафедрі педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, із них 5 статей (2 – у наукових фахових виданнях України, що включені до наукометричної бази Web of Science, та 3 статті – у наукових фахових виданнях України, що включені до наукометричної бази Scopus), 7 тез доповідей.

Ключові слова: діти, інфекція, сечовивідна система, цистатин С, індукцибельна NO синтаза, бактеріальна інфекція, антимікробні пептиди, цитокіни, вітамін Д, вітамін Д-зв'язуючий білок, пієлонефрит, цистит, діагностика, фактори ризику, прогнозування

ANNOTATION

Zakharchenko N.A. Factors of chronicization and prognosis of the course of inflammatory diseases of the urinary system in children. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 "Pediatrics" (22 Health Care) - Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The work was performed at the Department of Hospital Pediatrics of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and on the base of the Municipal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council during 2020-2023.

Inflammatory diseases of the urinary system in children rank second in the structure of childhood diseases, second only to acute respiratory diseases. The aim of this study was to stratify chronicity factors and predict the course of inflammatory diseases of the urinary system in children based on the determination of the peculiarities of antimicrobial peptides, proinflammatory cytokines and NO synthase activity.

The dissertation is based on the results of our own observations, clinical, laboratory, biochemical and special methods of studying patients. 88 children (mean age 9.9 ± 0.5 years) were examined. The criteria for inclusion of patients in the study group were: children aged 3-18 years; informed consent of parents; confirmed diagnosis of urinary tract infection (UTI). The main study group included 68 patients (mean age 9.7 ± 0.6 years) with primary urinary tract infections. The main group was divided into 4 subgroups. The first subgroup included children with acute pyelonephritis, the second - patients with chronic pyelonephritis, the third - patients with acute cystitis, and the fourth - patients with

urinary tract infection with unspecified localization. The control group consisted of 20 conditionally healthy children (mean age 10.6 ± 0.9 years) with no signs of inflammation, including urinary system organs. The anamnestic data of all patients under observation were studied. Laboratory tests were performed during the first day after hospitalization.

The analysis of statistical data showed that the prevalence of urinary tract infections in the structure of urinary system diseases among the children's population of Zaporizhzhia region is $15.1 \pm 0.3\%$, including chronic pyelonephritis - $4.33 \pm 0.12\%$. The annual increase rate of children with newly diagnosed chronic pyelonephritis is $11.9 \pm 1.5\%$. It was established that the peculiarity of the course of inflammatory diseases of the urinary system in children under observation was the predominance of female patients (76.5%), a simple course of the disease was noted in 77.9% of patients, and 14.7% of patients were diagnosed with UTIs with unspecified localization.

The microbiological examination of urine showed that the leading pathogens of UTIs were *Escherichia coli* (57.3%), *Enterococcus faecium* (22.2%), *Klebsiella pneumonia* (10.3%), *Proteus mirabilis* (7.3%) and *Enterococcus faecalis* (2.9%). Despite the dominance of *Escherichia coli* as a causative agent of urinary tract infections, when compared with the data of many authors, we noted a negative trend in the frequency with which it occurred and an increase in the number of cases in which the causative agent was Gram-positive flora, namely *Enterococcus faecium* (22.7% - 30%). These data indicated that the spectrum of UTI pathogens was very diverse and emphasized the need for continuous local bacterial monitoring to improve the effectiveness of antibiotic therapy.

The following was found after studying the content of antimicrobial peptides in the blood serum of children with inflammatory diseases of the urinary system: the level of cathelicidin in the blood serum in acute pyelonephritis was 1.84 (1.52; 2.35) ng/ml, in chronic pyelonephritis - 1.58 (1.31; 1.9) ng/ml, in acute cystitis - 1.9 (1.35; 2.19) ng/ml, in unspecified UTIs - 1.64 (1.3; 1.73) ng/ml, in the control group - 1.34 (1.18; 1.66) ng/ml; the level of hepsidin in the blood serum of

children of subgroup 1 - 16.2 (7.6; 22.4) ng/ml, in children of subgroup 2 - 6.8 (3.0; 12.7) ng/ml, in children of subgroup 3 - 9.9 (5.3; 16.4) ng/ml, subgroup 4 - 20.95 (5.5; 23.4) ng/ml, control group - 17.3 (7.4; 23.4) ng/ml; serum lactoferrin level in acute pyelonephritis - 9.7 (6.8; 11.9) ng/mL, in chronic pyelonephritis - 10.3 (7.7; 11.2) ng/mL, in acute cystitis - 8.6 (6.3; 11.7) ng/mL, in unspecified UTIs - 6.4 (4.5; 9.9) ng/mL, in the control group - 10.93 (8.9; 11.4) ng/mL. The study emphasized that the development of bacterial inflammatory processes in the urinary tract occurred against the background of multidirectional changes in the content of antimicrobial peptides (AMP) in the serum of sick children. The level of AMP also varied depending on the isolated pathogen in each clinical form of the disease.

It was noted that the course of urinary tract infections was accompanied by a high content of inducible NO synthase in the blood serum of children (0.32 (0.24; 0.42) ng/ml vs; 0.195) ng/ml in the control group) and high cystatin C levels in the main study group (738.8 (586.7; 846.3) ng/ml versus 572 (543.7; 663.2) ng/ml in the control group). In children, acute inflammatory process in the urinary tract was accompanied by a marked increase ($p < 0.01$) in the level of expression of proinflammatory cytokine IL-6 in the blood serum, while the development of chronic inflammatory process occurred against the background of a statistically significant ($p < 0.01$) increase in the level of IL-15 in the blood serum, in the absence of a reaction from IL-6 ($p > 0.05$).

It has been shown that the development of acute and chronic inflammatory process in the urinary tract in children occurred against the background of a statistically significant decrease in the level of 1,25(OH)₂D₃ in the blood serum in combination with high levels of vitamin D binding protein (DBP). The level of 1,25(OH)₂D₃ in patients of all selected subgroups was significantly lower than that of the control group ($p < 0.01$) and did not change depending on the pathogen in each subgroup of the study. The serum DBP content in patients of all selected subgroups was significantly higher than that of the control group ($p < 0.01$, $p < 0.05$), regardless of the pathogen. In patients with acute pyelonephritis, an increase in

DBP levels occurred mainly in children in whom gram-negative flora was the causative agent of the inflammatory process.

A strong inverse relationship was found between cathelicidin and 1,25(OH)₂D₃ ($r = -0.81$, $p < 0.05$), 1,25(OH)₂D₃ and DBP ($r = -0.98$, $p < 0.01$), 1,25(OH)₂D₃ and IL-6 ($r = -0.52$, $p < 0.05$), and a strong direct relationship between DBP and IL-6 ($r = 0.51$, $p < 0.05$).

Based on the results of the factor analysis, the leading predictors of the risk of chronicity of the inflammatory process were identified, namely the presence of functional disorders of the urinary tract (factor load 0.646), early manifestation of the disease (factor load 0.795), low levels of vitamin D (factor load 0.632), intestinal dysfunction (factor load 0.770). On the basis of the selected predictors, a logistic regression model was built for individual prediction of the development of chronic inflammatory diseases of the urinary system in children with acute UTIs. The classification ability of the model was determined by the training sample data and amounted to 78.6%. The sensitivity of the model was 81.8%, and the specificity was 75.0%. The diagnostic value of the obtained mathematical model was determined by conducting ROC analysis. The area of the ROC curve corresponding to our mathematical model was 0.776. The Gini index was 55.2%, which corresponds to the good quality of the model. The results of the Omnibus Test also confirmed the statistical significance of this model ($\chi^2 = 14.765$; $df = 6$; $p = 0.022$). The coefficient of predictive categorical validity of the test was $r = 0.54$.

To test the adequacy of the model, it was tested among children with acute urinary tract infections. It was predicted that the process of chronicization of inflammatory diseases of the urinary system would occur in 28.9% of children under observation. During 2020-2023, 38 children included in the study were followed up in a catamnestic manner. The process of chronicization occurred in 12 patients, which was 31.5% of children. This confirmed the diagnostic significance of the obtained mathematical model.

Scientific novelty of the results

The scientific data on the etiological factors of inflammatory diseases of the urinary system in children living in the city of Zaporizhzhia and Zaporizhzhia region have been supplemented; the growth of gram-positive microflora as a leading pathogen has been shown.

The pathogenetic role of IL-6 and IL-15, inducible NO synthase and cystatin C in the development of acute and chronic inflammatory diseases of the urinary system in children was specified.

For the first time, it was noted that the level of antimicrobial peptides varies with the leading etiologic factor. It has been proved that each nosological form of urinary tract infection has its own configuration of antimicrobial peptides.

It has been shown that in children, the development of the inflammatory process in the urinary tract occurs against the background of a statistically significant decrease in the level of 1,25(OH)₂D₃ in the blood serum in combination with high levels of vitamin D binding protein.

Practical significance of the results

The complex of measures aimed at preventing the development of chronic inflammatory diseases of the urinary system in children, which includes constant local bacterial monitoring to improve the effectiveness of antibiotic therapy and prevent antibiotic resistance, determination of serum levels of vitamin D₃ in the debut of acute inflammatory bacterial disease of the urinary system for the purpose of early diagnosis of its deficiency, has been theoretically substantiated.

A mathematical model has been developed to predict the possibility of developing chronic inflammatory diseases of the urinary system in children. The use of the presented mathematical model, taking into account the defined prognostic criteria, allows predicting the occurrence of chronic urinary system infections, which has favorable prognostic features for preventing the development of this condition.

The results of the dissertation work have been implemented in the activities of the pediatric departments of the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital (Zaporizhzhia), Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital (Vinnytsia), Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital (Chernivtsi), and the City Children's Clinical Hospital (Poltava), as evidenced by the relevant implementation acts.

The theoretical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Faculty Pediatrics of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, and the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of Poltava State Medical University.

Publications: 12 scientific papers were published on the topic of the dissertation, including 5 articles (2 in scientific professional publications of Ukraine included in the Web of Science, and 3 articles in scientific professional publications of Ukraine included in the Scopus), 7 abstracts.

Key words: *children, infection, urinary system, cystatin C, inducible NO synthase, bacterial infection, antimicrobial peptides, cytokines, vitamin D, vitamin D-binding protein, pyelonephritis, cystitis, diagnosis, risk factors, prognosis.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Pathologia*, 19(2), 123–127. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.259894> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with urinary tract infections considering the etiological factor. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(4), 459–463. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.255061> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of urinary tract infections in children. *CHILD'S HEALTH*, 17(3), 128–132. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.3.2022.1507> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Lezhenko, H. O., Abaturov, O. Ye., & Zakharchenko, N. A. (2023). The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children. *CHILD'S HEALTH*, 17(8), 382–386. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1544> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
5. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2023). Prediction of the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system in children. *CHILD'S*

HEALTH, 18(3), 178–184. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1582>

(Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку)

6. Захарченко, Н.А. (2021). Цистатин С як маркер пошкодження нирок при інфекціях сечовидільної системи. *Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0»*: збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», м. Київ, 26 березня 2021 року. (с.39-40). Київ.

7. Захарченко, Н.А. (2021). Роль LL-37 у розвитку запальних захворювань сечовидільної системи. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2021*: збірник тез доповідей науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 року. (с.70). Запоріжжя.

8. Захарченко, Н.А. (2021). Роль синтази оксиду азоту 2 (NOS2) у захисті від інфекцій сечовидільних шляхів у дітей. *82nd Lviv Young Scientists International Conference*: матеріали конференції, м.Львів, 27-29 жовтня 2021 року. (с.57-58). Львів.

9. Захарченко, Н.А. (2022). Мікробіологічний спектр патогенів, збудників інфекцій сечовидільної системи у дітей, мешканців Запорізької області. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 24 лютого 2022 року. (с.17-18). Харків.

10. Захарченко, Н.А. (2022). Роль гепсидину у розвитку та хронізації запальних захворювань сечовидільної системи. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022*: збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 17 травня 2022 року. (с.20-21). Запоріжжя.

11. Захарченко, Н.А. (2022). Роль залізовмісних антимікробних пептидів у захисті від інфекцій сечовидільних шляхів у дітей. *Актуальні*

питання клінічної медицини: тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, м. Запоріжжя, 24-25 листопада 2022 року. (с.62-64). Запоріжжя.

12. Захарченко, Н.А. (2023). Is Escherichia coli the only one? Study of causative agents of inflammatory diseases of the urinary system in children of the Zaporizhzhia region. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023: збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 25 – 26 травня 2023 року. (с.117). Запоріжжя.*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів та скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Сучасні погляди на проблему запальних захворювань сечовидільної системи у дітей	26
1.1 Сучасний стан проблеми	26
1.2 Фактори, що сприяють захисту сечовивідних шляхів	29
1.2.1 Антимікробні пептиди та їх роль у захисті сечовидільних шляхів	32
1.2.2 Вітамін Д та його роль у захисті від інфекції сечовидільної системи	37
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	41
2.1 Методи дослідження	41
2.1.1 Клінічні методи дослідження	43
2.1.2 Бактеріологічні методи дослідження	44
2.1.3 Імуноферментний метод	44
2.1.4 Методи статистичної обробки отриманих результатів	45
2.1.5 Забезпечення вимог біоетики	47
2.2 Клінічна характеристика дітей, що перебували під спостереженням	48
2.2.1 Показники динаміки захворюваності та поширеності інфекцій сечовидільних шляхів серед дитячого населення Запорізької області	48
2.2.2 Особливості перебігу інфекцій сечовидільної інфекції у дітей, що перебували під спостереженням	55
Розділ 3 Вміст антимікробних пептидів та цитокінів у дітей, хворих на запальні захворювання сечовидільної системи	69
3.1 Роль кателіцидину, гепсидину та лактоферину в розвитку різних	69

клінічних форм інфекцій сечовидільної системи

3.2 Ролі індукцибельної NO-синтаза та цистатину С в механізмах антимікробного захисту у дітей з інфекціями сечовидільної системи	78
3.3 Роль інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-15 у розвитку та перебігу різних клінічних форм інфекцій сечовидільної системи у дітей	84
Розділ 4 Роль вітаміну Д та білка, що зв'язує вітамін Д у розвитку та перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей	90
Розділ 5 Прогнозування перебігу та хронізації запальних захворювань сечовидільної системи у дітей	99
Розділ 6 Аналіз та обговорення отриманих результатів	115
Висновки	133
Практичні рекомендації	136
Список використаних джерел	138
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації	156
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	163
Додаток В Відомості про апробацію результатів дослідження	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

1,25(OH)₂D₃ - 1,25-дигідроксивітамін D₃

DBP – білок, що зв'язує вітамін D

NOS2 – індукцибельна NO-синтаза

PRR - образрозпізнаючі рецептори

TLR – толл-подібний рецептор

АМП – антимікробні пептиди

ІЛ-15 – інтерлейкін-15

ІЛ-2 – інтерлейкін-2

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ-8 – інтерлейкін-8

ІСШ – інфекція сечовидільних шляхів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі, які щороку вражають близько 150 мільйонів людей [96]. Серед нозокоміальних інфекцій ІСШ посідають друге місце після інфекцій нижніх дихальних шляхів і становлять 24% випадків [147]. На жаль, окрім високої поширеності, ІСШ характеризується великою вірогідністю повторних епізодів виникнення. Ризик рецидиву ІСШ у перші 6–12 місяців після первинної ІСШ становить ~12%–30% [98]. Тому раннє виявлення та лікування ІСШ у дітей є важливими для мінімізації ризику ураження [89].

Фактори ризику ІСШ можуть бути поведінковими, анатомічними або генетичними за своєю природою і залежати як від популяції, так і від форми ІСШ. Розуміння факторів ризику, пов'язаних із хронізацією ІСШ, може допомогти лікарям адаптувати профілактичні стратегії для ефективного зниження такого розвитку [127].

Зазвичай повторний епізод захворювання зумовлений тим же штамом бактерії, що й первинний, тобто патогенний мікроорганізм зберігається в організмі господаря, попри етіотропну терапію [93]. У поєднанні з антибіотикорезистентністю, яка стрімко збільшується, наростає суттєва проблема терапії інфекції у майбутньому, що спонукає до пошуку альтернативних методів лікування та/або захисту організму.

Антимікробні пептиди посідають ключове місце серед неспецифічних механізмів уродженої імунної системи [24]. Jorge P. et al. (2012) у своєму дослідженні підтверджують, що певні антимікробні пептиди, завдяки негайному синтезу у відповідь на розповсюдження патогенів та широкому спектру дії, володіють вищим рівнем антибактеріальної активності порівняно з антибактеріальними препаратами [67]. Саме тому, роботи, які спрямовані на вивчення антимікробних пептидів, є актуальними та перспективними в

контексті розкриття патогенетичних механізмів розвитку інфекційної патології та розробки нових терапевтичних заходів.

Попри всі сучасні досягнення стосовно дослідження альтернативних шляхів лікування та виявлення чинників розвитку інфекцій сечовидільної системи у дітей, проблематика розробки превентивних заходів та методів прогнозування її розвитку в дітей є актуальною. Дослідження анамнестичних особливостей, вивчення ролі ряду прозапальних чинників та ендогенних пептидів у розвитку інфекцій сечовидільної системи у дітей дозволять визначити провідні предиктори прогнозування її хронізації та скласти математичну модель імовірності розвитку хронічних ІСШ, що призведе до вдосконалення ведення та терапевтичної тактики щодо дітей, хворих на гострі запальні захворювання сечовидільної системи, а також до передбачення та попередження розвитку хронічного перебігу запального захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в межах науково-дослідної роботи «Прогнозування перебігу найбільш поширених запальних захворювань дитячого віку» (№ державної реєстрації 0121U107520). Автором дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження включених у дослідження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних.

Мета дослідження: стратифікація факторів хронізації та прогнозування перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей на підставі визначення особливостей забезпечення антимікробними пептидами, прозапальними цитокінами та активності NO-синтази.

Задачі дослідження:

1. Дослідити розповсюдженість запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, мешканців Запорізької області та встановити особливості їх перебігу.

2. Визначити етіологічні чинники запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.
3. Виявити особливості забезпечення антимікробними пептидами дітей із запальними захворюваннями сечовидільної системи з урахуванням нозологічної форми захворювання.
4. Дослідити вміст прозапальних цитокінів, рівня індукбельної NO-синтази, вітаміну Д у групах дітей, що перебували під спостереженням.
5. Розробити прогностичну модель формування хронічного бактеріального запального процесу в сечовидільній системі дітей, що були обстежені.

Об'єкт дослідження. Запальні бактеріальні захворювання сечовидільної системи у дітей.

Предмет дослідження. Клініко-анамнестичні дані, вміст у сироватці крові кателіцидину, лактоферину, гепсидину, прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-15, рівень NOS2, цистатину С, вітаміну Д, білка, що зв'язує вітамін Д, фактори, з якими асоціюється розвиток хронічного запального процесу в сечовидільній системі.

Методи дослідження. Клінічні (дані анамнезу життя та захворювання, аналіз скарг на момент госпіталізації, дані об'єктивного огляду, діагностика тяжкості перебігу запального захворювання), лабораторні (загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові для визначення рівня сечовити та креатиніну, аналіз сечі за Нечипоренком), бактеріологічні (дослідження посіву сечі з метою визначення етіологічного збудника запального захворювання), імуноферментні (визначення вмісту NOS2 (індукбельної NO-синтази), цистатину С, кателіцидину, гепсидину, лактоферину, ІЛ-6, ІЛ-15, білка, що зв'язує вітамін Д, а також 1,25-Dihydroxy Vitamin D (1,25(OH)₂D₃), статистичні (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, факторний аналіз, кластерний аналіз, використання логістичної регресії для формування математичної моделі, ROC-аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані стосовно етіологічних чинників запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, мешканців міста Запоріжжя та Запорізької області; показано зростання грампозитивної мікрофлори в ролі провідного патогену.

Уточнено патогенетичну роль ІІ-6 та ІІ-15, індукцибельної NO-синтази та цистатину С у розвитку гострих та хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

Уперше відмічено, що рівень антимікробних пептидів варіює від провідного етіологічного чинника. Доведено, що кожній нозологічній формі інфекції сечовивідних шляхів властива власна конфігурація вмісту антимікробних пептидів.

Показано, що у дітей розвиток запального процесу в сечовивідних шляхах відбувається на фоні статистично значущого зниження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові в поєднанні з високими рівнями білка, що зв'язує вітамін Д.

Практичне значення отриманих результатів. Теоретично обґрунтовано комплекс заходів, спрямованих на профілактику розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, який включає проведення постійного локального бактеріального моніторингу з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії та профілактики антибіотикорезистентності, визначення сироваткового рівня вітаміну D_3 у дебюті розвитку гострого запального бактеріального захворювання сечовидільної системи з метою ранньої діагностики його дефіциту.

Розроблено математичну модель, яка дозволяє спрогнозувати можливість розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей. Використання представленої математичної моделі з урахуванням визначених прогностичних критеріїв дозволяє передбачити виникнення хронізації інфекцій сечовидільної системи, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку цього стану.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність педіатричних відділень Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні (м. Запоріжжя), Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (м. Вінниця), Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці), Міської дитячої клінічної лікарні (м. Полтава), що підтверджують відповідні акти впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, на кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, на кафедрі педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок. Дисертанткою проведено інформаційний пошук та проаналізовано літературні дані за темою дисертаційної роботи, розроблено дизайн дослідження. Здійснення підбір, клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження крові методом імуноферментного аналізу було проведено на базі навчально-наукового медико-лабораторного центру (директор – д. мед. н., професор Абрамов А.В.) за безпосередньою участю дисертантки. Авторка систематизувала та статистично опрацювала отримані результати досліджень, написала всі розділи дисертації та оформила їх. Особисто підготувала до друку наукові праці та забезпечила впровадження наукових актів у роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом використані не були.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті члена-кореспондента

НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковські читання) (м. Київ, 2021 р.), 82 студентській науковій конференції для студентів-медиків та молодих вчених LYSICon 82 (м. Львів, 2021 р.), VII науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» (м. Запоріжжя, 2022 р), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2022 р), 83 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023» (м. Запоріжжя, 2023р).

Апробація дисертаційної роботи відбувалася на спільному засіданні кафедр госпітальної педіатрії, дитячих хвороб ННПО; дитячих інфекційних хвороб, факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 22 грудня 2023 року.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, із них 5 статей (2 – у наукових фахових виданнях України, що включені до наукометричної бази Web of Science, та 3 статті – у наукових фахових видання України, що включені до наукометричної бази Scopus), 7 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 25 таблицями, 33 рисунками та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 148 джерел: 22 кирилицею та 126 латиницею, та 3 додатків.

РОЗДІЛ I

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

1.1 Сучасний стан проблеми

Сечовивідні шляхи людини є одним із найпоширеніших місць бактеріальних інфекцій [124]. У медичній літературі широко використовується термін «інфекція сечовидільних шляхів» (ІСШ), під яким розуміють мікробнозапальний процес у сечових шляхах (мисці, сечоводі, сечовому міхурі, уретрі) без залучення паренхіми нирок [4].

Вплив запальних захворювань сечовидільної системи на здоров'я дітей є значним протягом усього дитинства: від періоду новонародженості до пізнього підліткового віку [30]. Завдяки численним дослідженням було підраховано, що приблизно 7,8% дівчаток і 1,7% хлопчиків до 7 років мають ІСШ. У віці до 16 років цей показник дещо змінюється і становить 11,3% у дівчат і 3,6% у хлопців [81]. До 30% дітей зазнають повторних інфекцій протягом перших 6-12 місяців після початкової ІСШ [121].

Нормальні сечовивідні шляхи стерильні [120]. Фізіологічно лише періуретральна ділянка містить кишкові бактерії. Проте, кишкові бактерії зазвичай не утворюють періуретральну флору дітей старшого віку. Однак слід зазначити, що колонізація грамнегативними бактеріями зазвичай передуює виникненню ІСШ [121]. Тому, зараження кишковою флорою може призвести до сечової інфекції, якщо залучено вірулентний організм [75]. Більшість ІСШ у дітей спричинені грамнегативними коліформними бактеріями, що колонізують промежину, які проникають та піднімаються по сечовивідних шляхах [28].

Уропатогенні бактерії можуть тривалий час перебувати в шлунково-кишковому тракті, перш ніж поширитися в періуретральну область. Після поширення через промежину в періуретральну область бактерії піднімаються по сечовивідних шляхах проти потоку сечі та заносять інфекцію за

допомогою кількох механізмів. Основні механізми включають фімбрії, які сприяють адгезії до уротеліальних клітин, рухливість, опосередковану джгутиками, стійкість до антибактеріального захисту та інші стратегії адаптації [102].

Чинники вірулентності патогенів підвищують вірогідність того, що певний бактеріальний штам колонізує та згодом вторгається в сечовивідні шляхи [54]. Ці фактори включають М-гемаглютинін, К-капсульний антиген, α -гемолізін, ендотоксин, цитотоксичний некротизуючий фактор 1, стійкість сироватки крові через білок зовнішньої мембрани, жорстку клітинну стінку, аеробактин, який підтримує ріст шляхом хелатування заліза, і адгезивну здатність, біоплівку [81].

Escherichia coli (*E.coli*) є найпоширенішим уропатогеном, відповідальним за приблизно 80% ІСШ у дітей. Проте не всі підтипи *E. coli* є патогеном при ІСШ. Підгрупа штамів *E. coli*, що викликає гострий пієлонефрит в умовно здорових господарів, позначається як «уропатогенна» [108] і має гени вірулентності, утворюючи так звані «острівці патогенності». Послідовна активація цих генів збільшує атаку на тканини господаря та виживання бактерій. Уропатогенні штами *E. coli* володіють специфічними властивостями, такими як фімбрії (які у свою чергу сприяють адгезії бактерій до слизової оболонки), здатні прикріплюватися до поверхні уроепітеліальних клітин, що дозволяє їм подолати захисні механізми господаря [69].

Інші мікроорганізми включають *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. і *Serratia* spp. *Proteus mirabilis* частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчат. Це можна пояснити тим, що у здорових молодих дівчаток у періуретральній ділянці переважно міститься *E. coli*, тоді як у хлопчиків після перших 6 місяців життя переважає саме *Proteus mirabilis* [121]. *Streptococcus agalactiae* порівняно частіше зустрічається в новонароджених. *Staphylococcus saprophyticus* дуже поширений серед сексуально активних дівчат-підлітків, становлячи $\geq 15\%$

ІСШ [126]. У дітей з порушенням імунної системи причиною можуть бути *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians* і *Streptococcus agalactiae*. Гематогенне поширення інфекції, рідкісна причина ІСШ, може бути спричинене *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* та нетифозною сальмонелюю. Також рідкісні бактеріальні причини ІСШ включають *Mycobacterium tuberculosis* і *Streptococcus pneumoniae* [57].

Віруси, такі як: аденовіруси, ентеровіруси, еховіруси та віруси Коксаки–також можуть викликати ІСШ [81]. Супутня інфекція зазвичай обмежується нижніми відділами сечовивідних шляхів. У зв'язку з цим відомо, що аденовіруси викликають геморагічний цистит. Грибки (наприклад, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp.) є рідкісними причинами ІСШ і виникають переважно у дітей із постійним сечовим катетером, аномаліями сечовивідних шляхів, тривалим застосуванням антибіотиків широкого спектру дії або порушеною імунною системою [136].

Безліч патогенів можуть бути причиною виникнення ІСШ. Однак, окрім чинників вірулентності, уропатогенні бактерії також можуть конкурувати з клітинами господаря за поживні речовини, такі як залізо [75]. Залізо – важлива поживна речовина для всіх живих істот, поглинається господарем, проте також необхідна для життєдіяльності та росту бактерії, і тому патогени повинні мати засоби для його отримання. Оскільки залізо обмежене в середовищі сечового міхура, усі уропатогенні штами експресують різні спеціальні молекули, які відповідають за поглинання заліза [47]. Таким чином, щоб мати можливість рости в сечі людини, уропатогени використовують сидерофорні системи для поглинання заліза (Fe^{3+}); ці системи складаються з механізму збирання сидерофора, сидерофора, відповідального за зв'язування заліза, та мембранного рецептора, який засвоює залізо, зв'язане із сидерофором [55].

Бактерії регулярно проникають у сечовий міхур, але ІСШ розвивається не завжди. На заваді розвитку бактеріального процесу стоять місцеві механізми захисту стінок сечового міхура, а саме: вироблення слизу та виділення антимікробних пептидів уроепітелієм, що зі свого боку обмежують чи унеможливають приєднання бактерій до уроепітеліальних клітин [100]. До того ж уроепітелій спроможній експресувати толл-подібні рецептори, що здатні розпізнавати структуру молекул, пов'язаних зі збудником захворювання. Так само залучення Toll-подібних рецепторів може призвести до активації уроепітеліальних клітин і вироблення медіаторів запалення, таких як цитокіни, що зі свого боку продукують місцеву запальну відповідь для полегшення знищення патогенів [81].

Отже, окрім колонізації хазяїна та пошкодження навколишніх тканин, відмітною ознакою патогенів є здатність уникати імунної відповіді хазяїна [23, 102, 134].

1.2 Фактори, що сприяють захисту сечовидільних шляхів

У сечовивідних шляхах ті бактерії, що проникають, стикаються із захистом, що складається зі:

- 1) спорожнення сечового міхура та утворення слизу;
- 2) злущування та регенерації уротеліального епітелію;
- 3) залучення фагоцитів, які мають бактерицидну активність і поглинають мікроби;
- 4) цитокінів та хемокінів;
- 5) антимікробних пептидів (АМП).

Все ж таки, якщо уропатогени проникають у нижні сечовивідні шляхи, декілька факторів хазяїна та навколишнього середовища сприяють здатності збудника викликати захворювання [136]. Наприклад, склад сечі може впливати на ріст бактерій і сприйнятливість до ІСШ. Оптимальний рН і осмоляльність, а також наявність заліза та глюкози можуть впливати на ріст бактерій у сечі. Обструкція або зміна спорожнення сечовивідних шляхів

може призвести до підвищення ризику ІСШ, ймовірно, через зниження кліренсу із сечовивідних шляхів. Але перш ніж патогени зможуть вторгнутися, вони також повинні уникнути вродженого імунного захисту господаря та прикріпитися до уроепітеліальних поверхонь [60].

Уроджена імунна відповідь господаря служить основним фактором для захисту нирок і сечовивідних шляхів. На відміну від адаптивної імунної системи, вроджена імунна система людини готова забезпечувати безперервний, генералізований і потужний захист від широкого спектру патогенів майже в кожній системі органів [42]. Уроджена імунна система також служить активатором адаптивної імунної відповіді для запобігання подальшим подібним інфекціям. Уроджена імунна система нирок і сечовивідних шляхів включає пептиди з антимікробними властивостями, цитокіни та хемокіни, образрозпізнаючі рецептори (PRR) і фагоцити [23].

Якщо патоген прикріплюється до уроепітеліальної клітини, PRR розпізнають молекулярні структури, пов'язані з патогеном. Найбільш вивчений PRR, toll-подібний рецептор 4 (TLR4), розпізнає ліпополісахарид грамнегативних бактерій [138]. Якщо PRR активується, активується кілька внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що призводить до транскрипції прозапальних молекул, включаючи хемокіни та цитокіни. Потім ці молекули активуються та націлюють фагоцити на місце інфекції. Існує кілька моделей на тваринах, які демонструють, що зміни в цих процесах призводять до сприйнятливості ІСШ. Крім того, виявлено все більше генетичних змін у вродженій імунній системі людини, які пов'язані з бактеріальними інфекціями та колонізацією сечовивідних шляхів [119]. У момент, коли різні уропатогени порушують фізичні бар'єри уротелію, вони розпізнаються толлподібними рецепторами, які мобілізують не лише імунні відповіді епітеліальних клітин сечового міхура та нирок, а й індукують стійку уротеліальну цитокінову відповідь [124].

Цитокіни — це невеликі (15–20 кДа) білки з коротким періодом життя, які координують розвиток і діяльність імунної системи [111]. Інтерлейкін-1

(ІЛ-1), ІЛ-6 та ІЛ-8 часто є першими цитокінами, які виявляються в сечі після інфікування. Вони виробляються у відповідь на бактеріальні інфекції та є важливими медіаторами запалення [23, 25]. ІЛ-6 – це багатофункціональний цитокін, який регулює численні функції організму, такі як реакція гострої фази запалення [99]. Сьогодні відомо, що ІЛ-6 виступає стимулятором синтезу печінкою білків гострої фази, сприяє проліферації та диференціюванню В- та Т-клітин, активує лейкоцитопоез. Здібністю до секреції ІЛ-6 володіють макрофаги, фібробласти, судинний ендотелій, Т-клітини та інші, після їх активації патоген-зв'язаними молекулами та деякими іншими факторами [24, 128].

Інтерлейкін-15 (ІЛ-15) є цитокіном, що виробляється різними клітинами організму, зокрема епітеліальними клітинами нирок, який діє на багато типів клітин і з'єднує вроджену імунну систему з адаптивною [59, 104]. Характерною особливістю ІЛ-15 є певна структурна та функціональна схожість з інтерлейкіном-2. Проте специфічність ІЛ-15 полягає в α -ланцюгу рецептора. ІЛ-15 виконує схожі з ІЛ-2 функції, тобто стимулює проліферацію активованих Т-клітин, здійснює індукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів, генерацію, проліферацію та активацію НК-клітин [49, 117]. На відміну від ІЛ-2 ІЛ-15 мало впливає на Treg (regulatory T-cells) клітини, тоді як ІЛ-2 інгібує Т-клітинну відповідь [32, 125, 137]. Крім впливу на Т- і НК-клітини, ІЛ-15 впливає на інші компоненти імунної системи. Так, ІЛ-15 захищає нейтрофіли від апоптозу, модулює фагоцитоз та стимулює секрецію ІЛ-8 та ІЛ-1 β . Саме тоді посилення активності ІЛ-15 може викликати побічні ефекти, пов'язані з багатьма захворюваннями людини, такими як рак, інфекційні захворювання та аутоімунні запальні захворювання [53, 104]. Було показано, що регулювання продукції даного інтерлейкіну відбувається на кількох рівнях, переважно посттранскрипційному, тобто на рівні трансляції білка та внутрішньоклітинного транспорту, на відміну від інших цитокінів, у тому числі ІЛ-2. Отже, якщо продукція ІЛ-15 не піддається трансляційному контролю, відбувається надмірна його експресія, що супроводжується

порушенням гомеостазу імунної системи з можливою подальшою хронізацією процесу [122]. Описані дослідження, де визначено роль надлишкового синтезу ІЛ-15 у розвитку запальних та аутоімунних захворювань за допомогою стимуляції вироблення TNF-а, продукції ІЛ-1Р, а також активації NK- та Т-клітин [137]. Таким чином, завдяки багатьом імунорегуляторним ефектам в умовах порушення його продукції, розладах регуляції або сигналіngu ІЛ-15 стає активним учасником патогенезу бактеріальних захворювань. Так, Engelsöy U. et al. (2019) у своїй роботі показали, що прозапальні цитокіни мають здатність змінювати ознаки вірулентності уропатогенної *Escherichia coli* (E. coli), індукувати посилений ріст штаму, що зі свого боку може сприяти персистенції в сечовидільних шляхах та викликати рецидиви ІСШ [51].

1.2.1 Антимікробні пептиди та їх роль у захисті сечовидільних шляхів

Антимікробні пептиди (АМП) – це невеликі катіонні молекули, створені епітелієм і вродженими імунними клітинами, які мають потужну антимікробну дію [34]. Господар виділяє антимікробні пептиди в потік сечі, щоб безпосередньо вбити або запобігти прикріпленню уропатогенів. Крім того, молекули господаря, що поглинають залізо, обмежують вільне залізо в середовищі, яке є необхідним компонентом для росту бактерій. Антимікробні пептиди, основний ефектор вродженої імунної системи, є природними антибіотиками, що виробляються майже всіма організмами. Деякі АМП виявляють вузький антимікробний спектр, тоді як інші виявляють антимікробну активність широкого спектру проти бактерій, вірусів з оболонкою, грибів і найпростіших. Сучасні дані вказують на те, що антимікробна активність АМП пов'язана з їх сумарним зарядом, вторинною структурою та амфіпатичністю [124]. У міру збільшення сумарного заряду пептиду зростає його електростатичне тяжіння до негативно зарядженої мікробної мембрани. Амфіпатичність належить до взаємозв'язку між

гідрофільними та гідрофобними амінокислотними залишками АМП, що дозволяє йому залишатися в розчині в гідрофільному середовищі, а також взаємодіяти з гідрофобними клітинними мембранами [92]. Ці властивості визначають, як АМП зв'язуються з мембранами мікробних клітин і запобігають прикріпленню бактерій, стимулюють інші компоненти вродженого імунітету або сприяють проникненню клітинної мембрани [145]. Переважно АМП діють, порушуючи цілісність клітинних мембран бактерій через взаємодію їх катіонних доменів з негативно зарядженими компонентами поверхні мікробної клітини. Однак деякі АМП пригнічують внутрішньоклітинний синтез білка/ДНК шляхом мембранної транслокації. Поки АМП зберігають свій катіонний заряд і амфіпатичність, вони зберігають свою антимікробну активність [124].

АМП мають багато бажаних властивостей нового класу антибіотиків:

- виявляють антимікробну активність при низьких мікромольних концентраціях;
- стійкість мікробів до АМП обмежена, оскільки мікроби не можуть суттєво змінювати мішені клітинної стінки або змінювати склад клітинної стінки;
- долають недоліки антибіотиків, враховуючи їх здатність сприяти проникненню мікробних мембран;
- демонструють синергію зі звичайними антибіотиками та можуть бути сконструйовані для посилення їх мішеней [24].

Проте, незважаючи на їх широке поширення в природі, дуже мало АМП описано в нирках і сечовидільних шляхах людини.

Кателіцидини. У клінічній практиці визначення рівнів антимікробних пептидів, а саме: кателіцидину – може бути використано в якості маркера системної активації нейтрофілів, при моніторингу перебігу інфекційних і запальних захворювань [65].

Єдиним представником сімейства кателіцидинів в організмі людини є кателіцидин LL-37 [43]. Синтез даного антимікробного пептиду кодується

геном CAMP [68]. Експресується кателіцидин циркулюючими нейтрофілами, клітинами кісткового мозку та епітеліальними клітинами. Він має антимікробну активність відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також вірусів. Крім прямої дії на клітини мікробів, кателіцидин також має хемоаттрактантну активність для нейтрофілів і моноцитів, взаємодіючи з їх fMLP-рецепторами (пептид хемотаксичний рецептор) [43].

У сечовому тракті кателіцидин експресується в проксимальному каналці й уротелії ниркової балії та сечоводу [29]. Синтез кателіцидину є конститутивним і індукцибельним, його концентрації при цьому низькі. Крім того, що кателіцидин сприяє внутрішньоклітинному знищенню бактерій після фагоцитозу, він також є частиною нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП, NET - Neutrophil Extracellular Trap) [123]. НПП - своєрідна мережа, що утворюється в момент загибелі нейтрофіла за рахунок контрольованого вивільнення внутрішньоклітинних компонентів гранулоцита. Цей процес програмованої клітинної загибелі нейтрофіла отримав назву «нетоз» (англ. NETOSIS). Даний механізм забезпечує загибель мікроорганізму, коли поглинається об'єкт занадто великий для фагоцитозу, наприклад, при паразитарних інфекціях [29]. Найчастіше кателіцидин, замість того, щоб убивати мікроорганізм, сприяє утворенню таких НПП і підвищує їх стійкість. У деяких дослідженнях спостерігали даний механізм при введенні кателіцидину безпосередньо в сечовий міхур мишей при ІСШ [68]. Однак, до кінця цей механізм не вивчений.

В експериментах на мишах продемонстровано, що серед гризунів, дефіцитних по гену CAMP, захворюваність на пієлонефрит і смертність від нього була вище в порівнянні з мишами з нормальною експресією даного гена. Крім цього, показано, що в нокаутних мишей по гену CAMP спостерігалися більш високі титри *E. coli* як в нирках, так і в сечовому міхурі [43].

У роботі Ibrahim H. Babikir і колл. (2018), проведеної серед пацієнтів різного віку з ІСШ, включаючи дітей, було показано, що рівень кателіцидину

як у сечі, так і в плазмі крові був достовірно вищим серед пацієнтів з ІСШ у порівнянні з групою контролю ($p = 0,002$; $p < 0,001$ відповідно) [29]. Тяжкість перебігу ІСШ корелювала з рівнем кателіцидину в сечі і плазмі крові. Таким чином, автори прийшли до висновку, що виявлення підвищеного рівня кателіцидину може допомогти диференціювати суб'єктів з підозрою на ІСШ. Відповідно, кателіцидин може бути хорошим маркером для діагностики ІСШ [118].

