

УДК 340.624.412:616.617-089.844:617-089.844

В.М. Свєкатун, В.О. Дмитряков

Прогнозування перебігу первинного обструктивного мегауретера в дітей з використанням маркерів оксидативного стресу

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 64-68. doi 10.15574/SP.2022.127.64

For citation: Svekaton VM, Dmitriakov VO. (2022). Predicting the course of primary obstructive megaureter in children using oxidative stress markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 64-68. doi 10.15574/SP.2022.127.64.

У дитячій урології активно розвиваються та впроваджуються в практику мініінвазивні методики діагностики й лікування, засновані на імунологічних і біохімічних дослідженнях стану як тубулярного апарату паренхіми нирки, так і органів усєї сечовивідної системи.

Мета — вивчити клініко-лабораторні методи діагностики, що дають змогу прогнозувати ефективність лікування за показниками функціонального стану органів сечовивідної системи.

Матеріали та методи. Проведено дослідження сироватки крові 130 дітей віком від 1 до 48 місяців: 15 дітей, яким проведено ендоскопічне лікування; 28 дітей, пролікованих відкритим оперативним методом; 87 дітей без обструкції сечовивідних шляхів.

Результати. При порівняльному аналізі маркерів окисної деструкції білків (альдегідфенілгідразону — АФГ, кетонфенілгідразону — КФГ) та метаболітів оксиду азоту (монооксиду азоту — NO, NO-синтази — NOS) до і через 3–6 місяців після відновлення уродинаміки виявлено зниження проявів оксидативного стресу, зокрема, NO — у 58,13%, NOS — у 51,16%, АФГ — у 69,76%, КФГ — у 69,76%. Незважаючи на поліпшення уродинаміки, відсутність позитивної динаміки показників маркерів окисної деструкції білків (АФГ і КФГ) у 30,23%, метаболітів оксиду азоту (NO — у 34,88%, NOS — у 41,86%) вказує, що функціональна здатність нирок у певній кількості пацієнтів не покращується.

Висновки. Дослідження вмісту маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи, зокрема NO, NOS, АФГ і КФГ, у сироватці крові дітей після корекції уродинаміки є інформативними маркерами функціонального стану нирки. Наведені дані свідчать про необхідність ранньої діагностики первинного обструктивного мегауретера в дітей та застосування етапного лікування залежно від ступеня уродинамічної декомпенсації. Під час оцінювання ефективності лікування саме показники функціонального стану органів сечовивідної системи слід враховувати як основні маркери позитивного або негативного результату лікування дитини.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: обструктивний мегауретер, альдегідфенілгідразони, кетонфенілгідразони, монооксид азоту, NO-синтаза, сечовід, діти.

Predicting the course of primary obstructive megaureter in children using oxidative stress markers

V.M. Svekaton, V.O. Dmitriakov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Currently, minimally invasive methods of diagnosis and treatment are being actively developed and implemented in pediatric urology, based on immunological and biochemical studies of the state of both the tubular apparatus of the kidney parenchyma and the organs of the entire urinary system.

Purpose — to study clinical and laboratory diagnostic methods that will allow predicting the effectiveness of treatment based on indicators of the functional state of organs of the urinary system.

Materials and methods. The blood serum of 130 children aged 1 to 48 months was tested: 15 children treated endoscopically; 28 children treated by open surgical method; 87 children without urinary tract obstruction.

Results. In the comparative analysis of markers of oxidative destruction of proteins (aldehydephenylhydrazone — APH, ketonphenylhydrazone — KPH) and nitric oxide metabolites (nitric monoxide — NO, NO synthase — NOS) before and 3–6 months after the restoration of urodynamics, a decrease in the manifestations of oxidative stress was revealed, in particular, NO — in 58.13%, NOS — in 51.16%, APH — in 69.76%, KPH — in 69.76%. Despite the improvement of urodynamics, the absence of positive dynamics of markers of oxidative destruction of proteins (APH and KPH) in 30.23%, nitric oxide metabolites (NO — in 34.88%, NOS — in 41.86%) indicates that the functional capacity of the kidneys in a certain number of patients does not improve.

