

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

САМСОНЕНКО СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.61-008.6-06-07:616.72-002-021.3]-053.2(043.3)

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА КОМОРБІДНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ
ЮВЕНІЛЬНОМУ ІДІОПАТИЧНОМУ АРТРИТІ У ДІТЕЙ**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність – 228 «Педіатрія»

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

Підпис здобувача: _____ (С.В. Самсоненко)

Науковий керівник: Борисова Тамара Петрівна, доктор медичних наук,
професор; Вакуленко Людмила Іванівна доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Самсоненко С.В. Рання діагностика коморбідного ураження нирок при ювенільному ідіопатичному артриті у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність 228 «Педіатрія». Дніпровський державний медичний університет, м.Дніпро, 2023.

Дисертація присвячена питанням удосконалення ранньої діагностики коморбідного ураження нирок при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) у дітей. Проблема ЮІА визначається значним поширенням, хронічним перебігом хвороби, тяжкістю клінічних проявів ерозивно-деструктивного артрити, а також коморбідним ураженням життєво важливих органів та систем, що більшою мірою обтяжує перебіг основного захворювання, погіршує його прогноз.

Останнім часом все більше уваги приділяється ураженню нирок при системних захворюваннях. Існують обмежені дані щодо ураження нирок у дітей з ЮІА. Найбільш поширеним ураженням нирок, описаним у пацієнтів з ЮІА, є амілоїдоз, ускладнення, зазвичай, пов'язане з системним початком захворювання та значною тривалістю захворювання. Також зустрічаються поодинокі випадки неамілоїдного клубочкового ураження, включаючи мембранозну нефропатію, мезангіальний гломерулонефрит, осередковий сегментарний гломерулосклероз і ANCA-асоційований гломерулонефрит.

Щодо вітчизняних даних, то в попередні роки було показано, що при тривалості ЮІА більше ніж 3 роки відбувалися зміни функції нирок у вигляді мікропротеїнурії та зниження рШКФ. Діти з високою активністю запального процесу мають до 25% зниження рШКФ.

На сьогодні проведено лише одне когортне ретроспективне дослідження поширеності хронічної хвороби нирок у дітей з ЮІА. Встановлено, що 8% дітей через 65 місяців від початку хвороби мають артеріальну гіпертензію (АГ) або мінімальну протеїнурію. Відмічено, що основним фактором ризику розвитку

ураження нирок у цих пацієнтів був тривалий вплив нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і метотрексату при активних формах захворювання.

У дослідженні 2022 року з вивчення функції нирок у дітей з ЮІА встановлено, що незалежно від терапії, яку отримували діти, рШКФ була нижчою в порівнянні з контрольною групою.

У дорослих хворих на ревматоїдний артрит (РА) доведено, що перебіг ураження нирок є малосимптомним або субклінічним. Великі популяційні дослідження описують зв'язок між РА та хронічною хворобою нирок (ХХН) з частотою від 5 до 50%. У пацієнтів із тривалістю РА понад 50 місяців спостерігається порушення функції нирок. Зниження рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² відзначається у 8-78% хворих на РА.

Із огляду на вищенаведене, **мета роботи** - підвищення ефективності ранньої діагностики та визначення факторів ризику коморбідного ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА, на підставі вивчення біомаркерів функціонального стану та структурного пошкодження нирок.

Для досягнення поставленої мети були визначені **завдання**:

1. Встановити частоту реєстрації клініко-лабораторних ознак ураження нирок у дітей з ЮІА за даними стандартних нефрологічних методів дослідження.

2. Визначити частоту та фактори ризику розвитку зниженого функціонального стану нирок у дітей із ЮІА.

3. Визначити частоту та фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом дослідження рівня КІМ-1 у сечі дітей, хворих на ЮІА.

4. Встановити значимість рівня концентрації TGF- β 1 у сечі дітей, хворих на ЮІА, як фактора ризику розвитку раннього фіброзу нирок.

5. Визначити взаємозв'язок різних комплексів терапії ЮІА на структурно-функціональний стан нирок.

Об'єкт дослідження – структурно - функціональні порушення нирок дітей із ЮІА.

Предмет дослідження – біомаркери раннього пошкодження нирок (цистатин С у крові, молекула пошкодження нирок -1 (КІМ-1) в сечі), маркер раннього

фіброзу нирок (трансформуючий фактор росту $\beta 1$ – TGF- $\beta 1$), вплив базисної терапії та нестероїдних протизапальних препаратів на функціональний та структурний стан нирок, фактори ризику ураження нирок у дітей з ЮІА.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 80 хворих дітей на ЮІА, які перебували на базі кардіоревматологічного відділення в 2019-2020 рр. КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Дизайн дослідження – проспективне когортне.

Критерії включення: діти зі встановленим діагнозом ЮІА відповідно до критеріїв Міжнародної ліги асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology – ILAR), Durban 1997, Edmonton 2001 (ILAR), інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих та інших захворювань, що супроводжуються ураженням сечової системи.

Серед 80 пацієнтів із ЮІА виділено (згідно з критеріями ILAR) варіанти захворювання: системний артрит – 9 (11,25%) дітей, поліартрит – 47 (58,75%), олігоартрит персистуючий – 24 (30%) дитини. Діти стратифіковані в залежності від активності ЮІА за шкалою JADAS-27: ремісія — 60 (75,0%), низька активність ЮІА — 14 (17,5%), висока активність — 6 (7,5%); та від тривалості активної стадії ЮІА: активна стадія <4 років – 59 (73,75%) та ≥ 4 років – 21 (26,25%).

Додатково пацієнти стратифіковані залежно від отриманого лікування ЮІА. Всі діти отримували метотрексат, з них монотерапію метотрексатом отримували 33 (41,25%) дитини; метотрексат в поєднанні з імунобіологічною терапією отримували 25 (31,3%) дітей; метотрексат у поєднанні з НПЗП на момент обстеження -22 (27,5%) пацієнти. З анамнезу відомо, що вік дебюту ЮІА склав $5,8 \pm 4,14$ (4,9; 2-9) років. Середня тривалість хвороби склала $4,6 \pm 3,03$ (4,0; 2,6-6,0) років.

За результатами дослідження встановлено, що при стандартному нефрологічному обстеженні 8,8% дітей мали ознаки ураження нирок у вигляді

мінімальної протеїнурії, гематурії, лейкоцитурії. За даними УЗД нирок у 9 (11,3%) хворих відмічалась гіперехогенність паренхіми зі збереженою межею між кортикальним і медулярним шарами. Концентрація креатиніну сироватки крові при першому дослідженні була в нормі та значуще вищою при поліартриті, ніж при олігоартриті. За формулою Schwartz рШКФ відповідала нормальним значенням та не відрізнялася залежно від варіанту ЮІА. При повторному дослідженні сироваткового креатиніну через 3 місяці та визначення рШКФ показало, що рівень та частота зниження рШКФ мають суттєву різницю в залежності від способу розрахунку - за формулою Schwartz чи за формулою Counahan-Barratt.

Встановлено, що середній рівень рШКФ за формулою Counahan-Barratt був значно нижчим, ніж за формулою Schwartz. Зниження рШКФ за формулою Schwartz не зафіксовано в жодному випадку. Між тим, зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt відмічалось у 34% дітей при першому та у 26% - при повторному дослідженні. Таким чином, точність наведених вище методів визначення рШКФ не була абсолютною.

Розрахункова ШКФ на основі сироваткового цистатину С за формулою Ноек встановила зниження рШКФ у 41% пацієнтів з ЮІА.

Результати кореляційного аналізу показали прямий взаємозв'язок рівня сироваткового цистатину С з показниками активності захворювання за шкалою JADAS-27, з оцінкою ВАШ лікарем та пацієнтом, кількістю активних суглобів та ШОЕ. Встановлена зворотна залежність між тривалістю ремісії та рівнем цистатину С. Рівень рШКФ змінювався залежно від активності ЮІА. Зниження рШКФ відмічено у всіх дітей із високою активністю, у 71% - із низькою активністю. В ремісії зниження рШКФ відмічено в чверті випадків та встановлено низький ступінь ризику зниження даного показника (за формулою Ноек).

Доведено, що фактором ризику зниження рШКФ є значна тривалість активної стадії ЮІА (≥ 4 років). Таким чином, у цієї категорії дітей відсоток пацієнтів зі зниженою рШКФ був у 1,8 разів більшим, ніж при меншій тривалості активної стадії.

Для визначення факторів формування структурних порушень нирок проведено дослідження неінвазивних біомаркерів раннього фіброзу нирок KIM-1 та TGF- β 1 в сечі. Підвищений рівень біомаркеру KIM-1 та TGF- β 1 в сечі виявлено у 25% дітей з ЮІА. Підвищення рівня даних маркерів відбувалось при збереженні активності захворювання більше 4-х років, загальній тривалості більше 6-ти років, зниженій рШКФ та поліартриті. Звертала на себе увагу значна частота підвищення ренальних біомаркерів у дітей з ЮІА при наявності синдрому АГ.

Факторний аналіз рівня сечового тубулярного маркеру KIM-1 залежно від особливостей клінічного перебігу ЮІА виявив з 12-ти досліджуваних факторів (дебют хвороби, тривалість хвороби, тривалість активної стадії ЮІА, тривалість ремісії, форма ЮІА, активність за шкалою JADAS-27, стан здоров'я дітей згідно зі шкалою CHAQ, групи та кількість уражених суглобів, кількість суглобів з порушенням функції, артеріальний тиск, рШКФ за формулою Schwartz та формулою Ноек) 7 найбільш значущих: висока активність ЮІА, ураження ≥ 6 суглобів на період обстеження, артрит дрібних суглобів кистей, артрит променево-зап'ясткових суглобів, артрит кульшових суглобів, АГ, рШКФ за формулою Ноек нижче норми, котрі пов'язані з високим рівнем KIM-1 в сечі. Найбільший ризик тубулярних уражень нирок у дітей з ЮІА відмічено у разі високої активності хвороби, артриту кульшових суглобів, наявності синдрому АГ. Підвищений рівень KIM-1 в сечі асоціюється із зниженою рШКФ, що дає підставу припустити, що ниркова дисфункція у дітей з ЮІА є результатом поєднаного ураження тубулярного і клубочкового апарату нирок.