Здатність формувати біоплівки є критичним фактором при хронічних інфекціях сечових шляхів. На додаток до своєї ключової ролі в модуляції вродженої імунної відповіді і антимікробної активності кателіцидин здатний пригнічувати утворення біоплівок *in vitro*. У роботі Kai-Larsen і колл. (2008) показана роль кателіцидину в запобіганні утворення біоплівки, утвореної *P. aeruginosa*. При цьому зазначено, що даний ефект кателіцидину спостерігався при дуже низькій і фізіологічно значній концентрації 0,5 мкг / мл, набагато нижче, ніж потрібно для знищення або пригнічення росту (МПК = 64 мкг / мл) [68]. Використовуючи мікрочіпи й подальші дослідження, автори встановили, що кателіцидин впливає на формування біоплівки, зменшуючи прикріплення бактеріальних клітин і діючи на дві основні системи контролю кворуму біоплівки (Las і Rhl), що призводить до зниження регуляції генів, необхідних для розвитку біоплівки [123].

Кателіцидин володіє інгібуючим ефектом і відносно біоплівок *E. coli* [29, 77]. У даному випадку відбувається пряма взаємодія АМП з CsgA - основною субодиницею фімбрії. Завдяки зв'язуванню кателіцидину з мономерним CsgA він пригнічує полімеризацію і, отже, в кінцевому підсумку зменшує утворення біоплівки.

Гепсидин, також відомий як печінково-виражений антимікробний пептид-1 (LEAP-1), продукується в печінці і виводиться з сечею. Вперше гепсидин було виділено саме з сечі в 2001 р, причому спочатку йому приписували лише антибактеріальні властивості [64]. Трохи пізніше Zasloff М. (2007) у своїй роботі показав, що синтез гепсидина в печінці зростає при

надлишку заліза, що довело роль гепсидина в метаболізмі заліза [145].

Гепсидин має антимікробну активність широкого спектра дії. Механізм дії гепсидина подібний до інших АМП: він розриває бактеріальну мембрану за рахунок просторового розділення своїх бічних ланцюгів [143].

Таким чином, гепсидин бере участь у природженому імунітеті сечових шляхів як за рахунок прямої антимікробної активності, так і за рахунок зменшення доступного заліза, яке є важливою живильною речовиною для патогенів [48].

Лактоферин. Подібно гепсидину, лактоферин бере участь в обмеженні доступності заліза. Лактоферин експресується в дистальному відділі збірних каналців і зменшує вміст доступного заліза шляхом хелатування. Лактоферин також володіє прямою антимікробною активністю, що реалізується шляхом пошкодження мембран мікробних клітин [61].

Відомо, що лактоферин може активно синтезуватися клітинами слизових оболонок, має виражену протизапальну активність і здатність блокувати формування бактеріальних біоплівки та виступає першим бар'єром на шляху інфекції і таким чином впливає на запальний процес, викликаний мікробною інфекцією [71, 106]. Це підтверджується експериментами, в яких присутність лактоферину захищає від гастритів, індукованих хелікобактер пілорі, підтримує цілісність слизової кишечника від впливу бактеріального ліпополісахариду, знижує токсичність і навіть смертність при високому інфікуванні ентеротоксичним штамом *E. coli* [144]. З іншого боку, за даними Gruden S. та співавт. (2021) великі концентрації лактоферину призводять до пригнічення проліферації фібробластів [61].

Лактоферин має також і протигрибкову активність. Наприклад, проти *Candida albicans* - симбіонтів, що утворюють колонії в слизовій оболонці ротової порожнини здорових людей. Дослідження, що проводилися на мишах з ослабленим імунітетом і симптомами стоматиту, довели, що оральне введення лактоферину приводило до значного зменшення числа *Candida albicans* у ротовій порожнині й розмірів виразки язика тварин [106].

Оксид азоту. Оксид азоту (NO) представляє собою невелику гідрофобну молекулу з антибактеріальними властивостями, яка легко проникає шляхом дифузії через двошарові ліпідні мембрани [80]. NO утворюється ферментом синтазою оксиду азоту (NOS) в реакції, коли амінокислота L-аргінін і кисень перетворюються на NO і L-цитрулін. Відомі три основні ізоформи NOS, що походять від окремих генів: дві конститутивні ізоформи та одна індукційна ізоформа. Проте, під час інфікування різні клітини-господарі ферментативно виробляють NO саме за участі індукційної синтази оксиду азоту (NOS2/iNOS), і NO відіграє ключову роль у вродженій імунній відповіді [135]. Також численні дослідження вказують на те, що токсичний радикал оксиду азоту (NO), що утворюється в результаті активації індукційної синтази оксиду азоту, відіграє важливу роль у захисті господаря від бактеріальних інфекцій, включаючи ІСШ [81], а iNOS може індукуватися в широкому спектрі клітин імунної системи, включаючи макрофаги, нейтрофіли та епітеліальні клітини. Логічним підтвердженням виступили дані [91], згідно з якими під час бактеріальної інфекції у пацієнтів з ІСШ було виявлено підвищення рівнів як NO, так і iNOS. Але основним джерелом антибактеріального NO є активність iNOS хазяїна [130].

Таким чином, антимікробні пептиди, будучи компонентом вродженого імунітету, виконують функцію природного захисту організму від широкого спектра мікробів. З огляду на представництво антимікробних пептидів у багатьох органах і системах людини та їх різноспрямовану дію, безсумнівно, викликає інтерес вивчення їх ролі в реалізації протимікробного захисту при різних захворюваннях.

1.2.2 Вітамін Д та його роль у захисті від ІСШ

Вітамін Д має важливе значення для функціонування імунної системи, у тому числі у вродженому захисті та адаптивному імунітеті. Його вплив охоплює різноманітні аспекти, такі як антизапальні властивості та регуляція імунних відповідей [58]. Доведено, що імуномодулюючий ефект вітаміну Д

реалізується шляхом експресії його рецепторів на імуннокомпетентні клітини [78]. Так, 1,25(OH)₂D₃ опосередковує експресію антимікробних пептидів, таких як дефензин β і кателіцидин [103], збільшення виробництва яких зі свого боку посилює прямий антибактеріальний ефект на уропатогенну кишкову паличку [26].

Протягом останніх років спостерігається експоненціальне збільшення досліджень полімодальності функцій вітаміну D в організмі людини, зокрема й дитини. Тож фізіологічна дія сигналізації вітаміну D не обмежується контролем статусу кальцію [140]. Шкірний або харчовий вітамін D потрапляє в кров разом із білком, що зв'язує вітамін D (DBP), Gc-глобуліном, і перетворюється зазвичай в основну метаболічну форму 25-гідроксивітамін D₃ (25D). Подальше 1α-гідроксилювання CYP27B1 у нирках і периферичних тканинах утворює гормонально активну форму, 1,25-дигідроксивітамін D₃(1,25D, кальцитріол) [50]. Результати, отримані багатьма дослідниками, продемонстрували, що імунні клітини, такі як макрофаги, виробляють 1,25D після проникнення патогена. Патоген-залежне локальне виробництво кальцитріолу з кальцифедіолу в імунних клітинах є одним із ключових доказів ролі вітаміну D у регуляції імунної системи [78, 140]. Переконливі докази прямої регуляції протимікробної вродженої імунної відповіді за допомогою 1,25D виникли в результаті ідентифікації елементів відповіді на вітамін D, які кодують антимікробні пептиди. Дослідники виявили надійну індукцію кателіцидину за допомогою 1,25D у всіх протестованих типах клітин. У сукупності ці результати показують, що імунна продукція 1,25D регулюється вхідними сигналами, які не пов'язані з кальцієвим гомеостазом, і що локальний синтез 1,25D і його передача сигналів є невід'ємними компонентами вроджених імунних відповідей на мікроби [66]. Dimitrov et al. (2021) у своїй роботі показують, що 1,25D регулює експресію генів, що кодують кілька компонентів, як активаторів, так і інгібіторів, модулюючи передачу сигналів запалення клітинно-специфічним способом [50]. Bishop (2021) у своєму огляді показав, що 1,25D залежно від дози послаблює

експресію прозапальних цитокінів ІЛ-6, TNF α та IFN- γ в мононуклеарних клітинах периферичної крові людини, що призводить до пригнічення прозапальної цитокінової відповіді [78].

Тож вітамін Д також бере участь у захисті уротелію, стимулюючи місцеве виробництво антимікробних пептидів та пригнічуючи прозапальну відповідь цитокінів.

Оскільки вітамін Д має високу ліпофільність, то існує нагальна потреба в сироваткових білках-носіях для забезпечення ефективної доставки до клітин-мішеней [107]. Одним з таких виступає вітамін Д-зв'язуючий білок. DBP в основному синтезується клітинами паренхіми печінки та експресується в кількох тканинах, включаючи печінку, нирки, статеві залози, жир і нейтрофіли. Як правило, він виконує транспортну функцію для різних лігандів і бере участь у регуляції імунних та запальних процесів [109]. Завдяки високій здатності DBP зв'язувати вітамін Д та його метаболіти, він регулює їх біодоступність, збільшуючи їхній біологічний період напіввиведення та захищаючи їх від катаболізму, опосередкованого гідроксилазою [109]. Alshahawey M. (2021) зазначає, що на DBP не впливає рівень вітаміну Д, але він регулюється естрогеном, глюкокортикоїдами та запальними цитокінами. Зазвичай лише 1–2% від загального циркулюючого пулу DBP має зв'язаний вітамін Д, і цей відсоток ніколи не підвищується понад 5% [26]. На цьому тлі в літературі є певна кількість робіт, присвячених безпосередньому впливу DBP на реалізацію імунних реакцій [33, 39, 95].

Резюме розділу

Аналіз наукових публікацій указує на те, що незважаючи на значні досягнення в діагностиці та терапії, інфекції сечовидільних шляхів все ще залишаються розповсюдженими бактеріальними інфекціями дитячого віку. Сьогодні залишаються невизначеними питання особливостей функціонування ланок імунної системи у дітей, що дозволили розвинутися запальному бактеріальному процесу в сечовивідній системі, а в деяких

випадках навіть створили умови для хронізації процесу ІСШ. Вивчення спектру бактеріальних чинників інфекції сечовидільної системи, особливостей функціонування певних ланок імунної системи допоможуть розшифрувати ланки патогенезу захворювання. Дослідження факторів, що сприяють хронізації процесу, особливо, коли він виникає без преморбідного фону, а саме: аномалій розвитку сечовидільної системи, безперечно, допоможе підвищити якість надання медичної допомоги даній когорті дітей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методи дослідження

Дисертаційну роботу виконано на клінічній базі кафедри госпітальної педіатрії (завідувач кафедри – професор, д.мед.н. Леженко Г.О.) Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ректор – професор, д.мед.н. Колесник Ю.М.), у кардіоревматологічному відділенні з нефрологічними ліжками (завідувачка відділенням – Рудова О.І.) КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (директор – Борзенко Ю.В.).

Групи дослідження склали 88 дітей. До основної групи дослідження включено 68 дітей із первинними інфекціями сечовидільної системи. Відповідно до наказу МОЗ України №627 від 03.11.2008р. [18] основну групу було розділено на 4 підгрупи. До групи контролю було віднесено 20 умовно здорових дітей без ознак запалення органів сечовидільної системи.

Дизайн дослідження

I етап

1. Розподіл пацієнтів на підгрупи в залежності від клінічної форми захворювання (рис. 2.1).
2. Аналіз клініко-анамнестичних даних.
3. Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальноклінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, що включав визначення рівнів креатиніну та сечовини; аналіз сечі за Нечипоренком).
4. Дослідження мікробного спектру посіву сечі.

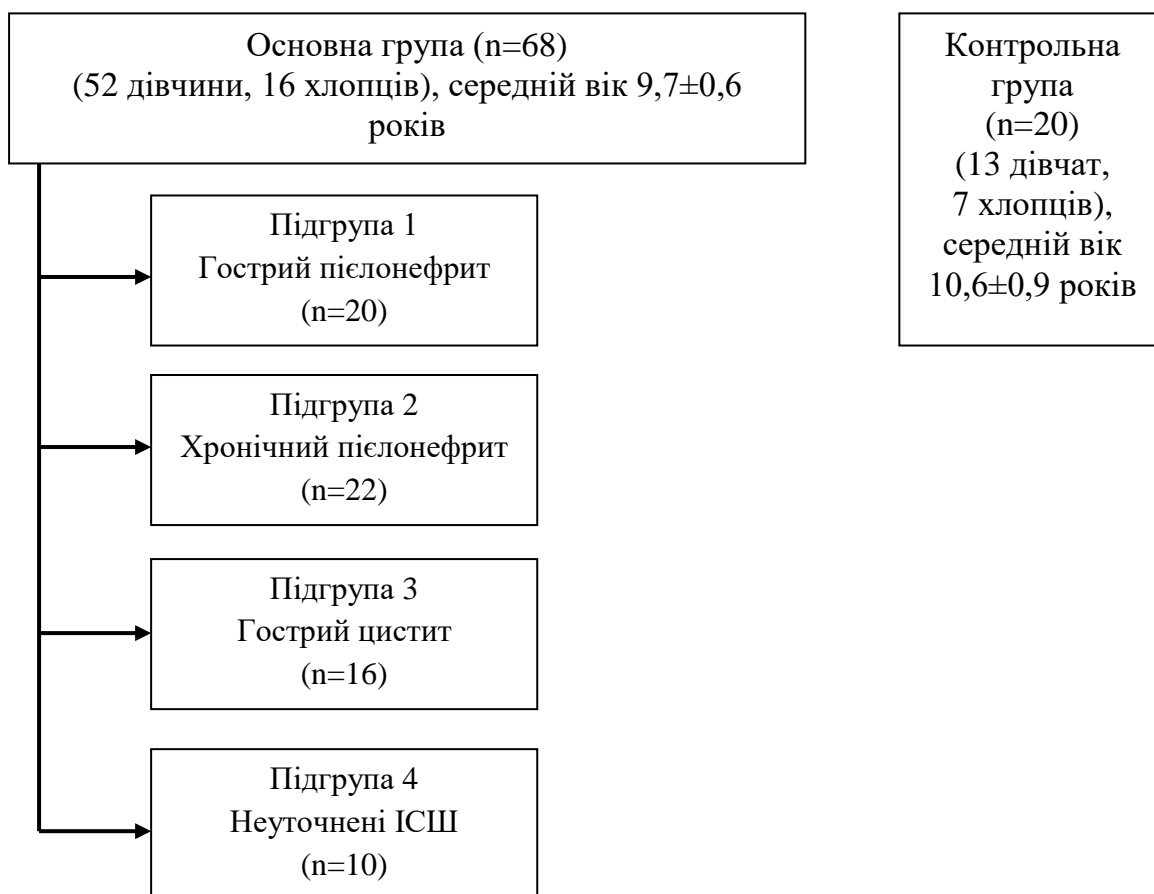


Рисунок 2.1 – Формування підгруп дослідження.

II етап

1. Дослідження вмісту NOS2, цистатину С, кателіцидину, гепсидину, лактоферрину, ІЛ-6, ІЛ-15, білка, що зв'язує вітамін Д, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ методом імуноферментного аналізу.
2. Стратифікація факторів, що призводять до хронізації запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.
3. Створення математичної моделі прогнозування перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

III етап

1. Катамнестичне спостереження за 38 дітьми основної групи протягом 2020-2023рр.

2. Оцінка значущості та адекватності побудованої моделі прогнозування розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.
3. Обґрунтування методів профілактики розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

2.1.1 Клінічні методи дослідження

Усім дітям, які брали участь у дослідженні, було проведено комплексне обстеження згідно з діючим протоколом (на момент проведення роботи) «Лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом» [18]. Клінічне обстеження дітей, які перебували під обслідуванням, включало аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтів, аналіз скарг на момент госпіталізації, дані об'єктивного, лабораторного, інструментального досліджень. Для кожного пацієнта, включеного в групу дослідження, було розроблено індивідуальну анкету, яку під час збору анамнестичних даних було заповнено.

На момент госпіталізації кожному пацієнту, якого було включено до груп дослідження, було призначено загальноклінічний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів; загальноклінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові, що включав визначення рівнів креатиніну та сечовини; аналіз сечі за Нечипоренко.

Для визначення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів та лейкоцитів у крові було використано пробірковий метод із підрахунком у камері Горяєва. Для підрахунку лейкоцитарної формули був використаний метод мікроскопії мазку крові. Швидкість осідання еритроцитів визначалася методом Панченкова.

Забирання крові для проведення аналізів проводилося з 8:00 до 10:00 із периферійної вени. Сироватку, що була виділена, розливали в мікропробірки Eppendorf Tubes.

Для загального аналізу сечі збирали всю ранкову порцію сечі. Для аналізу сечі по Нечипоренком збирали середню порцію першої ранкової сечі, в об'ємі не менше половини ємності, але не більше 2/3. Сечу збирали після проведення гігієнічних процедур (промивання зовнішніх статевих органів теплою водою з милом).

2.1.2 Бактеріологічні методи дослідження

Дослідження мікробного спектру посіву сечі проводилося до призначення антибактеріальної терапії. Клінічні зразки доставляли в лабораторію протягом 1 години після забору матеріалу. На користь етіологічної значущості виділеного мікроорганізму свідчила наявність III ступеня (понад 10^4 КУО/мл) або IV ступеня росту (10^5 КУО/мл). Визначення видів грампозитивних та грамнегативних бактерій (ентеробактерії, ентерококи, псевдомонади та ін.) проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 COMPACT («BioMérieux», Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based+Phenotypic.

Для бактеріального посіву сечі збирали середню порцію першої ранкової сечі в об'ємі не менше половини ємності, але не більше 2/3, після проведення гігієнічних процедур (промивання зовнішніх статевих органів теплою водою з милом).

2.1.3 Імуноферментний метод

Методики імуноферментного аналізу виконувалися на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник навчального медико-лабораторного

центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Дослідження вмісту NOS 2, цистатину С, кателіцидину, гепсидину, лактоферрину, ІЛ-6, ІЛ-15, білка, що зв'язує вітамін Д, а також 1,25-Dihydroxy Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) проводилося методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою комерційних наборів Cloud-Clone Corp. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For NOS2, USA, BioVendor Human Cystatin C ELISA, Czech Republic, Hycult Biotech, LL37, Human, ELISA (Нідерланди), Нерсидин-25 (human) (Н – 8r, pI) Enzyme Immunoassay Kit: Extraction Free,(USA), Human LTF/LF (Lactoferrin) ELISA Kit, Elabscience, (USA), Human ІЛ-6 (Interleukin 6) ELISA Kit, Elabscience, (USA), Human ІЛ-15 (Interleukin 15) ELISA Kit, Elabscience, (USA), Immunodiagnostic Systems, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ EIA (UK) та Human DBP (Vitamin D Binding Protein) ELISA Kit, Elabscience, (USA).

Забір крові проводився в ранкові години з 8⁰⁰ до 10⁰⁰ з периферійної вени. Виділену сироватку розливали в мікропробірки типу Епендорф з кришкою і розміщували на зберігання в морозильній камері з температурою -20⁰С.

2.1.4 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Математичний аналіз та статистична обробка даних проводились на ПЕВМ з використанням статистичних пакетів EXCEL та ліцензійного пакету Statistica 13.0, StatSoftInc., серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J, з визначенням середнього арифметичного (М), середнього квадратичного відхилення (σ) та середніх помилок (m). Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою методів рангової кореляції Спірмена (r). Зв'язок між двома параметрами вважався за сильний при значеннях коефіцієнта (r), що перевищує 0,5, середній - 0,3-0,5, слабкий – 0,2-0,3. Для оцінки відмінностей показників у групах, які порівнюються, використовувався t-критерій

Стьюдента. Оцінка відмінностей для малих вибірок проводилася із застосуванням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. При відхиленні розподілу від нормального дані представляли у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me (Q25; Q75). Однорідність групи визначали за коефіцієнтом варіації (сV).

Із метою виявлення ознак, які найбільше пов'язані з розвитком інфекцій сечовидільної системи, використовувався метод факторного аналізу [17]. Основою моделювання для підбору факторних комплексів була вибрана кореляційна матриця Спірмена з подальшим визначенням факторного навантаження показників, що вивчалися. Для вибірки показників із високим факторним навантаженням на комплекс (понад 0,6) використовували метод ортогонального обертання VARIMAX raw, з урахуванням результатів початкового аналізу та використанням для опису дисперсії масиву даних головних компонент. Основні фактори було визначено за допомогою критерію Кейзера та критерію кам'янистого осипу Кеттеля.

Задля виявлення стійких груп факторів, що характеризуються спільністю досліджуваних параметрів для всієї вибірки, проводився кластерний аналіз. Процедура класифікації об'єктів здійснювалася за допомогою ієрархічної кластеризації методом центроїдної кластеризації, графічне відображення якого було продемонстровано побудовою дендрограми. Мірою відстані між сформованими кластерами служила Евклідова відстань.

Виявлення факторів, найбільший ступінь яких пов'язаний із ризиком розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи, проводилося методом генетичного алгоритму [74].

Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку несприятливої події проводили на основі розрахунку показника відносного ризику (RR) в таблицях спряженості 2x2, з визначенням 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) та критерію Хі-квадрат Пірсона (χ^2). До числа

найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше 1,0.

Із метою прогнозування ймовірності розвитку хронічних ІСШ використовувалося рівняння логістичної регресії:

$$p = 1/(1 + \exp(-z)), \text{ де } z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n, \quad (2.1)$$

де x_1, \dots, x_n — незалежні змінні,

a_0, \dots, a_n — коефіцієнти регресії.

Якщо розраховане значення $p \geq 0,5$, то даного хворого відносили до групи ризику хронізації запальних захворювань сечовидільної системи. Якщо ж розраховане значення $p < 0,5$, то вірогідність хронізації запального процесу досить низька. Якість побудованої моделі оцінювали за її чутливістю та специфічністю [17].

Для визначення якості отриманої моделі прогнозування використовувався ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic — операційна характеристика приймача), а також показник AUC (Area Under Curve) — чисельний показник площі під ROC-кривою. Значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, 0,8–0,9 — дуже добрій, 0,7–0,8 — добрій, 0,6–0,7 — середній, 0,5–0,6 — незадовільній. Для оцінки дискримінуючої здатності моделі розраховувався індекс Gini за формулою:

$$Gini = 2 \cdot (AUC - 0,5) \cdot 100, \quad (2.2)$$

де AUC — площа під ROC-кривою. Значення індексу Gini $> 40\%$ відповідає допустимій якості методики аналізу; Gini $> 60\%$ — відмінній якості методики аналізу.

2.1.5 Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження дітей, що перебували під спостереженням, затверджений етичною комісією з біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Протокол висвітлює основні етичні принципи, викладені в Белмондській доповіді від 18 квітня 1979 року, стосовно осіб, які є об'єктами дослідження. Він заснований на таких основних принципах, як повага до особистості дитини, яка не може самостійно захищати себе, необхідність отримання інформованої згоди від батьків, оцінка потенційних ризиків і користі, і його структура спрямована на те, щоб дослідження відповідало основним біоетичним нормам, які визначені в Гельсінській декларації, що прийнята Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.), а також відповідає вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.) та законам України.

2.2 Клінічна характеристика дітей, що перебували під спостереженням

2.2.1. Показники динаміки захворюваності та поширеності інфекцій сечовидільних шляхів серед дитячого населення Запорізької області.

Було проведено аналіз офіційних статистичних даних, які включали в себе звітну документацію з нефрологічної допомоги дітям у Запорізькій області за період 2016-2018 роки, а також інформацію від Центру медичної статистики МОЗ України [20-22] щодо захворюваності та поширення захворювань органів сечовиділення серед дитячого населення. Абсолютна кількість зареєстрованих дітей Запорізької області із хворобами сечовидільних шляхів представлена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Динаміка зареєстрованих дітей Запорізької області із хворобами сечовидільних шляхів протягом 2016-2018 років

	Дитяче населення	Хвороби органів сечовидільної системи
2016 рік	293007	10170
2017 рік	294190	10289
2018 рік	294644	10266

Як видно з наведеної таблиці (2.1), у Запорізькій області протягом 2016-2018 років питома вага дітей із хворобами сечовидільних шляхів майже не змінювалася і в середньому склала $3,47 \pm 0,03\%$. У тому числі у 2016 році хвороби сечовидільної системи було діагностовано у 3,4% дітей, у 2017 році – у 3,5% дітей, у 2018 році – також у 3,5% дітей.

На підставі цих даних ми розрахували показник поширеності (на 1000 відповідного населення) хвороб органів сечовидільної системи, результати якого представлені на рисунку 2.2. Як видно з даних, наведених на рисунку 2.2, показник поширеності хвороб органів сечовидільної системи серед дітей Запорізької області коливався в межах 34,71 – 34,97 на 1000 дитячого населення і в середньому склав $34,84 \pm 0,31\%$. Приріст поширеності хвороб сечовидільної системи в 2017 році в порівнянні з 2016 роком склав $+0,26\%$.

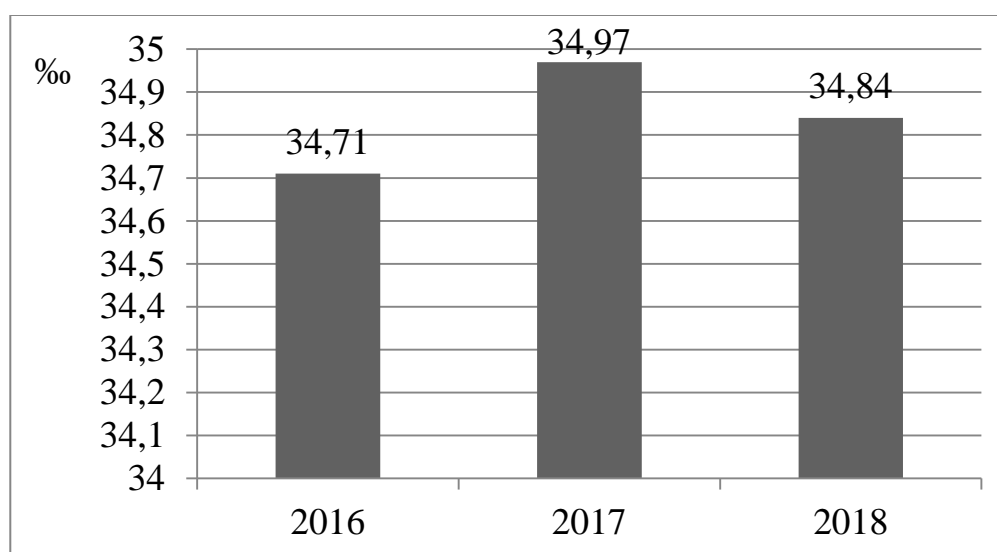


Рисунок 2.2 - Показник поширеності хвороб органів сечовидільної системи серед дітей Запорізької області.

У 2018 році інтенсивний показник поширеності хвороб сечовидільної системи хоча і зменшився відносно 2017 року на 0,13%, але перевищував аналогічний показник 2016 року на 0,13%.

Надалі ми проаналізували дані: скільком дітям було вперше діагностовано захворювання сечовидільної системи (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Динаміка зареєстрованих дітей Запорізької області, яким уперше діагностовано хвороби сечовидільних шляхів протягом 2016-2018 років

	Хвороби органів сечовидільної системи	Уперше діагностовано
2016 рік	10170	6183
2017 рік	10289	6522
2018 рік	10266	6559

Аналіз даних показав, що в Запорізькій області протягом 2016-2018 років спостерігалось збільшення абсолютної кількості дітей із вперше діагностованими захворюваннями сечовидільних шляхів. Це підтверджувалося і збільшенням питомої ваги дітей із уперше виявленими хворобами сечовидільних шляхів серед усіх захворювань сечовидільної системи, яка становила у 2016 році – 60,7%, у 2017 році – 63,3% та у 2018 році – 63,9%. Приріст інтенсивного показника протягом трьох років склав 3,2%.

Наступним етапом було досліджено абсолютну кількість зареєстрованих дітей із інфекціями сечовидільних шляхів (табл.2.3).

Згідно з даними таблиці 2.3, протягом 2016-2018 років спостерігалось незначне зниження кількості хворих на інфекції сечовидільної системи. Так у 2016 році питома вага інфекцій сечовидільних шляхів серед хвороб органів сечовидільної системи становила 44,6%, у 2017 році – 43,9%, у 2018 році – 41,6%. Поширеність інфекцій сечовидільних шляхів була 15,6%, 15,3%, 14,5% відповідно у 2016, 2017 та 2018 роках.

Таблиця 2.3 – Динаміка зареєстрованих дітей Запорізької області з інфекціями сечовидільних шляхів протягом 2016-2018 років

	Хвороби органів сечовидільної системи	ІСШ
2016 рік	10170	4533
2017 рік	10289	4513
2018 рік	10266	4274

Але, не дивлячись на зниження інтенсивного показника протягом 2016-2018 років на 1,5%, поширеність інфекцій сечовидільних шляхів серед дітей Запорізької області залишалася високою і в середньому за ці роки склала $15,1 \pm 0,3$ на 1000 дитячого населення.

Наступним кроком було досліджено динаміку абсолютних величин та інтенсивних коефіцієнтів поширеності інфекцій сечовидільних шляхів у залежності від нозології, у тому числі і вперше виявлених (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4 – Динаміка зареєстрованих дітей Запорізької області із інфекціями сечовидільних шляхів за нозологіями

	2016 рік		2017 рік		2018 рік	
	Усього	На 1000 населення	Усього	На 1000 населення	Усього	На 1000 населення
Інфекції нирок	2743	9,3	2753	9,4	2546	8,6
Хронічний пієлонефрит	1323	4,5	1302	4,4	1200	4,1
Цистит	467	1,6	458	1,5	528	1,8

Аналіз захворюваності дітей на ІСШ у залежності від нозологічної одиниці також виявив особливості за роками вивчення. Як наведено в таблиці 2.4, протягом 2016-2018 років спостерігалось зменшення абсолютної кількості дітей, хворих на інфекції нирок та хронічний пієлонефрит. У той же час кількість дітей, у яких був діагностований цистит, протягом трьох років збільшилася на 61 особу. Як видно з таблиці 2.4, найбільшу поширеність

серед інфекцій сечовидільної системи мають інфекції нирок, показник якого змінювався від 9,3 в 2016 році до 8,6 у 2018 році на 1000 дитячого населення Запорізької області і в середньому становив $9,10 \pm 0,25\%$. Звертала на себе увагу достатньо висока поширеність хронічного пієлонефриту серед дітей Запорізької області, яка в середньому становила $4,33 \pm 0,12\%$. Поширеність циститу протягом 2016-2018 років коливалася в межах 1,5-1,8 на 1000 дитячого населення і в середньому склала $1,63 \pm 0,09\%$.

Встановлено, що питома вага інфекцій нирок серед усіх ІСШ протягом 2016-2018 років майже не змінювалася і становила 60,5% у 2016 році, 61,0% у 2017 році та 59,5% у 2018 році; питома вага хронічного пієлонефриту протягом трьох років мала тенденцію до зниження і склала 29,2% у 2016 році, 28,8% у 2017 році та 28,1% у 2018 році. У той же час було відмічено збільшення питомої ваги циститу в структурі ІСШ у дітей, яка становила 10,3% у 2016 році, 10,1% у 2017 році та 12,3% у 2018 році.

Проведений аналіз динаміки вперше зареєстрованих інфекцій сечовидільної системи у дітей Запорізької області, дані якого наведені на рисунку 2.3, показав, що щорічно нові випадки ІСШ реєструються в середньому у третини дітей з даною патологією ($29,6 \pm 1,8\%$), які знаходилися під спостереженням. Зокрема реєстрація нових випадків хронічного пієлонефриту в 2016 році спостерігалася в 9,75% пацієнтів, у 2017 році – у 14,9% дітей та у 2018 році – у 11,1%. Середній приріст нових випадків хронічного пієлонефриту склав $11,9 \pm 1,5\%$. У свою чергу відсоток дітей з уперше встановленим циститом майже не змінювався протягом трьох років та склав у 2016 році 94,0%, у 2017 році – 94,3% та в 2018 році – 94,1% (в середньому – $94,1 \pm 0,09\%$).

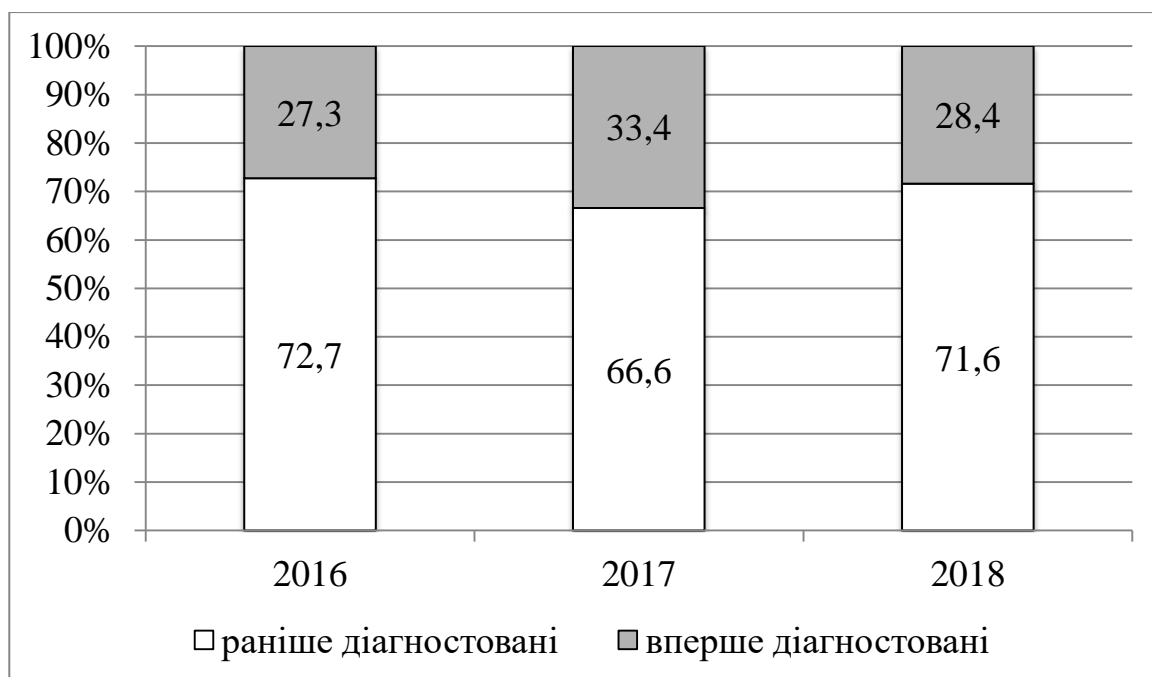


Рисунок 2.3 – Динаміка виявлення нових випадків інфекцій сечовидільної системи серед дітей Запорізької області протягом 2016-2018 років.

Відповідно до даних, наведених у таблиці 2.5, у Запорізькій області у 2016 році у 27,3% пацієнтів з ІСШ було вперше діагностовано інфекцію органів сечовидільної системи, серед них питома вага інфекції нирок склала 54,1%, хронічного пієлонефриту 10,4%, циститу – 35,5%; у 2017 році інфекцію сечовидільних шляхів уперше встановили в 33,4% пацієнтів серед усіх пацієнтів, що перебували на обліку з ІСШ, серед яких питома вага інфекції нирок склала 58,5%, хронічного пієлонефриту – 12,9%, циститу – 28,6%; у 2018 році цей показник для ІСШ становив 28,4%, серед них питома вага інфекцій нирок склала 48,2%, хронічного пієлонефриту – 10,9% та циститу - 40,9%.

Надалі ми розрахували показник захворюваності (вперше виявлених епізодів на 1000 населення) інфекцій сечовидільних шляхів за нозологіями в дітей Запорізької області (таблиця 2.6).

Таблиця 2.5 – Динаміка зареєстрованих дітей Запорізької області із інфекціями сечовидільних шляхів за нозологіями

	2016 рік		2017 рік		2018 рік	
	Усього	Уперше діагностовано	Усього	Уперше діагностовано	Усього	Уперше діагностовано
ІСШ (всі)	4533	1237	4513	1508	4274	1216
Інфекції нирок	2743	669	2753	882	2546	586
Хронічний пієлонефрит	1323	129	1302	194	1200	133
Цистит	467	439	458	432	528	497

Таблиця 2.6 – Динаміка захворюваності на інфекції сечовидільної системи серед дітей Запорізької області, (‰)

Нозологія	2016 рік	2017 рік	2018 рік
ІСШ (всі)	4,22	5,12	4,13
Інфекції нирок	2,28	3,0	1,99
Хронічний пієлонефрит	0,44	0,66	0,45
Цистит	1,5	1,47	1,67

Проведений аналіз показав, що протягом 2016-2018 років спостерігалася нерівномірна захворюваність дітей Запорізької області на ІСШ. Найбільша захворюваність спостерігалася у 2017 році за рахунок збільшення захворюваності на інфекції нирок та хронічний пієлонефрит. У 2018 році в порівнянні з 2017 роком спостерігалася зниження захворюваності як на інфекції нирок (-1,01‰), так і на хронічний пієлонефрит (-0,21‰). У той же час відповідні показники захворюваності в 2018 році не мали статистичної різниці від аналогічних значень 2016 року ($p > 0,05$). Разом з тим захворюваність на цистит мала тенденцію до зростання, показник якого збільшився у 2018 році на 0,17‰ у порівнянні з 2016 роком та на 0,2‰ у порівнянні з 2017 роком.

Результати усереднених показників захворюваності на ІСШ представлено на рисунку 2.4.

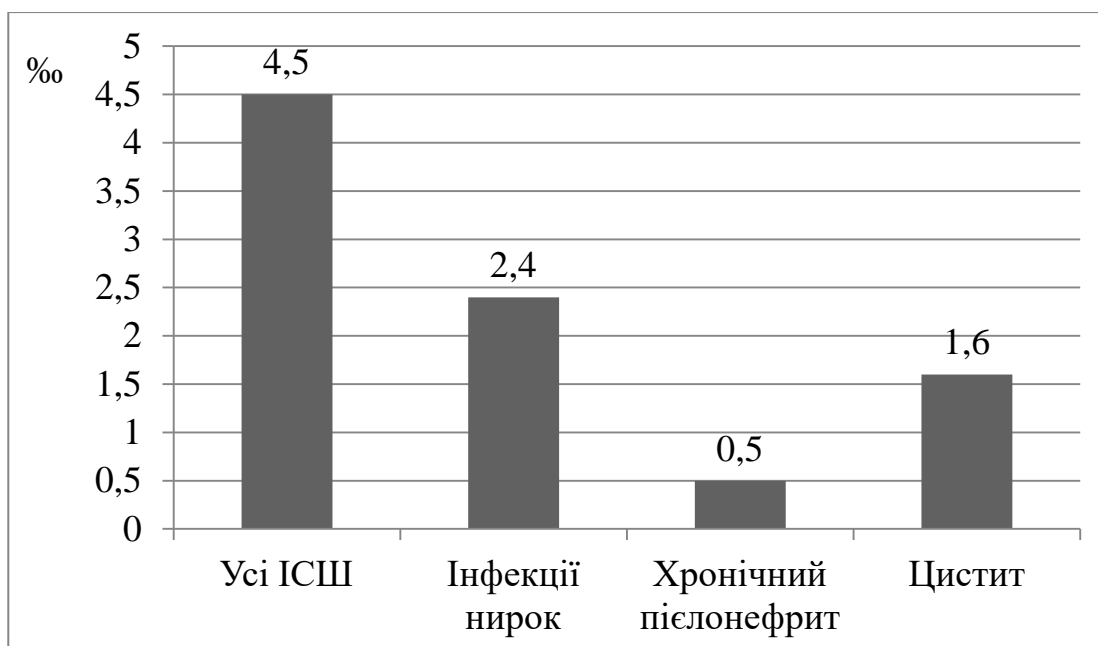


Рисунок 2.4 - Показник захворюваності на інфекції сечовидільної системи серед дітей Запорізької області.