Conclusions. The study of the content of markers of oxidative stress and the state of the antioxidant system, namely the concentration of NO, NOS, APH and KPH in the blood serum of children after correction of urodynamics are informative markers of the functional state of the kidney. The given data indicate the need for early diagnosis of primary obstructive megaureter in children and the use of staged treatment depending on the degree of urodynamic decompensation. When determining the evaluation of the effectiveness of the treatment, it is the indicators of the functional state of the organs of the urinary system that should be taken into account as the main markers of a positive or negative result of the child's treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: obstructive megaureter, aldehyde-phenylhydrazones, ketone-phenylhydrazones, nitric oxide, NO-synthase, ureter, children.

Вступ

Обструктивні уропатії займають третю позицію серед найпоширеніших причин хронічної хвороби нирок у дітей. Але питання диференційної діагностики органічних та функціональних причин дилатації сечоводу в дітей молодшої вікової групи досі недостатньо висвітлені, також немає загальноприйнятого алгоритму ведення хворих із первинним обструктивним мегауретером [7,9,13].

Діагностика первинного обструктивного мегауретера переважно ґрунтується на ультразвуковому дослідженні, екскреторній урографії, мікційній цистоуретрографії [2,10,12,13]. Але важливим питанням залишається оцінка ефективності лікування мегауретера в дітей, при якій важливо правильно інтерпретувати не тільки ниркову уродинаміку, але й зміни функціонального стану всієї сечовивідної системи в динаміці лікування, заздалегідь виявляючи розвиток ознак нефросклерозу [12]. Імунологічні та біохімічні дослідження дають змогу з високим ступенем ймовірності виявити патологічні порушення [5]. Саме показники функціонального стану сечовивідної системи слід враховувати як основні маркери позитивного або негативного результату лікування дитини [4,6,9,14].

За останні роки стрімко розвиваються мініінвазивні методики оцінки функціонального стану сечовивідної системи, до яких відносять визначення рівнів зазначених біохімічних маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи [7,11]. У цьому плані дослідження концентрації монооксиду азоту (NO), NO-синтази (NOS), альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ) у сироватці крові дітей після корекції уродинаміки є інформативними маркерами функціонального стану нирки загалом та ознак нефросклерозу зокрема [8,12].

Мета дослідження — вивчити клініко-лабораторні методи діагностики, що дають змогу прогнозувати ефективність лікування за показниками функціонального стану органів сечовивідної системи.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки ступеня нейродеструкції органів сечовивідної системи в дітей використано маркери оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи: NO, NOS, АФГ і КФГ. Тобто за рівнем цих продуктів робили висновки про мінімальну інтенсивність оксидативного стресу

в нейронах, гліальних клітинах і субклітинних структурах [3,8].

Проведено дослідження вмісту АФГ, КФГ, NO, NOS у сироватці крові 130 дітей віком від 1 до 48 місяців. Виділено три групи дітей: основна — 15 дітей з первинним обструктивним мегауретером, яким проведено ендоскопічне лікування; контрольна — 28 дітей з первинним обструктивним мегауретером, яких проліковано відкритим оперативним методом; референтна — 87 дітей без обструкції сечовивідних шляхів. Обстеження дітей основної та контрольної проведено до та після оперативного відновлення уродинаміки. За статтю та віком групи достовірно не різнилися ($p \leq 0,05$).

Визначення концентрації маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи, зокрема NO, NOS, АФГ і КФГ, проведено в сироватці крові, отриманої після центрифугування свіжої венозної крові.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження продуктів перекисного окислення білків (АФГ і КФГ) методом Halliwell [3] показало такі результати. Середній рівень АФГ у дітей референтної групи становив $2,55 \pm 1,34$ у.о./г білка, КФГ — $1,57 \pm 0,89$ у.о./г білка. Аналіз змін рівня маркерів стану антиоксидантної системи АФГ та КФГ у сироватці дітей з первинним обструктивним мегауретером показав такі результати. У дітей основної групи середній рівень АФГ становив $2,57 \pm 0,58$ у.о./г білка, КФГ — $1,9 \pm 0,44$ у.о./г білка; у дітей контрольної групи — відповідно $2,84 \pm 1,15$ у.о./г білка і $1,91 \pm 0,73$ у.о./г білка.