Для аналізу частоти підвищення трансформуючого фактору росту- β 1, який є неінвазивним біомаркером раннього фіброзу нирок, ми сформували вибірку пацієнтів, які мали рівень TGF- β 1 не менший за верхній кuartиль дослідженого нами варіаційного ряду (17,98 пг/мл) та провели порівняльний аналіз з вибіркою пацієнтів з рівнем TGF- β 1 < 17,98 пг/мл. Досліджені факторні таблиці розподілу частоти показників всіх особливостей клінічного перебігу ЮІА залежно від вмісту TGF- β 1 в сечі. За підсумком цього аналізу виділено фактори, які значуще пов'язані з високим вмістом TGF- β 1: загальна тривалість активної стадії більше 4 років,

тривалість захворювання більше 6-ти років, підвищення ШОЕ, поліартрит, а також артеріальна гіпертензія та карієс зубів.

Підвищений рівень TGF- β 1 в сечі відмічається практично у всіх дітей із зниженою рШКФ, що підтверджує наявність розвитку ниркової дисфункції клубочків і каналців нирок.

При визначенні впливу медикаментозної терапії на функціональний стан нирок у дітей з ЮІА отримано наступні дані.

Концентрація сироваткового цистатину С була вищою у дітей при поєднанні метотрексату з НПЗП та суттєво нижчою у пацієнтів, що знаходились на терапії метотрексом в поєднанні з імунобіологічними препаратами. Частота зниженої рШКФ у дітей з використанням метотрексату з НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 разів частіше в порівнянні з дітьми без НПЗП. Комплекс метотрексату з імунобіологічною терапією здійснює захисну дію, значно зменшуючи частоту зниження рШКФ.

Результати обстеження щодо показників ренальних маркерів залежно від особливостей терапії показали наступне: при використанні коротких курсів НПЗП у дітей, що одержують метотрексат, встановлено лише тенденцію до підвищення КІМ-1 в сечі. В той же час, тривале застосування НПЗП негативно впливало на рівень КІМ-1.

Використання комбінації метотрексату з НПЗП призводило до підвищення рівня TGF- β 1 та вчетверо збільшувало шанси підвищення даного маркера раннього фіброзу нирок. У пацієнтів з комбінацією метотрексату з імунобіологічною терапією відмічено низькі рівні ренальних біомаркерів та відсутність ризику підвищення TGF- β 1.

Згідно з аналізом відношення шансів, факторами ризику розвитку структурно-функціональних порушень нирок у дітей з ЮІА є висока активність хвороби, значна тривалість активної стадії (понад 4 роки), поліартрит, артрит кульшових суглобів, а також використання НПЗП, АГ, карієс зубів. Використання імунобіологічної терапії позитивно впливає на стан нирок за рахунок ефективного пригнічення активності ЮІА.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, коморбідність, нирки, діти, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, біомаркери пошкодження нирок, цистатин С, KIM-1, TGF β 1, рання діагностика, фактори ризику.

ABSTRACT

Samsonenko S.V. Early diagnosis of comorbid kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge 22 "Health Care", specialty 228 "Pediatrics". Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to the improvement of early diagnosis of comorbid kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The problem of JIA is determined by the significant prevalence, chronic course of the disease, the severity of clinical manifestations of erosive-destructive arthritis, as well as comorbid damage to vital organs and systems, which greatly aggravates the course of the underlying disease and worsens its prognosis.

Recently more and more attention has been paid to kidney damage in systemic diseases. There are limited data on kidney damage in children with JIA. The most common kidney damage described in patients with JIA is amyloidosis, a complication usually associated with systemic onset and long duration of the disease. There are also isolated cases of non-amyloid glomerular lesions, including membranous nephropathy, mesangial glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis, and ANCA-associated glomerulonephritis.

Regarding domestic data in previous years it was shown that with a duration of JIA of more than 3 years, changes in renal function occurred in the form of microproteinuria and a decrease in GFR. Children with high activity of the inflammatory process have up to 25% decrease in GFR.

At present only one cohort retrospective study of the prevalence of chronic kidney disease in children with JIA has been conducted. It was found that 8% of children had arterial hypertension (AH) or minimal proteinuria 65 months after the onset of the disease.

It was noted that the main risk factor for the development of kidney damage in these patients was prolonged exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and methotrexate in active forms of the disease.

In a 2022 study of kidney function in children with JIA, it was found that regardless of the therapy received by the children, the GFR was lower compared to the control group.

In adult patients with rheumatoid arthritis (RA), it has been proven that the course of renal damage is asymptomatic or subclinical. Large population-based studies describe the association between RA and chronic kidney disease (CKD) with a frequency of 5 to 50%. Patients with RA for more than 50 months have impaired renal function. A decrease in e-GFR <60 ml/min/1.73 m² is observed in 8-78% of patients with RA.

In view of the above, the aim of the study is to improve the efficiency of early diagnosis and identify risk factors for comorbid kidney damage in children with JIA based on the study of renal biomarkers of functional status and structural kidney damage.

To achieve this goal, the following tasks were identified:

1. To establish the frequency of registration of clinical and laboratory signs of kidney damage in children with JIA according to standard nephrological methods of research.
2. To determine the frequency and risk factors for the development of reduced renal function in children with JIA.
3. To determine the frequency and risk factors for the development of structural tubular lesions by studying the level of KIM-1 in the urine of children with JIA.
4. To determine the significance of the level of TGF- β 1 concentration in the urine of children with JIA as a risk factor for the development of early renal fibrosis.
5. To determine the association of different complexes of therapy of JIA on the structural and functional state of the kidneys.

Object of study - structural and functional disorders of the kidneys of children with JIA.

The subject of the study - biomarkers of early kidney damage (cystatin C in the blood, kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the urine), a marker of early renal fibrosis (transforming growth factor β 1 - TGF- β 1), the effect of basic therapy and nonsteroidal

anti-inflammatory drugs on the functional and structural state of the kidneys, risk factors for kidney damage in children with JIA.

To achieve the goal and solve the tasks, a comprehensive clinical and paraclinical examination of 80 children with JIA who were treated at the cardiorheumatology department in 2019-2020 at the Dnipro Regional Children's Clinical Hospital of the State Enterprise "Dnipro Regional Children's Hospital" was conducted. The study design was prospective cohort.

Inclusion criteria: children with a diagnosis of JIA according to the criteria of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR), Durban 1997, Edmonton 2001 (ILAR), informed consent of parents to participate in the study.

Exclusion criteria: congenital malformations of the urinary system, presence of acquired and other diseases accompanied by urinary system lesions in the history or at the time of the study.

Among 80 patients with JIA the following disease variants were identified (according to ILAR criteria): systemic arthritis - 9 (11.25%) children, polyarthritis - 47 (58.75%), persistent oligoarthritis - 24 (30%) children. Children were stratified according to the JADAS-27 scale: remission - 60 (75.0%), low activity of JIA - 14 (17.5%), high activity - 6 (7.5%); the duration of the active stage of JIA: active stage <4 years - 59 (73.75%) and ≥ 4 years - 21 (26.25%).

Additionally patients with JIA were stratified according to the treatment they received. All children received methotrexate, of which 33 (41.25%) children received methotrexate monotherapy; methotrexate in combination with immunobiological therapy received by 25 (31.3%) children; methotrexate in combination with NSAIDs at the time of the examination - 22 (27.5%) patients. The anamnesis revealed that the age of JIA debut was 5.8 ± 4.14 (4.9; 2-9) years. The average duration of the disease was 4.6 ± 3.03 (4.0; 2.6-6.0) years.

According to the results of the study it was found that during a standard nephrological examination 8.8% of children had signs of kidney damage in the form of minimal proteinuria, hematuria, leukocyturia. According to renal ultrasonography 9 (11.3%) patients had hyperechogenic parenchyma with preserved boundary between the

cortical and medullary layers. The serum creatinine concentration in the first study was normal and significantly higher in polyarthritis than in oligoarthritis. According to the Schwartz formula, the GFR corresponded to normal values and did not differ depending on the JIA variant. A repeated measurement of serum creatinine in 3 months and the determination of GFR showed that the level and frequency of GFR decrease had a significant difference depending on the method of calculation - by the Schwartz formula or by the Counahan-Barratt formula.

It was found that the average level of e-GFR by the Counahan-Barratt formula was significantly lower than by the Schwartz formula. No decrease in GFR by the Schwartz formula was recorded in any case. Meanwhile, a decrease in e-GFR according to the Counahan-Barratt formula was noted in 34% of children at the first and 26% at the second study. Thus the accuracy of the above methods for determining GFR was not absolute.

Estimated GFR based on serum cystatin C using the Hoek formula revealed a decrease in e-GFR in 41% of patients with JIA.

The results of the correlation analysis showed a direct correlation between serum cystatin C level and disease activity according to the JADAS-27 scale with the assessment of VAS by the doctor and the patient, the number of active joints and ESR. An inverse association was found between the duration of remission and cystatin C levels. The level of GFR varied depending on the activity of JIA. A decrease in GFR was noted in all children with high activity and in 71 % - with low activity. In remission a decrease in GFR was noted in a quarter of cases and a low risk of a decrease in this indicator was established (according to the Hoek formula).

It has been proven that a significant duration of the active stage of JIA (≥ 4 years) is a risk factor for a decrease in GFR. Thus, in this category of children, the percentage of patients with reduced GFR was 1.8 times higher than in those with a shorter duration of the active stage.

To determine the factors of formation of structural kidney disorders, a study of non-invasive biomarkers of early renal fibrosis KIM-1 and TGF- β 1 in urine was conducted. Elevated levels of KIM-1 and TGF- β 1 biomarkers in urine were found in 25% of children with JIA. The increase in the level of these markers occurred when the disease activity

was maintained for more than 4 years, the total duration was more than 6 years, and there was a reduced GFR and polyarthritis. A significant frequency of increased renal biomarkers in children with JIA in the presence of hypertension syndrome was noteworthy.

Factor analysis of the level of urinary tubular marker KIM-1 depending on the features of the clinical course of JIA revealed 12 factors (disease debut, disease duration, duration of the active stage of JIA, duration of remission, form of JIA, JADAS-27 activity, children's health status according to the CHAQ scale, groups and number of affected joints, number of joints with impaired function, blood pressure, GFR by Schwartz formula and Hoek formula) 7 most significant factors were identified: high JIA activity, ≥ 6 joints affected during the examination period, arthritis of small joints of the hands, arthritis of the wrists, arthritis of the hips, hypertension, and a GFR below normal by the Hoek formula, which are associated with high levels of KIM-1 in the urine. The highest risk of tubular kidney damage in children with JIA was noted in the case of high disease activity, hip arthritis, and the presence of hypertension. Elevated urinary KIM-1 levels are associated with decreased GFR, which suggests that renal dysfunction in children with JIA is the result of combined damage of the tubular and glomerular renal apparatus.