Таким чином, опрацювання статистичних даних показало високу поширеність ІСШ у структурі захворювань сечовидільної системи серед дитячого населення Запорізької області. Також зберігається висока захворюваність дітей Запорізької області на ІСШ. Звертає на себе увагу щорічний приріст дітей із уперше встановленим хронічним пієлонефритом, що свідчить про наявність несприятливих факторів для формування хронічного інфекційного процесу в нирках. Отримані нами дані диктують необхідність динамічного спостереження за дітьми, хворими на ІСШ, і проведення більш глибокого дослідження особливостей перебігу інфекцій сечовидільної системи у дітей з метою визначення факторів їх хронізації.

2.2.2 Особливості перебігу інфекцій сечовидільної інфекції у дітей, що перебували під спостереженням

Під нашим спостереженням знаходилося 88 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча

лікарня» ЗОР упродовж 2018-2021 рр. Середній вік дітей, включених у дослідження, склав $9,9 \pm 0,5$ років. Серед пацієнтів було 65 дівчаток (73,9%) та 23 хлопчики (26,1%). Розподіл дітей за статтю представлено у таблиці 2.7, 2.8.

Критеріями включення пацієнтів до групи дослідження було:

1. Діти віком 3-18 років;
2. Інформована згода батьків;
3. Підтверджений діагноз – інфекція сечовидільних шляхів.

Критерії виключення становили:

1. Діти, що молодше 3 років;
2. Відсутність інформованої згоди;
3. Наявність аномалії сечовидільної системи;
4. Гострі запальні захворювання інших органів та систем;
5. Наявність онкологічних захворювань;
6. Наявність вродженого імунодефіциту.

Таблиця 2.7 – Розподіл обстежених дітей за статтю, (%)

Стать	Контрольна група, n=20		Основна група, n=68	
	n	%	n	%
Дівчатка	13	65	52	76,5
Хлопчики	7	35	16	23,5

Основну групу склали 68 дітей з первинними інфекціями сечовидільної системи, серед яких було 52 (76,5%) дівчинки та 16 (23,5%) хлопчиків. Середній вік групи склав $9,7 \pm 0,6$ років. Основну групу було розділено на підгрупи відповідно до класифікації та з урахуванням критеріїв діагнозу інфекції сечовидільної системи згідно з настановами EUA, 2021 (рівень доказовості 1, 2) [63] та у відповідності до наказу МОЗ України №627 від

03.11.2008р [18].

До першої підгрупи увійшло 20 дітей з гострим пієлонефритом, до другої – 22 пацієнти з хронічним пієлонефритом, до третьої – 16 пацієнтів з гострим циститом, до четвертої – 10 пацієнтів з інфекціями сечовидільної системи неуточненими.

Таблиця 2.8 – Розподіл обстежених дітей за статтю залежно від клінічної форми захворювання, (%)

Стать	Підгрупа 1, n=20		Підгрупа 2, n=22		Підгрупа 3, n=16		Підгрупа 4, n=10	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дівчатка	15	75	18	81,8	11	68,7	8	80
Хлопчики	5	25	4	18,2	5	31,2	2	20

Як видно з табл. 2.7 та 2.8, у групі дітей, хворих на ІСШ, чітко простежувалася гендерна ознака. Як в основній групі, так і в підгрупах, домінували дівчатка (індекс співвідношення дівчата/хлопці по групах: 3,38; 3,2; 4,7; 2,2; 4,0 відповідно, в основній групі, 1, 2, 3 та 4 підгрупах).

Діагноз гострого пієлонефриту встановлювався і ґрунтувався на розпізнаванні характерних критеріїв діагностики: лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку, лабораторних показників: лейкоцитурія – $\geq 10/\text{мм}^3$, колоній-утворюючі одиниці $\geq 10^4/\text{мл}$.

Критерії встановлення хронічного пієлонефриту були такі ж, як і при гострому пієлонефриті, але запальний процес тривав не менш, ніж 3 місяці.

Діагноз циститу встановлювався при розвитку у дитини дизурії, при частих болючих сечовипусканнях за відсутності таких проявів протягом останнього місяця та змінених лабораторних показників: лейкоцитурія – $\geq 10/\text{мм}^3$, колоній-утворюючі одиниці $\geq 10^{3-4}/\text{мл}$.

Діагноз неуточненої ІСШ виставлявся при схожих симптомах, але при відсутності уточненої локалізації.

До групи контролю було віднесено 20 умовно здорових дітей, без ознак запалення органів сечовидільної системи, з обов'язково наявною інформованою згодою батьків. Серед обстежених було 13 (65%) дівчаток та 7 (35%) хлопчиків. Середній вік пацієнтів становив $10,6 \pm 0,9$ років. Розподіл дітей за віком представлений у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9 – Розподіл дітей з інфекціями сечовидільних шляхів та контрольної групи за віком, (%)

Патологія	Вік пацієнта					
	3-6 років		7-12 років		13-17 років	
	n	%	n	%	n	%
Контрольна група, n=20	4	20	10	50	6	30
Підгрупа 1, n=20	6	30	6	30	8	40
Підгрупа 2, n=22	5	22,7	10	45,5	7	31,8
Підгрупа 3, n=16	3	18,7	8	50	5	31,3
Підгрупа 4, n=10	3	30	4	40	3	30

Найбільше дітей входило до складу групи 7-12 років – 38 (43,2%) пацієнтів, другою за чисельністю була група 13-17 років, куди увійшло 29 (32,9%) дітей і найменш чисельною була група 3-6 років – 21 (23,9%) пацієнт групи дослідження.

На момент госпіталізації характерними скаргами для дітей, що увійшли до складу основної групи дослідження, були підвищення температури тіла до субфебрильних та фебрильних цифр, млявість, біль у животі, біль у поперековому відділі, нудота, дизуричні розлади (табл..2.10).

Таблиця 2.10 – Основні скарги у дітей з інфекцією сечової системи, (%)

Симптом	Підгрупа 1, n=20		Підгрупа 2, n=22		Підгрупа 3, n=16		Підгрупа 4, n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тупий ниючий біль у поперековій ділянці	15	75	8	36,3	–	–	2	20
Лихоманка	18	90	15	68,2	5	31,2	3	30
Млявість, підвищена Стомлюваність	15	75	13	59,1	3	18,7	3	30
Дизуричні розлади	5	25	4	18,2	16	100	5	50
Біль у животі	6	30	14	63,6	10	62,5	6	60
Нудота	10	50	11	59	4	25	3	30

У першій підгрупі дітей, тобто хворих на гострий пієлонефрит, субфебрильне підвищення температури спостерігалось у 7 (35,0%) випадках, тоді як фебрильне підвищення температури – у 11 (55,0%). Біль у животі турбував 6 (30,0%) пацієнтів, а біль у поперековій ділянці був у 15 (75,0%) дітей. У другій підгрупі дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, у 11 (50,0%) пацієнтів було підвищення температури до субфебрильних цифр, а у 4 (18,2%) пацієнтів – до фебрильних цифр. Біль у животі спостерігався у 14 (63,6%) дітей, водночас біль у поперековому відділі був серед скарг у 8 (36,3%) дітей. У третій підгрупі дітей, хворих на цистит, скарги були наступними: фебрильна температура не спостерігалася, субфебрильна температура була наявна у 5 (31,2%) пацієнтів, біль у животі спостерігався у 10 (62,5%) дітей, дизуричні розлади були у всіх 16 (100%) пацієнтів. Четверта

підгрупа, до складу якої входили діти з ІСШ не уточненими, характеризувалася також відсутністю фебрильної температури у пацієнтів, проте наявністю субфебрильної температури у 3 (30%) дітей, біль у животі турбував 6 (60%) пацієнтів, тоді як біль у поперековому відділі був лише у 2 (20%) дітей, дизуричні розлади, у свою чергу, зустрічалися у 5 (50%) випадках.

У дітей контрольної групи дані симптоми не спостерігалися.

Збір анамнезу захворювання показав, що найбільш частою причиною захворювання, за свідченнями батьків, в основній групі дослідження було саме переохолодження – у 30 (44,1%) дитини. У 13 (19,1%) дітей причиною послугувало неналежна гігієна. У 6 (8,8%) пацієнтів інфекція приєдналася на фоні перенесеного ГРВІ. Батьки 19 (28,0%) дітей не змогли зв'язати початок захворювання ні з яким чинником.

При аналізі особливостей, отриманих при зборі анамнезу життя, було виявлено, що наявність епізодів ІСШ у мами при вагітності було у 16 (23,5%) випадках, часті ІСШ у мами в дитинстві – у 32 (47,0%) випадках, наявність вульвіту у 20 (29,4%) дівчаток, дисфункція кишечника у – 23 (33,8%) пацієнтів, діагностований нейрогенний сечовий міхур у 38 (55,8%) дітей, дисметаболічна нефропатія – у 9 (13,2%) пацієнтів, міхурово-сечовідний рефлюкс I, II ступеню – у 11 (16,1%) дітей, хронічні вогнища захворювання (хронічний тонзиліт, карієс) були присутні у 24 (35,2%) пацієнтів. У дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, маніфестація захворювання відбулася до 6 років у 14 (63,6%) випадках та після 6 років у 8 (36,4%). Відсоток дітей з обтяженим анамнезом життя в кожній підгрупі представлено на рисунках 2.5-2.8. Усі діти були щеплені згідно з графіком вакцинації.

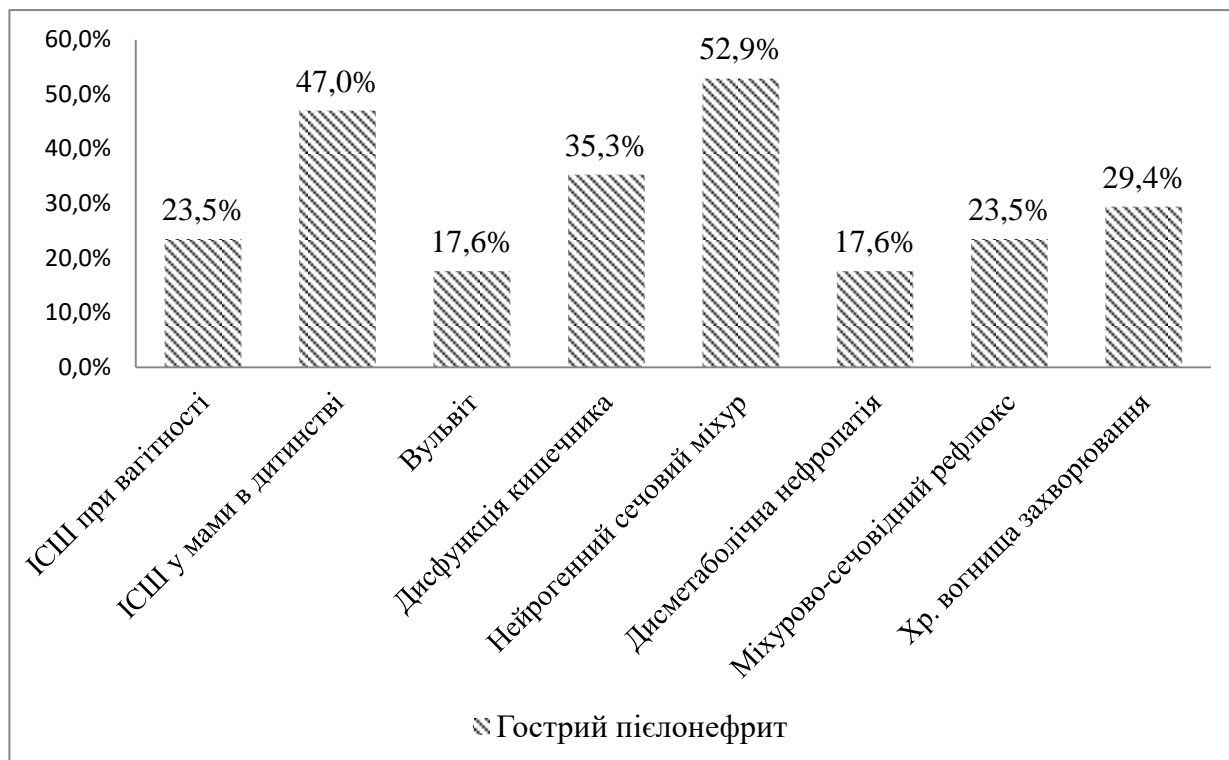


Рисунок 2.5 - Відсоток дітей з обтяженим анамнезом життя в підгрупі 1.

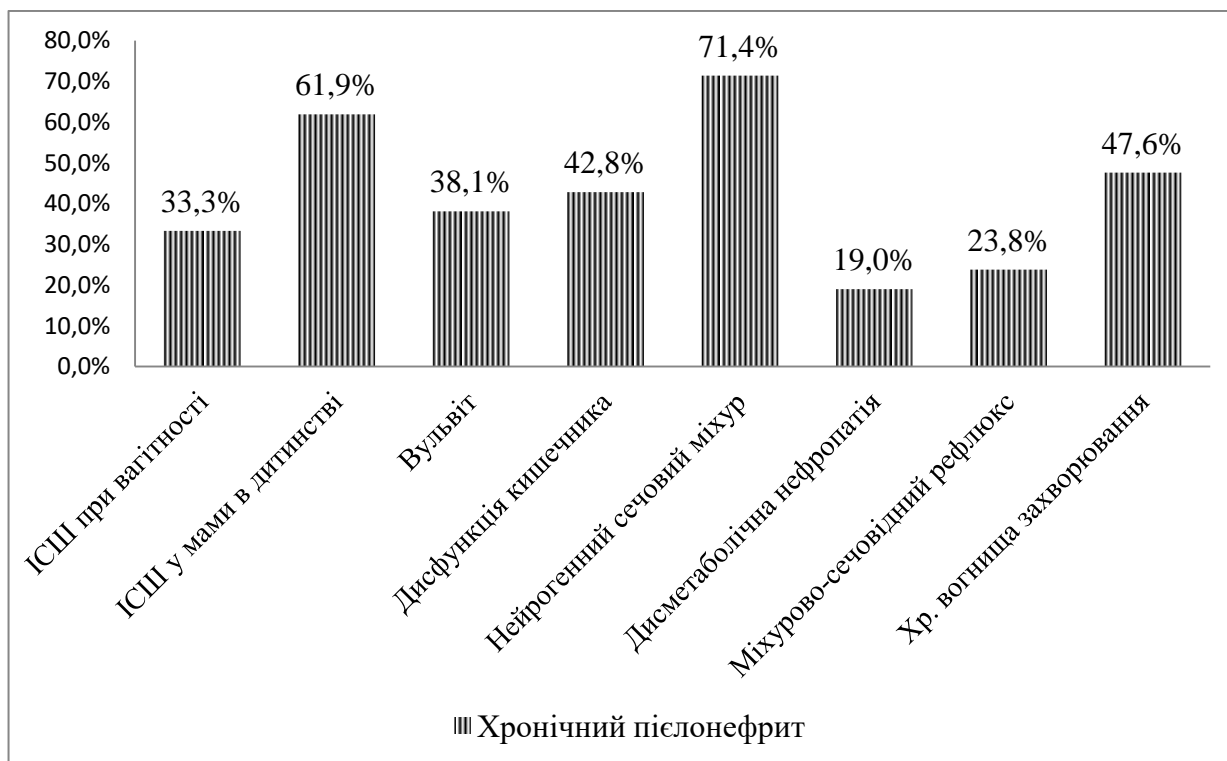


Рисунок 2.6 - Відсоток дітей з обтяженим анамнезом життя в підгрупі 2.

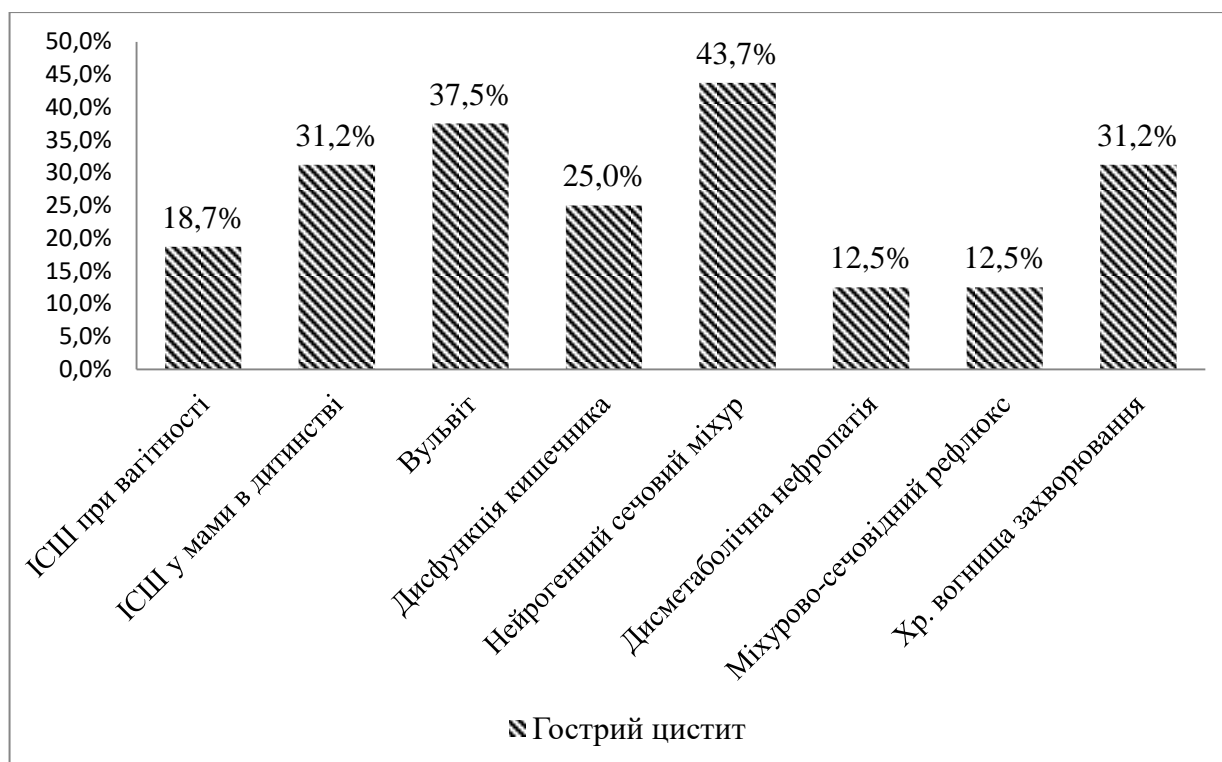


Рисунок 2.7 - Відсоток дітей з обтяженим анамнезом життя в підгрупі 3.

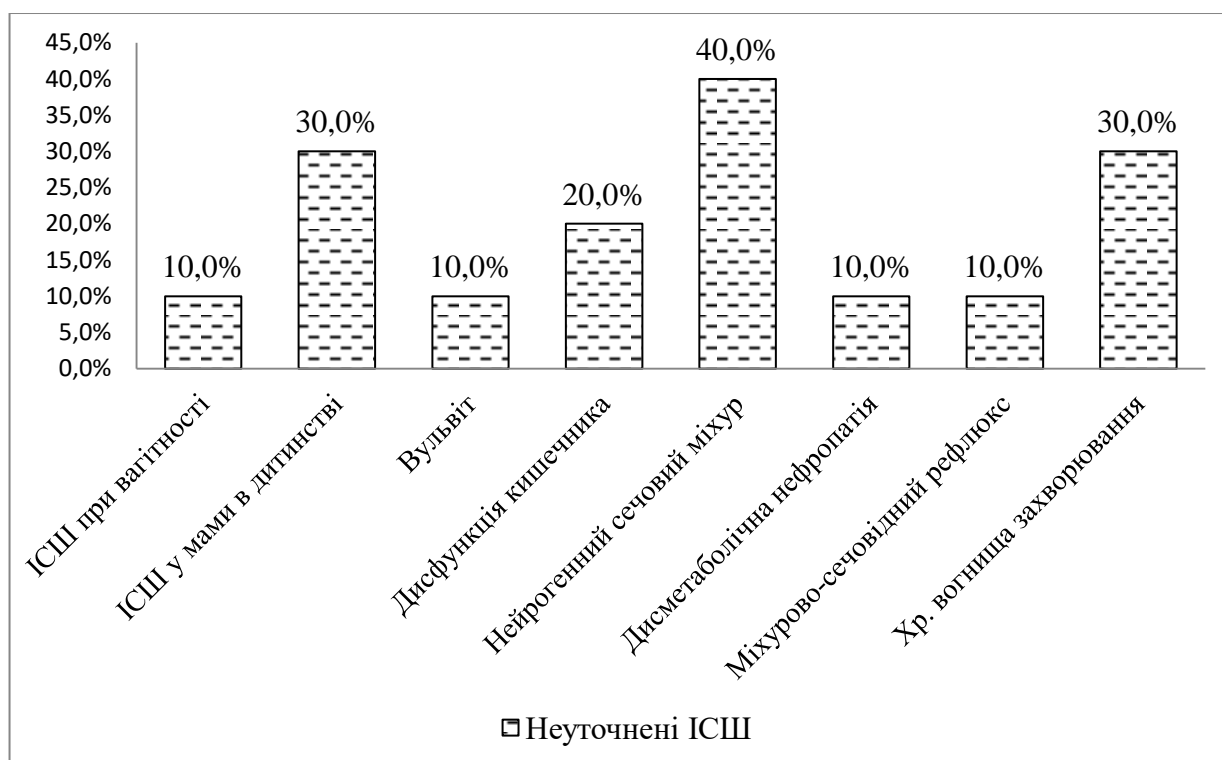


Рисунок 2.8 - Відсоток дітей з обтяженим анамнезом життя в підгрупі 4.

Як видно з наведених рисунків, нейрогенний сечовий міхур зустрічався від 40% дітей з неуточненими ІСШ до 71,4% дітей, хворих на хронічний

пієлонефрит. Другою за розповсюдженістю була наявність частих ІСШ у мами в дитинстві, яка зустрічалася від 30% дітей з неуточненими ІСШ до 61,9% дітей, хворих на хронічний пієлонефрит.

При клінічному обстеженні дітей, що входили до основної групи дослідження, при аускультативній легень визначалося везикулярне дихання з обох боків, хрипи не вислуховувалися. Перкуторно був ясний легеневий звук з обох боків у всіх дітей. Досліджуючи серцево-судинну систему, ми визначили, що границі серцевої тупості відповідали віко-статевій нормі в усіх пацієнтів, аускультативно – тони серця були правильні, ритмічні та ясні. Тахікардія спостерігалася у 17 хворих (85,0%) з гострим пієлонефритом, у 14 пацієнтів (63,6%) із хронічним пієлонефритом, у 3 (18,7%) дітей із циститом та у 3 (30%) дітей з неуточненою локалізацією ІСШ. При дослідженні сечової системи позитивний симптом Пастернацького спостерігався у 17 (85,0%) хворих на гострий пієлонефрит, у 9 (40,1%) – на хронічний пієлонефрит, був відсутній у дітей, хворих на цистит, та спостерігався у 5 (50%) пацієнтів з неуточненою локалізацією ІСШ.

Ступінь тяжкості ІСШ ми визначали відповідно до класифікації Європейської асоціації урологів [63] (табл. 2.11), тобто розрізняли тяжку та просту ІСШ. Розподіл групи за ступенем тяжкості представлений у табл. 3.4.

Таблиця 2.11 – Ступінь тяжкості дітей з інфекцією сечової системи, (%)

Підгрупа	Ступінь тяжкості			
	Тяжкий		Простий	
	n	%	n	%
Підгрупа 1, n=20	11	55	9	45
Підгрупа 2, n=22	4	18,2	18	81,8
Підгрупа 3, n=16	–	–	16	100
Підгрупа 4, n=10	–	–	10	100

Як видно із таблиці 2.11, важкий перебіг захворювання мали 15 (22,1%) пацієнтів, що проявлялося у вигляді лихоманки $\geq 39^{\circ}\text{C}$, нудотою та блюванням, вираженою дегідратацією, а у 53 (77,9%) дітей був простий перебіг захворювання – з лихоманкою $< 39^{\circ}\text{C}$ або без неї, без нудоти та блювання та помірною дегідратацією.

Усім хворим, які знаходилися під спостереженням, був проведений необхідний комплекс лабораторних досліджень, визначених наказом МОЗ України №627 від 03.11.2008р. [18], у тому числі загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня креатиніну та сечовини, аналіз сечі за Нечипоренком.

Результати загального аналізу крові, які були отримані в процесі дослідження дітей, хворих на ІСШ, показали, що певною особливістю клітинного складу периферійного складу крові дітей основної групи був нейтрофільний лейкоцитоз, тенденція до збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Результати загального аналізу сечі, які були отримані в процесі дослідження дітей, хворих на ІСШ, показали, що певною особливістю мікроскопії осаду сечі у дітей основної групи була тенденція до збільшення кількості лейкоцитів, а також зміна прозорості сечі.

Зміна прозорості сечі до каламутної спостерігалася у всіх хворих основної групи, тоді як у контрольній вона була прозора. Лейкоцитурія була присутня у 19 (95,0%) пацієнтів першої підгрупи, у 20 (90,9%) хворих другої підгрупи, у 13 (81,2%) дітей третьої підгрупи та у 9 (90,0%) пацієнтів четвертої підгрупи, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало показники контрольної групи. Кількість епітелію у дітей основної групи також була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Слиз був присутнім у всіх хворих основної групи, тоді як у контрольній він не визначався.

Також обов'язковим дослідженням був аналіз сечі за Нечипоренком. Кількість лейкоцитів в 1мл у групі дослідження достовірно ($p < 0,05$) перевищували такі в контрольній групі і становили 2200 (1050; 12150) у

першій підгрупі, 2110 (400; 12700) у другій підгрупі, 1600 (775; 4000) у третій підгрупі та 1650 (625; 5450) у четвертій підгрупі проти 100 (100; 300) у контрольній групі. Кількість еритроцитів в 1мл сечі в основній групі дослідження хоч і була вищою за показники контрольної групи, проте перебувала в межах норми: 100 (0; 300) у дітей, хворих на гострий пієлонефрит, 200 (0; 250) у пацієнтів з хронічним пієлонефритом, 100 (50; 500) у хворих на цистит та 100 (50; 250) у пацієнтів з не уточненою ІСШ, проти 0 (0; 100) у дітей контрольної групи.

Наступним кроком у роботі була оцінка особливостей низки біохімічних показників, що відображають функцію нирок. Результати проведених досліджень надано в табл. 2.12.

Таблиця 2.12 – Показники креатиніну та сечовини в дітей, включених у дослідження, ($M \pm m$)

	Контрольна група n=20	Підгрупа 1 n=20	Підгрупа 2 n=22	Підгрупа 3 n=16	Підгрупа 4 n=10
Креатинін мкмоль/л	61,15 ± 2,8	58,7 ± 3,2	60,1 ± 2,5	59,1 ± 2,2	45,5 ± 3,1
Сечовина ммоль/л	4,15 ± 0,8	4,25 ± 0,3	4,01 ± 0,2	3,89 ± 1,1	4,06 ± 0,6

Як видно з табл. 2.12, креатинін та сечовина в сироватці крові дітей, які увійшли до основної групи дослідження, були в межах норми та не перевищували такі в контрольній групі ($p > 0,05$).

Дослідження мікробного спектру посіву сечі проводилося до призначення антибактеріальної терапії. Результати дослідження представлені на рисунку 2.9.

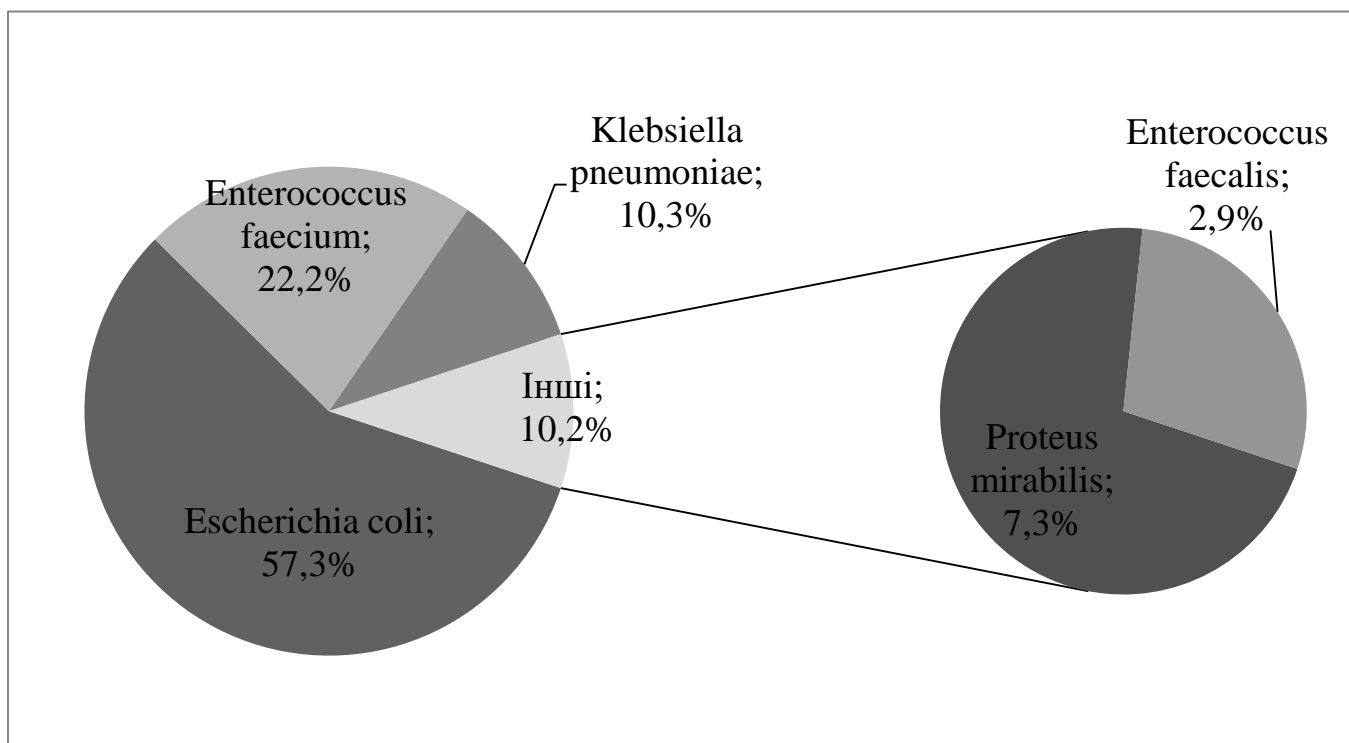


Рисунок 2.9 - Основні збудники інфекцій сечовидільної системи, (%).

Як видно з рисунку 2.9, патогеном, що домінував і зустрічався з частотою 57,3% виступила *Escherichia coli*. Таким чином, *Escherichia coli*, продовжила посідати провідне місце в структурі збудників ІСШ, хоча ця розповсюдженість суттєво нижча, ніж описують інші автори [76]. За результатами подальшого ранжування етіологічного значення патогенів, друге місце посів *Enterococcus faecium* (22,2%). У 10,3% пацієнтів зустрічалася *Klebsiella pneumoniae*. *Proteus mirabilis* та *Enterococcus faecalis* було виділено 7,3% та 2,9% відповідно.

Подальшим етапом нашої роботи був розподіл отриманих даних за нозологією. Результати представленні у таблиці 2.13.

Як видно з таблиці 2.13, у групі дітей, хворих на гострий пієлонефрит домінуючим збудником була *Escherichia coli* – 12 (60,0%) пацієнтів даної підгрупи. У меншій кількості дітей була присутня грампозитивна флора, представлена *Enterococcus faecium* у 6 (30,0%) пацієнтів та *Enterococcus*

faecalis у 1 (5,0%) пацієнта. Ще у 1 (5,0%) дитини була виявлена *Klebsiella pneumoniae*.

Таблиця 2.13 – Основні збудники інфекцій сечовидільної системи з урахуванням клінічної форми захворювання, (%)

Збудник/Нозологія	Підгрупа 1 n=20		Підгрупа 2 n=22		Підгрупа 3 n=16		Підгрупа 4 n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	12	60,0	14	63,6	7	43,8	6	60,0
<i>Enterococcus faecium</i>	6	30,0	5	22,7	1	6,2	3	30,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	5,0	1	4,5	–	–	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	5,0	1	4,5	4	25,0*	1	10,0
<i>Proteus mirabilis</i>	–	–	1	4,5	4	25,0*	–	–

Примітка. $p^* < 0,05$, в порівнянні з іншими підгрупами

Мікрофлорою, що домінувала у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, виступила також *Escherichia coli*, яка зустрічалася у 14 (63,6%) пацієнтів. Грампозитивна флора зустрічалася у 27,2% випадків, а саме: *Enterococcus faecium* у 5 (22,7%) пацієнтів, *Enterococcus faecalis* – у 1 (4,5%). *Klebsiella pneumoniae* та *Proteus mirabilis* були виявлені в 1 (4,5%) пацієнта кожний.

Особливістю дітей, хворих на цистит, виступило те, що у них грампозитивна флора зустрічалася лише в 6,2% випадків, представлена *Enterococcus faecium*, у той час, коли при всіх інших нозологічних одиницях Грам+ флора була присутня від 27,2% до 35,0% випадків. Проте при циститі спостерігався високий відсоток *Klebsiella pneumoniae* та *Proteus mirabilis*, які

зустрічалися у 4 (25,0%) випадках кожний. *Escherichia coli* була присутня в 7 (43,8%) дітей даної підгрупи.

У дітей четвертої підгрупи домінуючим збудником була *Escherichia coli*, яка зустрічалася у 6 (60,0%) пацієнтів. Другим за частотою виділення був *Enterococcus faecium* – 3 (30,0%), у 1 (10,0%) пацієнта була виділена *Klebsiella pneumoniae*. *Enterococcus faecalis* та *Proteus mirabilis* у дітей, хворих на ІСШ без визначеної локалізації, виділені не були.

Резюме розділу. Таким чином, проведений аналіз статистичних даних показав, що поширеність інфекцій сечовидільних шляхів у структурі захворювань сечовидільної системи серед дитячого населення Запорізької області становить $15,1 \pm 0,3\%$, у тому числі хронічного пієлонефриту – $4,33 \pm 0,12\%$. Звертає на себе увагу щорічний приріст дітей із вперше встановленим хронічним пієлонефритом ($11,9 \pm 1,5\%$). Особливістю перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, що перебували під спостереженням, виступає переважання хворих жіночої статі (76,5%) над чоловічою (23,5%), середній вік пацієнтів становить $9,7 \pm 0,6$ років, простий перебіг захворювання зустрічається у 77,9% хворих, важкий перебіг – у 22,1% дітей, у 14,7% пацієнтів діагностовано неуточнену ІСШ.

У сьогоднішні відбувається зміна спектру патогенів – збудників інфекцій сечовидільної системи у дітей. Однак в загальному ранзі *Escherichia coli* залишається лідером. Відбувається зростання ролі грампозитивних бактерій, і в першу чергу – *Enterococcus faecium*, що виступає передумовою необхідності проведення постійного бактеріологічного моніторингу для проведення ефективної антимікробної терапії.

Матеріали розділу відображені в 1-й статті [84] та 2-х тезах [11, 14].

РОЗДІЛ 3

ВМІСТ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ ТА ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

3.1 Роль кателіцидину, гепсидину та лактоферину в розвитку різних клінічних форм інфекцій сечовидільної системи

Визначення вмісту кателіцидину, гепсидину та лактоферину проводилося в сироватці крові дітей ($n = 68$), хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, що перебували під спостереженням. Результати дослідження представлені на рисунку 3.1, 3.2, 3.3.

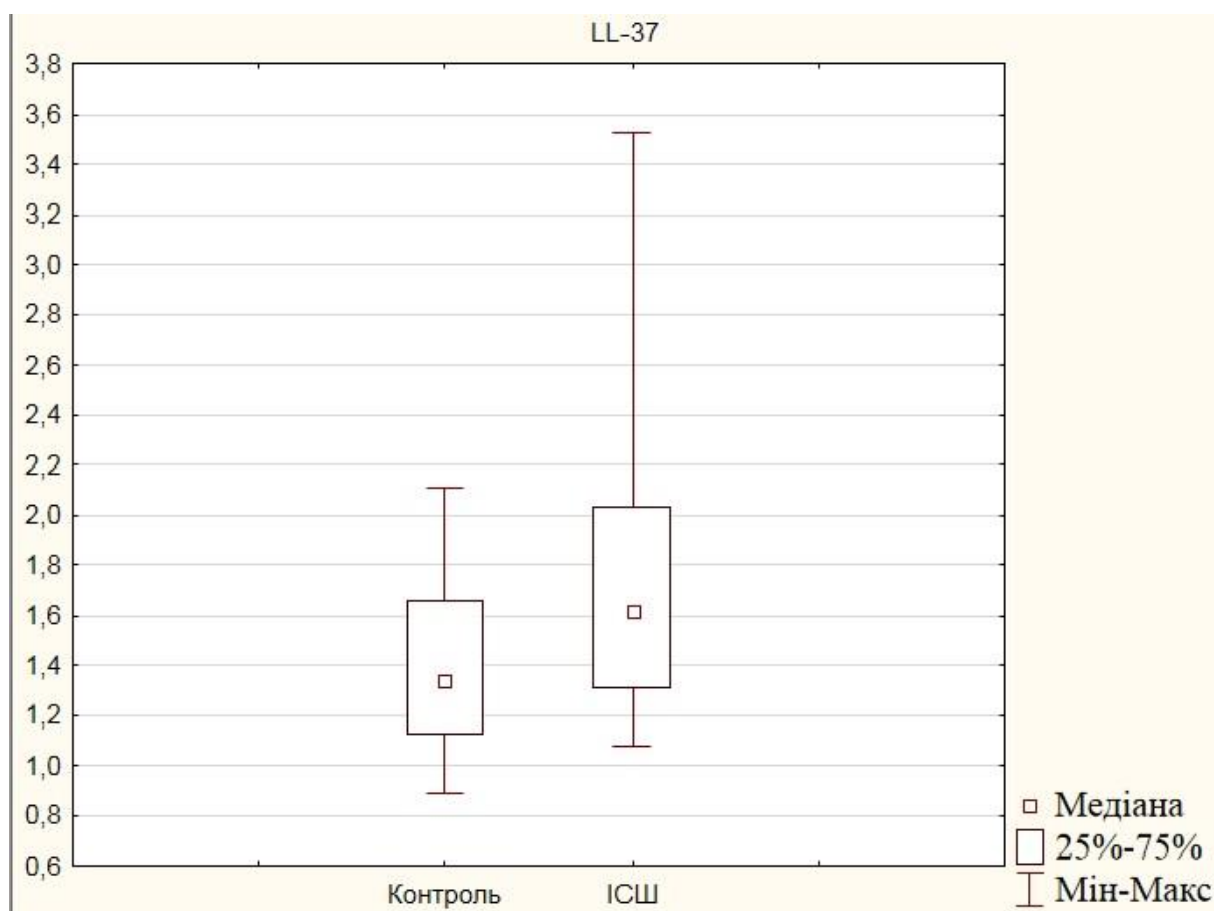


Рисунок 3.1 – Діаграма рівня кателіцидину (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, Me (Q25; Q75).

Як видно з рисунку 3.1, розвиток інфекції сечовидільної системи супроводжувався статистично значущим зростанням вмісту кателіцидину ($p < 0,05$) в сироватці крові хворих, що перебували під нашим наглядом, і становив 1,65 (1,33;2,03) нг/мл проти 1,34 (1,18;1,66) нг/мл у контрольній групі. Водночас нашу увагу привернув достатньо великий розбіг між максимальним і мінімальним значенням. Тож ми вирахували коефіцієнт варіації показника, який становив $cV = 8,3\%$ для групи контролю та $cV = 43,7\%$ - для дітей, хворих на ІСШ, що свідчило про неоднорідність групи.