Отже, в обох групах дітей з первинним обструктивним мегауретером середній рівень КФГ до лікування перевищував рівень дітей референтної групи майже на 15%. У дітей основної групи рівень АФГ був практично в межах норми, тоді як у дітей контрольної групи відзначалося збільшення його показників.

Показники АФГ і КФГ у сироватці крові дітей референтної групи та у хворих на первинний обструктивний мегауретер до відновлення уродинаміки наведено в таблиці 1 і на рис. 1.

Дослідження метаболітів оксиду азоту як маркерів оксидативного стресу (NO і NOS)

Таблиця 1

Концентрація альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів у сироватці дітей референтної групи та у хворих на мегауретер до відновлення уродинаміки (M±m)

Група обстежених	Кількість дітей	АФГ (у.о./г білка)	КФГ (у.о./г білка)
Основна	15	2,57±0,58	1,9±0,44
Контрольна	28	2,84±1,15	1,91±0,73
Референтна	87	2,55±1,34	1,57±0,89

Таблиця 2

Концентрація монооксиду азоту та NO-синтази в сироватці крові дітей референтної групи та у хворих на мегауретер до оперативної корекції уродинаміки (M±m)

Група обстежених	Кількість дітей	NO (мколь/л)	NOS (нмоль/мг білка)
Основна	15	3,89±2,23	7,78±3,9
Контрольна	28	3,43±2,07	7,43±3,73
Референтна група (M±1,5 σ)	87	3,32±2,03 (6,20–17,10)	9,75±3,38 (4,50–14,60)

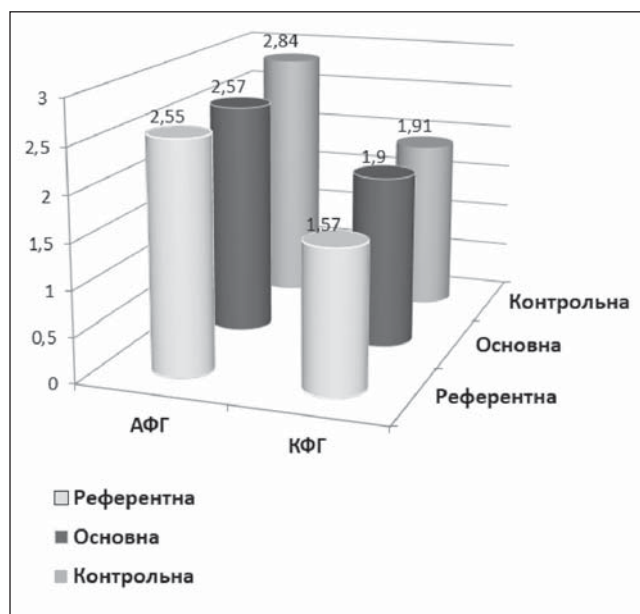


Рис. 1. Рівень альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів у хворих на первинний обструктивний мегауретер та в дітей референтної групи