To analyze the frequency of elevation of transforming growth factor- β 1, which is a noninvasive biomarker of early renal fibrosis, we formed a sample of patients who had a TGF- β 1 level not less than the upper quartile of the variation range we studied (17.98 pg/mL) and conducted a comparative analysis with a sample of patients with a TGF- β 1 level <17.98 pg/mL. Factor tables of frequency distribution of all features of the clinical course of JIA depending on the content of TGF- β 1 in the urine were studied. Based on the results of this analysis the following factors were significantly associated with high TGF- β 1 levels: total duration of the active stage of more than 4 years, duration of the disease of more than 6 years, elevated ESR, polyarthritis, as well as hypertension and dental caries.

Elevated levels of TGF- β 1 in the urine are observed in almost all children with reduced e-GFR which confirms the development of renal glomerular and tubular dysfunction.

In determining the effect of drug therapy on the functional state of the kidneys in children with JIA the following data were obtained.

The concentration of serum cystatin C was higher in children when methotrexate was combined with NSAIDs and significantly lower in patients treated with methotrexate in combination with immunobiological therapy. The incidence of reduced e-GFR in children treated with methotrexate and NSAIDs was 54.5%, which is 6.7 times more frequent compared with children without NSAIDs. The methotrexate complex with immunobiological therapy has a protective effect, significantly reducing the incidence of GFR decrease.

The results of the examination of renal markers depending on the characteristics of therapy showed the following. When using short courses of NSAIDs in children receiving methotrexate, only a tendency to increase KIM-1 in the urine was found. At the same time prolonged use of NSAIDs had a negative effect on the level of KIM-1.

The use of a combination of methotrexate and NSAIDs led to an increase in TGF- β 1 levels and quadrupled the chances of increasing this marker of early renal fibrosis. In patients with a combination of methotrexate and immunobiological therapy low levels of renal biomarkers and no risk of increased TGF- β 1 were observed.

According to the odds ratio analysis the risk factors for the development of structural and functional renal impairment in children with JIA are high disease activity, a significant duration of the active stage (more than 4 years), polyarthritis, hip arthritis, as well as the use of NSAIDs, hypertension, and dental caries. The use of immunobiological therapy has a positive effect on kidney function due to the effective suppression of JIA activity.

Key words: *juvenile idiopathic arthritis, comorbidity, kidneys, children, estimated glomerular filtration rate, biomarkers of kidney damage, cystatin C, KIM-1, TGF β 1, early diagnosis, risk factors.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Самсоненко СВ. Вплив медикаментозної терапії ювенільного ідіопатичного артрити на стан швидкості клубочкової фільтрації в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2021; 8(120): 30-35. DOI:10.15574/SP.2021.120.30. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).*

2. Борисова ТП, Самсоненко СВ. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022; 17(1): 1-6. DOI:10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).*

3. Самсоненко СВ, Борисова ТП. Цистатин С в сироватці крові як маркер ниркової дисфункції в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2022; 1(89):26-30. DOI:10.15574/PP.2022.89.26. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).*

4. Борисова ТП, Самсоненко СВ. Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера КІМ-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;3(123):27-32. DOI:10.15574/SP.2022.123.27. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано*

результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).

5. Samsonenko S, Borysova T. The effect of drug therapy in juvenile idiopathic arthritis on the level of cystatin C as a maker of renal dysfunction. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2022;81(1):1731. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-eular.1961. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи).

6. Samsonenko S, Borysova T. POS-548 Glomerular filtration state of children with juvenile idiopathic arthritis according to Cys-C indicators. *Kidney International Reports*. 2022;7(2):237. DOI:10.1016/j.ekir.2022.01.579. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи).

7. Samsonenko S, Borysova T. The level of transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) in urine as a marker of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric nephrology*. 2022;37(11):2917-2917. (Дисертантом спільно зі співавтором проведено набір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).

8. Borysova TP, Samsonenko SV. Determination of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії (м. Харків 2022 року). 2022:3-4. (Дисертантом особисто проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи)

9. Самсоненко СВ. Оптимальний метод оцінки швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український науково-медицинський молодіжний журнал (м. Київ, 03-04 березня 2022 року). 2022:46-47. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи).

10. Samsonenko S. Cystatin C as a biomarker for assessment of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. Modern directions of scientific research development. Proceedings of VI international scientific and practical conference (Chicago, November 24-26,2021). 2021:89-92. *(Дисертантом особисто здійснено аналіз літературних даних, написання роботи).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Самсоненко СВ, Абатурова НІ. Коморбідне ураження нирок при ювенільному ревматоїдному артриті у дітей. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. (м. Харків 19-20 березня 2019 року).2019:176-177. *(Дисертанту належить ідея, опрацьована література з даної тематики та написання роботи).*

2. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Kidney injury in juvenile rheumatoid arthritis in children. Series International Conference proceedings «International scientific integration»39; 2020» (November 9-10) USA. 2020:244-247. *(Дисертанту належить опрацьована література з даної тематики, написання роботи спільно зі співавторами).*

3. Борисова ТП, Самсоненко СВ, Бадогина ЛП. К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. Здоров'я дитини. 2020;4(15):86-92. DOI:10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477. *(Дисертантом зібрано та проаналізовано літературні дані, написання роботи спільно зі співавторами).*

4. Borysova TP, Samsonenko SV, Badogina LP. ANCA-associated glomerulonephritis in children with juvenile rheumatoid arthritis. SWorldJournal 2020;6(2):12-15.DOI:10.30888/2663-5712.2020-06-02-035.*(Дисертантом здійснено підбір літератури та її узагальнення, написання роботи спільно зі співавторами).*

5. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Rapidly progressive glomerulonephritis with the positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in children with juvenile rheumatoid arthritis. Series International Conference proceedings

«Search for scientific answers to the challenges of our time 2020» Bulgaria. December 28-29. 2020:24-27. *(Дисертантом самостійно проведено аналіз літератури, написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавторами).*

6. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L, Makoviichuk O. Renal Lesions of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children: A Literature Review. Glob J Pediatr. 2021;1:1008. DOI:10.54026/GJP/1008. *(Дисертантом зібрано та проаналізовано літературні дані, написання роботи спільно зі співавторами).*

7. Борисова ТП, Самсоненко СВ, Вакуленко ЛІ, Маковейчук АА. Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы). Нирки. 2021;10(1):67-72.

DOI:10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написання роботи спільно зі співавторами).*

8. Самсоненко СВ. Лекарственная нефропатия у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною (м. Харків 17-18 березня 2021 року). 2021:174-175. *(Дисертантом самостійно проведено набір літературного матеріалу та написання роботи).*

ЗМІСТ

| | Стор. |
|--|-------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 20 |
| ВСТУП..... | 21 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО КОМОРБІДНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ ТА НОВИХ МЕТОДІВ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | |
| 1.1. Частота, фактори ризику розвитку та особливості перебігу уражень нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом..... | 27 |
| 1.2. Нові підходи в ранній діагностиці ураження нирок | 36 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | |
| 2.1. Загальна характеристика та групи обстежених дітей..... | 45 |
| 2.2. Методи дослідження | 46 |
| 2.3. Методи статистичного аналізу отриманих результатів..... | 53 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ | |
| 3.1. Клінічні особливості перебігу ювенільного ідіопатичного артриту у обстежених пацієнтів..... | 55 |
| 3.2. Клініко-функціональний стан нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом за даними стандартних нефрологічних методів дослідження | 67 |
| РОЗДІЛ 4. СТАН ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ | |
| 4.1. Інформативність розрахункової швидкості клубочкової фільтрації визначеної на підставі креатиніну та цистатину С сироватки крові у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом..... | 69 |

| | |
|---|----|
| 4.2. Стан розрахункової швидкості клубочкової фільтрації за показником цистатину С в сироватці крові у дітей залежно від клінічних особливостей перебігу ювенільного ідіопатичного артрит у дітей | 74 |
|---|----|

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

| | |
|---|----|
| 5.1. Визначення ренального тубулярного біомаркеру КІМ-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом..... | 80 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| 5.2. Частота фіброзу нирок за даними трансформуючого фактору росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сечі у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом | 83 |
|---|----|

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ НА СТАН НИРОК У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

| | |
|--|----|
| 6.1. Характеристика медикаментозної терапії обстежених дітей з ювенільним ідіопатичним артритом..... | 89 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| 6.2. Вплив медикаментозної терапії на стан нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом..... | 93 |
|--|----|

| | |
|---|-----|
| РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 101 |
|---|-----|

| | |
|---------------|-----|
| ВИСНОВКИ..... | 113 |
|---------------|-----|

| | |
|-----------------------------|-----|
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 115 |
|-----------------------------|-----|

| | |
|---------------------------------|-----|
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 117 |
|---------------------------------|-----|

| | |
|--------------|-----|
| ДОДАТКИ..... | 138 |
|--------------|-----|

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ANA – antinuclear antibody антинуклеарні антитіла

ANCA – anti-neutrophilic antibodies аутоантитіла до компонентів цитоплазми нейтрофілів

CHAQ – The Childhood Health Assessment Questionnaire

HLA B-27 – лейкоцитарний антиген людини B27

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

JADAS-27 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score -27

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM-1 –Kidney injury molecule – 1 -молекула пошкодження нирок -1

TGF- β 1 – Transforming growth factor beta 1 трансформуючий фактор росту-1

АГ – артеріальна гіпертензія

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ГПН – гостре пошкодження нирок

МПГН – мезангіопроліферативний гломерулонефрит

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

РА – ревматоїдний артрит

рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми

Актуальність проблеми ювенільного ідіопатичного артрити (ЮІА) визначається прогресивним характером перебігу хвороби, високою частотою дитячої інвалідності [2, 4, 130, 132]. Розвиток інвалідності серед дітей, хворих на ЮІА, та зниження працездатності в дорослому віці є найважливішим соціально-економічним наслідком цього захворювання [2]. Несприятливий прогноз ЮІА, пов'язаний не тільки з наслідками ерозивно-деструктивного артрити, що проявляються деформацією та контрактурою суглобів, атрофією м'язів, а ще й з різноманітними екстраартикулярними проявами [2, 132]. Ряд питань, що стосуються ЮІА, залишається невирішеним, а саме коморбідне ураження нирок. Існують обмежені дані про ураження нирок у дітей з ЮІА. Зустрічаються описи лише поодиноких випадків у вигляді: вторинного амілоїдозу нирок, мембранозної нефропатії, мезангіального гломерулонефриту, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, ANCA-асоційованого гломерулонефриту та тубуло-інтерстиціального нефриту у дітей з ЮІА [23, 29, 30, 44, 61, 64, 65, 79, 81, 86, 96, 98, 105, 106, 113, 142, 147, 148, 165, 172, 179, 186].