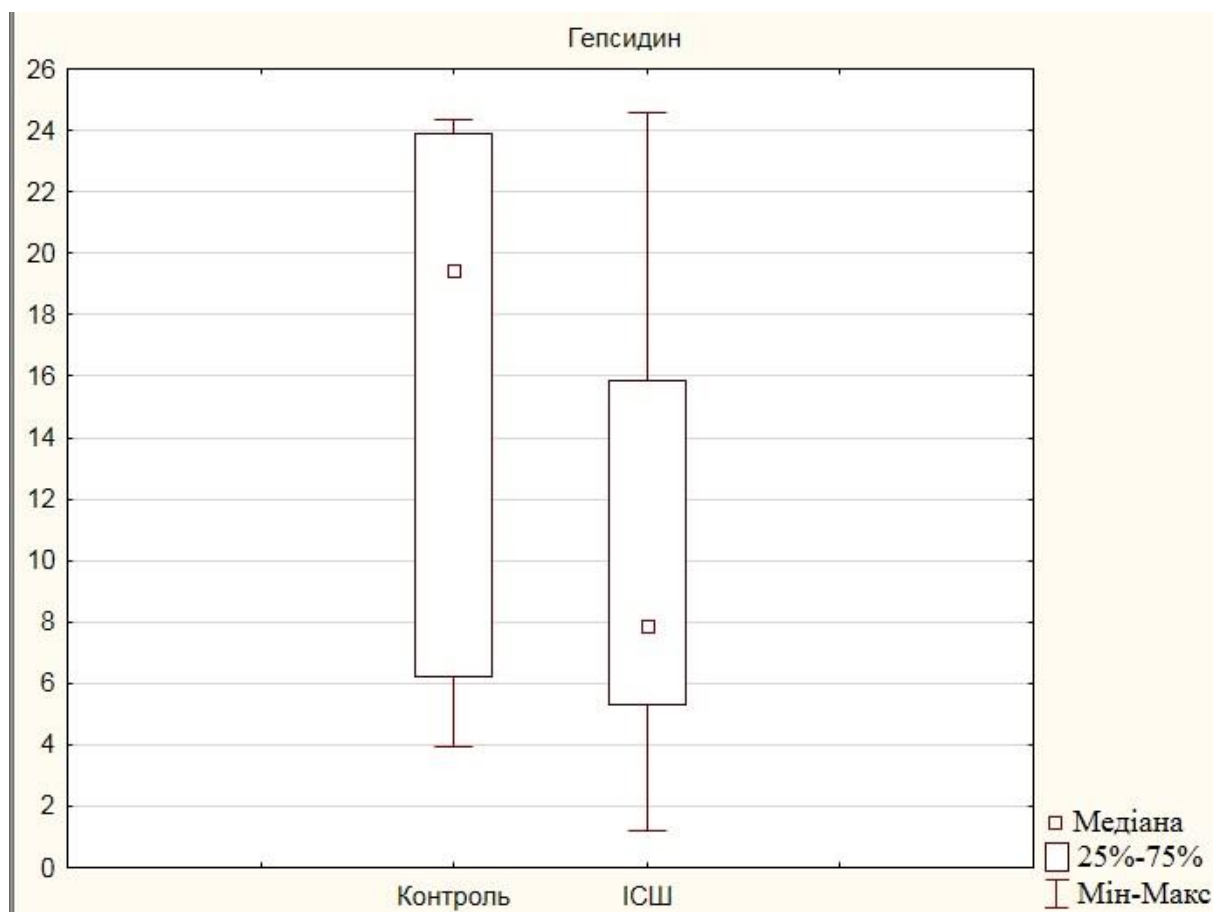


Рисунок 3.2 – Діаграма рівню гепсидину (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, Me (Q25; Q75).

Інша картина була встановлена при дослідженні рівня гепсидину у сироватці крові дітей із запальними захворюваннями сечовидільної системи. Як видно на рисунку 3.2, рівень гепсидину в основній групі дослідження

(11,3 (5,5; 21,0) нг/мл) був статистично нижчим ($p < 0,05$) за показники контрольної групи (17,3 (7,4; 23,4) нг/мл), що, згідно з даними О.Є. Абатурова та співавторів (2018), асоціюється з високим ризиком розвитку інфекційного процесу. На цьому тлі звертали на себе увагу високі показники коефіцієнту варіабельності в основній групі ($cV = 80,9\%$) і, на відміну від попереднього показника, у контрольній групі ($cV = 62,7\%$). Виявлений факт підкреслив роль гепсидину в багатьох процесах, що перебігають в організмі та його значущу біологічну роль.

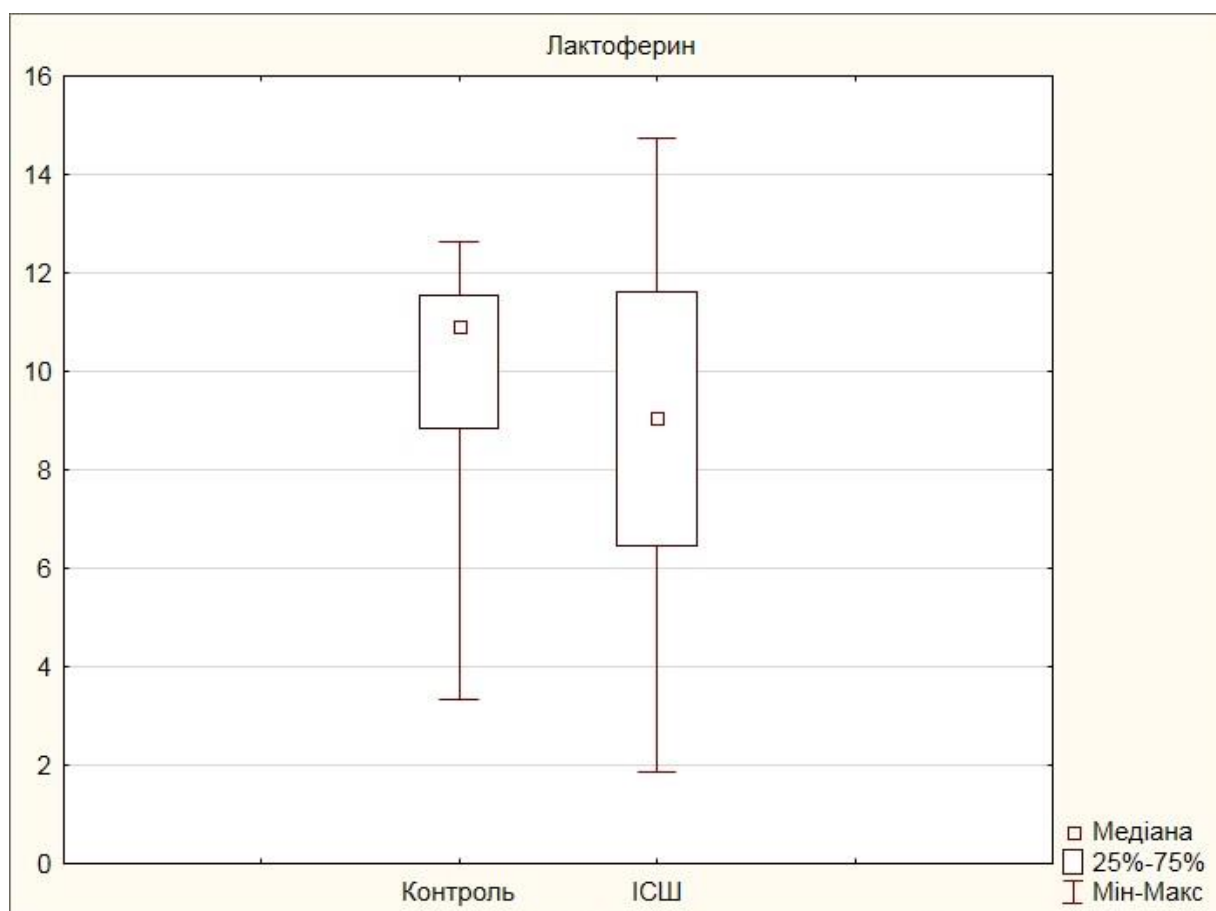


Рисунок 3.3 – Діаграма рівня лактоферину (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, Me (Q25; Q75).

Рівень лактоферину в сироватці крові дітей, яких було включено в основну групу (9,1 (6,5; 11,6) нг/мл), як видно на рисунку 3.3, знаходився в межах показників групи контролю (10,93 (8,9; 11,4) нг/мл) ($p > 0,05$). Заразом

показник варіації вказував на певну неоднорідність групи ($cV = 40,8\%$ для основної групи та $cV = 20,4\%$ для контрольної групи).

Наступним нашим кроком було проведення аналізу вмісту кателіцидину, гепсидину та лактоферину в сироватці крові дітей з урахуванням клінічної форми захворювання. На доцільність цього кроку вказувала наявність значної варіації показників загальної групи за всіма показниками, що досліджувалися. Результати дослідження представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Вміст кателіцидину, гепсидину та лактоферину в сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, з урахуванням клінічної форми захворювання, Me (Q25; Q75)

	Контрольна група n=20	Підгрупа 1 n=20	Підгрупа 2 n=22	Підгрупа 3 n=16	Підгрупа 4 n=10
Кателіцидин нг/мл	1,34 (1,18;1,66)	1,84 (1,52;2,35) *	1,58 (1,31; 1,9)	1,9 (1,35;2,19) *	1,64 (1,3; 1,73)
Гепсидин нг/мл	17,3 (7,4;23,4)	16,2 (7,6; 22,4)	6,8 (3,0;12,7) **	9,9 (5,3; 16,4) *	20,95 (5,5; 23,4)
Лактоферин нг/мл	10,93 (8,9;11,4)	9,7 (6,8; 11,9)	10,3 (7,7;11,2)	8,6 (6,3; 11,7)	6,4 (4,5; 9,9) *

Примітки:

* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

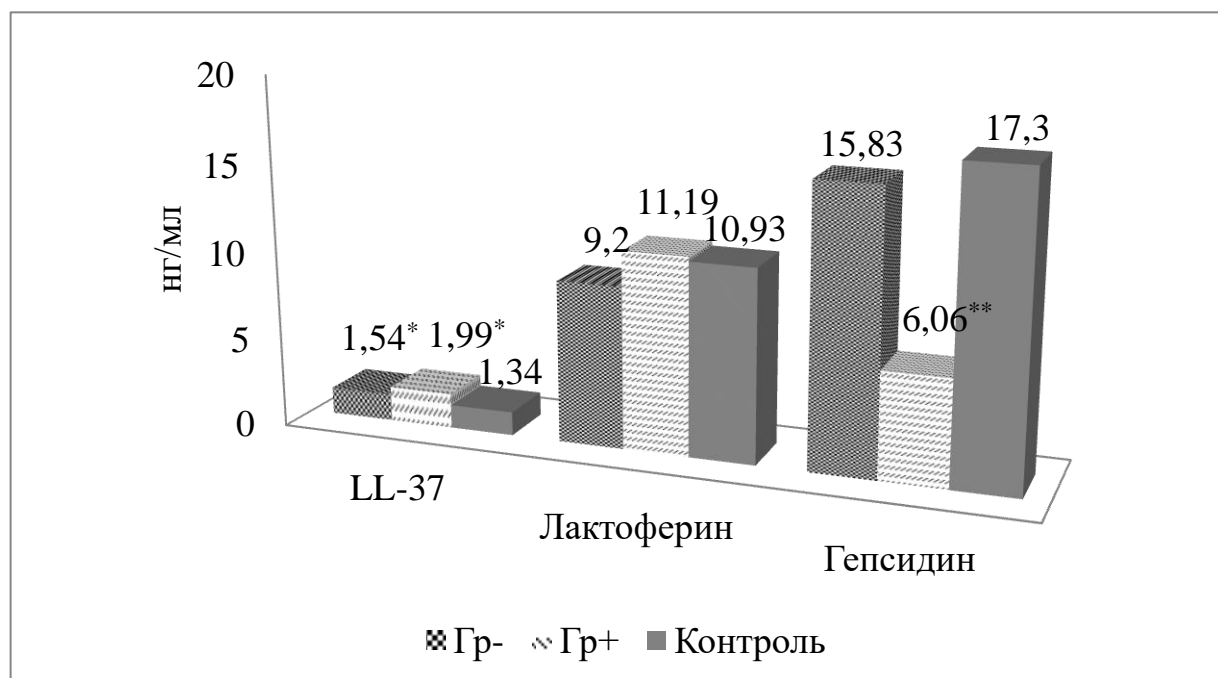
Як видно з даних, наведених у таблиці 3.1, найвищий рівень сироваткового кателіцидину реєструвався у дітей першої та третьої підгруп, тобто у дітей, хворих на гострий пієлонефрит ($p < 0,05$) і гострий цистит ($p < 0,05$). У двох інших підгрупах рівень кателіцидину мав лише тенденцію до зростання ($p > 0,05$). Ми виявили, що розвиток гострих запальних процесів у сечовивідних шляхах, в першу чергу топічно локалізованих, призводить до

достовірного зростання рівня кателіцидину. Сьогодні даний пептид вважають основним біологічно активним антимікробним пептидом, а особливо, якщо врахувати його пряму мікробіцидну, імуномодулюючу та антибіоплівкову активність [29].

Проаналізувавши вміст гепсидину в сироватці крові дітей з урахування клінічної форми ІСШ було встановлено принципово іншу картину. Ми виявили тенденцію до зниження показника, що вивчався. Тобто розвиток хронічного пієлонефриту та гострого циститу відбувалися на тлі статистично значущого зниження рівня гепсидину в 2,5 та 1,7 рази ($p < 0,01$ і $p < 0,05$, відповідно). В інших двох підгрупах рівень означеного антимікробного пептиду в сироватці крові дітей, що перебували під нашим спостереженням, достовірно не різнився від показника контрольної групи.

Проведений аналіз вмісту лактоферину з урахуванням клінічної форми патології дозволив виявити, що високий показник варіабельності був зумовлений статистично значущим зниженням рівня сироваткового лактоферину в підгрупі дітей, хворих на неуточнені ІСШ ($p < 0,05$). Лактоферин, як і гепсидин, є білком, який бере участь в обмеженні доступності заліза шляхом хелатування. Це захисний АМП (глікопротеїн), який є важливою ланкою вродженого захисту господаря, що демонструє антимікробні, протизапальні, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості. Ми спостерігали відсутність статистично значущих змін рівня лактоферину у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, за винятком однієї підгрупи. Таким чином, розвиток як гострого запального бактеріального процесу, так і хронічного, у сечовидільних шляхах у більшості груп дітей, що перебували під нашим спостереженням, відбувався на тлі інтактності означеного антимікробного пептиду. Тобто ми спостерігали відсутність активації захисної реакції організму, спрямованої на зниження доступу до тривалентного заліза, необхідного патогенам для життєдіяльності та розмноження.

Наступним етапом ми проаналізували, як змінювався вміст антимікробних пептидів у сироватці крові дітей, включених у дослідження, у залежності від збудника при кожній клінічній формі захворювання.



Примітки:

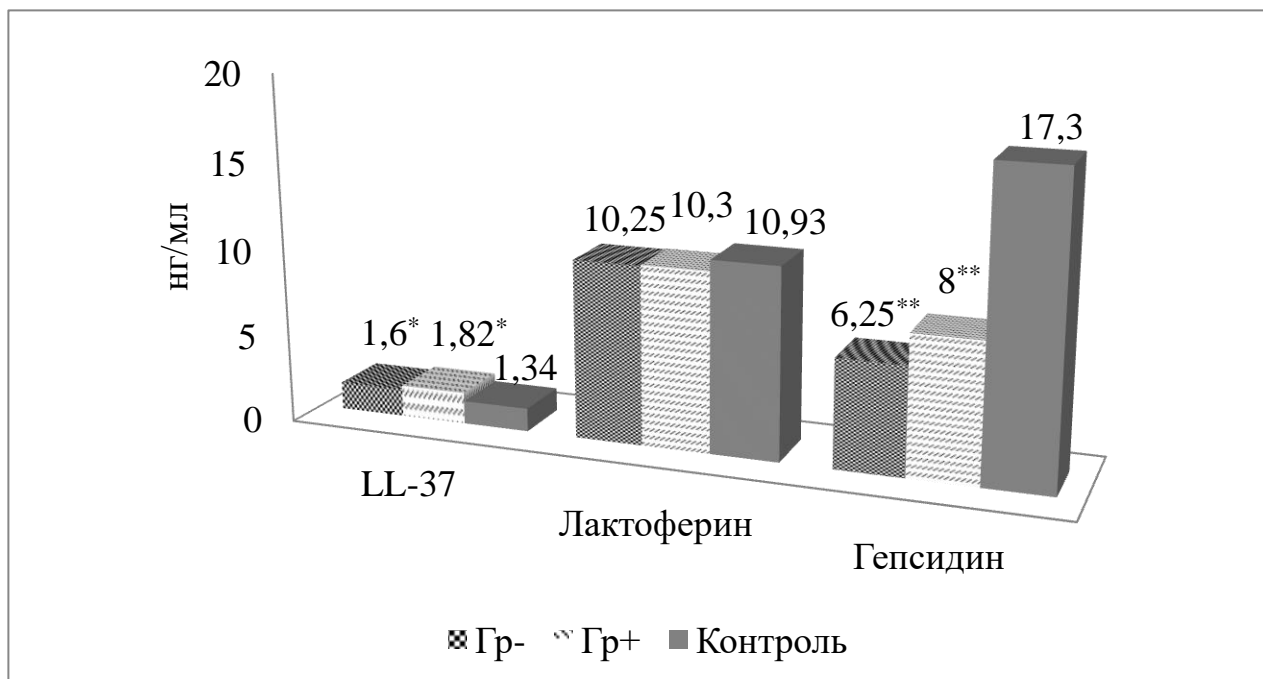
* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

Рисунок 3.4 – Рівень АМП у сироватці крові дітей, хворих на гострий пієлонефрит, у залежності від збудника, Ме.

У дітей першої підгрупи (рис. 3.4) статистично значуще підвищення рівня кателіцидину ($p < 0,05$) відбувалося за рахунок грампозитивної флори та становило 1,99 (1,44; 2,54) нг/мл проти 1,34 (1,18; 1,66) нг/мл у групі контролю та 1,54 (1,26; 1,7) нг/мл у дітей з грамнегативною флорою. Рівень лактоферину статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) від групи контролю, водночас, у дітей з грамнегативною флорою він був нижчим – 9,2 (7,57; 10,17) нг/мл, а у дітей з грампозитивною флорою вищим – 11,19 (8,7; 11,8) нг/мл за показник контрольної групи – 10,93 (8,9; 11,4) нг/мл. Дослідження вмісту гепсидину в залежності від збудника показало, що рівень гепсидину у дітей з грамнегативною флорою (15,83 (5,97; 17,58) нг/мл) статистично

значуще ($p < 0,01$) відрізнявся від такого у дітей з грампозитивною флорою (6,06 (4,31; 14,14) нг/мл) та не мав різниці ($p > 0,05$) у порівнянні з результатом контрольної групи (17,3 (7,4; 23,4) нг/мл), тоді як діти з грампозитивною флорою мали статистично значущу різницю ($p < 0,01$).



Примітки:

* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

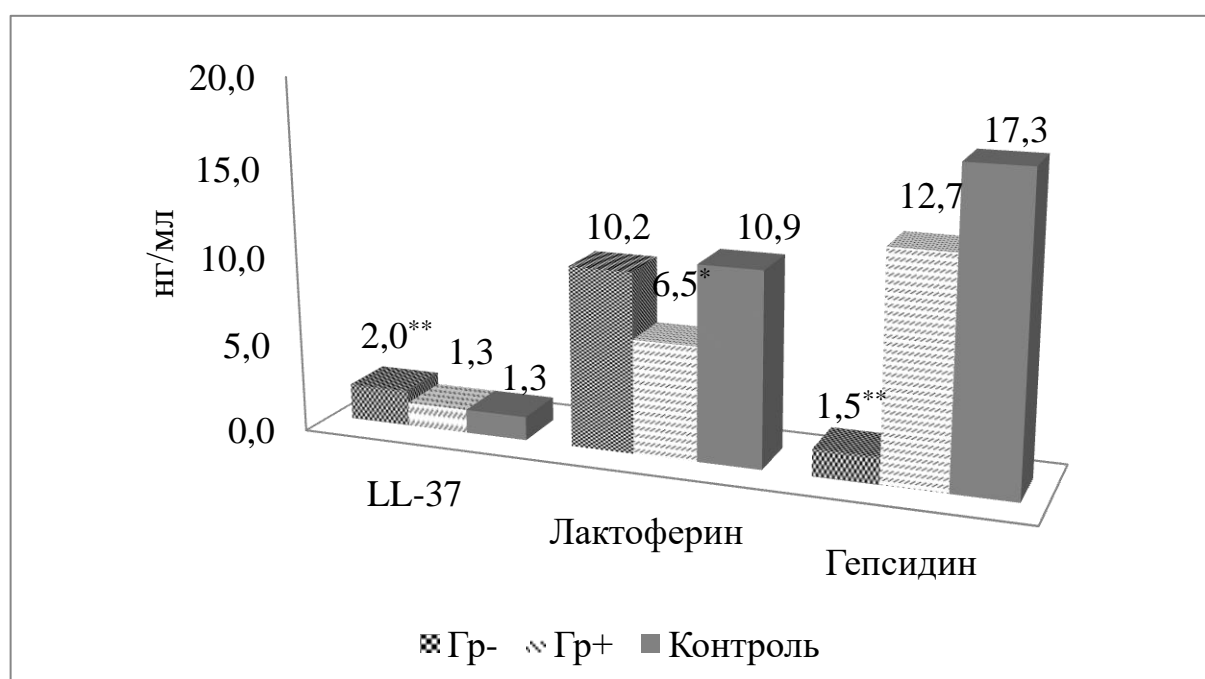
** $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

Рисунок 3.5 – Рівень АМП у сироватці крові дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, у залежності від збудника, Ме.

У пацієнтів другої підгрупи (рис. 3.5), так само, як і у першої підгрупи, спостерігався низький рівень сироваткового кателіцидину у дітей з грам-негативною флорою 1,6 (1,5; 1,8) нг/мл, у порівнянні з дітьми з грампозитивною флорою 1,8 (1,5; 2,3) нг/мл. Рівень лактоферину у сироватці крові дітей, включених у дослідження, не мав статистичної різниці ($p > 0,05$) ані між дітьми з грам-негативною флорою 10,25 (8,4; 10,9) нг/мл та грампозитивною флорою 10,3 (8,1; 10,9) нг/мл, ані у порівнянні з групою

контролю 10,93 (8,9; 11,4) нг/мл. Результати дослідження рівню гепсидину показали, що у дітей з грам-негативною флорою був найнижчий рівень досліджуваного АМП і становив 6,25 (1,9; 7,15) нг/мл, що статистично значуще ($p < 0,01$) відрізнявся від показника контрольної групи 17,3 (7,4; 23,4) нг/мл, проте різниця не спостерігалася ($p > 0,05$) у порівнянні з дітьми з грам-позитивною флорою 8 (3,4; 12,05) нг/мл.

Результати, отримані при дослідженні сироватки крові дітей, які входили до третьої підгрупи, представлені на рисунку 3.6.



Примітки:

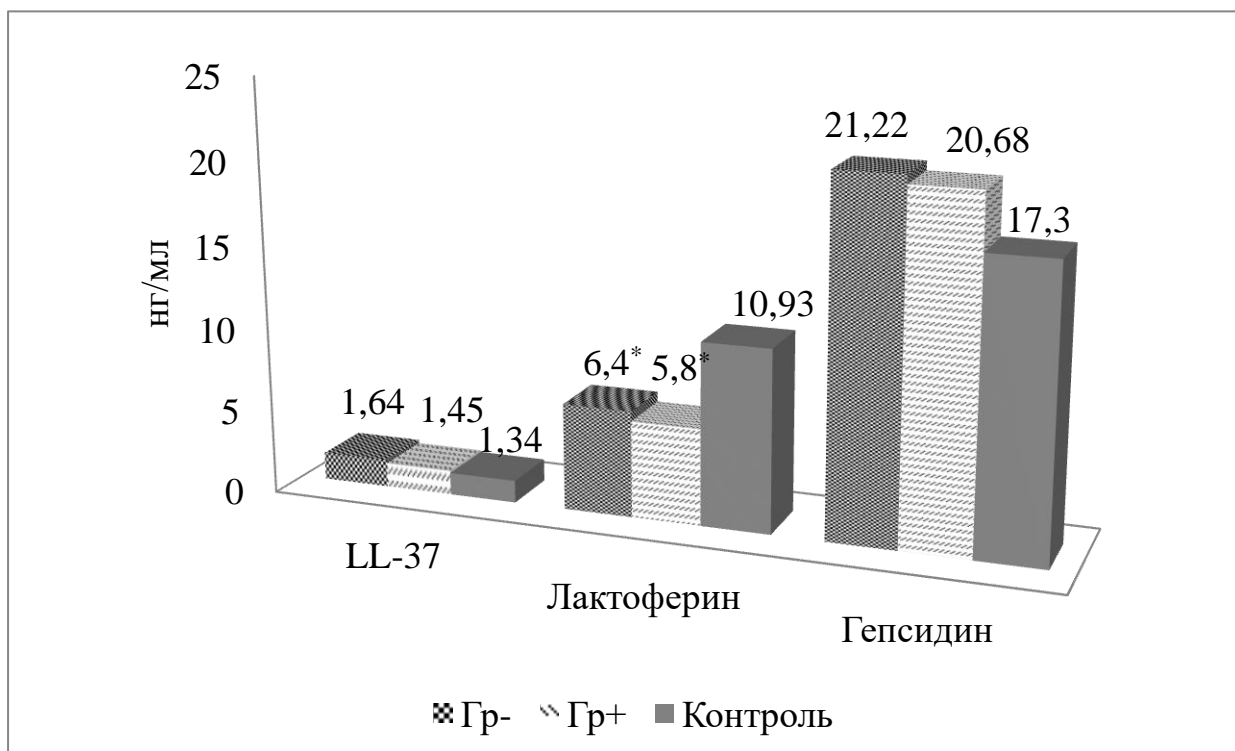
* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

Рисунок 3.6 – Рівень АМП у сироватці крові дітей, хворих на гострий цистит, у залежності від збудника, Me.

Як видно з рисунку 3.6, рівень кателіцидину був найвищим у дітей з виявленою Гр- флорою та становив 2,03 (1,5; 2,7) нг/мл, що достовірно перевищував ($p < 0,01$) показник дітей з Гр+ флорою 1,34 (1,26; 1,76) нг/мл та 1,34 (1,18; 1,66) нг/мл у дітей контрольної групи. Цікавим виявився той факт, що рівень кателіцидину не мав достовірної різниці ($p > 0,05$) у дітей з Гр+

мікрофлорою та у дітей із групи контролю. Рівень лактоферину мав іншу тенденцію. У дітей, у яких була виділена Гр- флора, його рівень становив 10,2 (7,4; 11,5) нг/мл, що не мало статистичної різниці ($p > 0,05$) у порівнянні з групою контролю 10,93 (8,9; 11,4) нг/мл. У дітей з Гр+ флорою рівень лактоферину був статистично знижений 6,5 (4,2; 10,5) нг/мл ($p < 0,05$) у порівнянні як із дітьми, у яких була виділена Гр- флора, так і з групою контролю. Рівень сироваткового гепсидину мав абсолютно різну величину в кожній із підгруп. Якщо у дітей з грампозитивною флорою він мав лише тенденцію до зниження і становив 12,7 (8,2; 20,1) нг/мл проти 17,3 (7,4; 23,4) нг/мл у контрольній групі, то в пацієнтів із виділеною грамнегативною флорою його рівень був 1,5 (1,2; 5,3) нг/мл, що у 11,5 разів нижче, ніж у дітей з контрольної групи ($p < 0,01$).



Примітки: * $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

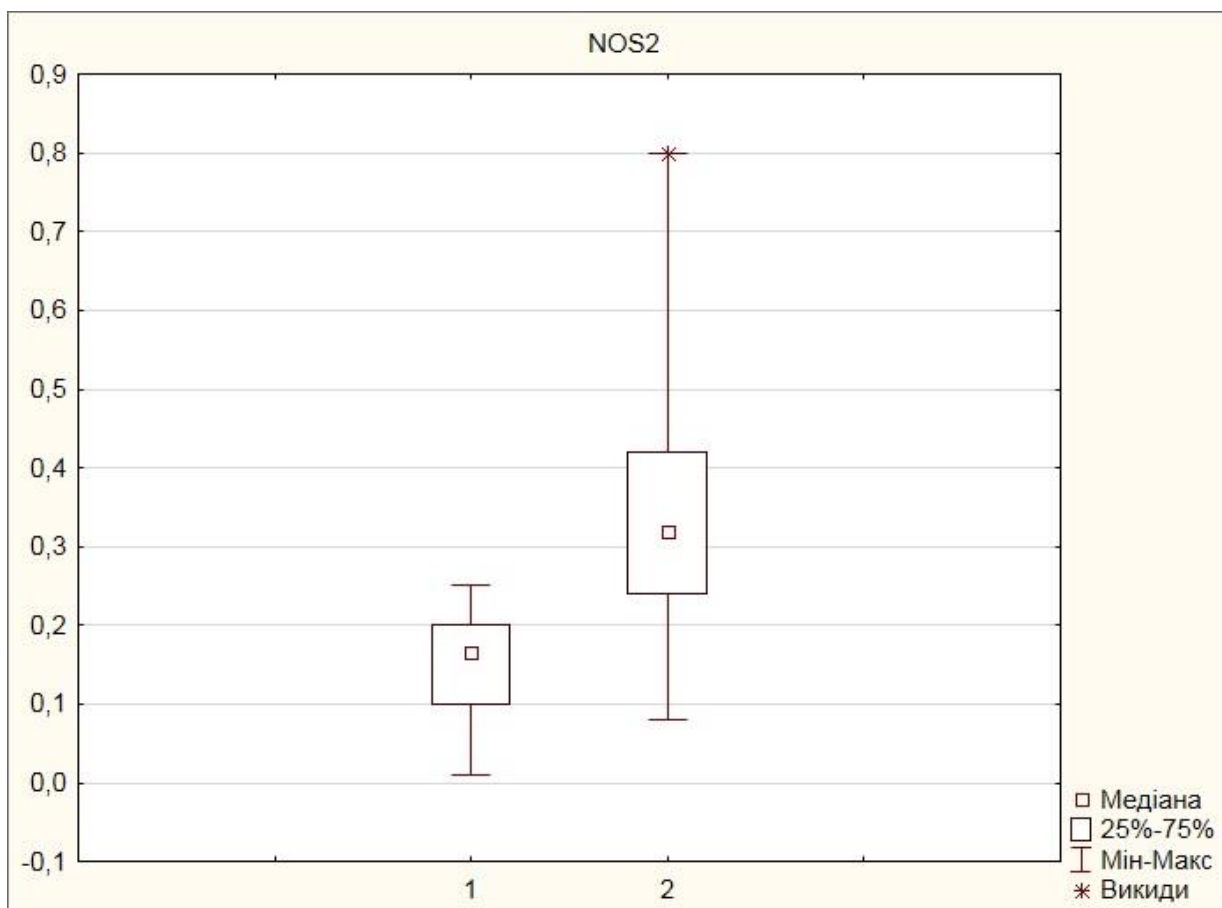
Рисунок 3.7 – Рівень АМП у сироватці крові дітей, хворих на неуточнені ІСШ, у залежності від збудника, Ме.

На рис. 3.7 ми можемо побачити, що рівень кателіцидину в сироватці крові дітей дещо відрізнявся від такого в підгрупах пацієнтів, хворих на гострий та хронічний пієлонефрит. У дітей, хворих на неуточнені ІСШ, найвищий рівень сироваткового кателіцидину спостерігався при виявленні грамнегативної флори та становив 1,64 (1,22; 2,01) нг/мл, проте статистично значущої різниці не було виявлено ($p > 0,05$) в порівнянні як з дітьми з грампозитивною флорою (1,45 (1,27; 1,66) нг/мл), так і з дітьми контрольної групи (1,34 (1,18; 1,66) нг/мл). Рівень лактоферину був статистично зниженим ($p < 0,05$) як у пацієнтів з грамнегативною флорою 6,4 (4,23; 9,93) нг/мл, так і з грампозитивною флорою 5,83 (4,1; 6,8) нг/мл у порівнянні з групою контролю 10,93 (8,9; 11,4) нг/мл. Тоді як між собою вони статистично не відрізнялися ($p > 0,05$). Сироватковий рівень гепсидину був найвищим серед усіх підгруп, проте не відрізнявся ($p > 0,05$) в залежності від збудника й становив 21,22 (5,9; 22,7) нг/мл у дітей з грамнегативною мікрофлорою та 20,68 (3,9; 23,7) нг/мл у пацієнтів із виділеною грампозитивною флорою.

Наведені вище дані вказують на те, що рівень АМП може змінюватися не лише залежно від клінічної форми захворювання, а й від виділеної патологічної мікрофлори при кожному варіанті запальних захворювань сечовидільної системи.

3.2 Ролі індукцйбельної NO-синтази та цистатину С у механізмах антимікробного захисту у дітей з інфекціями сечовидільної системи

Подальшим етапом нашої роботи було дослідження рівня індукцйбельної NO-синтази в сироватці крові хворих на запальні захворювання сечовидільних шляхів. Результати проведеного дослідження представлено на рисунках 3.8 та 3.9.

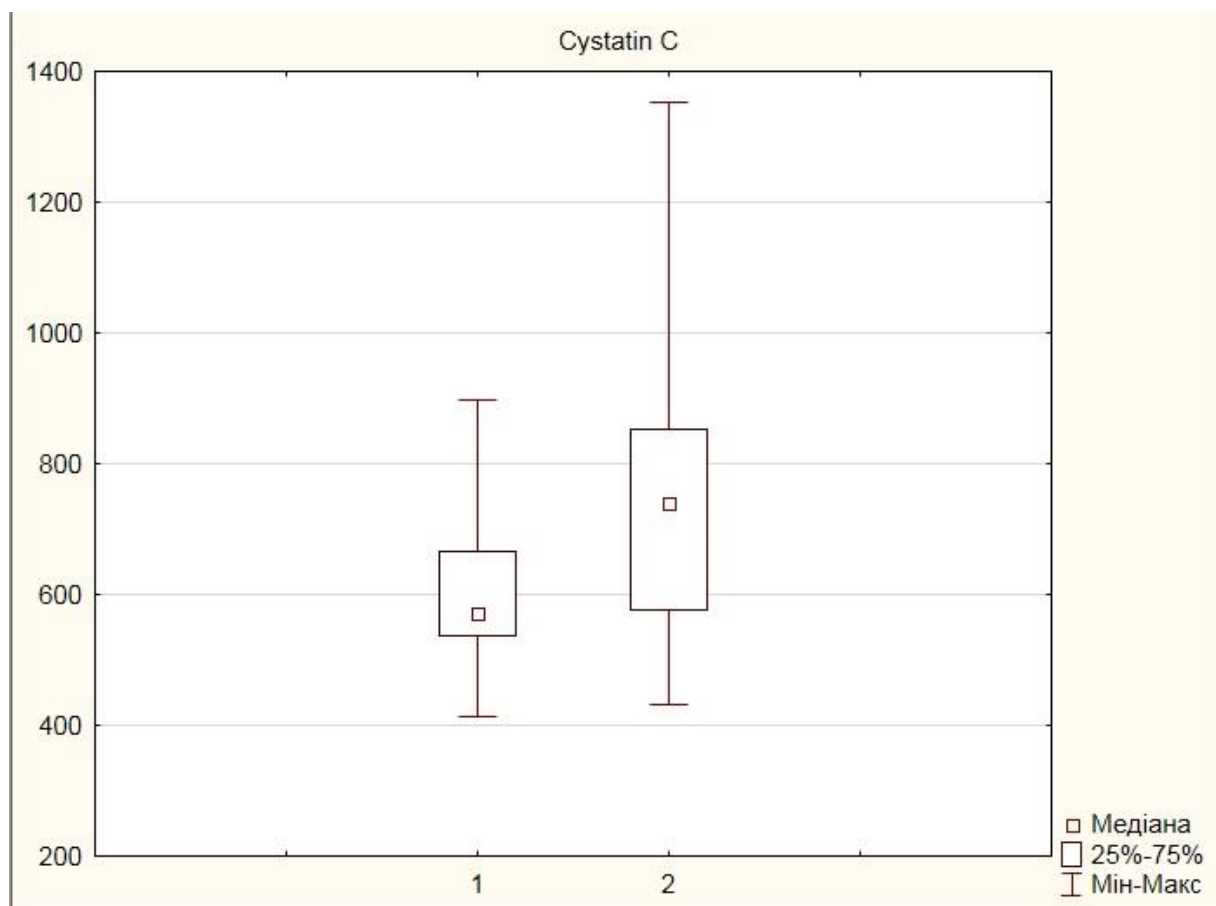


Примітка: 1 – група контролю, 2 – основна група

Рисунок 3.8 – Діаграма рівня NOS2 (мг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, Me (Q25; Q75).

Як видно з рис. 3.8 розвиток ІСШ супроводжується достовірним ($p < 0,01$) зростанням вмісту в сироватці крові NOS2, який становить 0,32 (0,24; 0,42) мг/мл проти 0,16 (0,1; 0,195) мг/мл у дітей контрольної групи. Отримані дані виглядають логічно, особливо, якщо взяти до уваги захисний характер зростання NOS2, спрямований на інактивацію бактеріального агента.

Ми відмітили достовірне зростання вмісту цистатину С в основній групі спостереження (738,8 (586,7; 846,3) нг/мл) ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою (572 (543,7; 663,2) нг/мл) (рис.3.8).



Примітка: 1 – група контролю, 2 – основна група

Рисунок 3.9 – Діаграма рівня цистатину С (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, Me (Q25; Q75).

Грунтуючись на даних, які вказували на той факт, що цистатин С індукує продукцію NO макрофагами незалежно від активності його інгібітора, а реалізація цієї ролі відбувається за рахунок активізації шляху індукцибельної NO-синтази, ми додатково вираховували коефіцієнт співвідношення рівня цистатину С до вмісту NOS2. У контрольній групі він склав 3575 (5430; 3400), тоді як в основній – 2308,75 (2444,6; 2015), що було достовірно нижчим ($p < 0,05$).

Наступним нашим кроком було дослідження NOS2 та цистатину С з урахуванням клінічної форми захворювання. Результати наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Вміст NOS2 та цистатин С у сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, Me (Q25; Q75)

	Контрольна група n=20	Підгрупа 1 n=20	Підгрупа 2 n=22	Підгрупа 3 n=16	Підгрупа 4 n=10
NOS2 мг/мл	0,16 (0,1; 0,195)	0,39 (0,27; 0,45)**	0,36 (0,23; 0,43)**	0,26 (0,2; 0,31)*	0,31 (0,25; 0,41)**
Цистатин С нг/мл	572 (543,7; 663,2)	708,3 (580,4; 832,6)*	772,3 (622,3; 851,5)*	718,9 (635,5; 784,2)*	584,6 (536,3; 704,2)
Коеф. Cys C/ NOS2 yo	3575 (5430; 3400)	1816,1 (2149,6; 1850)**	2145,3 (2705,6; 1980,2)*	2765 (3177,5; 2529,6)*	1885,8 (2145,2; 1717,5)**

Примітки:

* $p < 0,05$, у порівнянні з контрольною групою

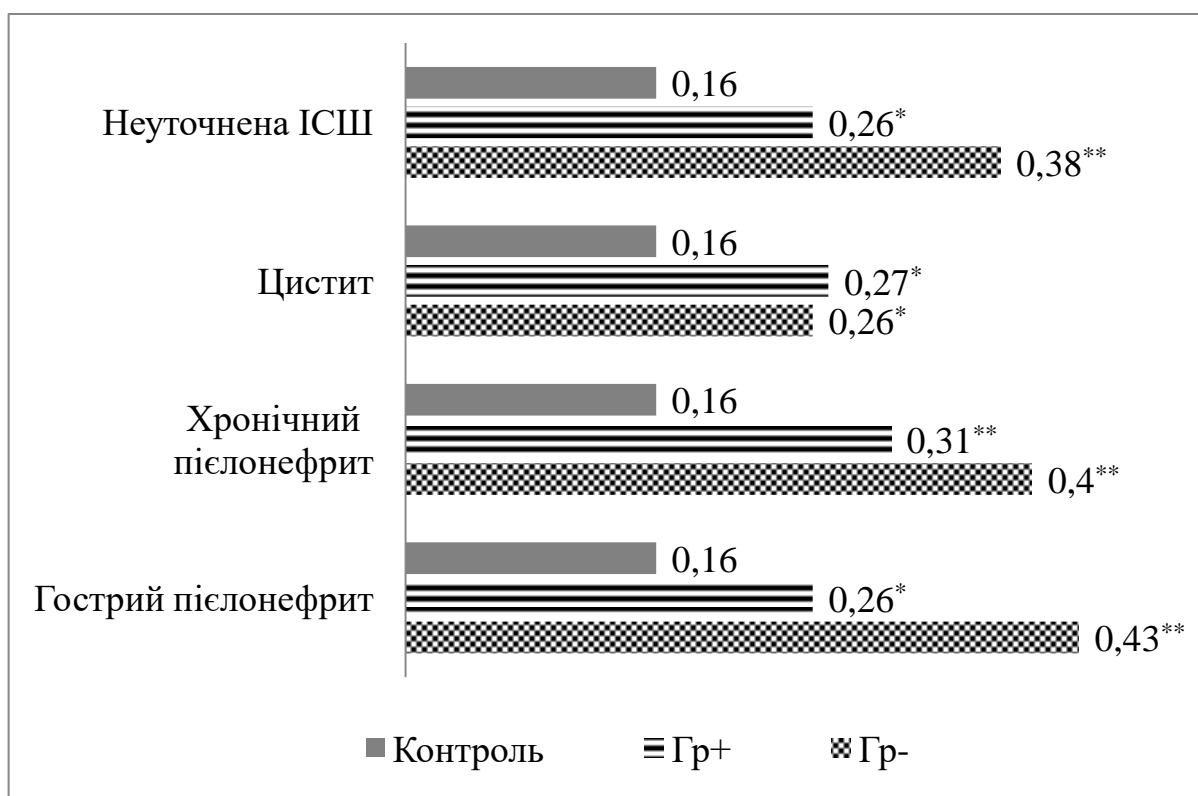
** $p < 0,01$, у порівнянні з контрольною групою

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.2, рівень NOS2 у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно вищим за показник контрольної групи ($p < 0,01$), проте, без статистичної різниці між собою. Також ми відмітили, що достовірне зростання вмісту цистатину С в основній групі спостереження ($p < 0,05$) відбувався за рахунок його статистично значущого зростання в підгрупах дітей, хворих на гострий пієлонефрит ($p < 0,05$), гострий цистит ($p < 0,05$) та хронічний пієлонефрит ($p < 0,05$). У дітей із неуточненими ІСШ

його вміст статистично не різнився від показників контрольної групи ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 3.2, цифри, отримані після вирахування відповідного коефіцієнту в підгрупах спостереження в 1,5-2 рази були нижчими, аніж у контролі ($p < 0,05$). Слід зазначити, що найбільший коефіцієнт отримано в групі хворих на гострий цистит.