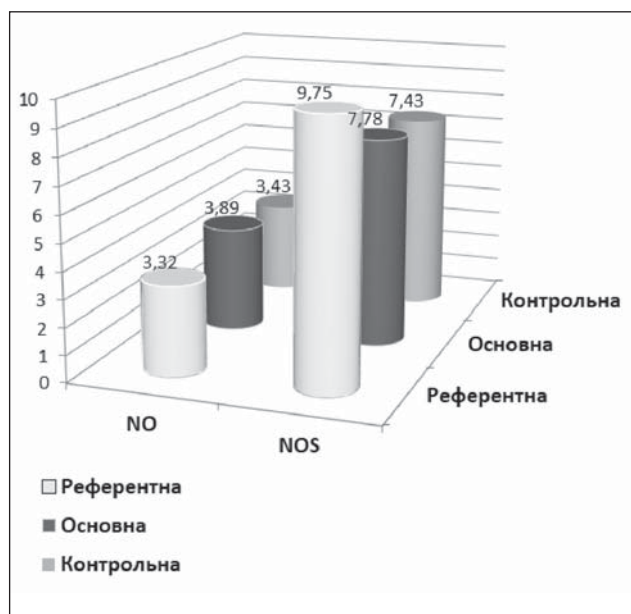


Рис. 2. Рівень монооксиду азоту та NO-синтази в дітей референтної групи та у хворих на первинний обструктивний мегауретер (M±m)

показало, що в сироватці крові дітей референтної групи, які не мають уродженої урологічної патології та захворювань нирок і сечовивідних шляхів, активність NO дорівнювала $3,32 \pm 2,03$ мколь/л, середнє квадратичне відхилення (σ) – 2,04, а межі коливань для NO становили 0,33–8,62.

Середня активність NOS становила $9,75 \pm 2,23$ нмоль/мг білка, $\sigma=3,38$, межі контрольних коливань для рівнів активності NOS – 3,31–18,25.

Показники NO і NOS у сироватці крові дітей референтної групи та у хворих на первинний обструктивний мегауретер до оперативної корекції уродинаміки наведено в таблиці 2 і на рис. 2.

При подальшому аналізі метаболітів оксиду азоту (NO та NOS) у сироватці крові дітей через 3–6 місяців після корекції уродинаміки

встановлено такі результати. Так, після лікування концентрація NO сироватці зменшилася у 8 (53,33%) дітей основної групи та в 17 (60,71%) дітей контрольної групи.

Концентрація NOS у сироватці збільшилася в 7 (46,66%) дітей основної групи та в 15 (53,57%) дітей контрольної групи.

У післяопераційному періоді без змін залишилися концентрації NO в сироватці крові 3 (6,97%) дітей; NOS – у 3 (6,97%) дітей. Погіршення після лікування рівня показників NO відмічалось у 15 (34,88%) дітей, NOS – у 18 (41,86%) хворих.

Тобто можна припустити, що в цієї частини пацієнтів уродинамічні порушення були настільки суттєвими, що оперативна корекція не привела до істотної нормалізації функції сечовивідних шляхів. Отже, рівні метаболітів оксиду азоту як маркерів оксидативного стресу

Таблиця 3

Зміни показників маркерів оксидативного стресу і стану антиоксидантної системи після оперативного лікування у хворих на первинний обструктивний мегауретер

Група обстежених		Метаболіти оксиду азоту				Продукти перекисного окислення білків			
		NO		NOS		АФГ		КФГ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна (n=15)	Поліпшення	8	53,33	7	46,66	11	73,33	11	73,33
	Без змін	1	6,66	1	6,66	0	0	0	0
	Погіршення	6	40	7	46,66	4	26,66	4	26,66
Контрольна (n=28)	Поліпшення	17	60,71	15	53,57	19	67,85	19	67,85
	Без змін	2	7,14	2	7,14	0	0	0	0
	Погіршення	9	32,14	11	39,28	9	32,14	9	32,14
Загалом (n=43)	Поліпшення	25	58,13	22	51,16	30	69,76	30	69,76
	Без змін	3	6,97	3	6,97	0	0	0	0
	Погіршення	15	34,88	18	41,86	13	30,23	13	30,23

є інформативними індикаторами ушкодження органів сечовивідної системи, які доцільно використовувати як показники ефективності корекції первинного обструктивного мегауретера в дітей.

Аналіз АФГ і КФГ як показників окисної деструкції білків через 3–6 місяців після корекції уродинаміки дав змогу встановити таке. Так, після лікування середній рівень АФГ у сироватці зменшився в 11 (73,33%) дітей основної групи та у 19 (67,85%) дітей контрольної групи. Показники КФГ у сироватці зменшилися в 11 (73,33%) дітей основної групи та у 19 (67,85%) дітей контрольної групи. Це свідчить про позитивну динаміку змін рівня цих маркерів і поступове відновлення функціонування органів сечовивідної системи в результаті лікування.