Між тим, у дорослих хворих на ревматоїдний артрит (РА), серед екстраартикулярних проявів з високою частотою зустрічається ураження нирок (57-73%), яке визначає прогноз захворювання та його результат [31, 50, 86]. Найчастіше нефропатія при РА характеризується мінімальною клінічною симптоматикою з незначними змінами в аналізах сечі та частіше відсутністю клінічних проявів [177]. У структурі нефропатій переважає інтерстиціальний нефрит (49%), рідше виявляються гломерулонефрит (33%) і вторинний амілоїдоз нирок (18%) [28].

Існує декілька механізмів, які можуть пояснити ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА. Велика ймовірність того, що гіперпродукція прозапальних цитокінів при ЮІА є основним фактором пошкодження клубочків і тубуло-

інтерстиціальної тканини нирок [16, 45]. Відомо, що центральне місце в розвитку хронічного запалення при ЮІА займають прозапальні цитокіни, в перше чергу фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-18 та інші. [16, 24], шкідлива дія яких на нирки вже доведена [45].

З огляду на важливість ранньої діагностики ураження нирок останніми роками віддається перевага використанню біомаркерів раннього пошкодження нирок [109]. Серед таких біомаркерів найбільше значення мають цистатин-С, молекула пошкодження нирок – 1 (КІМ-1), трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1) [95, 101, 167, 187, 193]. В доступній літературі відсутня інформація щодо визначення біомаркерів раннього пошкодження нирок при ЮІА.

Таке дослідження дозволить диференціювати ураження різних відділів нефрону, встановити стадію патологічного процесу. Крім того, використання неінвазивних інструментальних методів дослідження, зокрема, ультрасонографії, можуть надати ефективну допомогу в оцінці стану ниркових структур при ЮІА.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету «Розробка критеріїв ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей з соматичними та інфекційними захворюваннями» (державний реєстраційний № 0119U100836). Тема дисертації затверджена Вченою радою ДЗ «ДМА» МОЗ України, протокол № 9 від 28.03.2019 р.

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики та визначення факторів ризику коморбідного ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА, на підставі вивчення ренальних біомаркерів функціонального стану та структурного пошкодження нирок.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту реєстрації клініко-лабораторних ознак ураження нирок у дітей з ЮІА за даними стандартних нефрологічних методів дослідження.

2. Визначити частоту та фактори ризику розвитку зниженого функціонального стану нирок у дітей із ЮІА.

3. Визначити частоту та фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом дослідження рівня КІМ-1 у сечі дітей, хворих на ЮІА.

4. Встановити значимість рівня концентрації TGF- β 1 у сечі дітей хворих на ЮІА як фактора ризику розвитку раннього фіброзу нирок.

5. Визначити взаємозв'язок різних комплексів терапії ЮІА на структурно-функціональний стан нирок.

Об'єкт дослідження - структурно - функціональні порушення нирок дітей із ЮІА.

Предмет дослідження – біомаркери раннього пошкодження нирок (цистатин С в крові, молекула пошкодження нирок -1 (КІМ-1) в сечі), маркер раннього фіброзу нирок (трансформуючий фактор росту β 1 – TGF- β 1), вплив базисної терапії та нестероїдних протизапальних препаратів на функціональний та структурний стан нирок, фактори ризику ураження нирок у дітей з ЮІА.

Методи дослідження:

Клінічні: анамнестичні, фізикальні, оцінка активності ЮІА за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27), для визначення функціональної здатності у дітей з ЮІА користувались шкалою The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Лабораторні:

- загальноклінічні (аналіз крові та сечі), біохімічні (креатинін в сироватці крові та на його основі рШКФ за оригінальною формулою Schwartz та формулою Counahan-Barratt, сечовина крові, С-реактивний білок).

- імуноферментні - цистатин С (в крові) та на його основі рШКФ за двома формулами: формула Cystatin C – based equation 2012, формула Ноек, КІМ-1 (в сечі), TGF – β 1 (в сечі); антинуклеарні антитіла (АНА), антиген HLA B27;

- імунологічні - ревматоїдний фактор (РФ).

Інструментальні:

- ультразвукове дослідження нирок.

- ультразвуковий скринінг суглобів з оцінкою синовііту за критеріями EULAR-OMERACT.

Математично-статистичні – стандартні статистичні, кореляційний аналіз, дисперсійний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлена діагностична значимість біомаркерів рівнів цистатину С, KIM-1, TGF- β 1 у виявленні раннього функціонального та структурних порушень нирок у дітей з ЮІА.

Вперше встановлено, що у 41,3% дітей з ЮІА реєструється зниження рШКФ. Також, доповнені дані щодо обмеженості діагностичної значимості креатиніну в сироватці крові для визначення рШКФ за формулою Schwartz на стадії ниркової дисфункції.

Вперше встановлено, що тривалість активної стадії ЮІА ≥ 4 років, наявність поліартриту, є головними факторами ризику розвитку порушення функції нирок у дітей з ЮІА. Встановлена зворотня залежність фільтраційної функції нирок від активності ЮІА у дітей: чим вище активність ЮІА, тим нижче рШКФ, а фаза ремісії супроводжується відновленням фільтраційної функції нирок.

Вперше встановлено частоту та фактори ризику структурного ураження ниркових каналців шляхом дослідження біомаркеру KIM-1 у дітей із ЮІА. Виявлено взаємозв'язок між підвищенням рівня KIM-1 сечі та високою активністю ЮІА, наявністю артриту ≥ 6 суглобів, артриту кульшових суглобів, артеріальною гіпертензією.

Вперше встановлено, що 25% дітей з ЮІА мають підвищений рівень TGF- β 1 - біомаркеру раннього фіброзу нирок. Встановлена асоціація TGF- β 1 нирок з тривалістю активної стадії ЮІА ≥ 4 років, підвищенням ШОЕ, поліартритом, артеріальною гіпертензією.

Показано, що у дітей з ЮІА використання НПЗП асоціюється із зниженням рШКФ та підвищенням рівня вмісту TGF- β 1 в сечі, а тривалість лікування НПЗП значуще корелює з рівнем порушення тубулярного апарату нирок KIM-1.

Показано, що сумісна терапія метотрексатом та імунобіологічними препаратами позитивно впливає на функціональний стан нирок, структуру каналців та знижує шанси формування фіброзу нирок.

Вперше встановлено, що найбільш значущими факторами ризику розвитку структурно-функціональних порушень нирок у дітей із ЮІА є висока активність захворювання, тривалість активної стадії ≥ 4 років, поліартрит, артрит кульшових суглобів.

Практичне значення одержаних результатів та впровадження їх в практику. Показано доцільність доповнення існуючих схем обстеження дітей із ЮІА визначенням рШКФ, рівня ренальних маркерів (КІМ-1, TGF- β 1) в сечі з метою ранньої діагностики порушень структурно-функціонального стану нирок.

Визначено діагностичну значимість та впроваджено в практику охорони здоров'я дослідження рівня сироваткового цистатину С для визначенням рШКФ за формулою Ноек у дітей, хворих на ЮІА.

Представлено рекомендації по формуванню групи ризику коморбідного ураження нирок у дітей із ЮІА.

Практична цінність дисертації підтверджується впровадженням її результатів у діяльність педіатричних відділень Чернівецької та Вінницької обласних дитячих лікарень, «Регіонального медичного центру родинного здоров'я», Дніпро. Крім того, результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах педіатрії Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням під керівництвом наукового керівника д.мед.н., професора Борисової Т.П. здобувачка сформулювала мету, завдання, методологію проведення та підготувала дизайн дослідження. Дисертантка самостійно провела аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, відбір тематичних хворих до груп спостереження, розробила індивідуальну картку дослідження, створила комп'ютерну базу даних, здійснила статистичне опрацювання отриманих даних, інтерпретацію результатів проведеної роботи з написанням усіх розділів дисертації

та формулюванням висновків. Автор безпосередньо приймала участь у клінічному веденні хворих та виконанні ультразвукового дослідження суглобів.

Положення наукової новизни, практичної значимості дисертаційного дослідження обговорені та остаточно сформульовані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Борисовою Т.П.

Апробація результатів дослідження. Результати дисертації апробовані на 15 українських та міжнародних науково-практичних конференціях та конгресах. Результати дисертаційного дослідження були представлені у вигляді постерних доповідей на конгресах European Society of Paediatric Nephrology, International Society of Nephrology; Paediatric Rheumatology European Association.

Публікації. Результати дисертаційної роботи представлено у 18 наукових працях, з них 4 статті в наукових фахових виданнях МОН України, 3 – в виданнях міжнародної наукометричної бази Scopus/Web of Science, з них одна у моноавторстві. Три роботи опубліковані у матеріалах закордонних наукових конгресів, які входять до міжнародних наукометричних баз (Scopus та/або Web of Science Core Collection).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою за загальноприйнятою схемою на 150 сторінці комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (містить 193 найменувань, з них 22 кирилицею та 171 латиницею, займає 21 сторінку) та додатків. Текст дисертації ілюстровано 23 таблицями, 3 рисунками та 5 формулами.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО КОМОРБІДНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІПАТИЧНИМ АРТРИТОМ ТА НОВИХ МЕТОДІВ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Частота, фактори ризику розвитку та особливості перебігу уражень нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) характеризується розвитком у дітей віком до 16 років ерозивно-деструктивного артриту, що проявляється деформацією та контрактурами суглобів, атрофією м'язів з можливістю ураження інших органів і систем [130]. Показники поширеності ЮІА в Україні відповідають світовим, і в середньому становлять приблизно 1:1000. Існують відмінності між поширеністю різних типів ЮІА, які залежать від етногеографічних особливостей. У Європейському регіоні, у тому числі в Україні, найчастішою формою ЮІА є олігоартрит, на який страждає майже половина хворих. На поліартрит припадає близько 10-20%, на системний артрит- 10% [4].