Далі ми дослідили, як змінювалися рівні NOS2 та цистатину С в сироватці крові дітей із запальними захворюваннями сечовидільної системи в залежності від патологічної мікрофлори. Результати представлені на рисунках 3.10 та 3.11.



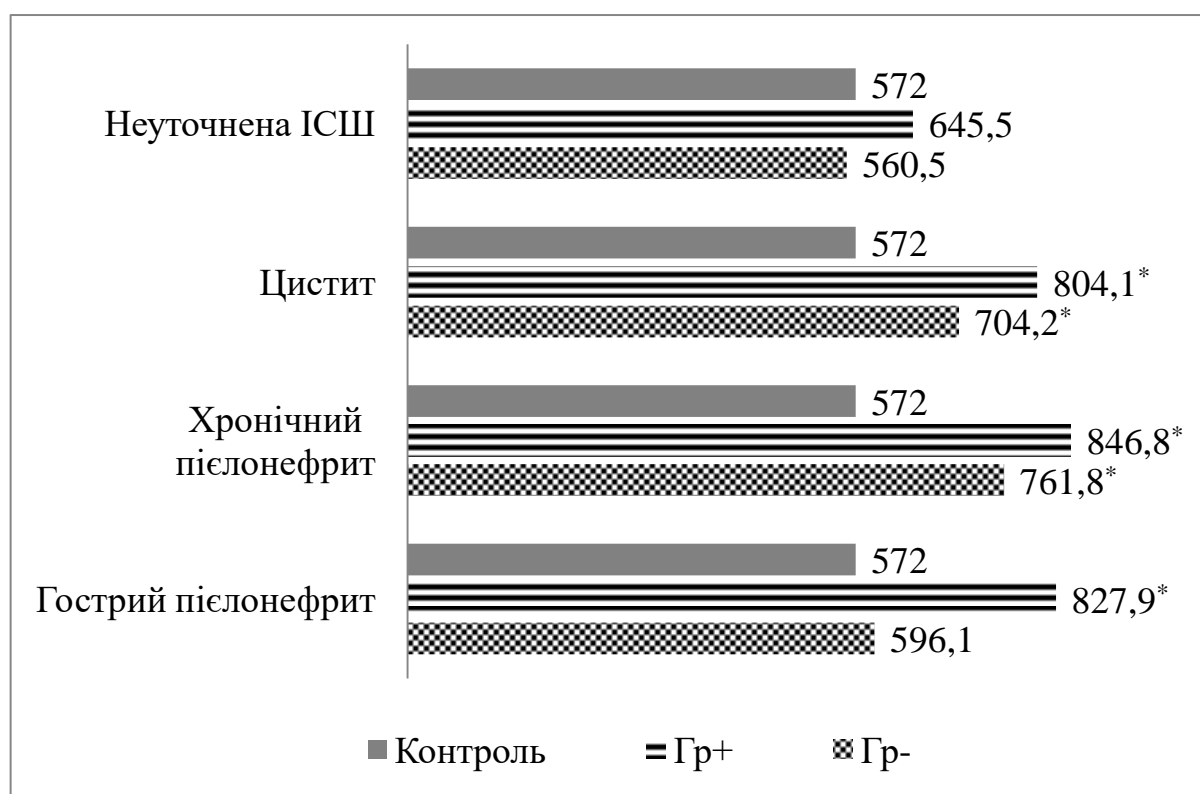
Примітки:

* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

Рисунок 3.10 – Рівень NOS2 (мг/мл) у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, у залежності від збудника, Me.

На рисунку 3.10 чітко видно, що підвищення рівня NOS2 в основній групі (0,32 (0,24; 0,42) мг/мл) відбувалося за рахунок грам-негативної мікрофлори у більшості підгруп. У підгрупах 1, 2 та 4 рівень сироваткового NOS2 у дітей із виділеною грамнегативною мікрофлорою (0,43 (0,34; 0,55) мг/мл, 0,4 (0,27; 0,45) мг/мл та 0,38 (0,31; 0,43) мг/мл відповідно) був достовірно вищим ($p < 0,05$) за рівень індукцибельної NO-синтази у дітей із грампозитивною виділеною флорою (0,26 (0,21; 0,34) мг/мл, 0,31 (0,21; 0,36) мг/мл та 0,26 (0,21; 0,31) мг/мл відповідно). Тоді як у підгрупі 3 рівні NOS2 в сироватці крові дітей із грамнегативною (0,25 (0,21; 0,35) мг/мл) та грампозитивною (0,27 (0,18; 0,29) мг/мл) мікрофлорою статистично не відрізнялися ($p > 0,05$).



Примітки:

* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

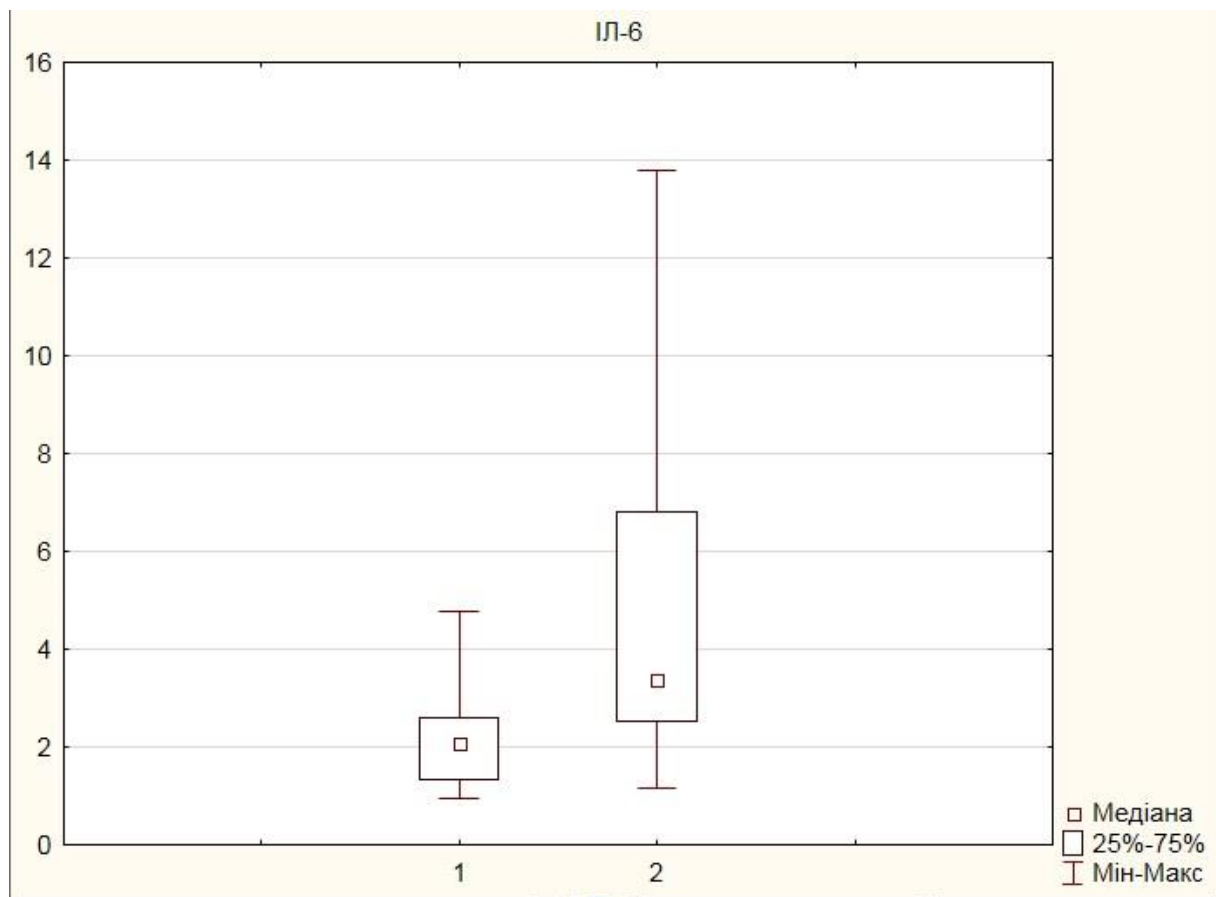
Рисунок 3.11 – Рівень цистатину С (нг/мл) у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, у залежності від збудника, Ме.

На рисунку 3.11 ми бачимо протилежну картину. Підвищення рівня цистатину С (738,8 (586,7; 846,3) нг/мл) у сироватці крові пацієнтів, які перебували під спостереженням, було за рахунок дітей, у яких виявлено грам-позитивну мікрофлору. Варто відмітити, що в пацієнтів першої підгрупи з грампозитивною флорою рівень сироваткового цистатину С (827,9 (676,9; 888,8) нг/мл) статистично значуще ($p < 0,05$) перевищував такі показники в дітей з грамнегативною флорою (596,1 (573,1; 699,4) нг/мл) та у дітей з контрольної групи (572 (543,7; 663,2) нг/мл). Тоді як у пацієнтів другої та третьої підгруп, у яких була виділена грампозитивна флора, рівень цистатину С (846,8 (610,8; 889,8) нг/мл та 804,1 (672,3; 876,8) нг/мл відповідно) статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) від таких у дітей із грамнегативною флорою (761,8 (668; 843,1) нг/мл та 704,2 (639,1; 733,5) нг/мл відповідно).

3.3 Роль ІЛ-6 та ІЛ-15 у розвитку та перебігу різних клінічних форм інфекцій сечовидільної системи у дітей

У подальшому нами було визначено вміст окремих цитокінів у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ. Результати дослідження інтерлейкіну 6 наведено на рисунку 3.12.

Як видно з наведеної діаграми, розвиток запального процесу в сечовидільних шляхах супроводжувався прогнозованим статистично значущим ($p < 0,05$) підвищенням рівня ІЛ-6 у сироватці крові дітей, хворих на інфекції сечовидільної системи (3,4 (2,6;6,4) пг/мл), порівняно з дітьми з контрольної групи (2,09 (1,5;2,5) пг/мл).

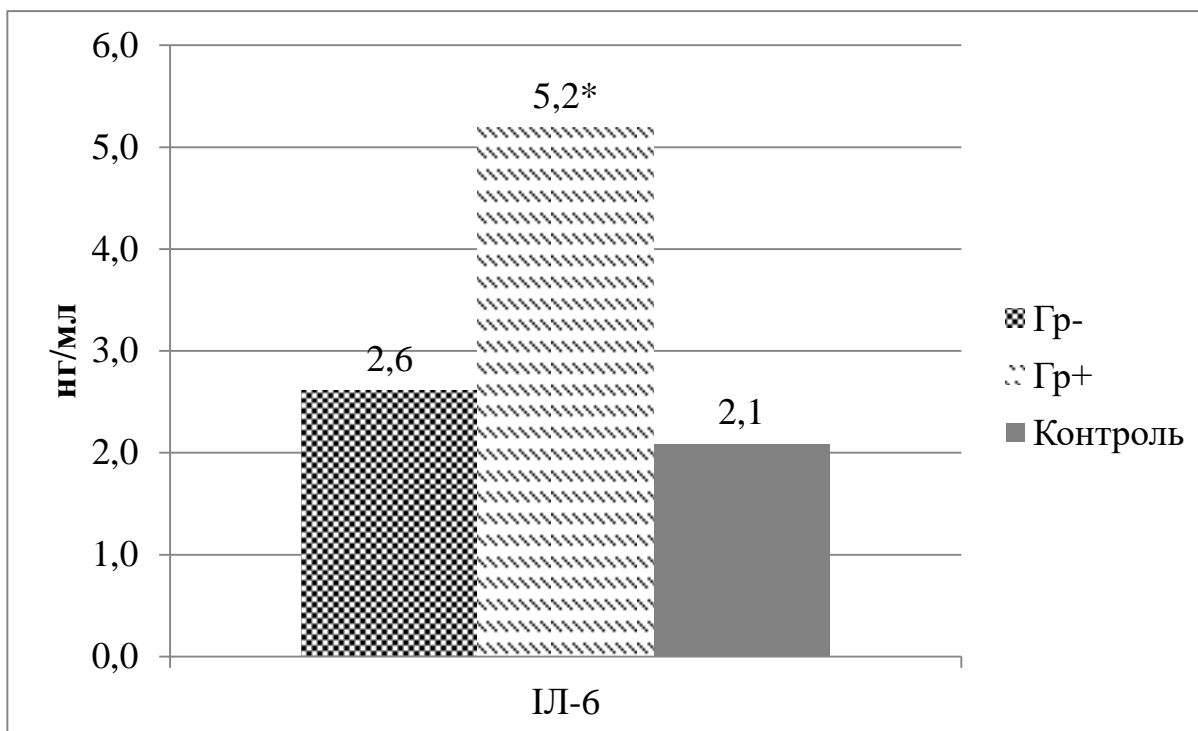


Примітка: 1 – група контролю, 2 – основна група

Рисунок 3.12 – Діаграма рівня ІЛ-6 (пг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ, Me (Q25; Q75).

Ураховуючи статистично значущу різницю ($p < 0,05$) рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові дітей основної та контрольної групи, нам стало цікаво дослідити, чи змінювалися рівні ІЛ-6 у дітей основної групи залежно від виділеного етіологічного збудника (рис. 3.13).

Дані, наведені на рисунку 3.13, наочно показують, що підвищення рівня ІЛ-6 в основній групі дослідження відбувалося за рахунок дітей, у яких була виділена Гр+ флора.



Примітка. * $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

Рисунок 3.13 – Рівень інтерлейкіну-6 (пг/мл) у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, у залежності від збудника, Ме.

У подальшому процесі роботи з фактичними даними ми звернули увагу на високий коефіцієнт варіабельності показника, який досліджувався в основній групі ($cV = 89\%$), що свідчило про неоднорідність групи. Оскільки в нашому дослідженні брали участь пацієнти з різним рівнем ураження сечовидільних шляхів, ми пов'язали високий коефіцієнт варіабельності показника саме з цим.

Тому наступним кроком нашої роботи було дослідження вмісту ІЛ-6 у сироватці крові дітей з урахуванням клінічної форми захворювання. Результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Уміст ІЛ-6 та ІЛ-15 у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, що перебували під спостереженням, Ме (Q25; Q75)

	Контрольна група n=20	Основна група n=68	Підгрупа 1 n=20	Підгрупа 2 n=22	Підгрупа 3 n=16	Підгрупа 4 n=10
ІЛ-6 пг/мл	2,09 (1,5;2,5)	3,4 (2,6;6,4) *	4,2 (3,4;6,9) *	2,8 (1,4; 5,2)	6,2 (4,4; 8,0) **	3,3 (2,4; 6,5) *
ІЛ-15 пг/мл	0,22 (0,2;0,23)	0,34 (0,22; 1,64) *	0,45 (0,3;1,56) *	1,1 (0,22; 4,1) **	0,2 (0,2;0,3)	0,22 (0,2;0,4)

Примітки:

* $p < 0,05$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, достовірність різниці у порівнянні з контрольною групою

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.3, незважаючи на наявність підвищення рівня ІЛ-6 у більшості підгруп, ступінь його експресії був різний. Найвищий рівень ІЛ-6, який перевищував показники контрольної групи у 2,9 рази ($p < 0,01$), ми виявили у дітей 3 підгрупи, тобто хворих на гострий цистит. Подальше ранжування рівня означеного цитокіну показало, що у дітей, хворих на гострий пієлонефрит, його рівень перевищував цифри, одержані в групі контролю вдвічі, $p < 0,01$. На наступному щаблі рангу знаходилися діти з 4 підгрупи, у яких вміст у сироватці крові прозапального цитокіну, що досліджувався, перевищував референтні значення в 1,6 рази, $p < 0,05$. Отримані дані виглядають цілком логічно, якщо врахувати той факт, що ІЛ-6 – це прозапальний цитокін, який регулює реакцію гострої фази запалення, зокрема в сечовидільній системі. Водночас ми констатували факт відсутності достовірного зростання вмісту в сироватці крові дітей другої

підгрупи, тобто у хворих на хронічний пієлонефрит, а лише спостерігали тенденцію до його зростання $p > 0,05$. Ці дані виглядали дещо алогічно, якщо взяти до уваги, що всі діти цієї підгрупи були обстежені в період загострення хвороби, тобто в умовах активації запального процесу. Пояснення цього факту, вочевидь, лежить у другій площині розвитку запального процесу, з активацією інших шляхів процесу хронічного запалення низької градації.

Інша картина спостерігалася при дослідженні рівня ІЛ-15 у сироватці крові дітей, що перебували під нашим спостереженням. Як видно з даних, наведених у таблиці 3.3, рівень ІЛ-15 в основній групі (0,34 (0,22; 1,64) пг/мл) був статистично вищим за показники контрольної групи (0,22 (0,2; 0,23) пг/мл) ($p < 0,05$). Крім того, звертав на себе увагу високий коефіцієнт варіабельності ознаки, яка вивчалася ($cV = 84.6\%$), що підкреслювало необхідність проведення перерозподілу хворих за рівнем ураження та особливістю перебігу хвороби, як і на попередньому етапі дослідження.

Із огляду на це, наступним кроком нашої роботи було дослідження ІЛ-15 у дітей кожної з виділених підгруп. Відповідно до даних, наведених у таблиці 3.3, у дітей 3 та 4 підгруп, тобто хворих на гострий цистит та неуточнену ІСШ, показник рівня ІЛ-15 не відрізнявся від такого в контрольній групі ($p > 0,05$). Проте в підгрупах 1 ($p < 0,05$) та 2 ($p < 0,01$) ми спостерігали статистично значуще підвищення рівню ІЛ-15. Тобто одержані дані автоматично не повторювали картину, яка була отримана при дослідженні вмісту ІЛ-6. Особливу увагу звернули на себе результати саме підгрупи 2, хворих на хронічний пієлонефрит, адже перевищення показника було більше, ніж у 5 разів, що підкреслює необхідність подальшого аналізу з метою інтерпретації отриманого факту.

При дослідженні рівня ІЛ-15 у залежності від патологічної мікрофлори ми не виявили статистичної різниці ($p > 0,05$) між його показниками у дітей з виділеною грамнегативною та грампозитивною флорою.

Резюме розділу. Таким чином, за результатами проведених досліджень встановлено, що кожній нозологічній формі інфекції сечовидільних шляхів

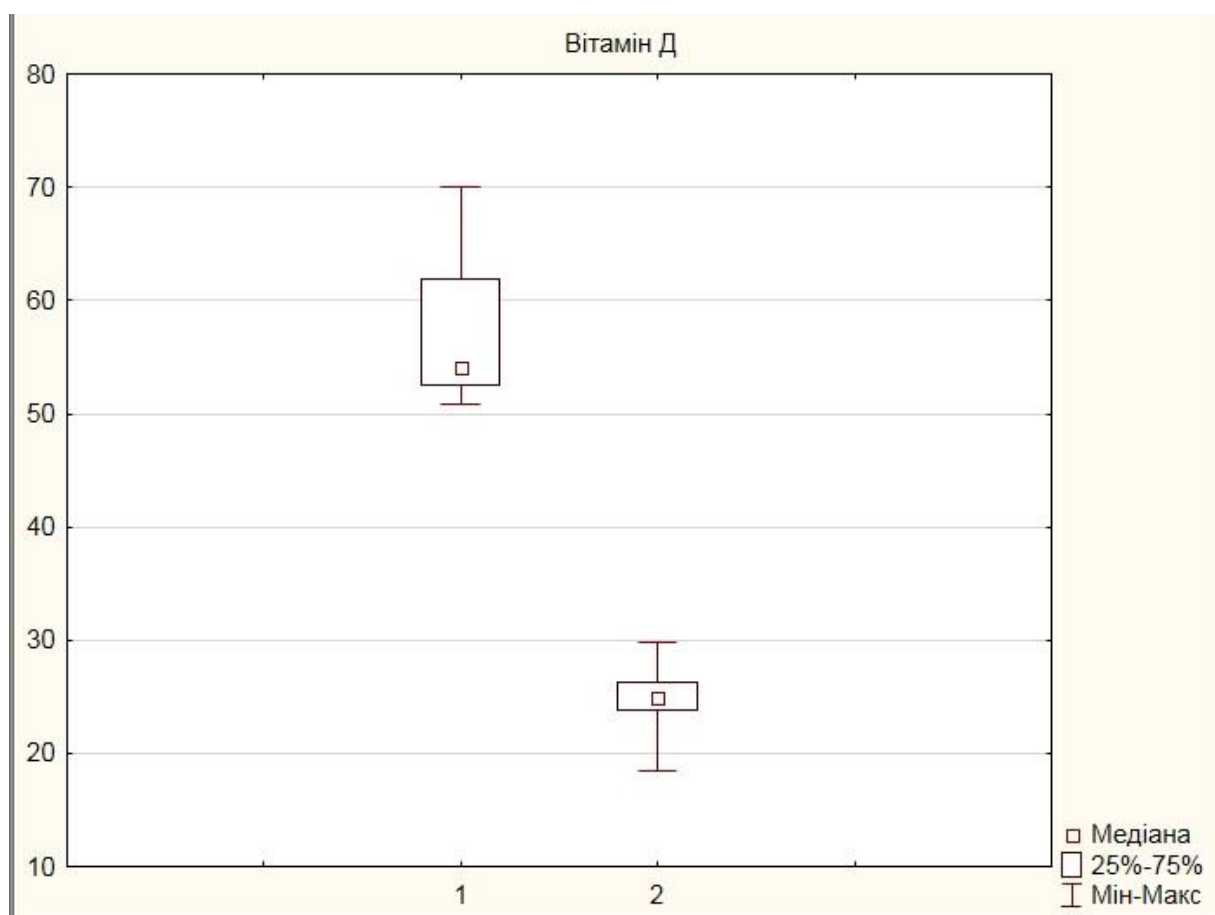
притаманна своя конфігурація вмісту антимікробних пептидів. Крім того, рівень АМП змінювався в залежності від виділеного збудника при кожній клінічній формі захворювання. Інфікування сечовидільних шляхів супроводжується високим вмістом індукцибельної NO-синтази в сироватці крові. Розвиток первинного запального процесу в сечовидільних шляхах відбувається на тлі певної дисфункції імунної системи, що проявляється в недостатній кількісній реакції з боку цистатину С. Встановлено, що гострий запальний процес у сечовидільних шляхах у дітей відбувається на тлі вираженого зростання рівня експресії прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові, тоді як перебіг хронічного запального процесу розвивається на фоні статистично значущого зростання рівня ІЛ-15 у сироватці крові з відсутністю реакції з боку ІЛ-6.

Матеріали розділу відображені в 3-х статтях [82, 83, 84] та 5-х тезах [8-10, 12, 13].

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ВІТАМІНУ Д ТА БІЛКА, ЩО ЗВ'ЯЗУЄ ВІТАМІН Д У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Визначення вмісту вітаміну Д ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$) та білка, що зв'язує вітамін Д (DBP), проводилося в сироватці крові дітей ($n = 68$), хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, що перебували під спостереженням. Результати дослідження представлені на рисунку 4.1, 4.2.

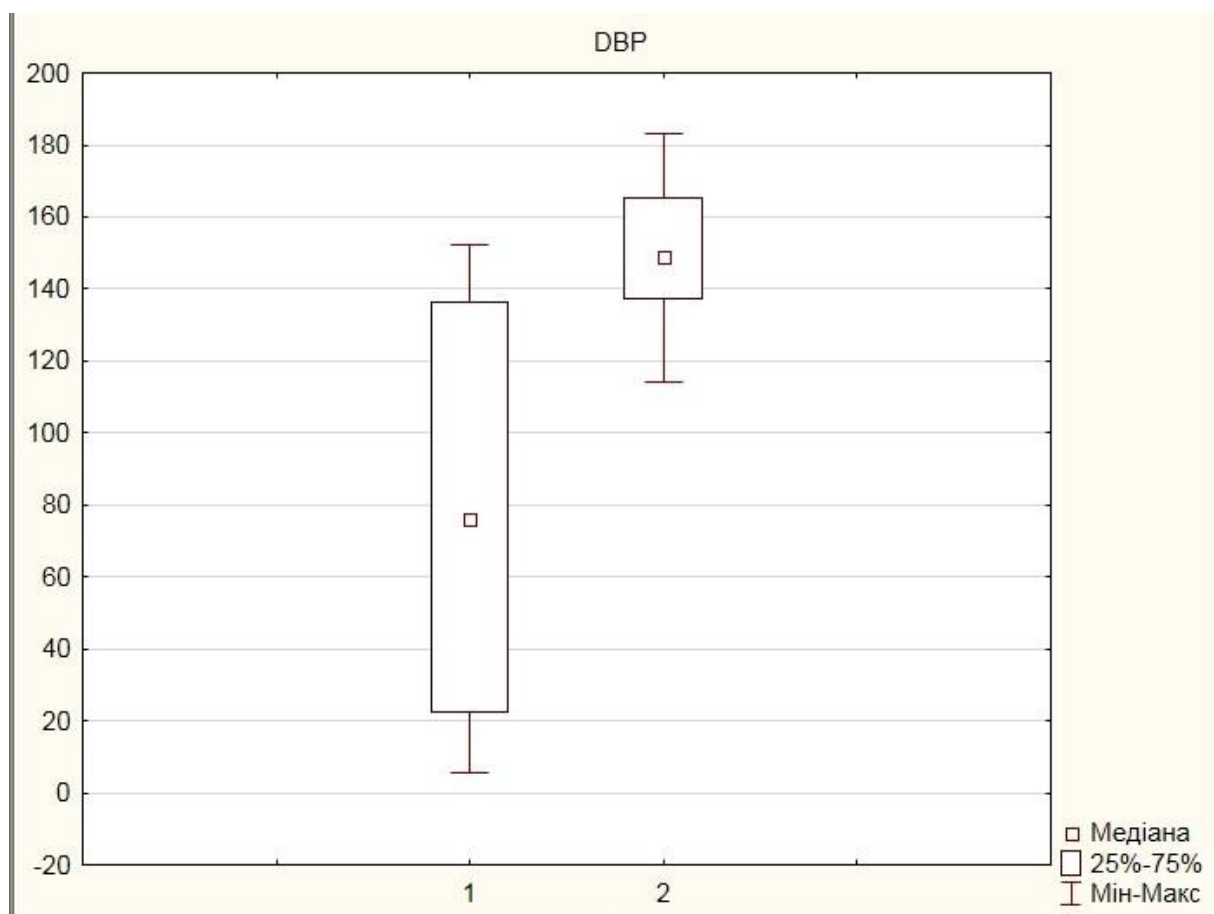


Примітки: 1 – контрольна група, 2 – основна група

Рисунок 4.1 – Уміст $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (пг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, що перебували під спостереженням, Ме (Q25; Q75).

Як видно з рисунку 4.1, розвиток інфекції сечовидільної системи відбувається на тлі статистично значущого (25,1 (24,0; 27,4) пг/мл, $p < 0,01$) зниження рівня $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ в сироватці крові дітей, що перебували під нашим спостереженням, порівняно з результатами, отриманими у дітей контрольної групи, де цей показник становив 54,1 (52,6; 61,87) пг/мл.

Беручи до уваги той факт, що вітамін Д реалізовує свій біологічний ефект за присутності DBP, ми дослідили його вміст у сироватці крові дітей, що перебували під нашим спостереженням. Результати проведеної роботи представлено на рисунку 4.2.



Примітки: 1 – основна група, 2 – контрольна група

Рисунок 4.2 – Уміст DBP (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, що перебували під спостереженням, Me (Q25; Q75).

Як видно з рисунку 4.2, розвиток запального процесу в сечовидільних шляхах у дітей, хворих на ІСШ, відбувався зі статистично значущим ($p < 0,05$) підвищенням рівня DBP у сироватці крові дітей основної групи 148,3 (136,8; 164,9) нг/мл, порівняно з його вмістом у сироватці крові дітей контрольної групи 75,9 (17,5; 135,6) нг/мл.

Наступним етапом нашої роботи було проведення аналізу вмісту $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ та DBP у сироватці крові дітей з урахуванням клінічної форми захворювання. Результати дослідження представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Уміст $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ та DBP у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, з урахуванням клінічної форми захворювання, Me (Q25; Q75)

	Контрольна група n=20	Підгрупа 1 n=20	Підгрупа 2 n=22	Підгрупа 3 n=16	Підгрупа 4 n=10
$1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ нг/мл	54,1 (52,6; 61,9)	24,4 (24,1; 26,0)**	25,7 (24,0; 27,3)**	24,4 (22,9; 27,3)**	25,5 (24,8; 27,6)**
DBP нг/мл	75,9 (17,5; 135,6)	161 (136,9; 171,4)**	146,4 (136,3; 163,1)*	147,3 (142,4; 157,7)*	143 (138,5; 163,2)*

Примітки:

* $p < 0,05$, у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, у порівнянні з контрольною групою

За результатами проведених співставлень, ми встановили, що рівень $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно нижчим за показник контрольної групи ($p < 0,01$), проте, неочікуваним, на наш погляд, фактом було те, що статистичної різниці між підгрупами дослідження ми не спостерігали. Отримані дані можуть вказувати на те, що нестача вітаміну Д у сироватці крові дітей опосередковано сприяла розвитку ІСШ. Не виключено, що розвиток ІСШ виступав фактором, що призводив до підвищеної утилізації

і в подальшому дефіциту $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, особливо якщо брати до уваги той факт, що вітамін Д відіграє регуляторну роль у розвитку вродженої імунної відповіді. Зокрема, наявність $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ сприяє синтезу таких антимікробних пептидів, як кателіцидин та β -дефензини, в умовах збудження TLR.

Як видно з даних, наведених у таблиці 4.1, розвиток запального процесу в сечовидільних шляхах у дітей усіх підгруп супроводжувався підвищенням рівня DBP у сироватці крові ($p < 0,05$). Не виключено, що встановлений факт пов'язаний з тим, що DBP, окрім своєї основної функції, тобто транспорту метаболітів вітаміну Д, виконує низку інших функцій, серед яких вплив на функціонування імунної системи за рахунок активації макрофагів, участь в хемотаксисі тощо. Однак, як і у випадку з вітаміном Д, статистично значущої різниці між підгрупами, що досліджувалися, ми не виявили ($p > 0,05$).

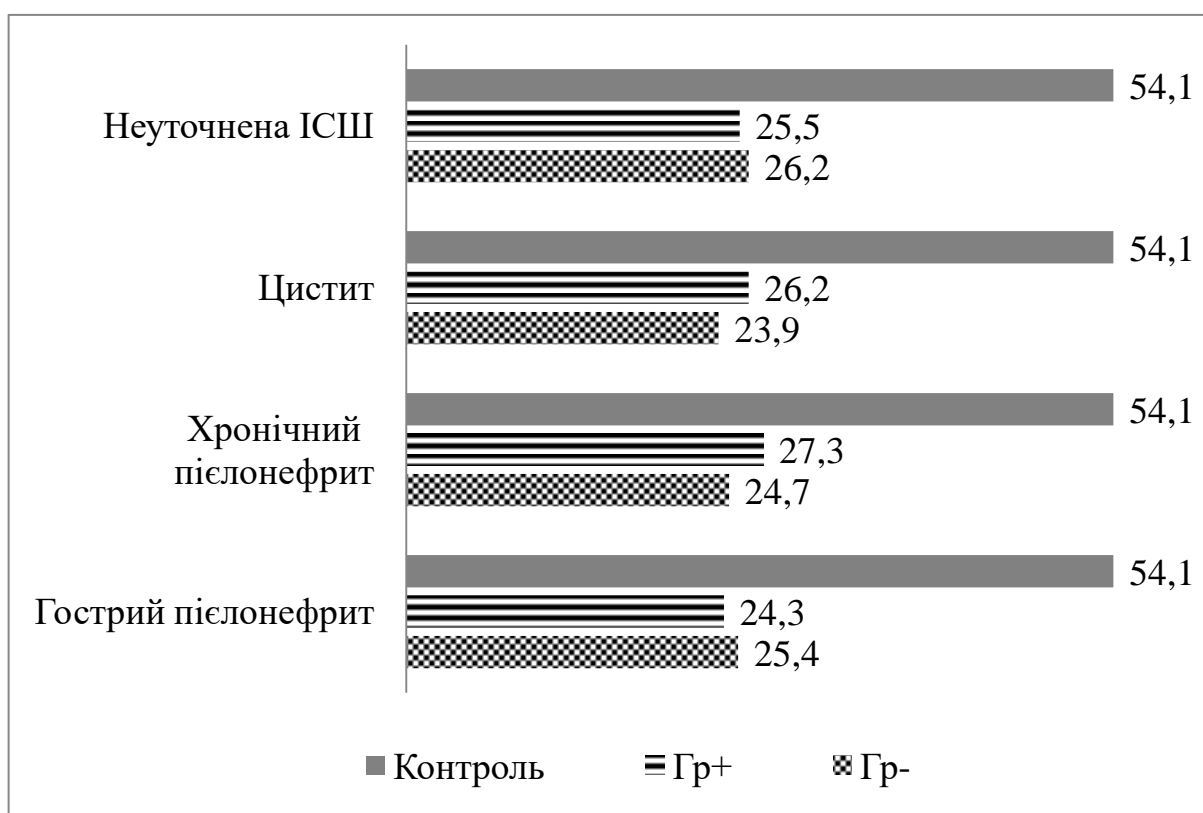


Рисунок 4.3 – Рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (пг/мл) у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, у залежності від збудника, Me (Q25; Q75).

У процесі подальшої роботи ми дослідили, як змінювалися рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та DBP у сироватці крові дітей, що були під спостереженням, із урахуванням етіологічного чинника та клінічної форми захворювання.

Як бачимо з рисунку 4.3, рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно нижчим за показник контрольної групи ($p < 0,01$) незалежно від збудника, статистичної різниці між виділеними збудниками в кожній підгрупі дослідження ми не спостерігали. Звернули на себе увагу результати, отримані у 2 та 3 підгрупах дітей, де рівень вітаміну Д у дітей, із виділеною грамнегативною мікрофлорою, мав тенденцію до зменшення, тоді як у 1 та 4 підгрупах результати були майже однаковими.

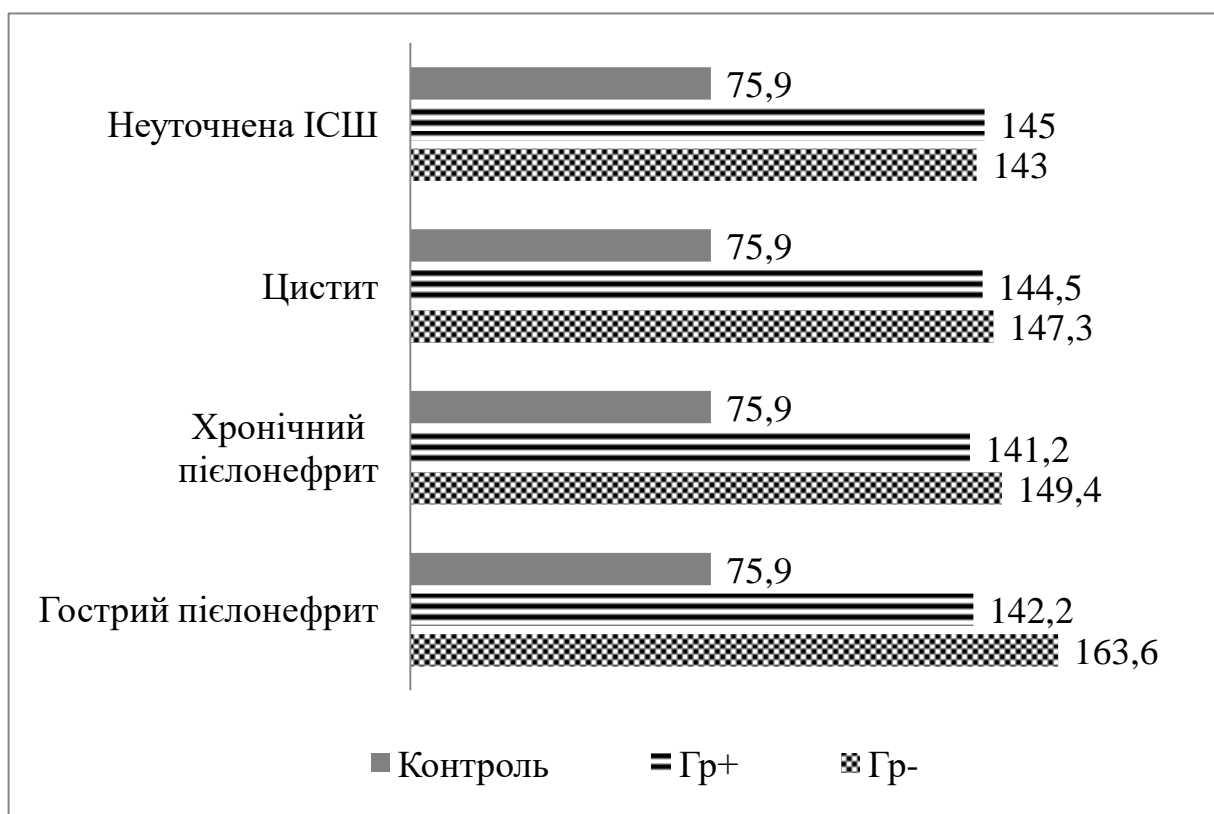


Рисунок 4.4 – Рівень DBP (нг/мл) у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, у залежності від збудника, Me (Q25; Q75).

Дані, наведені на рисунку 4.4, наочно продемонстрували, що рівень DBP у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно вищим за показник контрольної групи ($p < 0,01$, $p < 0,05$) незалежно від збудника. У підгрупах дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, цистит та неуточнені ІСШ, вміст

білка, що зв'язує вітамін Д, у сироватці крові не мав статистичної різниці при дослідженні з урахуванням етіологічного збудника. Тоді як у дітей, хворих на гострий пієлонефрит, значне підвищення рівня DBP відбувалося за рахунок пацієнтів, у яких була виділена грамнегативна флора. Також звернули на себе увагу результати, отримані у 4 підгрупі дослідження, де рівень DBP у дітей, із виділеною грамнегативною флорою, був нижчим, аніж у дітей, із виділеною грампозитивною флорою. Тоді як у всіх інших підгрупах результати були протилежними.

Беручи до уваги той факт, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ сприяє синтезу кателіцидину, було прийнято рішення наступним кроком дослідити наявність взаємозв'язку між рівнем кателіцидину та $1,25$ -дигідроксिवітаміну D_3 у дітей групи дослідження.