Водночас у 13 (30,23%) дітей відмічалось підвищення рівня показників АФГ і КФГ у післяопераційному періоді. Це відзначалося у 4 (26,66%) дітей основної групи та у 9 (32,14%) дітей контрольної групи.

Узагальнююча характеристика кількості позитивних результатів і випадків, в яких очікуваного поліпшення не досягнуто, за даними показників маркерів оксидативного стресу і стану антиоксидантної системи після оперативного лікування первинного обструктивного мегауретера в дітей наведена в таблиці 3 і на рис. 3.

Незважаючи на поліпшення уродинаміки, відсутність позитивної динаміки показників маркерів окисної деструкції білків (АФГ і КФГ) у 13 (30,23%) пацієнтів, метаболітів оксиду азоту (NO – у 15 (34,88%) дітей, NOS – у 18 (41,86%) хворих) вказує, що функціональна здатність сечовивідної системи в певній кількості пацієнтів не покращується, що відображає тяжкість процесу та необхідність подальшого

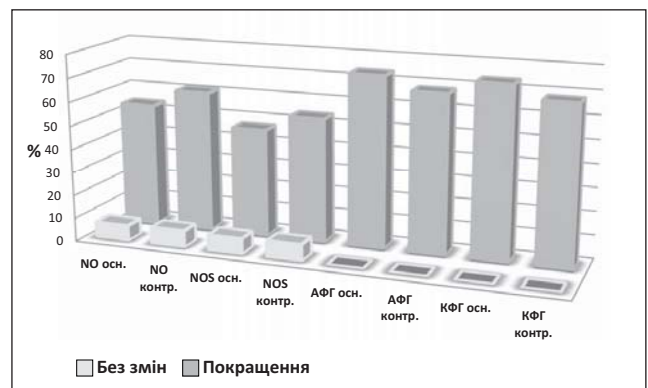


Рис. 3. Характеристика змін метаболітів оксиду азоту та маркерів окисної деструкції білків після оперативного лікування у хворих на первинний обструктивний мегауретер (%)

відновного лікування і спостереження. Таким чином, рівні маркерів оксидативного стресу і стану антиоксидантної системи після оперативного лікування первинного обструктивного мегауретера є значущими показниками ефективності відновлювальних процесів. Наведені дані свідчать про необхідність ранньої діагностики первинного обструктивного мегауретера в дітей та застосування етапного лікування залежно від ступеня уродинамічної декомпенсації [1,15]. Під час оцінювання ефективності лікування саме показники функціонального стану органів сечовивідної системи слід враховувати як основні маркери позитивного або негативного результату лікування дитини [4,6,9,14].

Висновки

За допомогою використаних нами методів біохімічного дослідження сироватки крові показники маркерів оксидативного стресу (АФГ, КФГ, NO, NOS) до лікування достовірно підтверджують наявність патології в дітей із первинним обструктивним мегауретером порівняно з групою дітей без обструкції сечовивідних шляхів.

Більш суттєві поліпшення показників досліджуваних маркерів після лікування в основній групі порівняно з контрольною дають змогу стверджувати, що мініінвазивні ендоскопічні методи лікування, на противагу відкритим операціям, мають переваги не тільки в технічності, меншій травматичності та економічних витратах, але й у термінах відновлення органів сечовивідної системи.

Незважаючи на поліпшення уродинаміки, відсутність позитивних змін досліджуваних

маркерів у частини пацієнтів відображає тяжкість процесу і необхідність подальшого відновного лікування та спостереження.