Основними екстраартикулярними проявами при ЮІА за даними літератури є ураження очей, легень, серцево-судинної системи [27, 107]. При цьому ураження нирок у дітей з ЮІА є мало вивченою проблемою. Структура ниркової патології представлена вторинним амілоїдозом, гломерулонефритом, тубуло-інтерстиціальним нефритом [168].

Особлива увага при ЮІА приділяється вторинному АА-амілоїдозу нирок, який нині розвивається рідко і вже у дорослому віці, завдяки досягненню контролю за перебігом ЮІА з застосуванням імунобіологічних препаратів [63, 74].

На сьогоднішній день встановлено основний механізм розвитку АА-амілоїдозу, який полягає у постійному або періодичному підвищенні концентрації

сироваткового амілоїду А (SAA) [51]. Основним місцем синтезу SAA є печінка. У крові здорових людей SAA, як правило, має низький рівень (20-50 мкг/мл). Він, як і рівень С-реактивний білок, збільшується у 1000 разів протягом перших 24 годин у відповідь на запалення будь-якої етіології, а потім повертається до нормального рівня [146].

Для реалізації амілоїдогенного потенціалу SAA необхідна дія не тільки запального процесу в організмі, і його тривалість [140]. Встановлено, що на синтез SAA впливають прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-11, фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) та інші [79, 134]. Це підтверджує робота авторів, які розглянули співвідношення концентрації SAA у крові та рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у дітей з різними формами ЮІА. Було відзначено, що підвищення рівнів у крові ІЛ-1 β , ІЛ-6 та SAA мають прямий кореляційний зв'язок, що свідчить про роль прозапальних цитокінів у підтримці хронічного запального процесу та стимуляції амілоїдогенезу у дітей з ЮІА [22].

Привертає увагу той факт, що використання глюкокортикоїдів, які мають протизапальну дію, не зменшують синтез SAA, а, навпаки, його підвищують, оскільки при взаємодії з ІЛ-1 і ФНП- α підвищується їх здатність стимулювати синтез SAA в печінці. Тому застосування глюкокортикоїдів є фактором ризику розвитку АА-амілоїдозу [55].

Збільшення концентрації SAA у крові може розглядатися, як єдине пояснення розвитку АА-амілоїдозу, бо не у кожного пацієнта з ЮІА розвивається амілоїдоз [155]. Слід зазначити, що на сьогодні описані чотири гени SAA (SAA 1, SAA 2, SAA 3, SAA 4), які розташовані на короткому плечі 11 хромосоми. Основними з них у розвитку АА-амілоїдозу є SAA1 і SAA2 [57]. У гені SAA1 розрізняють п'ять ізотипів, з яких найбільшу амілоїдогенність приписують SAA1.1 та SAA1.5 [191]. Існують повідомлення про роль генетичного фактора у схильності до розвитку АА-амілоїдозу. Так, описаний клінічний випадок дитини з АА-амілоїдозом нирок на тлі ЮІА та носієм гетерозиготної мутації G196W в MEFV. Захворювання характеризувалося високою активністю та розвитком АА-амілоїдозу нирок через два роки після дебюту ЮІА [44].

Внаслідок порушення співвідношення поверхневих молекулярних зарядів SAA настає його нестабільність, агрегація в амілоїдну фібрилу, яка відкладається у позаклітинних просторах нирок, шлунково-кишкового тракту [104]. У нирках амілоїд виявляють у стінках артеріол, що приносять і виносять, капілярних петлях і мезангії клубочків, базальних мембранах каналців та стромі. У міру прогресування процесу клубочки повністю заміщаються амілоїдом з формуванням гломерулосклерозу та розвитком клінічної картини AA-амілоїдозу [146].

Частота AA-амілоїдозу нирок при ЮІА представлена в декількох дослідженнях. Так, David J. et al. [59] в 1993 році повідомив про 1-2% випадків AA-амілоїдозу нирок у дітей із ЮІА, Duarte A.C. et al. [65] у 2005 році - дещо рідше, у 0,8% випадків.

Особливо важливим є результат катамнестичного спостереження пацієнтів з ЮІА [132]. В одному з досліджень було проаналізовано 246 дорослих пацієнтів віком 19–78 років. AA-амілоїдоз нирок встановлений у 8,9% хворих, тривалість ЮІА до розвитку AA-амілоїдозу становила 28,3 роки. Автори визначили частоту розвитку AA-амілоїдозу залежно від форми ЮІА. Найчастіше це ускладнення розвивалось при системному (19,2%) та поліартикулярному формах ЮІА (при негативному ревматоїдному факторі - 9,8%, позитивному - 2,7%). Значно рідше AA-амілоїдоз нирок відзначався при поширеній олігоартикулярній формі ЮІА (3,6%), ентезит-асоційованому (3,1%) та псоріатичному (6,7%) артриті. У жодному випадку олігоартикулярного персистуючого варіанта ЮІА не виявлено ознак AA-амілоїдозу нирок.

Інтерес викликає дослідження Lane T. et al. [104], яке проведене в Національному центрі амілоїдозу Великої Британії. Ретроспективно оцінювалась динаміка частоти AA-амілоїдозу нирок за 24 роки. Було вивчено дані 625 пацієнтів з ЮІА у трьох групах: 1990-1997; 1998–2006; 2007–2014 років. Середній вік пацієнтів з AA-амілоїдозом нирок збільшився з 46 років (1990-1997) до 56 років (2007-2014). Порівняння показників AA-амілоїдозу нирок у пацієнтів з ЮІА між 1990 і 2014 роками виявило чітке зниження частоти даного ниркового ураження з

25,0% до 2,0% ($p < 0,001$). Автори пов'язали отримані дані із досягненнями в терапії ЮІА, а саме- з використанням імунобіологічних засобів [104].

Клінічна характеристика АА-амілоїдозу нирок у дітей з ЮІА, за даними літератури, характеризується наявністю безсимптомної ізольованої протеїнурії або нефротичного синдрому [34]. У доступній літературі в 15 публікаціях представлено 24 клінічних випадки АА-амілоїдозу нирок у дітей з ЮІА [23, 44, 61, 65, 79, 81, 96, 98, 106, 113, 147, 148, 165, 172, 179]. Пацієнти були віком від шести до 17-ти років, середній вік – 11,2 роки. Дещо частіше АА-амілоїдоз зустрічався в дітей старше 10-ти років (14 з 24 випадків). АА-амілоїдоз нирок переважно розвивався у хлопчиків, ніж у дівчаток (21 проти 3). Майже всі пацієнти (23 дитини) мали системну форму ЮІА. Тривалість ЮІА до розвитку клінічних ознак АА-амілоїдозу нирок склала від двох до 15-ти років (в середньому 7,1 років). У всіх пацієнтів першими симптомами розвитку ниркового амілоїдозу була протеїнурія різного ступеня вираженості від 0,5 г/добу до 33,0 г/добу. Важливим методом ранньої діагностики АА-амілоїдозу нирок у дітей з ЮІА є проведення скринінгу сечі [148].

Подальший аналіз 14 публікацій, в яких представлено 24 клінічних випадки АА-амілоїдозу нирок у дітей з ЮІА показав, що нефротичний синдром при АА-амілоїдозі нирок характеризувався наявністю виражених набряків у 16 випадках, значної протеїнурії та гіпоальбумінемії - у всіх хворих. Особливістю нефротичного синдрому була відсутність гіперхолестеринемії у більшості дітей (20 дітей). Крім цього, нефротичний синдром у шести дітей поєднувався з артеріальною гіпертензією, у чотирьох – з гематурією, в одному випадку – макрогематурією. У двох пацієнтів зафіксовано підвищення рівня креатиніну крові, у одного з них діагностовано хронічну хворобу нирок ІV стадії, обидва випадки закінчилися летальним виходом у короткий термін [81, 106]. Виражене зниження діурезу описане в одному випадку, який закінчився летально [172].

Ми знайшли опис 21 клінічного випадку різних варіантів гломерулонефриту (ГН) у дітей з ЮІА, а саме: ANCA-асоційованого гломерулонефриту (ANCA - ГН), мезангіопроліферативного гломерулонефриту (МПГН), в тому числі- IgA- і IgM-нефропатію, мембранозну нефропатію (МН), фокально-сегментарний

гломерулосклероз (ФСГС), екстракапілярний ГН, хворобу мінімальних змін [30, 64, 86, 186].

Найбільша кількість публікацій присвячена ANCA-ГН у дітей із ЮІА. За статтю серед хворих на ANCA-ГН переважали дівчатка. В основному діти були шкільного віку, дві дитини – раннього віку. Поліартикулярна і системна форми ЮІА зустрічалися однаково часто, особливістю перебігу був високий рівень активності захворювання, що стійко зберігався. Термін виникнення ANCA-ГН від дебюту ЮІА був різний - від 1-го до 6-ти років. Основними клінічними проявами ANCA-ГН були ізольована мінімальна протеїнурія, у 4-х випадках у поєднанні з гематурією, підвищеним рівнем креатиніну крові. При цьому в однієї дитини гіперкреатиніємія була єдиною ознакою ANCA-ГН [64].

Причиною розвитку ANCA-ГН у дітей з ЮІА припускають наявність високого рівня прозапальних цитокінів та антитіл до цитоплазми нейтрофілів (ANCA) [30, 82, 124]. Слід зазначити, що результати скринінгу ANCA у дітей з ЮІА показали підвищення рівня в 35-45% випадків [25, 122]. Привертає увагу дослідження Speckmaier M. et al. [170], в якому встановлено, що навіть за відсутності клінічних ознак ГН збільшення титру ANCA у дітей з ЮІА спостерігається втричі частіше, ніж антинуклеарних антитіл.

Для своєчасної діагностики ANCA-ГН у дітей з високим ступенем активності системної або поліартикулярної форми ЮІА, незважаючи на базисну терапію, показано включення до комплексу обстеження вивчення рівня ANCA, протеїнурії та сироваткового креатиніну.

Мезангіопроліферативний гломерулонефрит описано у доступній літературі у чотирьох пацієнтів з ЮІА [26, 70, 117, 182]. Форми ЮІА були різні: системна (2), поліартикулярна (1) та олігоартикулярна (1). Ознаки МПГН відзначені протягом перших трьох років перебігу ЮІА, а в одному випадку передували за чотири роки до появи суглобового синдрому [182]. Клінічні симптоми МПГН при ЮІА представлені класичним нефротичним синдромом [182], у інших хворих - безсимптомною ізольованою помірною протеїнурією або в поєднанні з гематурією.