Таблиця 4.2 – Уміст кателіцидину та $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, з урахуванням клінічної форми захворювання, Me (Q25; Q75)

	Контрольна група n=20	Основна група n=68	Підгрупа 1 n=20	Підгрупа 2 n=22	Підгрупа 3 n=16	Підгрупа 4 n=10
LL-37 нг/мл	1,34 (1,18; 1,66)	1,65 (1,33; 2,03)*	1,84 (1,52; 2,35)*	1,58 (1,31; 1,9)	1,9 (1,35; 2,19)*	1,64 (1,3; 1,73)
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ пг/мл	54,1 (52,6; 61,9)	25,1 (24,0; 27,4)**	24,4 (24,1; 26,0)**	25,7 (24,0; 27,3)**	24,4 (22,9; 27,3)**	25,5 (24,8; 27,6)**

Примітки:

* $p < 0,05$, у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,01$, у порівнянні з контрольною групою

Застосувавши непараметричний метод дослідження кореляційного взаємозв'язку між двома ранговими змінними, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r), нами було встановлено, що між рівнем кателіцидину та

1,25(OH)₂D₃ в сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, існує сильний зворотній зв'язок ($r = -0,81$, $p < 0,05$). Даний факт підтверджує пряму регуляцію протимікробної вродженої імунної відповіді за допомогою 1,25(OH)₂D₃, а саме: індукцію кателіцидину.

Дані літератури про те, що 1,25(OH)₂D₃ пригнічує продукцію деяких запальних цитокінів, таких як ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-17, а в той же час деякі цитокіни, такі як ІЛ-6, збільшують виробництво DBP, спонукали нас до більш детального дослідження 1,25(OH)₂D₃ та DBP в аспекті впливу на рівень ІЛ-6. Отримані результати представлені на рисунку 4.5.

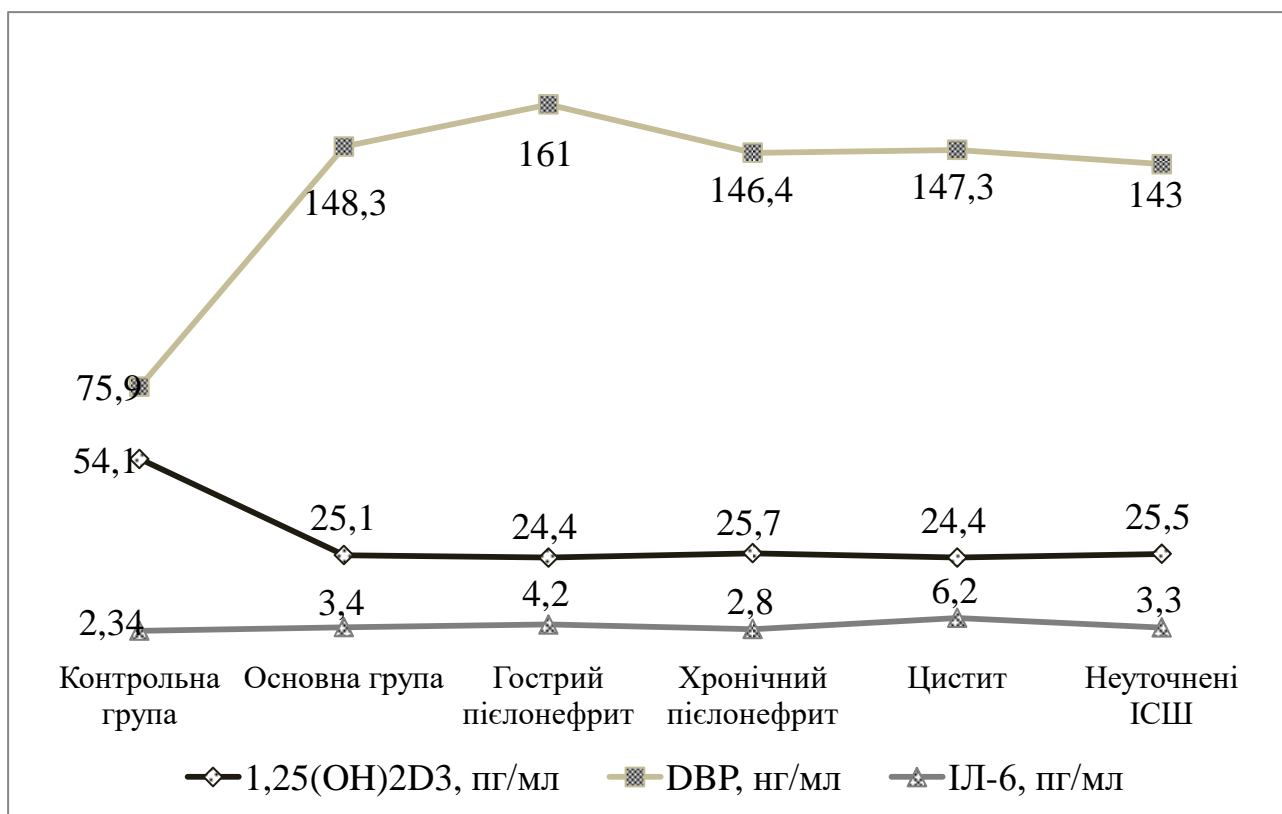


Рисунок 4.5 – Рівень 1,25(OH)₂D₃ (пг/мл), DBP (нг/мл) та ІЛ-6 (пг/мл) у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, у залежності від збудника, Me (Q25; Q75).

Як видно з наведеного графіку, дефіцит вітаміну Д призвів до високого рівня інтерлейкіну 6 у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію

сечовидільних шляхів, незалежно від клінічної форми захворювання. ІЛ-6, у свою чергу, сприяв підвищенню рівня білка, що зв'язує вітамін Д.

Щоб дослідити взаємозв'язок між рівнями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, DBP та ІЛ-6, ми використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Результати представлені на рисунку 4.6.

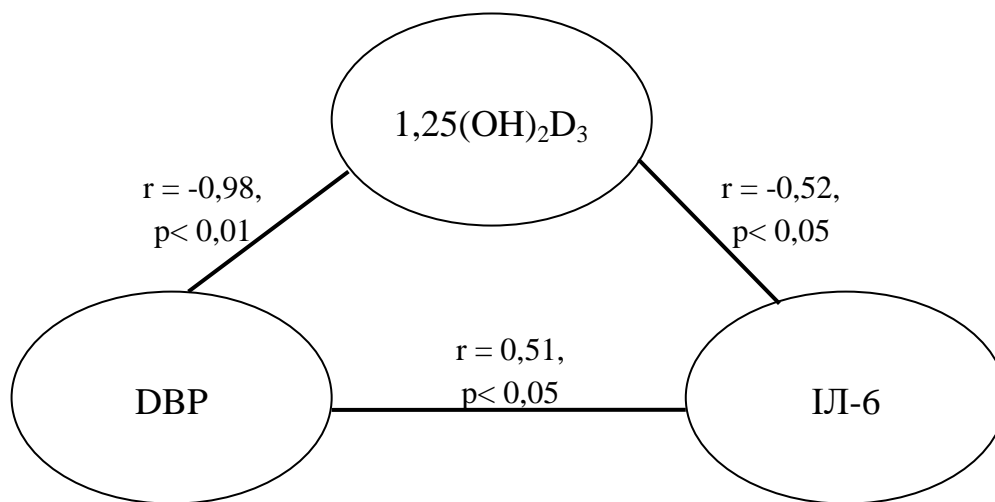


Рисунок 4.6 – Кореляційна плеяда залежності рівнів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, DBP та ІЛ-6 у сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням.

Як показано на рисунку 4.6, нами було встановлено, що між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та DBP в сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, існує сильний зворотній зв'язок ($r = -0,98$, $p < 0,01$), між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та ІЛ-6 – також сильний зворотній зв'язок ($r = -0,52$, $p < 0,05$), а між рівнем DBP та ІЛ-6 – сильний прямий зв'язок ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Це підкреслює взаємозалежність усіх трьох показників.

Резюме розділу. Таким чином, розвиток гострого запального процесу в сечовидільних шляхах у дітей відбувається на фоні статистично значущого зниження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові дітей у поєднанні з високими рівнями білка, що зв'язує вітамін Д. Рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно нижчим за показник контрольної групи

($p < 0,01$) незалежно від збудника та без статистичної різниці між виділеними збудниками в кожній підгрупі дослідження. Рівень сироваткового DBP у пацієнтів усіх виділених підгруп був достовірно вищим за показник контрольної групи ($p < 0,01$, $p < 0,05$) незалежно від збудника, але у пацієнтів, хворих на гострий пієлонефрит, значне підвищення рівня DBP відбувалося за рахунок дітей, у яких була виділена грамнегативна флора. За допомогою непараметричного методу дослідження кореляційного взаємозв'язку між двома ранговими змінними ми встановили, що між рівнем кателіцидину та $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, існує сильний зворотній зв'язок ($r = -0,81$, $p < 0,05$), між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та DBP – сильний зворотній зв'язок ($r = -0,98$, $p < 0,01$), між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та ІЛ-6 – також сильний зворотній зв'язок ($r = -0,52$, $p < 0,05$), а між рівнем DBP та ІЛ-6 – сильний прямий зв'язок ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Було виявлено, що недостатність вітаміну Д призводить до високого рівня ІЛ-6 у сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, який у свою чергу сприяє підвищенню рівню білка, що зв'язує вітамін Д.

Матеріали розділу відображені в 1-й статті [86].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ХРОНІЗАЦІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

З метою дослідження чинників, що визначали розвиток хронічного процесу в сечовидільній системі, було проведено факторний аналіз із виділенням головних компонент, які потенційно обумовлюють хронізацію запального процесу в сечовидільних шляхах. Виокремлено потенційно значущі чинники, а саме: стать пацієнта, наявність епізодів ІСШ у мами при вагітності, часті ІСШ у мами в дитинстві, наявність вульвіту, дисфункції кишечника, нейрогенного сечового міхура, дисметаболічної нефропатії, міхурово-сечовідного рефлюксу, наявність хронічних вогнищ запалення, вік маніфестації захворювання, прискорена ШОЕ, лейкоцитоз та лейкоцитурія, рівень креатиніну й сечовини, етіологія збудника та рівні цистатину С, кателіцидину, лактоферину, індубельної NO-синтази, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-15, гепсидину, білка, що зв'язує вітамін Д, а також вітаміну Д₃ (1,25(OH)₂D₃).

За результатами проведеного факторного аналізу на підставі критерію Кейзера та критерію кам'янистого осипу Кеттеля було визначено 6 факторів, які мають власні значення більше 1. Отримані дані наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Величина загальної дисперсії змінних, що представлена провідними 6 факторами для хронічних ІСШ

Фактор	Власні значення	% загальної дисперсії	Кумулятивний відсоток
1	2	3	4
1	3,288	19,342	19,342
2	2,279	13,403	32,746

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
3	2,086	12,269	45,014
4	1,685	9,912	54,926
5	1,461	8,595	63,521
6	1,330	7,821	71,342

Як видно з таблиці 5.1, дані чинники описували 71,34% загальної дисперсії змінних, що вивчалися. Варто зазначити, що перші 4 фактори описували більшу частину (54,926%) сумарного навантаження, що свідчило про те, що саме вони обумовлюють основну частину патогенетичних чинників розвитку хронічного запального процесу в сечовидільних шляхах обстежених хворих.

Надалі за допомогою методу головних компонент нами було створено матрицю факторних навантажень. Результати наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Розрахункові факторні навантаження на показники, що вивчалися, у дітей із хронічними запальними захворюваннями сечовидільної системи

Показник	Факторні навантаження					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
Вульвіт		0,759				
Дисфункція кишечника		0,770				
Нейрогенний сечовий міхур	0,646					
Дисметаболична нефропатія		0,682				

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7
Хронічні вогнища захворювання					-0,826	
Міхурово- сечовідний рефлюкс	-0,726					
Рання маніфестація захворювання	0,795					
Цистатин С			0,740			
DBP				0,775		
ІІ-6				-0,829		
NOS2						0,825
Вітамін Д			0,632			

Згідно з даними таблиці 5.1, найбільш значущим чинником був фактор 1, який описував 19,342% загальної дисперсії, та, відповідно до даних таблиці 5.2, включав у себе 3 змінні з провідними факторними навантаженнями: нейрогенний сечовий міхур (факторне навантаження 0,646), міхурово-сечовідний рефлюкс (факторне навантаження -0,726), рання маніфестація захворювання (факторне навантаження 0,795). Умовно ми цей чинник позначили як «фактор функціональних розладів сечовидільних шляхів». Рання маніфестація захворювання означала, що перший епізод пієлонефриту стався у віці від 3 до 6 років.

Другий чинник складав 13,403% загальної дисперсії і включав у себе вульвіт (факторне навантаження 0,759), дисфункцію кишечника (факторне навантаження 0,770), дисметаболічну нефропатію (факторне навантаження 0,682). Цей чинник ми умовно назвали «фактор коморбідних станів».

Фактор 3 становив 12,269% загальної дисперсії і включав рівень цистатину С (факторне навантаження 0,740) та рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (факторне навантаження 0,632). Цей фактор умовно позначено як «захисний фактор».

Четвертий фактор описував 9,912%. У нього увійшли наступні показники: рівень ІЛ-6 (факторне навантаження -0,829) та рівень DBP (факторне навантаження 0,775). Умовно цей фактор позначено як «іmunний фактор».

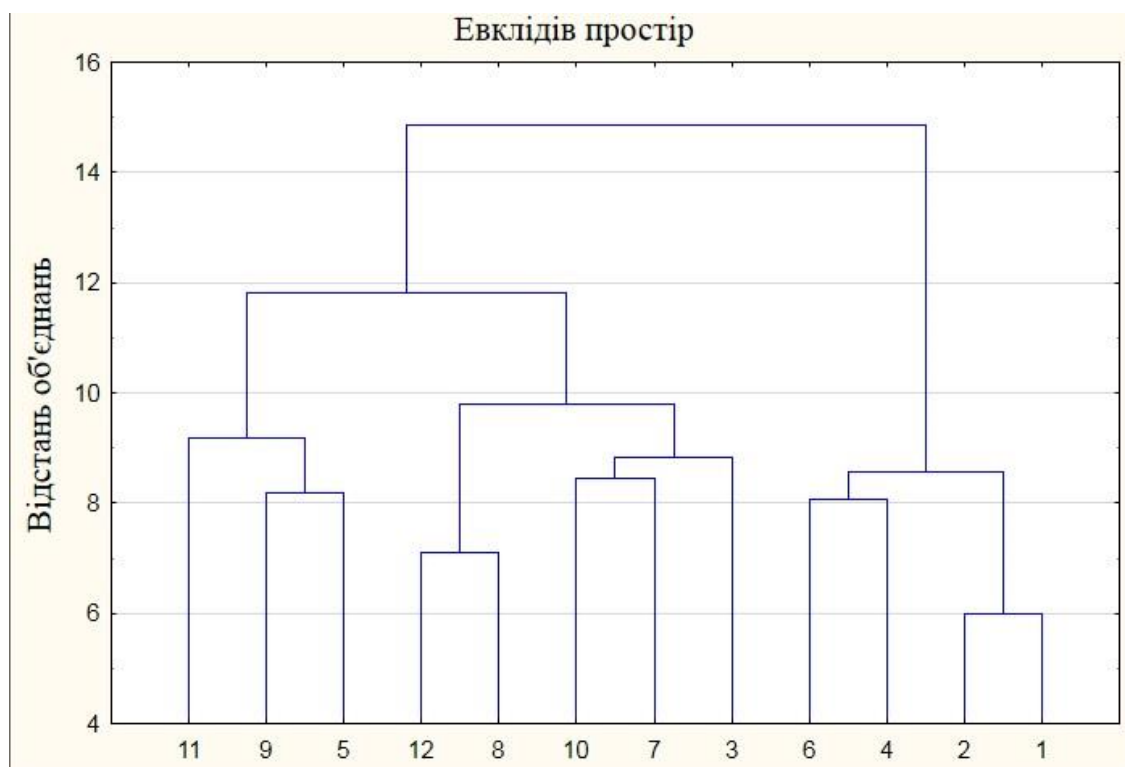
П'ятий фактор описував 8,595% загальної дисперсії та включав у себе наявність хронічних вогнищ запалення (факторне навантаження -0,826). Це вказує на те, що несвоєчасна санація хронічних вогнищ запалення може виступати одним із предикторів хронізації інфекцій сечовидільної системи.

Останній, тобто 6 фактор, описував 7,821% загальної дисперсії та включав у себе рівень індукцйбельної NO-синтази (факторне навантаження 0,825).

З урахуванням отриманих даних факторного аналізу було виконано кластерний аналіз, за результатами якого було визначено взаємодію факторів розвитку хронічного запального процесу в сечовивідній системі у дітей (рис. 5.1).

Згідно з рис.5.1, для дітей, хворих на хронічні ІСШ, було сформовано 2 основні кластери. Перший кластер вказує на агломерацію між вульвітом і дисфункцією кишківника та дисметаболичною нефропатією й наявністю хронічних вогнищ запалення. Як бачимо, кластер 1 описує взаємозв'язок між супутніми патологіями дітей, хворих на хронічні запальні захворювання сечовидільної системи.

Дані ієрархічного кластерного аналізу демонструють, що також формується асоціативний взаємозв'язок між DBP, NOS2 та ІЛ-6, що цілком логічно, адже всі вони пов'язані з іmunною відповіддю організму.



Примітка: 1 – вульвіт, 2 – дисфункція кишківника, 3 – нейрогенний сечовий міхур, 4 – дисметаболична нефропатія, 5 – ІЛ-6, 6 – хронічні вогнища захворювання, 7 – рання маніфестація захворювання, 8 – цистатин С, 9 – NOS2, 10 – міхурові-сечовідний рефлюкс, 11 – DBP, 12 – Vit D.

Рисунок 5.1 - Дендрограма кластерного аналізу провідних патогенетичних чинників розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи.

Надалі спостерігаємо асоціативний взаємозв'язок між дисфункцією сечовиділення (нейрогенний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс), ранньою маніфестацією захворювання та рівнями вітаміну Д і цистатину С (кластер 2).

Наступним етапом роботи було створення математичної моделі для прогнозування розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей методом бінарної логістичної регресії. Для виявлення факторів, найбільший ступінь яких пов'язаний із ризиком розвитку хронічних ІСШ у дітей, був проведений відбір найбільш значущих ознак

методом генетичного алгоритму. Отримані результати представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Ознаки, включені в модель прогнозу ймовірності розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей

Найменування ознаки	Рівень ознаки	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка
Рання маніфестація захворювання	X_1	0,305	0,748
Вітамін Д	X_2	0,454	0,238
Міхурово-сечовідний рефлюкс	X_3	1,971	0,988
Дисметаболична нефропатія	X_4	2,196	1,151
Нейрогенний сечовий міхур	X_5	1,502	0,922
ІСШ у мами в дитинстві	X_6	-1,314	0,880
	Константа	-12,662	6,105

За результатами проведеної логістичної регресії модель прогнозу ймовірності розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей мала вигляд рівняння:

$$Z = 1/(1 + \exp(-(-12,662 + 0,305X_1 + 0,454X_2 + 1,971X_3 + 2,196X_4 + 1,502X_5 - 1,314X_6)))$$

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 78,6%. Чутливість моделі виявилася рівною 81,8%, а специфічність — 75,0%.

Діагностичну значущість отриманої математичної моделі було визначено шляхом проведення ROC-аналізу (рис. 5.2). Рівняння логістичної регресії відображене площею під ROC-кривою (AUC (Area Under Curve)). Площа ROC-кривої, яка відповідала нашій математичній моделі, дорівнювала 0,776. Індекс Gini склав 55,2 %, що відповідає добрій якості моделі. Результати Omnibus Test також підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 14,765$; $df = 6$; $p=0,022$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту був $r = 0,54$.

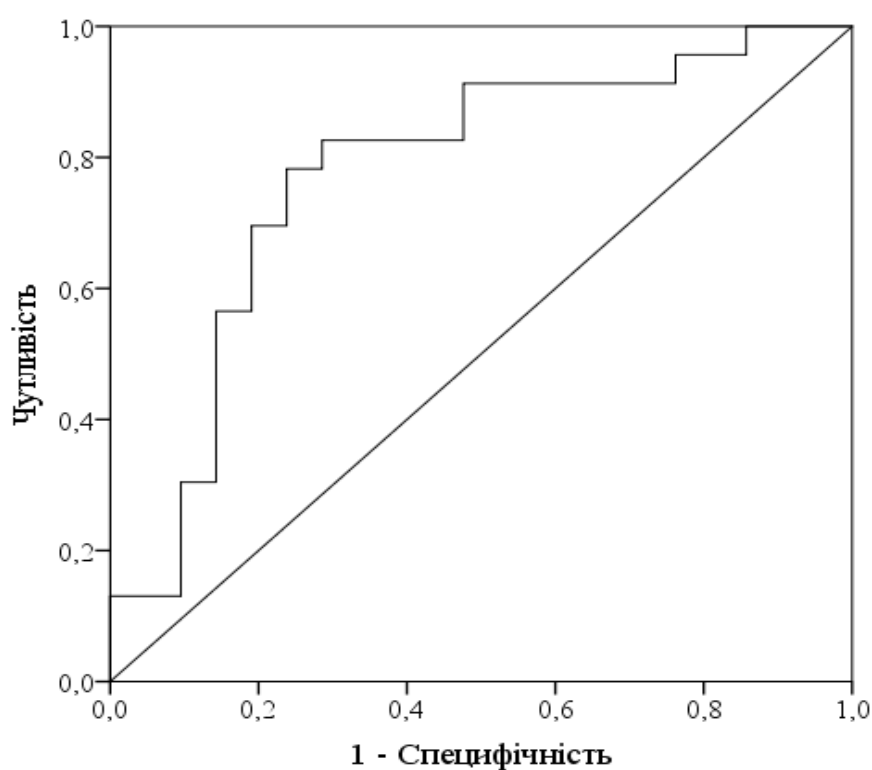


Рисунок 5.2 – ROC-крива рівняння логістичної регресії прогнозування розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

У подальшому для перевірки адекватності побудованої моделі було проведено її тестування серед дітей, хворих на гострі інфекції сечовидільних шляхів. Під динамічним спостереженням упродовж 2020-2023 рр. знаходилося 38 дітей, хворих на гострі інфекції сечовидільних шляхів (20 пацієнтів із гострим пієлонефритом, 9 – з гострим циститом та 9 – з неуточненою ІСШ). Серед них було 19 дівчат та 9 хлопців. За віком на

момент початку спостереження було 12 дітей – 3-6 років, 14 дітей – 7-12 років та 12 пацієнтів – 13-17 років.

За результатами проведеного тесту було спрогнозовано, що хронізація запальних захворювань сечовидільної системи відбудеться в 11 дітей (28,9%), що перебували під спостереженням. Протягом 2020-2023 рр. хронізація гострих ІСШ відбулася у 12 пацієнтів, які перебували під катамнестичним спостереженням, що становить 31,5% дітей (у 10 пацієнтів розвинувся хронічний пієлонефрит, у 2 – хронічний цистит). Зокрема хронічні запальні захворювання сечовидільної системи розвинулися у 8 випадках (72,7%) із 11 відібраних у групу ризику та в 4 дітей (14,8%) із 27, які за результатами рівняння логістичної регресії не були віднесені до групи ризику розвитку хронічних ІСШ. У 3 випадках (27,3%) із 11 відібраних у групу ризику прогнозування не підтвердилося.

Класифікаційна здатність моделі за даними тестової вибірки становила 88,2%. Чутливість моделі виявилася рівною 78,3%, а специфічність — 92,5%.

Для ілюстрації наводимо приклади застосування рівняння логістичної моделі для визначення індивідуального ризику розвитку хронізації ІСШ.

Приклад №1

Дівчинка С., 5 років (X_1), поступила у відділення з діагнозом гострий пієлонефрит. Із анамнезу відомо, що дитина була під наглядом невролога з діагнозом «нейрогенний сечовий міхур» (X_5). Мама пригадує, що в дитинстві в неї були випадки ІСШ (X_6).

Об'єктивно: лихоманка $39,2^{\circ}$ С. У загальному аналізі крові присутній лейкоцитоз ($14,7 \times 10^9/\text{л}$), прискорена ШОЕ (18 мм/год). У загальному аналізі сечі – лейкоцити на все поле зору, солі не виявлено (X_4). Біохімічний аналіз крові: креатинін – 66,62 мкмоль/л, сечовина – 4,11 ммоль/л, K^+ - 4,2 ммоль/л, Na^+ - 133 ммоль/л. Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити – 5000/мл, еритроцити – 100/мл. Дослідження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ показало дефіцит вітаміну Д (28,7 нг/мл) (X_2). УЗД нирок: ехографічні зміни лівої нирки, характерні для гострого пієлонефриту із значними фрагментарними

набряково-інфільтративними проявами. Дані за міхурово-сечовідний рефлюкс відсутні (X_3).

Вирішення рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1/(1 + \exp(-(-12,662 + 0,305*1 + 0,454*28,7 + 1,971*0 + 2,196*0 + 1,502*1 - 1,314*1))) = 0,71$$

За результатами рівняння логістичної регресії встановлено високу ймовірність розвитку хронізації ІСШ.

Приклад №2

Хлопець К., 13 років (X_1), надійшов у відділення з діагнозом інфекція сечовидільних шляхів. Мама заперечує, що в дитинстві в неї були випадки ІСШ (X_6).

Об'єктивно: лихоманка $37,6^\circ \text{C}$. У загальному аналізі крові присутній лейкоцитоз ($12,6 \times 10^9/\text{л}$), прискорена ШОЕ (20 мм/год). У загальному аналізі сечі – лейкоцити на все поле зору, солі не виявлено (X_4). Біохімічний аналіз крові: креатинін – 54,6 мкмоль/л, сечовина – 3,81 ммоль/л, K^+ - 4,4 ммоль/л, Na^+ - 130 ммоль/л. Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити – 3500/мл, еритроцити – 100/мл. Дослідження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ показало дефіцит вітаміну Д (25,8 нг/мл) (X_2). УЗД нирок: помірні фрагментарні зміни паранефральних структур зліва, оцінені як набряково-інфільтративні прояви. Під час проведення мікційної цистографії виявлено міхурово-сечовідний рефлюкс I ступеня (X_3). Дані про нейрогенний сечовий міхур відсутні (X_5).

Вирішення рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1/(1 + \exp(-(-12,662 + 0,305*0 + 0,454*25,8 + 1,971*1 + 2,196*0 + 1,502*0 - 1,314*0))) = 0,74$$

За результатами рівняння логістичної регресії встановлено високу ймовірність розвитку хронізації ІСШ.

Методом випадкової вибірки хлопцю К. додатково до основного лікування було призначено препарати вітаміну Д у лікувальній дозі (до усунення дефіциту) протягом місяця з подальшим переходом на підтримуючу дозу.

По даним катамнестичного спостереження у пацієнта К., із групи високого ризику розвитку хронізації ІСШ, прогнозування не підтвердилося. Тоді як пацієнтці С. через півтора року було встановлено діагноз хронічний пієлонефрит.

Підтвердження діагностичної значущості отриманої математичної моделі було також визначено шляхом проведення ROC-аналізу (рис. 5.3). Площа ROC-кривої, яка відповідала нашій математичній моделі, дорівнювала 0,776. Індекс Gini склав 55,2 %, що відповідає добрій якості моделі. За допомогою Omnibus Test було теж підтверджено статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 52,905$; $df = 6$; $p < 0,0001$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав $r = 0,57$.

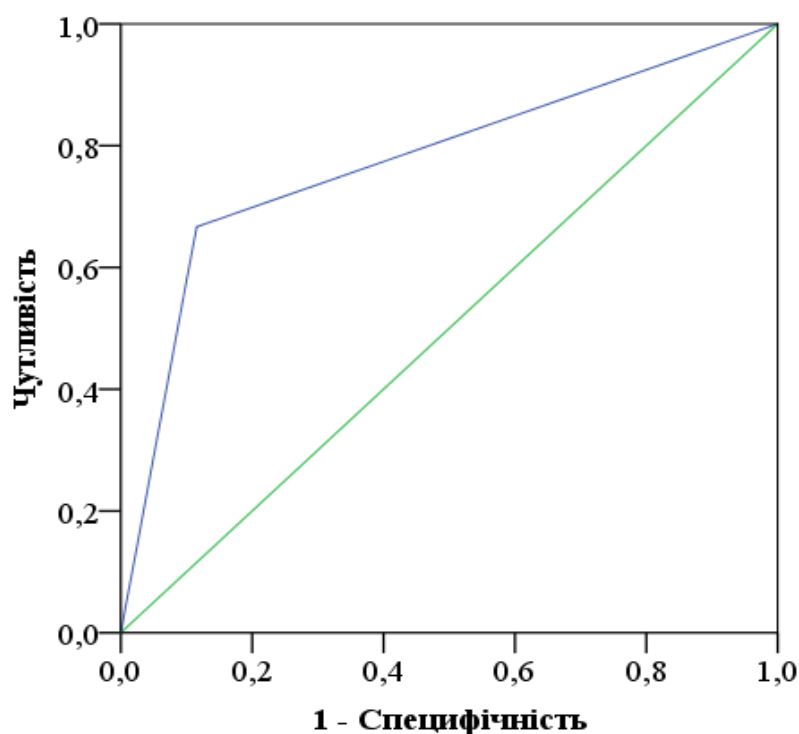


Рисунок 5.3 – ROC-крива чутливості та специфічності прогностичних чинників розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей за даними тестової вибірки.

З метою визначення чутливості та специфічності відібраних предикторів ризику розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей був проведений ROC-аналіз для кожного чинника, що входив до рівняння логістичної регресії (рис.5.4 та табл.5.4).

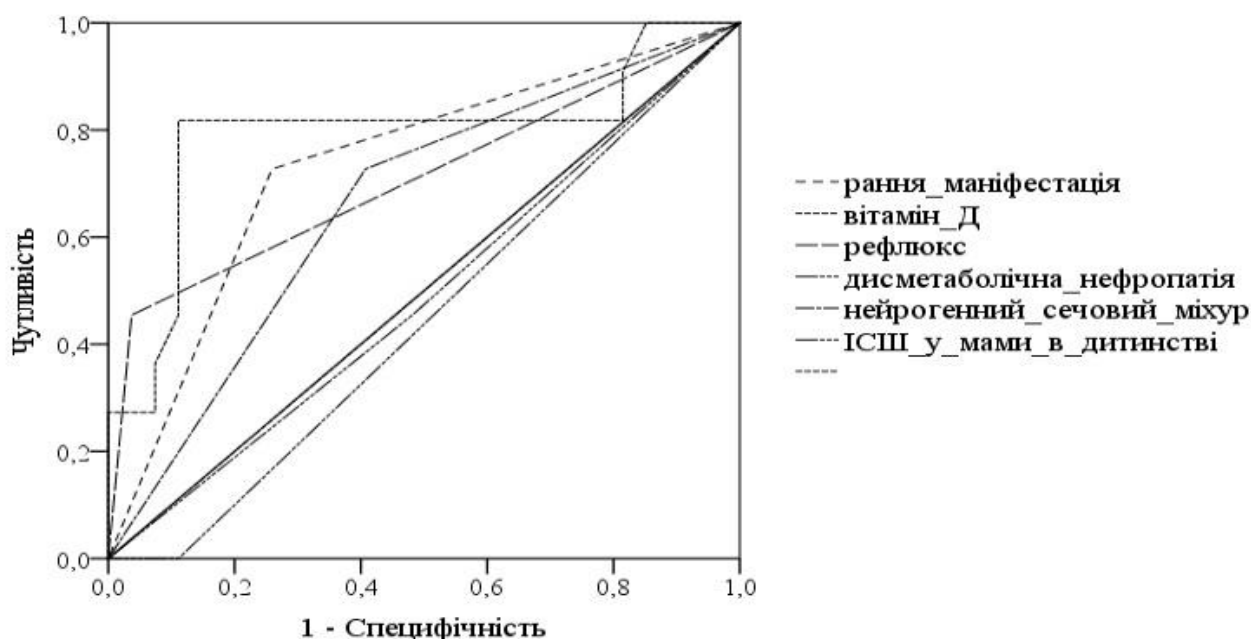


Рисунок 5.4 – ROC-крива чутливості та специфічності прогностичних чинників розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

Як видно з рис. 5.4 та табл. 5.4, найбільша площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю хибних позитивних класифікацій, була в трьох чинників: рання маніфестація захворювання ($0,734 \pm 0,093$), вміст вітаміну Д ($0,795 \pm 0,096$) та наявність міхурові-сечовідного рефлюксу I-II ступеня ($0,709 \pm 0,105$). Нами було також проаналізовано інформативність відібраних факторів за допомогою розрахунку відношення шансів та відносного ризику (табл. 5.5).

Таблиця 5.4 – Площа під ROC-кривою прогностичних факторів розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей

Найменування ознаки	Область	Стандартна похибка	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
			Нижня межа	Верхня межа
Рання маніфестація захворювання	0,734	0,093	0,552	0,916
Вітамін Д	0,795	0,096	0,606	0,984
Міхурово-сечовідний рефлекс	0,709	0,105	0,504	0,914
Дисметаболічна нефропатія	0,444	0,100	0,249	0,640
Нейрогенний сечовий міхур	0,660	0,097	0,470	0,850
ІСШ у мами в дитинстві	0,487	0,104	0,282	0,691

Таблиця 5.5 – Оцінка відносного ризику розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей

Найменування ознаки	Відношення шансів	Відносний ризик	χ^2	Значимість (p)
1	2	3	4	5
Рання маніфестація захворювання	21,0 [3,46; 127,62]	4,33	14,121	< 0,001
Вітамін Д	5,88 [1,30; 26,51]	3,03	14,727	< 0,001

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
Міхурово-сечовідний рефлюкс	8,57 [1,36; 54,15]	5,42	6,306	0,013
Дисметаболична нефропатія	6,70 [0,06; 7,49]	0,72	0,090	0,765
Нейрогенний сечовий міхур	2,73 [0,65; 11,4]	1,58	1,949	0,163
ІСШ у мами в дитинстві	0,71 [0,18; 2,84]	0,83	0,229	0,633

За результатами проведеного аналізу встановлено високу прогностичну значущість 3 предикторів із 6, що були відібрані на етапі навчальної вибірки (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Ознаки, які найбільше пов'язані з ризиком розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей

Найменування ознаки	Рівень ознаки	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Значимість
Рання маніфестація захворювання	X_1	2,789	0,905	$p=0,002$
Вітамін Д	X_2	0,886	0,267	$p=0,001$
Міхурово-сечовідний рефлюкс	X_3	3,331	0,940	$p<0,0001$
	Константа	-25,332	7,155	$p<0,0001$

Із виділеними 3 чинниками ризику було побудовано друге рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1/(1 + \exp(-(-25,332 + 2,789X_1 + 0,886X_2 + 3,331X_3)))$$

Достовірний прогноз даного рівняння логістичної регресії, а саме: класифікаційна здатність моделі – не відрізнявся від попереднього і визначався у 88,2% випадків. Чутливість моделі та її специфічність також не змінилися і склали 78,3% та 92,5%, відповідно. Результати Omnibus Test теж підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 45,228$; $df = 3$; $p < 0,0001$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту зріс та склав $r = 0,744$.

Щоб краще оцінити значущість та адекватність побудованої другої моделі прогнозування розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, ми використали метод порівняння ROC-кривих обох рівнянь логістичної регресії. Аналізуючи отримані дані, встановлено, що площа під ROC-кривою рівняння логістичної регресії, яка побудована для 3 факторів, склала $0,854 \pm 0,08$ з 95% довірчим інтервалом $[0,703; 1,0]$. Індекс Gini для другої прогностичної моделі склав 70,8%, що відповідає відмінній якості моделі. Це означає, що зменшення числа факторів з 6 до 3 покращило прогностичну якість моделі (табл. 5.7).

Порівняння отриманих результатів вказує на високу значущість факторів, визначених для розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей. Це свідчить про адекватність обох прогностичних моделей і підтверджує доцільність їх використання для прогнозування перебігу інфекцій сечовидільних шляхів.

Таблиця 5.7 – Площі під ROC-кривими моделей прогнозування розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей

Прогностичні моделі	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал		Значущість моделі (p)
			Нижня межа	Верхня межа	
Модель 1 (6 факторів)	0,776	0,09	0,599	0,953	0,007
Модель 2 (3 фактори)	0,854	0,08	0,703	1,0	0,001

Резюме розділу. Таким чином, плин хронізації запального процесу в сечовидільній системі в дітей відбувається в умовах взаємодії цілої низки патологічних чинників. Провідними предикторами ризику хронізації запального процесу виступають наявність функціональних розладів сечовидільних шляхів, рання маніфестація захворювання, низький рівень вітаміну Д, дисфункція кишківника, наявність ІСШ у мами в дитинстві. На підставі проведеного аналізу було сформовано прогностичну модель щодо розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей із гострими ІСШ. Для перевірки адекватності побудованої моделі провели її тестування серед дітей, хворих на гострі інфекції сечовидільних шляхів. Було спрогнозовано, що процес хронізації запальних захворювань сечовидільної системи відбудеться в 28,9% дітей, що перебували під спостереженням. Протягом 2020-2023 рр. проводилося катamnестичне спостереження за 38 дітьми, що були включені в дослідження. Процес хронізації відбувся в 12 пацієнтів, що становило 31,5% дітей. Це підтвердило діагностичну значущість отриманої математичної моделі. Тож, виявивши вищезначені фактори ризику в дитини, хворої на гострі ІСШ, за допомогою

запропонованого рівняння логістичної регресії можна прогнозувати розвиток хронізації процесу. Це має важливе значення для визначення подальшої тактики лікування хворих, включно з призначенням додаткових методів дослідження та реалізацією лікувально-профілактичних заходів із метою запобігання виникненню хронізації захворювання.

Матеріали розділу відображені в 1-й статті [85].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сьогодні, згідно з даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, які представлені державним закладом «Центр медичної статистики МОЗ України», виявляється негативна тенденція щодо первинної захворюваності населення, зокрема через хвороби сечовидільної системи [7]. Діти не є винятком. Фактори ризику ІСШ можуть бути різноманітними за своєю природою і включати поведінкові, анатомічні та генетичні аспекти. Вони можуть варіювати в залежності від популяції та конкретної форми інфекції сечовидільних шляхів. Розуміння цих чинників, особливо в контексті хронізації ІСШ, є важливим для того, щоб лікарі могли адаптувати стратегії профілактики з метою ефективного зменшення ризику виникнення таких станів [127].

Саме тому метою нашої роботи було стратифікувати фактори хронізації та прогнозувати перебіг запальних захворювань сечовидільної системи у дітей на підставі визначення особливостей забезпечення антимікробними пептидами, прозапальними цитокінами та активності NO-синтази.

На початковому етапі нашого дослідження проведено аналіз інформації з літературних джерел, які охоплюють сучасні спостереження щодо розповсюдженості, етіології та рецидивів ІСШ у дітей, ролі антимікробних пептидів, прозапальних цитокінів, вітаміну Д, білка, що зв'язує вітамін Д, індукцибельної NO-синтази та цистатину С на розвиток запальних захворювань сечовидільної системи у дітей загалом та для кожної нозологічної форми захворювання окремо.

Робота була виконана в межах відкритого рандомізованого дослідження типу "випадок-контроль". Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Під спостереженням знаходилося 88 пацієнтів. Середній вік дітей, охоплених дослідженням, склав $9,9 \pm 0,5$ років. Серед пацієнтів було 65 дівчаток (73,9%) та 23 хлопчики (26,1%). Основна група дослідження охопила 68 дітей (середній вік $9,7 \pm 0,6$ років) із первинними інфекціями сечовидільної системи. До групи контролю було віднесено 20 умовно здорових дітей (середній вік – $10,6 \pm 0,9$ років), без ознак запалення органів сечовидільної системи.

Згідно з дизайном дослідження далі основну групу було розділено на 4 підгрупи. До першої підгрупи увійшло 20 дітей із гострим пієлонефритом, до другої – 22 пацієнти з хронічним пієлонефритом, до третьої – 16 пацієнтів з гострим циститом, до четвертої – 10 пацієнтів з інфекціями сечовидільної системи неуточненими.

Критеріями включення пацієнтів до групи дослідження були: діти, віком 3-18 років; інформована згода батьків; підтверджений діагноз – інфекція сечовидільних шляхів. Критерії виключення становили: діти, молодше 3 років; відсутність інформованої згоди; наявність аномалії сечовидільної системи; гострі запальні захворювання інших органів та систем; наявність онкологічних захворювань; наявність вродженого імунодефіциту.

Усім дітям, які перебували під обстеженням, було проведено аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтів, аналіз скарг на момент госпіталізації, дані об'єктивного, лабораторного, інструментального досліджень. Для кожного пацієнта, включеного у групу дослідження, було розроблено індивідуальну анкету, яку під час збору анамнестичних даних було заповнено.