Отже, рівні маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи в лікуванні первинного обструктивного мегауретера є значущими діагностичними і прогностичними показниками ефективності відновлювальних процесів сечовивідної системи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beloy IC, Argibay IS, González MG et al. (2018, Apr). Endoscopic balloon dilatation in primary obstructive megaureter: Long-term results. *J Pediatr Urol.* 14 (2): 167. e1–167.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.10.016. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29398584.
2. Borysova TP, Obolonska OYu, Mavropulo TK, Badogina LP, Volkov DG. (2021). Features of renal blood flow in acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (119): 14–18. [Борисова ТП, Оболонська ОЮ, Мавропуло ТК, Бадогіна ЛП, Волков ДГ. (2021). Особливості ренального кровотоку при гострому пошкодженні нирок у недоношених новонароджених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. *Сучасна педіатрія. Україна.* 7 (119): 14–18]. doi: 10.15574/SP.2021.119.14.
3. Halliwell B. (1999). *Molecular Biology of Free Radicals in Human.* St. Lucia London: OICA Int: 352.
4. Lopez M, Perez–Etchepare E, Bustangi N, Godik O et al. (2020, Mar 26). Laparoscopic extravesical reimplantation in children with primary obstructive megaureter. *J. Laparosc. Adv. Surg. Tech. A.* doi: 10.1089/lap.2019.0396. Online ahead of print. PMID: 32212997.
5. Matsuki M, Tanaka T, Maehana T, Kyoda Y et al. (2017). The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis. *Clin Exp Nephrol.* 21 (5): 852–857.
6. Mittal S, Srinivasan A, Bowen D, Fischer KM et al. (2021, Mar). Utilization of robot-assisted surgery for the treatment of primary obstructed megaureters in children. *Urology.* 149: 216–221. doi: 10.1016/j.urology.2020.10.015. Epub 2020 Oct 28.
7. Parente A, Esposito C. (2019, Sep 4). Editorial: Management of Primary Obstructive Megaureter. *Front Pediatr.* 7: 365. doi: 10.3389/fped.2019.00365. eCollection 2019.
8. Polkovnikov O, Pavlov S, Belenichev I, Matolinets N. (2021). Endothelial dysfunction under experimental subarachnoid hemorrhage. Possible ways of pharmacocorrection. *Medical Sciences. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society.* 65; 2: 88–99.
9. Poudel A, Afshan S, Dixit M. (2016). Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *NeoReviews.* 17; 1: e18–e27.
10. Raashid H, Nisar B, Ajaz B, Gowhar N, Khursheed S, Mohd I. (2022, Jul–Sep). Primary obstructive megaureter in children; 10 years' experience from a tertiary care center. *Urol Ann.* 14 (3): 252–258. doi: 10.4103/UA.UA_77_20. Epub 2022 Jul 18.
11. Sugimoto Y, Nishida M, Toiyama K, Naitoh Y, Hosoi H. (2020, Jan). Acute kidney injury in a patient with primary obstructive megaureter. *Pediatr Int.* 62 (1): 110–111. doi: 10.1111/ped.14051. Epub 2020 Jan 19.
12. Svekatur VN, Dmitryakov VA, Lytvynenko OS. (2020). Clinical laboratory diagnosis of obstructive megaureter in children. *Pedagogy and Psychology of Sport.* 6; 4: 11–19. eISSN 2450–6605.
13. Svekatur VN, Dmitryakov VA. (2020). Treatment of primary obstructive megaureter in children using minimally invasive technologies. *Pedagogy and Psychology of Sport.* 6; 2: 113–121. eISSN 2450–6605.
14. Teklali Y, Robert Y, Boillot B, Overs C et al. (2018, Oct). Endoscopic management of primary obstructive megaureter in pediatrics. *J Pediatr Urol.* 14 (5): 382–387. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.05.027. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30006257.
15. Torino G, Roberti A, Brandigi E, Turrà F et al. (2021, Jun 23). High-pressure balloon dilatation for the treatment of primary obstructive megaureter: is it the first line of treatment in children and infants? *Swiss Med Wkly.* 151: w20513. doi: 10.4414/smw.2021.20513. eCollection 2021 Jun 7.

Відомості про авторів:

Свекатур Вячеслав Миколайович — асистент каф. дитячих хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0001-8880-7316>.

Дмитряков Валерій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-4553-380X>.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.