Проведене імунофлюоресцентне дослідження нефробиоптату у двох хворих дозволило діагностувати IgA- та IgM-нефропатію [117, 182].

Автори визначають значення IL-6 в патогенезі ЮІА і МПГН [91, 135, 176]. Показано, що локальна активація класичного та транс-сигнального шляху IL-6 бере участь в аутоімунних та запальних захворюваннях нирок [75]. Доведено, що прозапальний цитокін IL-6 приводить до патологічних порушень мезангіуму, посилюючи його проліферацію та склероз [171]. Крім цього, мезангіальні клітини також можуть секретувати IL-6 та активувати запальні клітини, які відіграють важливу роль в імунному та метаболічному пошкодженні нирок [111].

Мембранозна нефропатія (МН) описана у трьох дітей шкільного віку з поліартикулярною та системною формами ЮІА [69, 97, 175]. Виникнення МН відзначено протягом одного року від дебюту ЮІА та проявлялась безсимптомною протеїнурією різного ступеня. Крім того, у двох пацієнтів спостерігалось підвищення рівня холестерину крові [69, 97]. Виникнення МН при ЮІА дослідники пов'язують з використанням D-пеніциламіну [97, 175].

Фокально-сегментарний гломерулосклероз описаний у трьох пацієнтів, з них у двох дітей з поліартикулярною та у одієї – з олігоартикулярною формою ЮІА [70, 106, 180]. Термін виникнення ФСГС від дебюту ЮІА становив від 4-х місяців до 3-х років. Клінічно ФСГС у одного пацієнта виявлявся класичним нефротичний синдром [180], у двох інших випадках - помірна протеїнурія ізольовано або в поєднанні з гематурією та артеріальною гіпертензією [70, 106]. Результат захворювання – розвиток термінальної ниркової недостатності [70, 106, 180].

Хвороба мінімальних змін представлена у спостереженні Lévy M. et al. [106] у дитини 15-ти років. Дебют захворювання відмічено через 2 роки від початку поліартикулярної форми ЮІА. Основним клінічним проявом був класичний НС, гормончутливий варіант із стійкою ремісією.

В літературі представлені цікаві клінічні випадки НС, які передували за кілька років появі ЮІА у двох дітей раннього віку [90, 93]. Патогенетичний зв'язок НС та ЮІА дослідники пояснюють наступним чином. Обидва стани пов'язані з дисфункцією Т-лімфоцитів, надлишковим утворенням циркулюючих факторів та

аномальною експресією цитокінів [100]. Також мають значення генетична схильність та зв'язок з антигенами HLA-DR з основного комплексу гістосумісності типу II [131, 166]. В однієї дитини через 4 роки, в іншої – через 8 років діагностовано ЮІА та відзначено рецидив НС [90, 93]. В одному випадку встановлено олігоартикулярний варіант ЮІА [93] в іншому – ентезит-асоційований [90].

В літературі описаний випадок екстракапілярного ГН, як побічної дії препарату «Етанерцепт» у дитини 15 років із псоріатичним ЮІА. Основними клінічними проявами даного ГН були артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок, помірна протеїнурія та гематурія [119].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які використовуються для зменшення запалення та болю при лікуванні ЮА, можуть бути причиною медикаментозно-індукованого інтерстиціального нефриту. Тривале застосування НПЗП може призвести до хронічної хвороби нирок (ХХН). Нестероїдні протизапальні препарати мають дозозалежний ефект, тому слід бути обережним при хронічному застосуванні, оскільки це збільшує ризик розвитку нефротоксичності. Використання НПЗП може індукувати розвиток гострого або хронічного тубулоінтерстиціального нефриту [110].

В доступній літературі виявлено шість клінічних випадків тубулоінтерстиціального нефриту (ТІН) у дітей з ЮІА [29, 105, 106, 142]. Вік пацієнтів був від 2-х до 14-ти років. Частіше зустрічалися дівчатка (4), ніж хлопчики (2). Тубулоінтерстиціальний нефрит розвивався при різних варіантах ЮІА: поліартикулярному (3) [105, 106], системному (2) [29, 142] та олігоартикулярному (1) [106]. Зафіксовано використання таких НПЗП: напроксен (5), диклофенак (2), індометацин (1). Термін виникнення ТІН від дебюту ЮІА був різним - від 1 місяця до 8-ми років. Основним клінічним проявом ТІН був розвиток гострого пошкодження нирок. В одному випадку описаний набряковий синдром [106]. Сечовий синдром представлений протеїнурією від мінімального до помірного рівня у 4-х хворих [29, 106], гематурією - у одного [106], лейкоцитурією - у 1 пацієнта [142]. Порушення азот видільної функції нирок відмічено лише у

однієї дитини [105]. Артеральна гіпертезія реєструвалась у 2-х пацієнтів [106, 142]. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) нирок у половини дітей описана підвищена ехогенність обох нирок, у двох - гідронефроз [29, 142]. Розвиток ТІН у дітей із ЮІА у трьох випадках дослідники пов'язали з використанням напроксену [29, 105, 142].

Дослідження щодо частоти виникнення та факторів ризику хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей з ЮІА проведено в Італії та опубліковано в 2020 році [74]. Автори ретроспективно оцінили історії хвороби з 1999 по 2019 роки 110 дітей дітей з підтвердженим діагнозом ЮІА. Діагноз ХХН встановлений на підставі хоча б одного з двох критеріїв KDIGO: протеїнурія (≥ 30 мг/г) або швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м², що зберігається більше 3-х місяців. Середній вік дітей становив сім років, середня тривалість ЮІА – 14 років. Усі пацієнти приймали НПЗП (29 місяців), 63 (57,3%) дітей- метотрексат (36 місяців), 34 (30,9%) пацієнтів- біологічні препарати (30 місяців). Ураження нирок виявлено у 9 (8,1%) хворих. Автори встановили, що основним фактором ризику ураження нирок є тривале використання, як нестероїдних протизапальних засобів, так і метотрексату на тлі важких форм ЮІА [74].

В італійському дослідженні випадок-контроль було проведено аналіз функції нирок з оцінкою індекса резистентності у 49 дітей з ЮІА та 49 соматично здорових дітей. Всім досліджуваним визначались рівень креатиніну, цистатину С і азоту сечовини в сироватці крові з послідуочим розрахунком рШКФ за формулою Schwartz на їх основі. Також досліджувався загальний аналіз сечі і рівень мікроальбумінурії в сечі. Основні результати цього дослідження полягали в тому, що у дітей з ЮІА спостерігались субклінічні зміни параметрів ниркової функції, у тому числі зниження рШКФ та підвищення мікроальбумінурії з індексом резистентності [43].

Параметри нирок оцінили в дослідженні, яке зосереджувалося на субклінічному ураженні нирок у дітей з ЮІА. Malleson P.N. із співав. продемонстрували значно підвищені рівні N-ацетилглюкозамінази і β 2-

мікроглобуліну в сечі, що свідчить про порушення функції каналців у 176 пацієнтів з різними типами хронічного артриту у дітей [114].

У дослідженні Богмат Л.Ф. та співав. ураження нирок встановлено у 36,9% дітей з ЮІА (при олігоартриті – у 45,5%, а при поліартриті – у 35,0%), підвищення рівня креатиніну відзначено у 6,7% досліджуваних, порушення концентраційної ф

у Слід підкреслити, що при РА у дорослих, доклінічна стадія хронічного захворювання нирок - не рідкісне явище (до 50% хворих з РА схильні до зниження функції нирок) внаслідок наявності аутоімунного процесу, хронічного системного запалення, лікарської токсичності (тривалий прийом НПЗП, базисних протиревматичних засобів, які модифікують перебіг захворювання та ін.) [50]. Відомо, що метотрексат, викликає побічні ефекти, тому протипоказаний пацієнтам з рШКФ менше 30 мл/хв/1,73м², лікування навіть низькими дозами метотрексату не рекомендується пацієнтам з 5 стадією захворювання нирок, а хворим із захворюванням нирок 3 та 4 стадії рекомендують ретельний моніторинг ниркових функцій [37].

о Проте, розвиток ниркової дисфункції у хворих з РА обумовлений не тільки наявністю і вираженістю аутоімунних порушень і хронічним системним запаленням, а й множинністю коморбідних станів [183].

– При обстеженні великої когорти пацієнтів з РА (7 135 пацієнтів пройшли тест з оцінкою рШКФ) захворювання нирок виявлялось набагато частіше, ніж у загальній популяції, при цьому більше половини обстежених хворих мали рШКФ в межах 60-89 мл/хв/1,73 м² (розподіл за стадіями ХХН: С1–25,4%; С2–55,9%; С3–17,5%; С4–0,8% та С5–0,2%) [149]. Так, у 8–25% пацієнтів із РА відзначається зниження функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/м²), вважається, що такі фактори, як запалення, використання різних терапевтичних препаратів, первинні гломерулярні захворювання та амілоїдоз, сприяють цій нирковій дисфункції [126].

% У дослідженні MATRIX (Метотрексат та ниркова недостатність) вивчали показники поширеності захворювання нирок разом із профілем препаратів від РА. Майже половина пацієнтів з РА мала ниркову дисфункцію. Сечовий синдром у а

вигляді протеїнурії, гематурії та лейкоцитурії спостерігався у 16%,17% та 20% хворих відповідно. У хворих на РА необхідна систематична оцінка рШКФ та тест-смужок для сечі [94].

У великому відсотку випадків ураження нирок до маніфестації ХХН у хворих на РА перебігає безсимптомно або з незначним сечовим синдромом, тому вивчення лабораторних показників, що відображають ранні доклінічні порушення функціонального стану нирок, при РА особливо важливо[149]. За даними літератури, ниркові зміни можуть розвинутиись незалежно від тривалості РА та визначають прогноз даних пацієнтів [168].

Таким чином, точна оцінка функції нирок є обов'язковою для забезпечення безпечного та ефективного лікування ревматичних захворювань[125].

1.2. Нові підходи в ранній діагностиці ураження нирок

Гостре пошкодження нирок (ГПН) та ХХН є станами, які суттєво збільшують захворюваність та смертність. Діагноз ГПН і ХХН, як і раніше ставиться з використанням таких маркерів, як креатинін сироватки, рШКФ, протеїнурія. Однак альбумінурія та креатинін в сироватці крові збільшуються лише тоді, коли розвивається значне ураження нирок та втрачається їх функція [33, 109, 193].