На момент госпіталізації кожному пацієнту, якого було включено до груп дослідження, було призначено загальноклінічний аналіз крові; загальноклінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові, що вмістив у собі визначення рівнів креатиніну та сечовини; аналіз сечі за Нечипоренком. Також обов'язково проводилося дослідження мікробного спектру посіву сечі

до призначення антибактеріальної терапії. Методом імуноферментного аналізу проводилося дослідження вмісту NOS2, цистатину С, кателіцидину, гепсидину, лактоферрину, ІЛ-6, ІЛ-15, білка, що зв'язує вітамін Д, а також 1,25-Dihydroxy Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) у сироватці крові дітей, які брали участь у дослідженні.

Аналіз анамнестичних даних показав, що характерними скаргами для дітей, які увійшли до складу основної групи дослідження, були підвищення температури тіла до субфебрильних та фебрильних цифр, млявість, біль у животі, біль у поперековому відділі, нудота, дизуричні розлади. За свідченнями батьків, найбільш частою причиною захворювання в основній групі дослідження було переохолодження – у 30 (44,1%) дітей. У 13 (19,1%) дітей причиною послугувала неналежна гігієна. У 6 (8,8%) пацієнтів інфекція приєдналася на фоні перенесеної ГРВІ. Батьки 19 (28,0%) дітей не змогли зв'язати початок захворювання ні з яким чинником. Із анамнезу життя було виявлено, що наявність епізодів ІСШ у мами при вагітності було у 16 (23,5%) випадках, часті ІСШ у мами в дитинстві – у 32 (47,0%) випадках, наявність вульвіту – у 20 (29,4%) дівчаток, дисфункція кишечника – у 23 (33,8%) пацієнтів, діагностований нейрогенний сечовий міхур – у 38 (55,8%) дітей, дисметаболічна нефропатія – у 9 (13,2%) пацієнтів, міхурово-сечовідний рефлюкс I, II ступеня – у 11 (16,1%) дітей, хронічні вогнища захворювання (хронічний тонзиліт, карієс) були наявні у 24 (35,2%) пацієнтів. У дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, маніфестація захворювання відбулася до 6 років у 14 (63,6%) випадках та після 6 років – у 8 (36,4%).

Визначення ступеня тяжкості ІСШ проводили відповідно до класифікації Європейської асоціації урологів [63] і виявили, що важкий перебіг захворювання мали 15 (22,1%) пацієнтів, що проявлялося у вигляді лихоманки $\geq 39^\circ\text{C}$, нудоти та блювання, вираженою дегідратацією, а у 53 (77,9%) дітей був простий перебіг захворювання – з лихоманкою $< 39^\circ\text{C}$ або без неї, без нудоти та блювання та помірною дегідратацією.

Дослідження мікробного спектру посіву сечі показало, що провідними

збудниками ІСШ були *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* та *Enterococcus faecalis*. Патогеном, що домінував і зустрічався з частотою 57,3%, виступила *Escherichia coli*. У загальному ранзі *Escherichia coli*, звісно, залишається лідером серед збудників, які викликають ІСШ у дітей, проте, відсоток його виявлення був значно нижчий, ніж загальноприйняті дані (80-90%) [76]. Аналогічні результати приведені у роботі Valighian E., Burke M. (2018р.), які показали, що на частку *Escherichia coli* припадає 54% – 67% [30].

На нашу думку, роль ентерококів у розвитку запальних захворювань сечостатевої системи є недооціненою. Встановлено, що бактерії роду *Enterococcus* були причиною розвитку запальних захворювань сечостатевої системи в 27,2% - 35,0% випадків. І лише у хворих на цистит він виступав в якості провідного патогену в 6,2% хворих. Відповідно до даних, оприлюднених Американською академією педіатрії (Pediatrics in Review, 2018), лише в 3%-9% хворих виявляються бактерії роду *Enterococcus* [30]. У своїх дослідженнях Буднік Т.В. (2016р.) показала, що на частку ентерококів випадає приблизно 7% випадків [6]. Безрук В.В. (2015р.) у своєму дослідженні наводить дані, що коки є причиною розвитку ІСШ від 1% до 12% випадків [3]. Однак, отримані нами дані виступають свідченням того, що при неефективній традиційній стартовій емпіричній антибактеріальній терапії слід підозрювати, що запальний процес, вочевидь, зумовлений бактеріями роду *Enterococcus*. Це потребує відповідної заміни антибактеріальної терапії.

При подальшому дослідженні ми виявили, що в 10,3% пацієнтів в якості збудника зустрічалася *Klebsiella pneumoniae*, що знайшло своє відображення і в результатах інших досліджень. Так, у роботі Eric Valighian (2018) показано, що на її частку припадає 6-7% випадків ІСШ [30]. Тоді як Sadeghi-bojd S. (2020р.) наводить дані, що *Klebsiella* була провідним патогеном приблизно в 12% хворих на ІСШ [113]. У дослідженнях Буднік Т.В. (2016р.) та Watson

J.R. (2018р.) цей збудник зустрічається лише в 2% та 3,3% відповідно [6; 138].

Нами визначено, що частка *Proteus mirabilis*, як етіологічного чинника ІСШ, була досить високою у хворих на цистит (25%), тоді як у дослідженнях Леженка Г.О., Пашкової О.Є. (2014 р.) на його долю припадало лише 4,5% [16]. Проте у наступному дослідженні Lezhenko H. et all (2022 р.) вказали на зростання цього показника (26,7%) [87]. У роботі Eremenko R. (2020р.) частка бактерій роду *Proteus* становить 11,2% усіх інфекцій сечовидільної системи [52]. Це дає змогу думати про те, що *Proteus mirabilis* залишається нетиповою мікрофлорою при верхніх інфекціях сечовидільної системи, але стає одним із провідних збудників при нижніх інфекціях сечовидільної системи.

Отже, мікробний спектр збудників ІСШ є дуже різноманітним, а дані дослідників неоднорідні, а підчас і протилежні, що виступає свідченням необхідності проведення постійного локального бактеріального моніторингу з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення ролі антимікробних пептидів у патогенезі розвитку запальних захворювань сечовидільної системи у дітей. Для наочності, на підставі вирахування нормованого відхилення, отримані дані ми представили у вигляді рисунка 6.1.

Проведене нами дослідження підкреслило, що розвиток бактеріальних запальних процесів у сечовидільних шляхах відбувається на тлі різноспрямованих змін вмісту АМП у сироватці хворих дітей.

У більшості джерел вказано значне підвищення рівня кателіцидину в сироватці крові хворих з інфекціями сечовидільної системи [68; 77]. Так, згідно з даними Babikir I. H. et al. (2018), найвищий рівень кателіцидину спостерігався в дорослих пацієнтів, хворих на верхні ІСШ, тобто пієлонефрити [29]. Дані нашої роботи також це підтверджують. Ми констатували, що розвиток гострих запальних процесів у сечовидільних

шляхах, насамперед топічно локалізованих, призводить до достовірного зростання рівня кателіцидину.

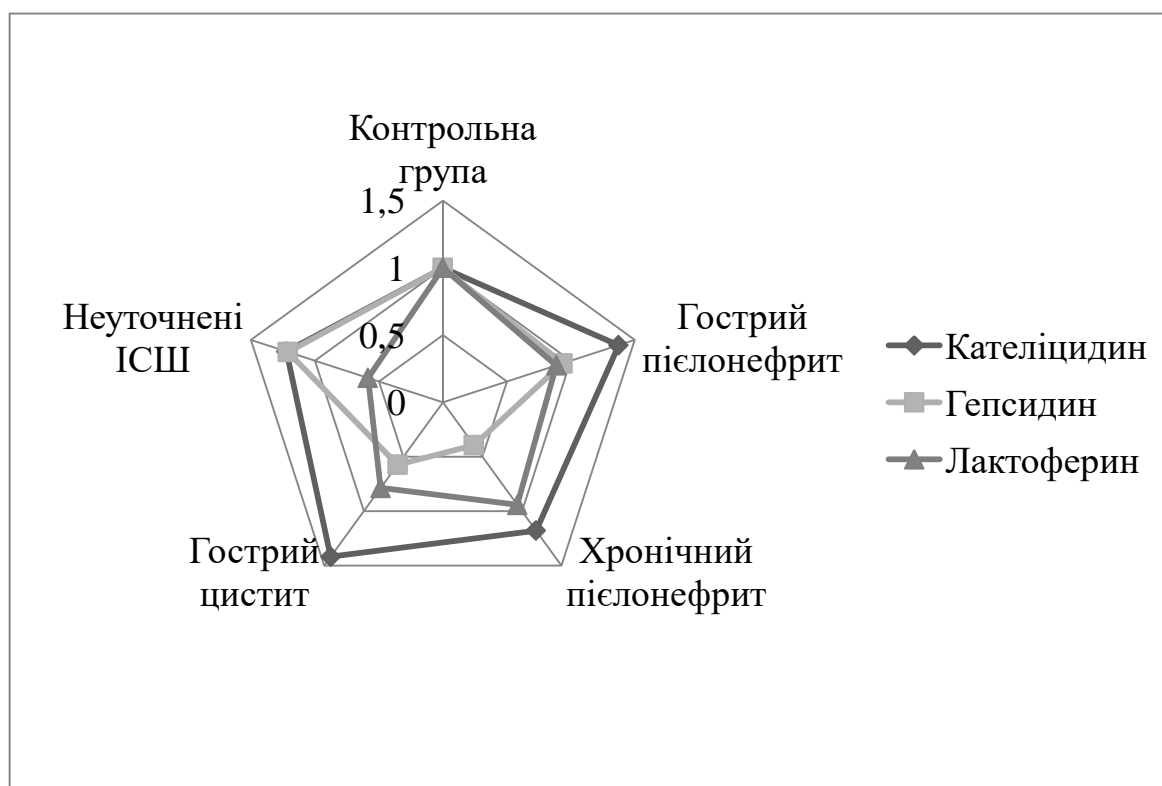


Рисунок 6.1 – Нормоване відхилення рівнів АМП у сироватці крові дітей, хворих на ІСШ.

Сьогодні даний пептид вважають одним із провідних біологічно активним антимікробним пептидом, а особливо, якщо врахувати його пряму мікробіцидну, імуномодулюючу та антибіоплівкову активність[34]. Тож зростання кателіцидину, вочевидь, спрямовано на інактивацію бактеріального агента.

У дітей, хворих на інфекцію сечовидільної системи неуточнену та хронічний пієлонефрит, не відбувалося статистично значущого ($p > 0,05$) зростання його вмісту, що, цілком можливо, і виступало фактором сприяння трансформації й хронізації процесу. На користь наведеного припущення свідчить і знання того, що важливою дією кателіцидину є антибіоплівкова

активність [43], яка виступає фактором, що запобігає хронізації. Однак наведений висновок потребує подальшого дослідження.

Проаналізувавши вміст гепсидину в сироватці крові дітей з урахування клінічної форми захворювання, ми виявили тенденцію до його зниження. Гепсидин – це малий пептид, що належить до сімейства дефензинів, відомий також як печінковий антимікробний пептид-1 (LEAP-1), виробляється в печінці й виводиться з сечею [124]. Незважаючи на той факт, що печінка і є основним місцем синтезу гепсидину [48], не слід недооцінювати його експресію в периферичних органах, і насамперед у нирках. У своєму дослідженні Daher R. et al. (2019) *in vitro* підтвердили бактеріостатичну активність саме ниркового гепсидину щодо уропатогенної *E. coli* [48]. Авторами було встановлено, що й уропатогенна кишкова паличка має зворотній вплив на нирковий гепсидин та послаблює його дію [64]. Беручи до уваги наведені дані та відповідно до отриманих нами результатів, ми можемо припустити, що відсутність зростання рівня гепсидину або його кількісна недостатність і є одніи із провідних чинників, що дозволяє запустити бактеріальний запальний процес у сечовидільних шляхах. Це припущення підкріплюється інформацією про те, що гепсидин має антимікробну дію широкого спектру і відіграє ключову роль у гомеостазі заліза. Так, у дослідженні Daher R., Karim Z. (2017) вказано, що гепсидин проявляє не лише пряму бактеріостатичну дію на уропатогенну кишкову паличку, але також ефективно активує декілька систем захисту нирок господаря. Це досягається завдяки сприянню мобілізації заліза та його накопиченню, зокрема в епітеліальних клітинах нирок [47]. В умовах недостатньої активності або недостатньої кількості вказаного антимікробного пептиду може сприяти вільному доступу патогенів до сироваткового заліза. Патогени використовують цей ресурс для своєї життєдіяльності та розмноження, що в кінцевому результаті сприяє розвитку та хронізації інфекцій сечовидільних шляхів [64]. У той же час Yan J. et al. (2019) у своїй роботі описує підвищений рівень гепсидину в сироватці крові у дітей з ІСШ. Однак слід

зазначити, що середній вік пацієнтів у дослідженні Yan J. et al. (2019) не перевищував 3х років, тоді як при нашому дослідженні він становив $9,7 \pm 0,6$ років [143].

Лактоферин, подібно до гепсидину, є білком, який бере участь в обмеженні доступності заліза через процес хелатування. Це захисний АМП (глікопротеїн), який є важливою ланкою вродженого імунітету господаря, що демонструє антимікробні, протизапальні, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості [106]. Лактоферин виявляє пряму протимікробну дію, що полягає в пошкодженні мембрани патогенних клітин. Крім того, він впливає на ріст бактерій шляхом усунення заліза, утримуючи його від вільного доступу для бактеріальних патогенів [124]. На фоні вище зазначеного, ми відмітили відсутність статистично значущих змін у сироватці крові у дітей, які страждають від інфекцій сечовидільних шляхів, за винятком однієї підгрупи, а саме: дітей з неуточненою інфекцією сечовидільних шляхів. У цій підгрупі ми відзначили статистично значуще зниження вмісту даного АМП. Таким чином, розвиток як гострого запального бактеріального процесу, так і хронічного в сечовидільних шляхах у більшості підгруп дітей, що перебували під нашим спостереженням, відбувався на фоні інтактності означеного антимікробного пептиду. Іншими словами, ми спостерігали відсутність активації захисної реакції організму, спрямованої на обмеження доступу до тривалентного заліза, яке є необхідним для життєдіяльності та розмноження патогенів. Крім того, Kell D. et al. (2020) у своїй роботі описують можливість використання бактеріями лактоферину з метою отримання з нього тривалентного заліза за певних умов [71].

Таким чином, за результатами проведених співставлень, можливо говорити, що кожній нозологічній формі ІСШ притаманна своя конфігурація вмісту антимікробних пептидів. Однак загальною рисою виступає відсутність реакції підвищення синтезу певних АМП або його гальмування, що, вочевидь, і виступає певним підґрунтям розвитку патології.

Далі у своїй роботі зазначаємо, що інфікування сечовидільних шляхів супроводжується високим вмістом індукцибельної NO-синтази в сироватці крові дітей (0,32 (0,24; 0,42) мг/мл проти 0,16 (0,1; 0,195) мг/мл у дітей контрольної групи). Вивчаючи дані літератури щодо індукцибельної синтази оксиду азоту, ми виявили, що Svensson L. et al. (2018), описують, що iNOS за нормальних фізіологічних умов зазвичай присутня в крові в невеликій кількості, але її експресія може бути викликана, наприклад, мікробами або запальними цитокінами. Після індукції iNOS виробляє значну й стійку кількість оксиду азоту (NO), який може обмежувати ріст або бути навіть смертельним для патогенів, що вторглися [130]. Указані дані знайшли логічне підтвердження в результатах нашої роботи, де ми вказували, що у відповідь на контамінацію бактеріального агента відбувається зростання вмісту індукцибельної NO синтази в межах 200% в усіх підгрупах дітей, що перебували під нашим спостереженням.

Метою проведеного дослідження стосовно вмісту цистатину С у дітей, хворих на ІСШ, було встановлення, у першу чергу, його можливого впливу на генерацію NO за рахунок активації шляху дії індукцибельної NO-синтази. Проведені співставлення, дійсно, показали підвищення вмісту цистатину С у загальній групі спостереження. Проте розрахований коефіцієнт показав відносно зниження рівня цистатину С стосовно кількості індукцибельної NO-синтази, що дозволяє передбачити активацію інших сигнальних шляхів. На цьому фоні порушення експресії та локалізації цистатину С можуть бути як випадковими, так і ефекторним чинником патологічних процесів[135].

На етапі вивчення ролі цитокінів у розвитку ІСШ у своїй роботі ми продемонстрували, що розвиток гострих інфекцій сечовидільних шляхів очікувано супроводжується високим рівнем сироваткового прозапального інтерлейкіну-6 (4,2 (3,4;6,9) пг/мл при гострому пієлонефриті та 6,2 (4,4;8,0) пг/мл – при гострому циститі, у групі контролю – 2,09 (1,5;2,5) пг/мл). Отримані дані знайшли своє підтвердження в роботі Rushood M. A. et al. (2020), де також було описано підвищення рівня ІЛ-6 саме при гострих ІСШ

[25]. Інший дослідник, а саме: Mojgan Mazaheri (2021) також указував на високий рівень ІЛ-6 при гострих запальних захворюваннях сечовидільної системи. Проте у його дослідженні рівень сироваткового ІЛ-6 у дітей, хворих на гострий пієлонефрит, був вищим за такий у дітей, хворих на цистит [99]. Masajtis-Zagajewska A., Nowicki M. (2017) у своєму обзорі показали діагностично значиму різницю ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів, хворих на гострий пієлонефрит та цистит. У зв'язку з чим було висловлено припущення про можливість використання ІЛ-6 для диференційної діагностики між верхніми та нижніми рівнями ураження ІСШ [96]. У нашій же роботі ми отримали протилежні результати: при гострому циститі рівень сироваткового ІЛ-6 був достовірно вищим ($p < 0,05$), аніж при гострому пієлонефриті. Це вказує на те, що дослідження означеного цитокіну в моноформі недостатньо для проведення диференційної діагностики і потребує урахування додаткових факторів, які потребують їх подальшого виявлення. На підтвердження цього припущення свідчили дослідження Rushood M. A. et al. (2020), у якому різниця між сироватковим ІЛ-6 у дітей, хворих на гострий пієлонефрит та на цистит, немає статистичної значущості [25]. Тож ми не можемо підтвердити гіпотезу щодо використання ІЛ-6 як біомаркера для диференційної діагностики між верхніми та нижніми ІСШ.

В умовах розвитку хронічного пієлонефриту рівень означеного цитокіну в цій підгрупі дослідження не відрізнявся від показника, отриманого в групі контролю. Ching B.C. et al. (2018) у своїй роботі показує, що уропатогенні штами *E. coli* пригнічують секрецію ІЛ-6 уротеліальними клітинами, а зменшення кількості ІЛ-6 призводить до збільшення ниркового бактеріального навантаження та важкого запалення [41]. Зважаючи на наведені дані, ми можемо припустити, що низький рівень сироваткового ІЛ-6 у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, може бути зумовленим саме зменшенням його секреції уропатогенами. З огляду на дані Engelsöy U. et al. (2019) про персистенцію патогенів у сечовидільних шляхах [51], можемо припустити, що це виступило однією з причин хронізації процесу.

Досліджуючи, як змінювалися рівні інтерлейкіну-15 у сироватці крові, ми відмітили, що рівень ІЛ-15 в основній групі 0,34 (0,22;1,64) пг/мл був статистично вищим ($p < 0,05$) за показники контрольної групи 0,22 (0,2;0,23) пг/мл, причому зростання відбулося за рахунок дітей, хворих на хронічний пієлонефрит 1,1 (0,22;4,1) пг/мл. Сьогодні особливості експресії ІЛ-15 у дітей, хворих на інфекції сечовидільних шляхів, вивчені недостатньо. Так, Devocelle A. et al. (2019) у своїй роботі характеризує ІЛ-15 як цитокін, який через аутокринні петлі діє як потужний фактор виживання та гомеостатичний фактор для епітеліальних клітин нирок, завдяки чому захищає епітеліальні клітини нирок, протидіючи апоптозу та запаленню під час нефриту [49]. У своєму дослідженні на мишах Fiore P. F. et al. (2020) показали, що при запальних та інфекційних умовах більша частина циркулюючого ІЛ-15 перетворюється на розчинну комплексну ізоформу, при цьому діючи як швидка відповідь на патологічні умови [53]. Цікавим виглядають дані Ward P.A. (2007). Він показав, що підвищений синтез ІЛ-15 покращує стійкість мишей до зараження живою *E. coli* [137]. Таким чином, спираючись на вищенаведене, ми можемо припустити, що однією з причин підвищення рівня сироваткового ІЛ-15 у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, виступало збільшення бактеріального навантаження.

Наступним нашим кроком було дослідження вітаміну Д та білка, що зв'язує вітамін Д. Ми відзначили, що у дітей розвиток запального процесу в сечовидільних шляхах відбувається на фоні статистично значущого ($p < 0,01$) зниження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (25,1 (24,0; 27,4) пг/мл проти 54,1 (52,6; 61,87) пг/мл у контрольній групі) у сироватці крові в поєднанні з високими ($p < 0,05$) рівнями білка, що зв'язує вітамін Д (148,3 (136,8; 164,9) нг/мл, порівняно з контрольною групою 75,9 (17,5; 135,6) нг/мл). На сьогодні роль вітаміну D в реалізації та регуляції ефектів уродженого та набутого імунітету широко вивчається й добре визнана в наукових дослідженнях. Водночас кількість досліджень, присвячених дослідженню ролі вітаміну Д при запальних захворюваннях сечовидільної системи у дітей досить обмежена. У своїх

роботах Li X. et al (2021), Sadeghzadeh M. et al (2021) продемонстрували, що розвиток ІСШ відбувався на тлі низького рівня вітаміну Д у сироватці крові [88; 114]. У своєму дослідженні Nasıhamdiođlu D. Ö. et al (2016) звернули увагу на наявність дефіциту вітаміну Д у групі хворих на ІСШ. Водночас вони відмітили, що достовірної різниці між рівнем вітаміну Д у сироватці крові пацієнтів із верхніми ІСШ та нижніми ІСШ не існує [103]. Підтвердженням озвучених даних виступили результати нашої роботи, а саме: ми відмітили статистично значуще ($p < 0,01$) зниження рівня вітаміну Д у сироватці крові дітей, хворих на інфекції сечовидільної системи, порівняно з дітьми контрольної групи. При цьому не виявили значущої різниці між рівнями вітаміну Д у досліджуваних підгрупах ($p > 0,05$).

Тим не менш, у сучасній літературі є певна кількість робіт, у яких автори відмічають наявність підвищеного рівня вітаміну Д у хворих на інфекції сечовидільної системи. Наприклад, Maňuay A. et al (2018) показали, що середній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей досліджуваної групи був значно вищим, аніж у контрольній групі [95]. У той же час істотних відмінностей стосовно вмісту вітаміну Д у сироватці крові хворих на гострий пієлонефрит та цистит не спостерігалось. Автори рекомендують не призначати додатково вітамін Д, адже це може призвести до нерегульованої гіперактивної імунної відповіді на інфекцію, що, у свою чергу, може бути відповідальними за підвищений ризик ІСШ.

Незважаючи на вищенаведене, більшість авторів указують на дефіцит вітаміну Д при запальних захворюваннях сечовидільної системи [58; 62]. Так, Zasloff M. (2007) пояснив становлений факт тим, що при дефіциті вітаміну Д макрофаги, інфіковані бактеріальними агентами, не здатні до достатньої індукційної експресії низки антибактеріальних пептидів. Відсутність достатнього синтезу АМР створює умови до розвитку та прогресуванню ІСШ, а також поглиблює тяжкість захворювання [145]. Тому більшість авторів указують на необхідність подальшої розробки як показань, так і схем профілактичного та лікувального призначення вітаміну Д при ІСШ [88; 114].

У роботах різних авторів зазначається, що дефіцит або надлишок вітаміну Д, резистентність до вітаміну Д, ідіопатична гіперкальціємія в дитинстві, остеопороз і багато інших захворювань не впливають на концентрацію DBP у сироватці крові [35]. Указані дані виглядають логічно, якщо взяти до уваги той факт, що лише 5-10% від загальної кількості DBP необхідно для транспортування метаболітів вітаміну Д до точки реалізації їх біологічного ефекту [45]. DBP є багатофункціональним білком. До інших його функцій відносять здатність значно посилювати хемотаксичну активність хемоаттрактантів нейтрофілів; індукувати вибіркоче залучення нейтрофілів; поглинати актин, що виділяється з пошкоджених чи мертвих клітин та утворювати комплекси DBP-актин – все це підкреслює його важливу роль під час запалення [72]. Наведені дані пояснюють отримані нами результати, а саме те, що розвиток запального процесу в сечовидільних шляхах супроводжувався статистично значущим ($p < 0,05$) підвищенням рівня DBP у сироватці крові дітей основної групи. При аналізі даних літератури ми відмітили, що ряд авторів у своїй роботі показали, що активація нейтрофілів під час запалення збільшує їх сайти зв'язування з DBP, що сприяє хемотаксису, індукованому C5a. Водночас зв'язування саме $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, але не $25(\text{OH})\text{D}_3$, блокує стимулювання DBP-активності C5a [33]. Додатково Kew R. R. (2019) [72] у своєму дослідженні відзначив, що $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ має прямий інгібуючий ефект на функцію хемотаксичного кофактора DBP для нейтрофілів, завдяки зв'язуванню з DBP у фізіологічних концентраціях. У своїй роботі Vikle D. D. та Schwartz J. (2019) [33] звернули увагу на те, що деякі цитокіни, такі як ІЛ-6, збільшують виробництво DBP. У свою чергу нами було показано, що розвиток гострого запального процесу в сечовидільних шляхах у дітей відбувається саме на тлі вираженого зростання рівня експресії прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові. Вочевидь, встановлена особливість виступила однією з причин високих рівнів DBP у дітей, хворих на ІСШ.

Також за допомогою непараметричного методу дослідження кореляційного взаємозв'язку між двома ранговими змінними ми встановили, що в сироватці крові дітей, хворих на інфекцію сечовидільних шляхів, існує сильний зворотній зв'язок між рівнем кателіцидину та $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ($r = -0,81$, $p < 0,05$), рівнем $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ та DBP ($r = -0,98$, $p < 0,01$), рівнем $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ та ІЛ-6 ($r = -0,52$, $p < 0,05$), а сильний прямий зв'язок між рівнем DBP та ІЛ-6 ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Таким чином, плейотропні активні метаболіти вітаміну Д у поєднанні з DBP впливають на реакцію захисних неспецифічних механізмів із визначенням характеру запального процесу та здатності до ерадикації інфекційного збудника [44]. Водночас проблема ще далека від вирішення та потребує подальших досліджень.

Під час подальшого дослідження ми провели факторний аналіз із метою визначення чинників, які мають провідне значення в процесі хронізації запальних захворювань сечовидільної системи у дітей. За результатами проведеного дослідження було показано, що фактор функціональних розладів сечовидільних шляхів, фактор коморбідних станів, захисний фактор, імунний фактор, а також наявність хронічних вогнищ захворювань та рівень NOS2 мали місце в хронізації запальних захворюваннях сечовидільної системи.

У всіх дітей, що перебували під нашим спостереженням, було виключено наявність аномалій розвитку сечовидільної системи. Відповідно, такий фактор, як рання маніфестація захворювання, а саме: розвиток першого випадку пієлонефриту у віці від 3 до 6 років – мав інші причини для розвитку, приміром, функціональні розлади сечовидільних шляхів, порушення внутрішньоклітинних сигнальних каскадів вродженого імунітету, тощо. Вроджена імунна система відіграє важливу роль у профілактиці повторних ІСШ, адже вона генерує більш швидку відповідь на вторгнення патогенів [42]. За даними Godaly G. et al. (2015), сприйнятливість до ІСШ визначається ефективністю захисту організму-хазяїна, а ослаблення

врожденного імунітету на початку призводить до безсимптомної бактеріурії [60]. У дослідженні Rudaitis S. et al. (2009) показано, що розвиток першої інфекції сечовидільних шляхів у віці $\leq 6,5$ років виступає фактором ризику рецидивуючих ІСШ (відношення шансів [OR] = 0,9; 95% довірчий інтервал [95% ДІ], 0,85-0,98) [112]. У своїй роботі ми показали, що розвиток гострої ІСШ у віці від 3 до 6 років виступає предиктором розвитку хронічного запального процесу в сечовидільній системі, що, вочевидь, було відображенням неадекватної імунної відповіді в означених дітей.

Актуальність фактору функціональних розладів сечовидільних шляхів знайшла підтвердження в роботах низки дослідників. Так, Chase J. et al. (2010) вказував, що нездатність спорожнити сечовий міхур часто призводить до затримки сечі, стазу сечі та неефективного виведення уропатогенів [40], тим самим підвищуючи ризик виникнення повторних ІСШ. Тоді як Becknell V. et al (2015) показували, що підвищений тиск у сечовому міхурі через погане спорожнення також може спричинити вторинний міхурово-сечовідний рефлекс, що збільшує потенційний ризик ураження нирок, а саме: розвиток пієлонефриту [31].

Згідно з даними літератури, супутні патології можуть сприяти розвитку ІСШ, ускладнити її перебіг та виступати фоном хронізації процесу [57]. Це так само підтверджується й у нашому дослідженні. Також Becknell V. et al (2015) у своїй роботі зазначили, що при дисфункції кишківника товста кишка, заповнена калом, може ускладнити спорожнення сечового міхура та збільшити ризик розвитку як первинної ІСШ, так і рецидиву [31]. Крім того, Абатуров О.Є., Вакуленко Л.І. (2019) показали, що більше, ніж у половини дітей супутньою патологією при хронічному пієлонефриті виступала дисметаболічна нефропатія [1]. Під час виконання факторного аналізу наявність дисметаболічної нефропатії також було віднесено до «фактору коморбідних станів».

Коментуючи роль захисного фактору, до якого ми віднесли рівні цистатину С та вітаміну Д₃, важливо підкреслити, що цистатин С відіграє

фундаментальну роль у багатьох біологічних процесах, таких як білковий обмін, регуляція фагоцитозу вроджених імунних клітин, активація білків-посередників, опосередкована презентація антигену, а також апоптоз [148]. Вітамін Д₃ є важливим антимікробним пептидом, який бере активну участь у захисті організму завдяки своїй антимікробній активності проти широкого спектру патогенів [66], а також здатний контролювати імунну функцію на різних рівнях за рахунок стимулювання аутофагії, опосередковування експресії антимікробного пептиду кателіцидину [44].

Згідно з даними, отриманими за результатом проведеного нами факторного аналізу, імунний фактор включав у себе рівні DBP та ІЛ-6, а NOS2 була виділена в окремий фактор, що підкреслює їх важливість у процесі хронізації ІСШ.

Шляхом проведення ієрархічного кластерного аналізу ми визначили наявність асоціативних взаємозв'язків між супутніми патологіями дітей, хворих на хронічні запальні захворювання сечовидільної системи, між DBP, NOS2 та ІЛ-6, а також між дисфункцією сечовиділення, ранньою маніфестацією захворювання та рівнями вітаміну Д і цистатину С.

Таким чином, проведення факторного, кластерного аналізів та використання методу генетичного алгоритму дозволили виявити предиктори, найбільший ступінь яких пов'язаний із ризиком розвитку хронічних ІСШ у дітей. Завдяки цьому методом бінарної логістичної регресії було створено математичну модель для прогнозування розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей.

Математична модель прогнозу ймовірності розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей включала такі ознаки: рання маніфестація захворювання, рівень вітаміну Д, міхурово-сечовідний рефлюкс, дисметаболічна нефропатія, нейрогенний сечовий міхур та наявність ІСШ у мами в дитинстві. Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 78,6%. Чутливість моделі виявилася рівною 81,8%, а специфічність — 75,0%. Діагностичну

значущість отриманої математичної моделі було визначено шляхом проведення ROC-аналізу, а також за допомогою Omnibus Test, що теж підтвердив статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 14,765$; $df = 6$; $p=0,022$).

Для перевірки адекватності побудованої моделі провели її тестування серед дітей, хворих на гострі інфекції сечовидільних шляхів. Було спрогнозовано, що процес хронізації запальних захворювань сечовидільної системи відбудеться у 28,9% дітей, що перебували під спостереженням. Протягом 2020-2023 рр. проводилося катamnестичне спостереження за 38 дітьми, що були включені в дослідження. Процес хронізації відбувся в 12 пацієнтів, що становило 31,5% дітей. Це підтвердило діагностичну значущість отриманої математичної моделі. Класифікаційна здатність моделі за даними тестової вибірки становила 88,2%. Чутливість моделі виявилася рівною 78,3%, а специфічність — 92,5%.

З метою визначення чутливості та специфічності відібраних предикторів ризику розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей було проведено ROC-аналіз для кожного фактору. Нами було також проаналізовано інформативність відібраних факторів за допомогою розрахунку відношення шансів та відносного ризику.

Отже, за результатами проведеного аналізу встановлено високу прогностичну значущість 3 предикторів (рання маніфестація захворювання, рівень вітаміну Д, міхурово-сечовідний рефлюкс) із 6, що були відібрані на етапі навчальної вибірки. З виділеними 3 факторами ризику було побудовано друге рівняння логістичної регресії. Площа під ROC-кривою рівняння логістичної регресії, яка побудована для 3 факторів, склала $0,854 \pm 0,08$ з 95% довірчим інтервалом $[0,703; 1,0]$. Індекс Gini для другої прогностичної моделі склав 70,8%, що відповідає відмінній якості моделі.

На підставі проведеного дослідження теоретично обґрунтовано комплекс заходів, спрямованих на профілактику розвитку хронічних форм запальних захворювань сечовидільної системи у дітей, а саме: обґрунтовано

необхідність проведення постійного локального бактеріального моніторингу з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії та з метою профілактики антибіотикорезистентності; доцільність визначення сироваткового рівня вітаміну D₃ у дебюті розвитку гострого запального бактеріального захворювання сечовидільної системи з метою ранньої діагностики його дефіциту, що буде сприяти ефективності терапії, яка проводиться; використання математичної моделі для прогнозування розвитку хронічних запальних захворювань сечовидільної системи у дітей дозволить виявити пацієнтів, що знаходяться в зоні ризику розвитку хронізації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення й нове вирішення актуальної проблеми педіатрії, а саме: стратифікація факторів хронізації та прогнозування перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей на підставі визначення особливостей забезпечення антимікробними пептидами, прозапальними цитокінами та активності NO-синтази.

1. Запальні захворювання сечовидільної системи у дітей, мешканців Запорізької області, посідають друге місце. Поширеність ІСШ у структурі захворювань сечовидільної системи серед дитячого населення Запорізької області становить $15,1 \pm 0,3\%$, у тому числі хронічного пієлонефриту – $4,33 \pm 0,12\%$. Щорічний приріст дітей із вперше встановленим хронічним пієлонефритом складає $11,9 \pm 1,5\%$. Особливістю перебігу запальних захворювань сечовидільної системи у дітей виступає переважання хворих жіночої статі (76,5%). Простий перебіг захворювання відмічено в 77,9% хворих, у 14,7% пацієнтів ІСШ мало не уточнену локалізацію.

2. Основними етіологічними чинниками запальних захворювань сечовидільної системи виступають *Escherichia coli* (57,3%), *Enterococcus faecium* (22,2%), *Klebsiella pneumonia* (10,3%), *Proteus mirabilis* (7,3%) та *Enterococcus faecalis* (2,9%). Встановлено зміну спектру патогенів інфекцій сечовидільної системи у дітей залежно від клінічної форми захворювання. *Proteus mirabilis* та *Klebsiella pneumonia* (25,0% випадках кожний) стають одними з провідних збудників при нижніх інфекціях сечовидільної системи. Показано зростання числа захворювань, зумовлених грампозитивною флорою, зокрема роду *Enterococcus* (27,2% - 35,0% випадків). Отримані дані вказують на необхідність постійного бактеріологічного моніторингу з метою підвищення ефективності антимікробної терапії та запобігання росту антибіотикорезистентності.

3. Кожній нозологічній формі інфекції сечовидільних шляхів властива особлива конфігурація вмісту антимікробних пептидів – рівень кателіцидину в сироватці крові при гострому пієлонефриті – 1,84 (1,52;2,35) нг/мл, при хронічному пієлонефриті – 1,58 (1,31; 1,9) нг/мл, при гострому циститі – 1,9 (1,35;2,19) нг/мл, при неуточнених ІСШ – 1,64 (1,3; 1,73) нг/мл, у контрольній групі – 1,34 (1,18;1,66) нг/мл; рівень гепсидину в сироватці крові дітей 1 підгрупи – 16,2 (7,6; 22,4) нг/мл, у дітей 2 підгрупи – 6,8 (3,0;12,7) нг/мл, у дітей 3 підгрупи – 9,9 (5,3; 16,4) нг/мл, 4 підгрупи – 20,95 (5,5; 23,4) нг/мл, контрольної групи – 17,3 (7,4;23,4) нг/мл; рівень лактоферину у сироватці крові при гострому пієлонефриті – 9,7 (6,8; 11,9) нг/мл, при хронічному пієлонефриті – 10,3 (7,7; 11,2) нг/мл, при гострому циститі – 8,6 (6,3; 11,7) нг/мл, при неуточнених ІСШ – 6,4 (4,5; 9,9) нг/мл, у контрольній групі – 10,93 (8,9; 11,4) нг/мл. Доведено, що рівень АМП варіює від провідного етіологічного чинника.

4. У дітей гострий запальний процес у сечовидільних шляхах супроводжується вираженим зростанням ($p<0,01$) рівня експресії прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові, тоді як розвиток хронічного запального процесу відбувається на тлі статистично значущого ($p<0,01$) підвищення рівня ІЛ-15 у сироватці крові при відсутності реакції з боку ІЛ-6 ($p>0,05$). Інфікування сечовидільних шляхів супроводжується високим вмістом індукцйбельної NO-синтази у сироватці крові дітей (0,32 (0,24; 0,42) мг/мл проти 0,16 (0,1; 0,195) мг/мл у дітей контрольної групи) та високим вмістом цистатину С в основній групі спостереження (738,8 (586,7; 846,3) нг/мл проти 572 (543,7; 663,2) нг/мл у дітей контрольної групи).

5. У дітей розвиток запального процесу в сечовидільних шляхах відбувається на фоні статистично значущого ($p<0,01$) зниження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (25,1 (24,0; 27,4) пг/мл проти 54,1 (52,6; 61,87) пг/мл у контрольній групі) у сироватці крові в поєднанні з високими ($p<0,05$) рівнями білка, що зв'язує вітамін Д (148,3 (136,8; 164,9) нг/мл, порівняно з контрольною групою 75,9 (17,5; 135,6) нг/мл). Встановлено наявність

сильного зворотнього зв'язку між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та кателіцидину ($r = -0,81$, $p < 0,05$), рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та DBP ($r = -0,98$, $p < 0,01$), рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та ІЛ-6 ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Встановлено сильний прямий зв'язок ($r = 0,51$, $p < 0,05$) між рівнем DBP та ІЛ-6.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ураховуючи зміну спектру збудників інфекцій сечовидільної системи у дітей, мешканців міста Запоріжжя та Запорізької області, що відбувається на сучасному етапі, з метою підвищення ефективності антибіотикотерапії, а також запобігання виникненню антибіотикорезистентності, рекомендовано проведення постійного локального бактеріального моніторингу. Спираючись на дані, отримані при зіставленні результатів бактеріального моніторингу, у якості препарату першої ланки (при проведенні емпіричної антибактеріальної терапії) слід застосовувати цефалоспорини III генерації. При неефективності проведеної терапії протягом 48 годин слід емпірично вважати, що збудником виступає *Enterococcus faecium*, що вимагає відповідну заміну антибактеріального препарату на антибіотичний засіб спрямованої дії.

2. Дітям, хворим на інфекції сечовидільної системи, доцільно проводити визначення вмісту сироваткового вітаміну Д задля ранньої діагностики його недостатності та своєчасної корекції дефіциту відповідно до рекомендацій національного протоколу.

3. Для визначення вірогідності розвитку хронізації гострих запальних захворювань сечовидільної системи у дітей рекомендовано використовувати прогностичну математичну модель:

$$Z = 1/(1 + \exp(-25,332 + 2,789X_1 + 0,886X_2 + 3,331X_3)),$$

де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак представлені для кожної змінної «X1-X3», а коефіцієнт (-25.332) є константою:

X1 – рання маніфестація захворювання (0 – початок після 6 років, 1 – початок до 6 років);

X2 – рівень вітаміну Д;

X3 – міхурові-сечовідний рефлюкс I-II ступенів (0 – не виявлено міхурові-сечовідний рефлюкс, 1 – виявлено міхурові-сечовідний рефлюкс).