Нові ренальні біомаркери сироватки та сечі були запропоновані як надійні методи ранньої діагностики ураження нирок, і було показано, що вони мають кращу діагностичну та прогностичну цінність у порівнянні з іншими методами обстеження [67, 78, 187].

Біомаркер визначається як параметр структурних, біохімічних, фізіологічних чи генетичних змін, який свідчить про наявність, тяжкість чи прогресування захворювання [157, 187].

Більшість нових біомаркерів ГПН є ранніми маркерами ренального ушкодження, оскільки їх експресія збільшується після структурного ушкодження нирок. Це контрастує із сироватковим креатиніном, який є функціональним маркером ниркового ушкодження [118].

Біомаркер для вимірювання рШКФ

Швидкість клубочкової фільтрації є найкращим показником функції нирок та вимірюється як швидкість виведення маркера фільтрації з плазми нирками. Збір ізотопів сечі (інулін, йоталамат та йогексол) вважаються «золотими стандартами» для вимірювання ШКФ, однак вони непрактичні, вартісні, трудомісткі та інвазивні в клінічних умовах[187]. З цієї причини ШКФ оцінюється за допомогою рівнянь, що враховують ендogenous маркер фільтрації, такий як креатинін в сироватці крові. В клінічній практиці у дітей рШКФ визначають частіше за формулою Schwartz, іноді за формулою Counahan-Barratt. Обмеження даних формул полягає в тому, що креатинін в сироватці крові має залежність від м'язової маси, це може давати неправдиву інформацію в ситуаціях затримки росту та ваги або ожиріння. Отже, точність цих формул для підрахунку рШКФ у клінічній практиці значною мірою варіабельна [53, 187]. Важливо встановити найбільш достовірний біомаркер для визначення рШКФ, оскільки рання діагностика зниження даного показника дозволить своєчасно виявити ниркову дисфункцію, провести корекцію доз лікарських речовин для уникнення їх нефротоксичних ефектів [35].

Одним із таких біомаркерів є цистатин С. Ценизькомолекулярний білок з молекулярною масою 13 кДа, який синтезується з постійною швидкістю в усіх ядерних клітинах, вільно фільтрується в клубочкахі практично повністю реабсорбується та катаболізується в проксимальних канальцях з відсутністю канальцевої секреції, що робить його ідеальним маркером для вимірювання рШКФ [12, 92, 167]. Концентрація сироваткового цистатину С не залежить від статі, віку, зросту, м'язової маси, вживання харчового білку і тому вважається більш точним показником функції нирок у порівнянні з сироватковим креатиніном[12]. У разі зниження ШКФ рівень цистатину С пропорційно зростає [123].

На сьогодні встановлено, що цистатин С в сироватці крові є більш чутливим маркером ранньої дисфункції нирок, ніж креатинін в сироватці крові, особливо у випадках помірного зниження рШКФ, яке відбувається в так званій «сліпій зоні креатиніну» в разі зниженні рШКФ від 90 до 60 мл/хв/1,73 м² [139].

В клінічних практичних рекомендаціях KDIGO [99] з діагностики та лікування ХХН рекомендовано використання сироваткового цистатину С для персоніфікованого тестування та визначення рШКФ.

Коефіцієнт клубочкової фільтрації, розрахований з використанням концентрації цистатину С у сироватці, є більш точним, ніж рШКФ з використанням креатиніну сироватки. Так Nozawa Y. та співавт. (2018) [129] рекомендують вимірювати цистатин С в сироватці крові у пацієнтів з РА, у яких є зниження м'язової маси.

Ураження ниркових каналців відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ХХН [1, 160]. Незалежно від основного захворювання та наявності провокаційних факторів, патогенні механізми, що викликають прогресуюче пошкодження нирок, зводяться до тубулоінтерстиціальних захворювань, що характеризуються атрофією та гіпоксією каналців, пошкодженням перитубулярних капілярів та інтерстиціальним фіброзом [48]. Механізм, який лежить в основі прогресуючого ниркового фіброзу до кінця не вивчений, однак, загально визнано, що ключовим фактором його розвитку є запалення, індуковане в якості захисної реакції на пошкодження в спробі усунути причину і сприяти відновленню органу. Доведено, що довготривале запалення, незалежно від етіології пошкодження, провокує прогресування фіброзу [120], а нирковий фіброз є кінцевою загальною стадією хронічних захворювань нирок [108].

Ниркові тканини експресують різні молекули у відповідь на пошкодження нирок, однією з таких є молекула пошкодження нирок -1 («kidney injury molecule-1» - КІМ-1) [62, 154]. КІМ -1 не визначається у тканинах здорової нирки, але синтезується у достатньо великій концентрації епітеліальними клітинами проксимальних каналців після ішемічного або токсичного ушкодження у відповідь на нефротоксини. КІМ-1 є трансмембранним білком, який сприяє фагоцитозу апоптотичних тілець і некротичного дебрису. Базальна експресія КІМ-1 низька в нормальних нирках, але продукція у клітинах проксимальних каналців підвищується після пошкодження нирок, що призводить до збільшення концентрації сечі після пошкодження нирок [118].

Є кілька властивостей, які свідчать про те, що KIM-1: у нормальній нирці експресія KIM-1 визначається в слідових кількостях; при ішемічному або токсичному ураженні нирок спостерігають активацію синтезу KIM-1 у клітинах пошкоджених каналців та посилення його експресії на апікальній клітинній мембрані; виділення KIM-1 з поверхні клітин призводить до значного збільшення його вмісту в сечі та/або в циркулюючій крові [118].

Було показано, що KIM-1 є високочутливим і специфічним маркером пошкодження проксимального каналця нирки на кількох моделях гризунів [72, 118]. KIM-1 представляє собою мембранний білок типу 1, що експресується на апікальній мембрані клітин проксимальних каналців. Його ектодомен розщеплюється і вивільняється в просвіт каналця і, нарешті, з'являється в сечі, яка є стабільною [60, 95]. Цей біомаркер не визначається, якщо нирки не пошкоджені. Таким чином, це специфічний та чутливий біомаркер ушкодження проксимальних каналців і може бути прогностичним біомаркером ниркових захворювань [60]. KIM-1 - спочатку був виявлений як передбачувана адгезивна молекула епітеліальних клітин, що містить новий домен імуноглобуліну, який є відсутнім у нормальних умовах, але підвищеним у клітинах апікальної мембрани проксимальних каналців після їх пошкодження [164]. Біомаркер KIM-1 у сечі є чутливим до ранньої діагностики ГПН та ХХН, а також в прогнозуванні довгострокового ниркового результату [169].

Раній та специфічний біомаркер KIM-1 пов'язаний з майбутнім ризиком захворювання нирок незалежно від альбумінурії, будучи перспективним інструментом для виявлення осіб з ризиком ХХН [136]. Вважається, що даний ренальний біомаркер має належну клінічну цінність у разі нефротоксичного пошкодження нирок [154]. Екскреція KIM-1 із сечею була рекомендована Federal Drug Administration та European Medicines Agency для доклінічної оцінки нефротоксичності [47].

За допомогою металопротеїназ ектодомен KIM-1 проникає в порожнину ниркового каналця та виділяється із сечею та кров'ю, діючи як індикатор пошкодження нирок. Крім того, функція KIM-1 при ГПН та ХХН різна. На ранній

стадії ураження ниркових каналців підвищена експресія KIM-1 сприяє клітинному фагоцитозу, відновлює пошкоджені каналці та інгібує запальну ниркову відповідь [192].

Навпаки, стійке підвищення рівня KIM-1 не є захисним фактором при ХХН, що, в свою чергу, сприяє виникненню та розвитку ниркового фіброзу [85, 101, 169].

Представлені аналізи клінічних випробувань, де оцінювався біомаркерний потенціал сечового KIM-1 при ХХН [47]. У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу та протеїнурією з нормальною функцією нирок вихідний рівень KIM-1 у сироватці достовірно передбачав швидкість зниження рШКФ та ризик термінальної ниркової недостатності. Сечовий KIM-1 був підвищений у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною або помірно підвищеною альбумінурією, що свідчить про можливе ураження каналців і клубочків навіть на ранній стадії ХХН [128, 145]. Таким чином, збільшення сечового маркера KIM-1 в каналцях може відбуватися внаслідок кількох станів, включаючи ішемію, токсичне пошкодження нирок, сепсис та гіперглікемію [60].

Нині єдиним клінічним інструментом виявлення фіброзу є біопсія нирки — метод інвазивний і пов'язаний з певним ризиком, тому рутинно не застосовується. Проте, за останнє десятиліття був досягнутий певний прогрес у пошуку малоінвазивних біомаркерів раннього фіброзу нирок [115], при цьому ключову роль у ренальній фіброзній прогресії відводять трансформуючому фактору росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [108], який проявляє свою профібротичну активність шляхом стимуляції проліферації фібробластів і синтезу позаклітинного матриксу — колагену типів I, III та IV, протеогліканів, ламініну та фібронектину [188].

Трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- $\beta 1$) - це цитокін, що виділяється в позаклітинний простір і бере участь у контролі проліферації та диференціації клітин, чинить профіброзну дію на клубочки та тубулоінтерстиціальну зону, оскільки сприяє синтезу та пригніченню деградації білків матриксу. TGF- $\beta 1$ також може індукувати апоптоз ендотеліальних клітин, подоцитів і каналцевих епітеліальних клітин [85, 112].

Запалення та фіброз є двома патологічними ознаками ХХН. Фізіологічно фіброз представляє процес репарації та загоєння у відповідь на початкові пошкодження нирок. Однак, оскільки патологічний стан продовжується, невіршене запалення нирок стає основною рушійною силою, що сприяє формуванню ниркового рубця шляхом прогресуючого процесу ниркового фіброзу. Останній характеризується надмірною продукцією та накопиченням білків екстрацелюлярного матриксу у нирках, що призводить до рубцювання паренхіми, ниркової дисфункції та, зрештою, термінальної стадії ХНН [49, 76] .

TGF- β 1 є найбільш широко вивченим членом-прототипом надродини TGF- β у контексті фіброзу. TGF- β 1 добре відомий як центральний медіатор ниркового фіброзу, і довгий час вважалося, що він відіграє важливу роль у прогресуванні ХХН. Підвищена експресія мРНК та білка TGF- β 1 спостерігається у пацієнтів з фіброзними захворюваннями нирок, включаючи IgA-нефропатію, фокальний та сегментарний гломерулонефрит, вовчаковий нефрит, діабетичну нефропатію та нефропатію, асоційовану з вірусом. Більше того, екскреція TGF- β 1 із сечею значно підвищена у пацієнтів із гломерулярною хворобою та тяжкою протеїнурією [174] .