Якщо розраховане значення $p \geq 0,5$, то даного хворого слід віднести до групи ризику хронізації запальних захворювань сечовидільної системи. Якщо ж розраховане значення $p < 0,5$, то вірогідність хронізації запального процесу досить низька.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров, О.Є., & Вакуленко, Л.І. (2019). Прогнозування хронічного перебігу пієлонефриту у дітей. *Перинатологія і педіатрія*, 2(78), 32–37. doi:10.15574/pp.2019.78.32
2. Абатуров, О.Є., Крючко, Т.А., Леженко, Г.О., & Завгородня Н.Ю. (2018). Антимікробні пептиди і протеїни респіраторного тракту, діагностична значимість і терапевтичні можливості. Харків: Планета-Прінт. ISBN 978-617-7587-57-5 [російською].
3. Безрук, В. В. (2015). Інфекції сечової системи у дітей: етіологічна структура, вікові та гендерні особливості. *Здоров'є ребенка*, (7), 113-117. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_7_22
4. Буднік, Т.В. (2019). Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*, (8), 57-70. doi 10.15574/SP.2019.104.57
5. Буднік, Т. В., & Квашніна, Л. В. (2020). Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи в дітей. *Запорізький медичний журнал*, 22(4). doi:10.14739/2310-1210.2020.4.208362
6. Буднік, Т. В., & Мордовець, Є. М. (2016). Результати вивчення мікробіологічного портрета інфекції сечової системи в дітей м. Києва та Київської області. *Почки*, (2), 21-25. http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2016_2_7
7. Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України». (2022). Надання медичної допомоги дітям 0-17 років включно з хворобами сечостатевої системи за 2021р. <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>
8. Захарченко, Н.А. (2021). Роль LL-37 у розвитку запальних захворювань сечовидільної системи. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2021: збірник тез доповідей науково-практичної конференції*

- молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 року. (с.70). Запоріжжя.
9. Захарченко, Н.А. (2021). Роль синтази оксиду азоту 2 (NOS2) у захисті від інфекцій сечовидільних шляхів у дітей. *82nd Lviv Young Scientists International Conference*: матеріали конференції, м.Львів, 27-29 жовтня 2021 року. (с.57-58). Львів.
 10. Захарченко, Н.А. (2021). Цистатин С як маркер пошкодження нирок при інфекціях сечовидільної системи. *Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0»*: збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», м. Київ, 26 березня 2021 року. (с.39-40). Київ.
 11. Захарченко, Н.А. (2022). Мікробіологічний спектр патогенів, збудників інфекцій сечовидільної системи у дітей, мешканців Запорізької області. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 24 лютого 2022 року. (с.17-18). Харків.
 12. Захарченко, Н.А. (2022). Роль гепсидину у розвитку та хронізації запальних захворювань сечовидільної системи. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022*: збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 17 травня 2022 року. (с.20-21). Запоріжжя.
 13. Захарченко, Н.А. (2022). Роль залізовмісних антимікробних пептидів у захисті від інфекцій сечовидільних шляхів у дітей. *Актуальні питання клінічної медицини*: тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, м. Запоріжжя, 24-25 листопада 2022 року. (с.62-64). Запоріжжя.
 14. Захарченко, Н.А. (2023). Is Escherichia coli the only one? Study of causative agents of inflammatory diseases of the urinary system in children of the Zaporizhzhia region. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*

- 2023: збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 25 – 26 травня 2023 року. (с.117). Запоріжжя.
15. Кушніренко, С.В., Мордовець, Ю.М., Тихоненко, Н.А., & Маркотенко, О.О. (2017). Цистатин С і хронічна хвороба нірок у дітей. *НИРКИ*, 6 (4), 190-199. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.4.2017.114055>
 16. Леженко, Г. О., Пашкова, О. Є., Рудова, О. І., & Рубанова, Є. І. (2014). Досвід застосування цефіксиму в лікуванні інфекцій сечової системи у дітей. *Здоровье ребенка*, (3), 12-16. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2014_3_4
 17. Лях, Ю. Е., & Гурьянов, В. Г. (2012). Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. *Український журнал телемедицини та медичної телематики*, 10(2), 69-76.
 18. Міністерство охорони здоров'я України. (2008). Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text>
 19. Стоева, Т. В., & Федін, М. В. (2019). Профилактика рецидивирующей инфекции мочевой системы у детей с применением иммуномодуляторов микробного происхождения. *Современная педиатрия*, (3), 56-60. doi 10.15574/SP.2019.99.56
 20. Центр медстатистики – за 2016 рік. (б. д.). Центр медстатистики. <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVI.html>
 21. Центр медстатистики – за 2017 рік. (б. д.). Центр медстатистики. <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVII.html>
 22. Центр медстатистики – за 2018 рік. (б. д.). Центр медстатистики. <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVIII.html>
 23. Abraham, S. N., & Miao, Y. (2015). The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nature Reviews Immunology*, 15(10), 655–663. doi:10.1038/nri3887

24. Ahmed, A., Siman-Tov, G., Hall, G., Bhalla, N., & Narayanan, A. (2019). Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. *Viruses*, 11(8), 704. doi: 10.3390/v11080704
25. Al Rushood, M., AL-Eisa, A., & AL-Attiyah, R. (2020). Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *Journal of Inflammation Research, Volume 13*, 789–797. doi:10.2147/jir.s275570
26. Alshahawey, M. (2021). A genetic insight into vitamin D binding protein and COVID-19. *Medical Hypotheses*, 149, 110531. doi:10.1016/j.mehy.2021.110531
27. Asadi Karam, M. R., Habibi, M., & Bouzari, S. (2019). Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic escherichia coli. *Molecular Immunology*, 108, 56–67. doi:10.1016/j.molimm.2019.02.007
28. Autore, G., Bernardi, L., La Scola, C., Ghidini, F., Marchetti, F., Pasini, A., ... Esposito, S. (2022). Management of Pediatric Urinary Tract Infections: A delphi study. *Antibiotics*, 11(8), 1122. doi:10.3390/antibiotics11081122
29. Babikir, I., Abugroun, E., Bilal, N., Alghasham, A., Abdalla, E., & Adam, I. (2018). The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases*, 18(1). doi: 10.1186/s12879-017-2901-z
30. Balighian, E., & Burke, M. (2018). Urinary Tract Infections in Children. *Pediatrics In Review*, 39(1), 3-12. doi: 10.1542/pir.2017-0007
31. Becknell, B., Schober, M., Korbel, L., & Spencer, J. D. (2014). The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(1), 81–90. doi:10.1586/14787210.2015.986097
32. Berger, C., Berger, M., Hackman, R. C., Gough, M., Elliott, C., Jensen, M. C., & Riddell, S. R. (2009). Safety and immunologic effects of IL-15

- administration in nonhuman primates. *Blood*, 114(12), 2417–2426.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-189266>
33. Bikle, D. D., & Schwartz, J. (2019). Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00317
34. Bin Hafeez, A., Jiang, X., Bergen, P. J., & Zhu, Y. (2021). Antimicrobial peptides: An update on classifications and databases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11691. doi:10.3390/ijms222111691
35. Bouillon, R., & Pauwels, S. (2018). The vitamin D-binding protein. *Vitamin D*, 97–115. doi:10.1016/b978-0-12-809965-0.00007-0
36. Bouillon, R., Schuit, F., Antonio, L., & Rastinejad, F. (2020). Vitamin D binding protein: A historic overview. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00910
37. Buettcher, M., Trueck, J., Niederer-Loher, A., Heininger, U., Agyeman, P., Asner, S., ... Neuhaus, T. J. (2020). Swiss consensus recommendations on Urinary Tract Infections in children. *European Journal of Pediatrics*, 180(3), 663–674. doi:10.1007/s00431-020-03714-4
38. Cai, T. (2021). Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS infectious diseases*, 9, Doc03.
<https://doi.org/10.3205/id000072>
39. Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. doi:10.3390/nu12072097
40. Chase, J., Austin, P., Hoebeke, P., & McKenna, P. (2010). The management of dysfunctional voiding in children: A report from the Standardisation Committee of the International Children's continence society. *Journal of Urology*, 183(4), 1296–1302. doi:10.1016/j.juro.2009.12.059
41. Ching, C. B., Gupta, S., Li, B., Cortado, H., Mayne, N., Jackson, A. R., ... Becknell, B. (2018). Interleukin-6/STAT3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney International*, 93(6), 1320–1329. doi:10.1016/j.kint.2017.12.006

42. Ching, C., Schwartz, L., Spencer, J., & Becknell, B. (2019). Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*, 35(7), 1183-1192. doi:10.1007/s00467-019-04269-9
43. Chromek, M. (2014). The role of the antimicrobial peptide cathelicidin in renal diseases. *Pediatric Nephrology*, 30(8), 1225–1232. doi:10.1007/s00467-014-2895-3
44. Chun, R. F., Peercy, B. E., Orwoll, E. S., Nielson, C. M., Adams, J. S., & Hewison, M. (2014). Vitamin D and DBP: The Free Hormone Hypothesis revisited. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144, 132–137. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
45. Chun, R. F., Shieh, A., Gottlieb, C., Yacoubian, V., Wang, J., Hewison, M., & Adams, J. S. (2019). Vitamin D binding protein and the biological activity of Vitamin D. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00718
46. Colombo, G., Altomare, A., Astori, E., Landoni, L., Garavaglia, M. L., Rossi, R., Giustarini, D., Lionetti, M. C., Gagliano, N., Milzani, A., & Dalle-Donne, I. (2022). Effects of Physiological and Pathological Urea Concentrations on Human Microvascular Endothelial Cells. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 691. <https://doi.org/10.3390/ijms24010691>
47. Daher R, Karim Z. (2017). Iron metabolism: State of the art. *Transfusion Clinique et Biologique*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.015>
48. Daher, R., Lefebvre, T., Puy, H., & Karim, Z. (2019). Extrahepatic hepcidin production: The intriguing outcomes of recent years. *World Journal Of Clinical Cases*, 7(15), 1926-1936. doi: 10.12998/wjcc.v7.i15.1926
49. Devocelle, A., Lecru, L., François, H., Desterke, C., Gallerne, C., Eid, P., ... Giron-Michel, J. (2019). Inhibition of $\text{tgf-}\beta\text{1}$ signaling by il-15 : A novel role for IL-15 in the control of renal epithelial-mesenchymal transition: IL-15 counteracts $\text{tgf-}\beta\text{1}$ -induced EMT in renal fibrosis. *International Journal of Cell Biology*, 2019, 1–15. doi:10.1155/2019/9151394
50. Dimitrov, V., Barbier, C., Ismailova, A., Wang, Y., Dmowski, K., Salehi-Tabar, R., Memari, B., Groulx-Boivin, E., & White, J. H. (2021). Vitamin D-

- regulated Gene Expression Profiles: Species-specificity and Cell-specific Effects on Metabolism and Immunity. *Endocrinology*, 162(2), bqaa218. <https://doi.org/10.1210/endoctr/bqaa218>
51. Engelsöy, U., Rangel, I., & Demirel, I. (2019). Impact of proinflammatory cytokines on the virulence of uropathogenic escherichia coli. *Frontiers in Microbiology*, 10. doi:10.3389/fmicb.2019.01051
 52. Eremenko, R., Barmatz, S., Lumelsky, N., Colodner, R., Strauss, M., & Alkan Y. (2020). Urinary tract infection in outpatient children and adolescents: risk analysis of antimicrobial resistance. *Israeli Medical Association Journal*. 22(4), 236-240. PMID: 32286027
 53. Fiore, P. F., Di Matteo, S., Tumino, N., Mariotti, F. R., Pietra, G., Ottonello, S., ... Azzarone, B. (2020). Interleukin-15 and cancer: Some solved and many unsolved questions. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(2). doi:10.1136/jitc-2020-001428
 54. Firoozeh, F., Saffari, M., Neamati, F., & Zibaei, M. (2014). Detection of virulence genes in escherichia coli isolated from patients with cystitis and Pyelonephritis. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 219–222. doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1393
 55. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews. Microbiology*, 13(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
 56. Garcia-Roig, M. L., & Kirsch, A. J. (2016). Urinary tract infection in the setting of vesicoureteral reflux. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-1552. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8390.1>
 57. Geerlings, S. E. (2016). Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiology Spectrum*, 4(5). doi:10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012
 58. Georgieva, V., Kamolvit, W., Herthelius, M., Lühthje, P., Brauner, A., & Chromek, M. (2018). Association between vitamin D, antimicrobial peptides

- and urinary tract infection in infants and young children. *Acta Paediatrica*, 108(3), 551–556. doi:10.1111/apa.14499
59. Giron-Michel, J., Azzi, S., Ferrini, S., Chouaib, S., Camussi, G., Eid, P., & Azzarone, B. (2013). Interleukin-15 is a major regulator of the cell-microenvironment interactions in human renal homeostasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(1), 13–22. doi:10.1016/j.cytogfr.2012.08.006
60. Godaly, G., Ambite, I., & Svanborg, C. (2015). Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(1), 88–96. doi:10.1097/qco.000000000000127
61. Gruden, Š., & Poklar Ulrih, N. (2021). Diverse Mechanisms of Antimicrobial Activities of Lactoferrins, Lactoferricins, and Other Lactoferrin-Derived Peptides. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 11264. <https://doi.org/10.3390/ijms222011264>
62. Hertting, O., Lüthje, P., Sullivan, D., Aspenström, P., & Brauner, A. (2017). Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection. *PLOS ONE*, 12(7). doi:10.1371/journal.pone.0180810
63. Hoen L. A. 't, Bogaert G., Radmayr Ch., Dogan H.S., Nijman R. J.M. et al. (2021). Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *Journal of Pediatric Urology*. 17, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.01.037>
64. Houamel, D., Ducrot, N., Lefebvre, T., Daher, R., Moulouel, B., Sari, M.-A., ... Karim, Z. (2016). Hepcidin as a major component of renal antibacterial defenses against Uropathogenic escherichia coli. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(3), 835–846. doi:10.1681/asn.2014101035
65. Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in microbiology*, 11, 582779. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779>

66. Ismailova, A., & White, J. H. (2021). Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(2), 265–277. doi:10.1007/s11154-021-09679-5
67. Jorge, P., Lourenço, A., & Pereira, M. (2012). New trends in peptide-based anti-biofilm strategies: a review of recent achievements and bioinformatic approaches. *Biofouling*, 28(10), 1033-1061. <http://dx.doi.org/10.1080/08927014.2012.728210>
68. Kai-Larsen, Y., Lüthje, P., Chromek, M., Peters, V., Wang, X., & Holm, Å. et al. (2010). Uropathogenic *Escherichia coli* Modulates Immune Responses and Its Curli Fimbriae Interact with the Antimicrobial Peptide LL-37. *Plos Pathogens*, 6(7), e1001010. doi: 10.1371/journal.ppat.1001010
69. Kaufman, J., Temple-Smith, M., & Sancu, L. (2019). Urinary tract infections in children: An overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatrics Open*, 3(1). doi:10.1136/bmjpo-2019-000487
70. Kaur, R., & Kaur, R. (2020). Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1154), 803–812. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139090
71. Kell, D., Heyden, E., & Pretorius, E. (2020). The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Frontiers In Immunology*, 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01221
72. Kew, R. R. (2019). The vitamin D binding protein and inflammatory injury: A mediator or Sentinel of tissue damage? *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00470
73. Khan A., Jhaveri R., Seed P. C. and Arshad M. (2019). Update on associated risk factors, diagnosis, and management of recurrent urinary tract infections in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 8 (2), 152-159. DOI: 10.1093/jpids/piy065
74. Kiyomarsi, F. (2015). Mathematics programming based on genetic algorithms education. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 192, 70–76. doi:10.1016/j.sbspro.2015.06.011

75. Klein, R. D., & Hultgren, S. J. (2020). Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature reviews. Microbiology*, 18(4), 211–226. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
76. Korbel, L., Howell, M. & Spencer, J. D. (2017). The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatrics and International Child Health*. DOI: 10.1080/20469047.2017.1382046
77. Krahulec, J., Hyršová, M., Pepeliaev, S., Jílková, J., Černý, Z., & Machálková, J. (2010). High level expression and purification of antimicrobial human cathelicidin LL-37 in escherichia coli. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 88(1), 167–175. doi:10.1007/s00253-010-2736-7
78. L Bishop, E., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J. H. (2020). Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*, 5(1). doi:10.1002/jbm4.10405
79. Lameire N., Biesen W.V., & Vanholder R. (2017). Epidemiology of acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol*, 32, 1301–1314. DOI 10.1007/s00467-016-3433-2
80. Lee M., Rey K., Besler K., Wang C., & Choy J. (2017). Immunobiology of Nitric Oxide and Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Macrophages*, 181-207. DOI 10.1007/978-3-319-54090-0_8
81. Leung, A. K. C., Wong, A. H. C., Leung, A. A. M., & Hon, K. L. (2019). Urinary tract infection in children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(1), 2–18. doi:10.2174/1872213x13666181228154940
82. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Pathologia*, 19(2), 123–127. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.259894>
83. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of

- urinary tract infections in children. *CHILD`S HEALTH*, 17(3), 128–132. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.3.2022.1507>
84. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with urinary tract infections considering the etiological factor. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(4), 459–463. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.255061>
85. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2023). Prediction of the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system in children. *CHILD`S HEALTH*, 18(3), 178–184. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1582>
86. Lezhenko, H. O., Abatur, O. Ye., & Zakharchenko, N. A. (2023). The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children. *CHILD`S HEALTH*, 17(8), 382–386. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1544>
87. Lezhenko, H. O., Pashkova, O. Ye., & Samoylyk, K. V. (2023). Results of dynamic monitoring of the spectrum of bacterial causes of acute urinary tract infections in children. *Pathologia*, 19(3), 221–226. doi:10.14739/2310-1237.2022.3.259108
88. Li, X., Yu, Q., Qin, F., Zhang, B., & Lu, Y. (2021). Serum vitamin D level and the risk of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 9. doi:10.3389/fpubh.2021.637529
89. Liang, T., Schibeci Oras, S., Rebollo Rodríguez, N., Bagade, T., Chao, J., & Sinert, R. (2021). Predicting urinary tract infections with interval likelihood ratios. *Pediatrics*, 147(1). doi:10.1542/peds.2020-015008
90. Lisowska-Myjak, B., Józwiak-Kisielewska, A., Łukaszewicz, J., & Skarżyńska, E. (2019). Vitamin D-binding protein as a biomarker to confirm specific clinical diagnoses. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 20(1), 49–56. doi:10.1080/14737159.2020.1699064
91. Logadottir, Yr., Hallsberg L., Fall, M., Peeker, R. & Delbro, D. (2013). Bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C: High expression of

- inducible nitric oxide synthase in inflammatory cells. *Scandinavian Journal of Urology*. 47, 52–56. DOI: 10.3109/00365599.2012.699100
92. Lopes, B. S., Hanafiah, A., Nachimuthu, R., Muthupandian, S., Md Nesran, Z. N., & Patil, S. (2022). The Role of Antimicrobial Peptides as Antimicrobial and Antibiofilm Agents in Tackling the Silent Pandemic of Antimicrobial Resistance. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(9), 2995. <https://doi.org/10.3390/molecules27092995>
 93. Lüthje, P., & Brauner, A. (2016). Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens*, 5(1), 13. doi: 10.3390/pathogens5010013
 94. Magister, S., & Kos, J. (2013). Cystatins in Immune System. *Journal of Cancer*. 4(1), 45-56. doi: 10.7150/jca.5044
 95. Mahyar, A., Ayazi, P., Safari, S., Dalirani, R., Javadi, A., & Esmaeily, S. (2018). Association between vitamin D and urinary tract infection in children. *Korean Journal of Pediatrics*, 61(3), 90. doi:10.3345/kjp.2018.61.3.90
 96. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., Marra, M., Zummo, S., & Biondo, C. (2023). Urinary tract infections: The current scenario and future prospects. *Pathogens*, 12(4), 623. doi:10.3390/pathogens12040623
 97. Masajtis-Zagajewska, A., & Nowicki, M. (2017). New markers of urinary tract infection. *Clinica Chimica Acta*, 471, 286–291. doi:10.1016/j.cca.2017.06.003
 98. Mattoo, T. K., Shaikh, N., & Nelson, C. P. (2021). Contemporary management of Urinary Tract Infection in children. *Pediatrics*, 147(2). doi:10.1542/peds.2020-012138
 99. Mazaheri, M. (2021). Serum interleukin-6 and interleukin-8 are sensitive markers for early detection of Pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease. *International Journal of Preventive Medicine*, 12(1), 2. doi:10.4103/ijpvm.ijpvm_50_19
 100. Millner, R., & Becknell, B. (2019). Urinary tract infections. *Pediatric Clinics of North America*. 66 (1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.002>

101. Nakhjavan-Shahraki, B., Yousefifard, M., Ataei, N., Baikpour, M., Ataei, F., Bazargani, B., Abbasi, A., Ghelichkhani, P., Javidilarijani, F., & Hosseini, M. (2017). Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, *18*(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0539-0>
102. Nielubowicz, G. R., & Mobley, H. L. (2010). Host–pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, *7*(8), 430–441. doi:10.1038/nrurol.2010.101
103. Övünç Hacıhamdioğlu, D., Altun, D., Hacıhamdioğlu, B., Çekmez, F., Aydemir, G., Kul, M., ... Karademir, F. (2016). The association between serum 25-hydroxy vitamin D level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *8*(3), 325–329. doi:10.4274/jcrpe.2563
104. Patidar, M., Yadav, N., & Dalai, S. K. (2016). Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *31*, 49–59. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.06.001
105. Perera, P. Y., Lichy, J. H., Waldmann, T. A., & Perera, L. P. (2012). The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: implications for its therapeutic use. *Microbes and infection*, *14*(3), 247–261. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.10.006>
106. Presti, S., Manti, S., Parisi, G., Papale, M., Barbagallo, I., Li Volti, G., & Leonardi, S. (2021). Lactoferrin: Cytokine Modulation and Application in Clinical Practice. *Journal Of Clinical Medicine*, *10*(23), 5482. doi:10.3390/jcm10235482
107. Qadir, S., Memon, S., Chohan, M. N., & Memon, Y. (2021). Frequency of vitamin-D deficiency in children with urinary tract infection: A descriptive cross-sectional study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *37*(4). doi:10.12669/pjms.37.4.3896

108. Ragnarsdóttir, B., & Svanborg, C. (2012). Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: Host–pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatric Nephrology*, 27(11), 2017–2029. doi:10.1007/s00467-011-2089-1
109. Raymond, M.-A., Désormeaux, A., Labelle, A., Soulez, M., Soulez, G., Langelier, Y., ... Hébert, M.-J. (2005). Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338(3), 1374–1382. doi:10.1016/j.bbrc.2005.10.105
110. Renko, M., Salo, J., Ekstrand, M., Pokka, T., Pieviläinen, O., Uhari, M., & Tapiainen, T. (2022). Meta-analysis of the risk factors for urinary tract infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 41(10), 787–792. doi:10.1097/inf.0000000000003628
111. Rose-John, S. (2017). Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2). doi:10.1101/cshperspect.a028415
112. Rudaitis, S., Pundziene, B., Jievaltas, M., Uktveris, R., & Kevelaitis, E. (2009). Recurrent urinary tract infection in girls: do urodynamic, behavioral and functional abnormalities play a role? *Journal of Nephrology*, 22(6), 766-773.
113. Sadeghi-bojd S., Naghshizadian R., Mazaheri M., Ghane Sharbaf F., Assadi F. (2020). Efficacy of probiotic prophylaxis after the first febrile urinary tract infection in children with normal urinary tracts. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9 (3), 305-310. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz025>
114. Sadeghzadeh, M., Khoshnevisasl, P., Motamed, N., & Faghfour, L. (2021). The serum vitamin D levels in children with urinary tract infection: A case–control study. *New Microbes and New Infections*, 43, 100911. doi:10.1016/j.nmni.2021.100911
115. Sassi, F., Tamone, C., & D’Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656. doi:10.3390/nu10111656

- 116.Schlager, T. A. (2016). Urinary tract infections in infants and children. *Microbiology Spectrum*, 4(5). doi:10.1128/microbiolspec.uti-0022-2016
- 117.Schluns, K. S., & Lefrançois, L. (2003). Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nature Reviews Immunology*, 3(4), 269–279. doi:10.1038/nri1052
- 118.Schmidt, B., & Copp, H. L. (2015). Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *The Urologic clinics of North America*, 42(4), 519–526. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.011>
119. Schwaderer, A., Ambite, I., Rydstrom, G., & Hains, D. (2015). The genetics of urinary tract infections and the innate defense of the kidney and urinary tract. *Journal of Pediatric Genetics*, 05(01), 025–032. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557110>
- 120.Shaikh, N., Shope, T. R., Hoberman, A., Vigliotti, A., Kurs-Lasky, M., & Martin, J. M. (2016). Association between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics*, 138(1). doi:10.1542/peds.2016-0087
- 121.Simões e Silva, A. C., Oliveira, E. A., & Mak, R. H. (2020). Urinary tract infection in pediatrics: An overview. *Jornal de Pediatria*, 96, 65–79. doi:10.1016/j.jpmed.2019.10.006
- 122.Sindaco, P., Pandey, H., Isabelle, C., Chakravarti, N., Brammer, J. E., Porcu, P., & Mishra, A. (2023). The role of interleukin-15 in the development and treatment of hematological malignancies. *Frontiers in immunology*, 14, 1141208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1141208>
- 123.Singh, D., Vaughan, R., & Kao, C. C. (2014). LL-37 peptide enhancement of signal transduction by Toll-like receptor 3 is regulated by pH: identification of a peptide antagonist of LL-37. *The Journal of biological chemistry*, 289(40), 27614–27624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582973>
- 124.Spencer, J. D., Schwaderer, A. L., Becknell, B., Watson, J., & Hains, D. S. (2013). The innate immune response during urinary tract infection and Pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 29(7), 1139–1149. doi:10.1007/s00467-013-2513-9

125. Steel, J. C., Waldmann, T. A., & Morris, J. C. (2012). Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(1), 35–41. doi:10.1016/j.tips.2011.09.004
126. Stephens, G. M., Akers, S., Nguyen, H., & Woxland, H. (2015). Evaluation and management of urinary tract infections in the school-aged child. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 42(1), 33–41. doi:10.1016/j.pop.2014.09.007
127. Storme, O., Tirán Saucedo, J., Garcia-Mora, A., Dehesa-Dávila, M., & Naber, K. G. (2019). Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Therapeutic Advances in Urology*, 11, 175628721881438. doi:10.1177/1756287218814382
128. Su, H., Lei, C.-T., & Zhang, C. (2017). Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: An update. *Frontiers in Immunology*, 8. doi:10.3389/fimmu.2017.00405
129. Svanborg, C. (2012). Urinary tract infections in children: Microbial virulence versus host susceptibility. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 205–210. doi:10.1007/978-1-4614-4726-9_17
130. Svensson L., Poljakovic M., Demirel I., Sahlberg C., & Persson K. (2018). Host-derived Nitric Oxide and its antibacterial effects in the urinary tract. *Advances in Microbial Physiology*. 73, 1-62. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2018.05.001>
131. Tan, J., Tan, J., How, C., & Leow, E. (2021). Primary care approach to urinary tract infection in children. *Singapore Medical Journal*, 326–332. doi:10.11622/smedj.2021090
132. Tramma, D., Hatzistylianou, M., Gerasimou, G., & Lafazanis, V. (2012). Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring. *Pediatric Nephrology*, 27(9), 1525–1530. doi:10.1007/s00467-012-2156-2
133. Tullus, K., & Shaikh, N. (2020). Urinary tract infections in children. *The Lancet*, 395(10237), 1659–1668. doi:10.1016/s0140-6736(20)30676-0

134. Vazouras, K., Velali, K., Tassiou, I., Anastasiou-Katsiardani, A., Athanasopoulou, K., Barbouni, A., ... Hsia, Y. (2020). Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 20, 4–10. doi:10.1016/j.jgar.2019.06.016
135. Vumma R., Bang C. S., Kruse R., Johansson K. and Persson K. (2016). Antibacterial effects of nitric oxide on uropathogenic *Escherichia coli* during bladder epithelial cell colonization – a comparison with nitrofurantoin. *The Journal of Antibiotics*, 69, 183–186. DOI:10.1038/ja.2015.112
136. Wagenlehner, F. M., Bjerklund Johansen, T. E., Cai, T., Koves, B., Kranz, J., Pilatz, A., & Tandogdu, Z. (2020). Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology*, 17(10), 586–600. doi:10.1038/s41585-020-0362-4
137. Ward, P. A. (2007). The curiosity of IL-15. *Nature Medicine*, 13(8), 903–904. doi:10.1038/nm0807-903
138. Watson, J.R., Sánchez, P.J., Spencer, J.D., Cohen, D.M., & Hains, D.S. (2018) Urinary tract infection and antimicrobial stewardship in the Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, 34 (2), 93-95. doi:10.1097/PEC.0000000000000688
139. Weng, T. I., Wu, H. Y., Lin, P. Y., & Liu, S. H. (2009). Uropathogenic *Escherichia coli*-induced inflammation alters mouse urinary bladder contraction via an interleukin-6-activated inducible nitric oxide synthase-related pathway. *Infection and Immunity*, 77(8), 3312–3319. doi:10.1128/iai.00013-09
140. White, J. H. (2022). Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity. *Nutrients*, 14(2), 284. doi:10.3390/nu14020284
141. Xie, Z., Wang, X., & Bikle, D. D. (2020). Editorial: Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Frontiers in Endocrinology*, 11. doi:10.3389/fendo.2020.00040

142. Xu Y., Ding Y., Li X., & Wu X. (2015). Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunology and Cell Biology*, 93 (5), 442-451. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.121>
143. Yan, J., Cai, X., & Huang, Y. (2019). The clinical value of plasma hepcidin levels in predicting bacterial infections in febrile children. *Pediatrics & Neonatology*, 60(4), 377-381. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.09.001
144. Yen, C.-C., Shen, C.-J., Hsu, W.-H., Chang, Y.-H., Lin, H.-T., Chen, H.-L., & Chen, C.-M. (2011). Lactoferrin: An iron-binding antimicrobial protein against escherichia coli infection. *BioMetals*, 24(4), 585–594. doi:10.1007/s10534-011-9423-8
145. Zasloff, M. (2007). Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(11), 2810–2816. doi:10.1681/asn.2007050611
146. Zendejdel, A., & Arefi, M. (2019). Molecular evidence of role of vitamin D deficiency in various extraskeletal diseases. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(6), 8829–8840. doi:10.1002/jcb.28185
147. Zhou, Y., Zhou, Z., Zheng, L., Gong, Z., Li, Y., Jin, Y., ... Chi, M. (2023). Urinary tract infections caused by uropathogenic escherichia coli: Mechanisms of infection and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10537. doi:10.3390/ijms241310537
148. Zi M., Xu Y. (2018). Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunology Letters*, 196, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.006>

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
факультет



Ігор ГЕРУШ

« 31 » 01 2023 року

АКТ

впровадження у навчальний процес

Назва впровадження: «Удосконалення діагностики, диференційної діагностики та прогнозування перебігу інфекцій сечовидільної системи у дітей»

1. **Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Леженко Г.О., Захарченко Н.А.
2. **Джерело інформації:** ЛЕЖЕНКО Г. О., ЗАХАРЧЕНКО Н. А. The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Патологія*, 2022, 19.2: 123-127.
3. **Базова установа, що проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет
4. **Термін впровадження:** 09.2022. – 12.2022
У педагогічний процес кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів медичних факультетів 4-6-го курсів за темою «Інфекційно-запальні захворювання сечовидільної системи у дітей».
5. **Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
6. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинського державного медичного
університету д.мед.н., професор

« 31 » 01 2023 р.



Таміла СОРОКМАН

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор
ДВОРНИК

Валентин

2023 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Удосконалення діагностики, диференційної діагностики та прогнозування перебігу інфекцій сечовидільної системи у дітей

2. Установа, розробник, автор: кафедра Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Леженко Г.О., Захарченко Н.А.

3. Джерело інформації:

ЛЕЖЕНКО, Г.О.; ЗАХАРЧЕНКО, Н.А. The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Патологія*, 2022, 19.2: 123-127.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією, Полтавський державний медичний університет

5. Форма впровадження: Дані авторі в впровадженні під час викладання наступних тем: «Анатомо-фізіологічні особливості органів сечової системи у дитячому віці. Короткі відомості про ембріогенез органів сечової системи як основи природжених аномалій. Методика обстеження», «Семіотика найбільш поширених захворювань сечової системи. Семіотика мікроскопічних змін сечового осадку», «Внутрішньоутробні інфекції новонароджених. Етіологія. Патогенез. Класифікація. Клініка. Діагностика. Диференціальна діагностика. Лікування. Профілактика», «Бактеріальні інфекції у новонароджених. Етіологія. Патогенез. Класифікація. Діагностика. Диференціальна діагностика. Прогноз».

6. Термін впровадження: з вересня 2022 р. по лютий 2023 р.

7. Зауваження, пропозиції: Включення викладеної інформації до матеріалів практичних занять здобувачів освіти 3 курсу за ОК «Пропедевтика педіатрії» та 5 курсу за ОК «Педіатрія з дитячими інфекційними хворобами, клінічною алергологією та імунологією» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань ведення педіатричних пацієнтів з інфекціями сечовидільної системи.

8. Відповідальні за впровадження: к.мед.н., доц. Цвіренко С.М., к.мед.н., доц. Фастовець М.М.

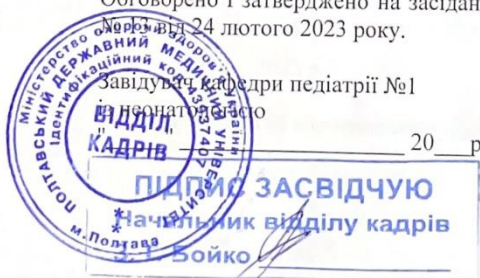
Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 02/2023 від 24 лютого 2023 року.

Завідуюча кафедрою педіатрії №1

неонатологією

20 р.

Світлана ЦВІРЕНКО



ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботиЗапорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор

Візір В.А.

«20» 01 2023 року

АКТ

впровадження у навчальний процес

Назва впровадження: «Удосконалення діагностики, диференційної діагностики та прогнозування перебігу інфекцій сечовидільної системи у дітей»

1. **Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Леженко Г.О., Захарченко Н.А.
2. **Джерело інформації:** ЛЕЖЕНКО, Г. О.; ЗАХАРЧЕНКО, Н. А. The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Патологія*, 2022, 19.2: 123-127.
3. **Базова установа, що проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет
4. **Термін впровадження:** 09.2022 – 12.2022
У педагогічний процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів I медичного та II медичного факультетів 4-го курсу за темою «Інфекції сечовидільної системи у дітей».
5. **Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
6. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету д.мед.н., професор Недельська С.М. /С/С «19» 01 2023 р.

ДОДАТОК А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Додаткові критерії діагностики та прогнозування перебігу інфекцій сечовидільної системи у дітей
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Захарченко Н.А.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Леженко, Г. О., & Захарченко, Н. А. (2022). The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Патологія, 19(2)*, 123-127.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2023 р. в КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 09.2022 по 02.2023
- Загальна кількість спостережень 84
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	95%	94%

8. Зауваження, додатки _____

«01» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. відділ педіатрії С.В. Волошина В.В.
(підпис, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Підвищення ефективності терапії інфекцій сечовидільної системи у дітей, шляхом включення вітаміну Д до схеми лікування
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Захарченко Н.А.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Lezhenko, H., Abaturon, O., & Zakharchenko, N. (2023). The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children. *CHILD'S HEALTH*, 17(8), 382–386. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1544>.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023 р. в Черківецька обласна дитяча клінічна лікарня
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.2023 до 02.2023
6. Загальна кількість спостережень 84
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	95%	95%

8. Зауваження, додатки Немає

«03» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження _____

(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Обґрунтування необхідності проведення постійного локального бактеріального моніторингу інфекцій сечовидільної системи у дітей з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії.
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Захарченко Н.А.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Леженко, Г. О., & Захарченко, Н. А. (2022). The role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with urinary tract infections considering the etiological factor. *Запорізький медичний журнал*, 24(4), 459-463...
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2023 р. в Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 03.2023 по 02.2023
- Загальна кількість спостережень 200
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	95%	94%

8. Зауваження, додатки немає

«01» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження зав. кафе. біофізика Рубова О.Ф.

(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора КНП «Вінницька
обласна дитяча клінічна лікарня
Вінницької обласної ради
Харченко О.А.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

03 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Обґрунтування необхідності проведення постійного локального бактеріального моніторингу інфекцій сечовидільної системи у дітей з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії.
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Захарченко Н.А.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Леженко, Г. О., & Захарченко, Н. А. (2022). The role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with urinary tract infections considering the etiological factor. *Запорізький медичний журнал*, 24(4), 459-463...
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2023 р. в КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради»
- Строки впровадження з 2021 по 2022
- Загальна кількість спостережень 200
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	95%	90%

8. Зауваження, додатки: немає

«03» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження

Душенько В. М.

(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The level of antimicrobial peptides in different clinical forms of urinary tract infections in children. *Pathologia*, 19(2), 123–127. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.259894> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with urinary tract infections considering the etiological factor. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(4), 459–463. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.255061> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2022). The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of urinary tract infections in children. *CHILD`S HEALTH*, 17(3), 128–132. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.3.2022.1507> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Lezhenko, H. O., Abaturov, O. Ye., & Zakharchenko, N. A. (2023). The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children. *CHILD`S HEALTH*, 17(8), 382–386. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1544> (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку)

5. Lezhenko, H. O., & Zakharchenko, N. A. (2023). Prediction of the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system in children. *CHILD`S HEALTH*, 18(3), 178–184. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1582>
(Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку)
6. Захарченко, Н.А. (2021). Цистатин С як маркер пошкодження нирок при інфекціях сечовидільної системи. *Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0»*: збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», м. Київ, 26 березня 2021 року. (с.39-40). Київ.
7. Захарченко, Н.А. (2021). Роль LL-37 у розвитку запальних захворювань сечовидільної системи. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2021*: збірник тез доповідей науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 року. (с.70). Запоріжжя.
8. Захарченко, Н.А. (2021). Роль синтази оксиду азоту 2 (NOS2) у захисті від інфекцій сечовидільних шляхів у дітей. *82nd Lviv Young Scientists International Conference*: матеріали конференції, м.Львів, 27-29 жовтня 2021 року. (с.57-58). Львів.
9. Захарченко, Н.А. (2022). Мікробіологічний спектр патогенів, збудників інфекцій сечовидільної системи у дітей, мешканців Запорізької області. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 24 лютого 2022 року. (с.17-18). Харків.
10. Захарченко, Н.А. (2022). Роль гепсидину у розвитку та хронізації запальних захворювань сечовидільної системи. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022*: збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих

вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 17 травня 2022 року. (с.20-21). Запоріжжя.

11. Захарченко, Н.А. (2022). Роль залізовмісних антимікробних пептидів у захисті від інфекцій сечовидільних шляхів у дітей. *Актуальні питання клінічної медицини: тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, м. Запоріжжя, 24-25 листопада 2022 року.* (с.62-64). Запоріжжя.
12. Захарченко, Н.А. (2023). Is Escherichia coli the only one? Study of causative agents of inflammatory diseases of the urinary system in children of the Zaporizhzhia region. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023: збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 25 – 26 травня 2023 року.* (с.117). Запоріжжя.

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0». 26 березня 2021 року, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (*стендова доповідь, публікація тез*).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021», 15-16 квітня 2021 року, Запорізький державний медичний університет (*усна доповідь, публікація тез*).
3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), 15-17 вересня 2021 року (*стендова доповідь*).
4. 82nd Lviv Young Scientists International Conference, 27-29 жовтня 2021р, м.Львів (*усна доповідь, публікація тез*).
5. VII науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 24 лютого 2022 року, м. Харків (*доповідь, публікація тез*).
6. Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022», 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя (*усна доповідь, публікація тез*).
7. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 24-25 листопада 2022 року (*усна доповідь, публікація тез*).
8. 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023», 25-26 травня 2023 р., Запоріжжя (*усна доповідь, публікація тез*).



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ЗАХАРЧЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІВНА 3432203907;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3432203907;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000C4643F0145A1B804;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 11:39 12.01.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:39 12.01.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)