В доступній літературі ми не зустріли дослідження рівнів TGF- β 1 при ЮІА, однак є публікації щодо вивчення цього маркера у дітей з різними нирковими захворюваннями [75, 76, 112, 174]. TGF- β 1 значно підвищений у дітей із ХХН порівняно зі здоровими дітьми [76] .

На сьогоднішній день дослідники описують маркер TGF- β 1 в сечі, як індикатор прогресування ХХН [14], маркер фіброзу [112, 115], а також як протизапальний маркер при бактеріальних інфекціях нирок [102].

Встановлено, що трансформуючий фактор росту β (TGF- β) корелював з наявністю фіброзу ($r_s = 0,60$) і був пов'язаний із 1,7-3,9-кратним ризиком погіршення функції нирок у 426 пацієнтів [115].

В теперешній час вивчається поліморфізм гена TGF- β 1 при різних захворюваннях. Так, у дорослих хворих, на РА виявлена кореляція поліморфізму генів +869T/C в TGF- β 1 [173]. Активну увагу приділяють рівню сироваткового

TGF- β 1 як маркеру проліферації синовіальної оболонки та прогресуванню перебігу РА [185].

Висновки за розділом:

Таким чином, проведений нами аналіз сучасної літератури з досліджуваної теми показав, що є лише поодинокі дослідження, які показують ураження нирок у дітей з ЮІА, які виникають через 3-5 років від дебюту основного захворювання. Існує декілька механізмів, якими можна пояснити ураження нирок при ЮІА: гіперпродукція прозапальних цитокінів, що призводить до пошкодження клубочків, каналців та інтерстицію нирок, системне ураження ендотелію судин, тривалий вплив нефротоксичних препаратів. З огляду на важливість ранньої діагностики ураження нирок, останніми роками віддається перевага використанню ренальних біомаркерів: цистатину-С, як маркеру клубочкової фільтрації, молекулі пошкодження нирок-1 (KIM-1) - маркеру тубулярного пошкодження, трансформуючого фактору росту- β 1 (TGF- β 1) - маркеру раннього фіброзу.

Матеріали розділу 1 опубліковані у наступних фахових виданнях та викладені в доповідях:

1. [18] Самсоненко СВ, Абатурова НІ. Коморбідне ураження нирок при ювенільному ревматоїдному артриті у дітей. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією (м. Харків 19-20 березня 2019 року). 2019:176-177.
2. [39] Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Kidney injury in juvenile rheumatoid arthritis in children. Series International Conference proceedings «International scientific integration»39; 2020» (November 9-10) USA. 2020:244-247.

3. [5] Борисова ТП, Самсоненко СВ, Бадогина ЛП. К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. Здоров`я дитини. 2020;4(15):86-92.
DOI:10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477
4. [41] Borysova TP, Samsonenko SV, Badogina LP. ANCA-associated glomerulonephritis in children with juvenile rheumatoid arthritis. SWorldJournal 2020;6(2):12-15. DOI:10.30888/2663-5712.2020-06-02-035.
5. [40] Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Rapidly progressive glomerulonephritis with the positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in children with juvenile rheumatoid arthritis. Series International Conference proceedings «Search for scientific answers to the challenges of our time 2020» Bulgaria. December 28-29. 2020:24-27.
6. [38] Borysova T, Samsonenko S, Badogina L, Makoviichuk O. Renal Lesions of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children: A Literature Review. Glob J Pediatr. 2021;1:1008. DOI:10.54026/GJP/1008.
7. [6] Борисова ТП, Самсоненко СВ, Вакуленко ЛІ, Маковейчук АА. Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы). Нирки. 2021;10(1):67-72. DOI:10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всього в дослідження було включено 80 дітей з ЮІА, які перебували в 2019-2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» (нині Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради»).

Дизайн: проспективне когортне.

Критерії включення: діти зі встановленим діагнозом ЮІА відповідно до критеріїв Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (International League of Associations for Rheumatology – ILAR) [137], інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих та інших захворювань, що супроводжуються ураженням сечової системи.

Клінічне обстеження та лікування дітей проводилось відповідно до наказу МОЗ України про затвердження «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» № 832 від 22.10.2012 р. [17] та клінічних рекомендацій Американського коледжу ревматології/Фонду артриту з лікування ювенільного ідіопатичного артриту [144].

Проведення біомедичної експертизи. Дисертаційне дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол засідання комісії № 4 від 6 лютого 2019 року), яка постановила наукове дослідження Самсоненко С.В. вважати таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біомедичним нормам роботи з хворими дитячого віку. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи

відсутній. Законних представників дітей, яких залучено до дослідження, інформують про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими, препарати, що будуть використані, дозволені до застосування. Експерименти на людині не проводились.

2.1. Загальна характеристика та групи обстежених дітей

Під нашим спостереженням знаходилось 80 дітей, хворих на ЮІА, які проходили стаціонарне обстеження у кардіоревматологічному відділенні. Всім дітям були проведені аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту та тривалості ЮІА, клінічних особливостей та лікування захворювання, лабораторне та інструментальне обстеження.

Характеристика пацієнтів за віком була наступною: до 6-ти років — 21 (26,3%), 7-10 років — 21 (26,3%), 11-14 років — 16 (20,0%), 15 і більше років — 22 (27,5%) пацієнтів. Середній вік дітей склав $10,4 \pm 4,41$ (10; 6-15) років.

Серед обстежених дівчаток було 46 (57,5%), хлопчиків — 34 (42,5%).

Пацієнти були розподілені за варіантами ЮІА згідно з клінічними критеріями ILAR [137] на три групи (рис. 2.1). Половина обстежених дітей з ЮІА були з поліартритом, третина - із олігоартритом персистуючим та кожний десятий - із системним артритом. Всі діти з поліартритом були з негативним ревматоїдним фактором.



Рис. 2.1. Розподіл обстежених пацієнтів за ІІАR-варіантами ЮІА

Крім того, в кожній групі проведений розподіл дітей залежно від активності ЮІА, яка була встановлена за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) [125]. В момент обстеження висока активність ЮІА документована у 6 (7,5%), низька активність – у 14 (17,5%), ремісія – у 60 (75%) дітей.

2.2. Методи дослідження

Методи дослідження включали загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні та інструментальні дослідження.

2.2.1. Клініко-анамнестичні методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 80 дітей з ЮІА. Після вивчення медичної документації проведені: загальноклінічне обстеження, оцінка активності захворювання за Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), функціональної активності за опитувальником The Childhood Health Assessment Questionnaire (СНАQ), лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Для оцінки активності ЮІА використовували шкалу JADAS-27. Проведена оцінка суми балів наступних показників: загальна оцінка лікарем (візуально-аналогова шкала (ВАШ) від 1 до 10 см); загальна оцінка батьками/пацієнтом (ВАШ від 1 до 10 см); оцінка стану 27 суглобів, підрахунок кількості суглобів з активним артритом; нормалізована швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), яка визначена за методом Вестергрена. Показник ШОЕ, визначений методом Панченкова, конвертувався відповідно до спеціальної таблиці перед проведенням обчислення [13]. Інтерпретація результату у разі персистуючого олігоартриту: 0 – 1,5 балів – ремісія, 1,6 – 3,7 балів – низька активність, 3,8 – 16,2 балів – висока активність, у разі поліартриту: 0 – 2,6 балів – ремісія, 2,7 – 4,9 балів – низька активність, 5,0 – 18,9 балів – висока активність [54].

Оцінка функціональної здатності у дітей з ЮІА проводилась за допомогою анкетування згідно зі шкалою SNAQ. Цей опитувальник включає 30 питань, згрупованих у 8 категорій, що відображають основні труднощі в повсякденній активності дітей: «одягання та догляд», «піднімання», «прийом їжі», «ходьба», «гігієна», «радіус дії», «дрібна моторика», «доручення, хатня робота та ігри». На кожне запитання можливим є вибір 1-го з 5-ти варіантів відповідей — «без зусиль», «з деякими зусиллями», «зі значними зусиллями», «не може виконати», «не робить за віком». Останній варіант відповіді обирається при неможливості виконання певної дії через вік, а не внаслідок захворювання, що потребує виключення даного підпункту при підрахунку функціональної здатності. Індекс функціональної недостатності може бути від 0 до 3 балів: 0 балів – немає функціональних порушень; 0 – 0,13 балів – мінімальні функціональні порушення; 0,14 – 0,63 балів – мінімальні та помірні функціональні порушення; 0,64 – 1,75 балів – помірні функціональні порушення; > 1,75 балів – виражені функціональні порушення [15, 71].

2.2.2. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні методи дослідження включали загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні та імунологічні. Лабораторні дослідження та кратність їх вимірювання співпадали з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит № 832 від 22.10.2012 р. [17].

Дослідження загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули проводилось за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора ABX Pentra 60 C+ (HORIBA, Франція). Диференційований підрахунок лейкоцитів (лейкоцитарна формула): незрілі гранулоцити, паличкоядерні нейтрофіли, сегментоядерні нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, моноцити, лімфоцити, плазматичні клітини методом диференційного підрахунку клітин під мікроскопом у препараті, пофарбованому за Папенгеймом.

Загальний аналіз сечі включав дослідження фізичних властивостей, рН, білка, глюкози, кетонів, осадку сечі. Для дослідження фізичних властивостей сечі (кількість, колір, прозорість, питома вага) користувались органолептичним (макроскопічним) методом. Визначення рН сечі виконували за допомогою тест – смужок. Для визначення білка сечі користувались фотометричним методом реакцією з 3% та 20% сульфосаліциловою кислотою. Організований осад сечі: клітини епітелію (плоский, перехідний, нирковий), еритроцити (незмінені, змінені), лейкоцити, циліндри (гіалінові, зернисті, епітеліальні, еритроцитарні, лейкоцитарні, жирові, воскоподібні, бактеріальні) визначали мікроскопічно у зразках нативного препарату. Неорганізований осад сечі при лужній та кислій реакції сечі визначали мікроскопічним методом.

Для оцінки концентраційної функції нирок використовували аналіз сечі за Зимницьким (проба Зимницького). Цей метод включав оцінку загального добового, денного та нічного діурезу, а також показники кожної окремої порції (кількість, відносна щільність сечі).

Осмолярність сечі встановлювалась за розрахунковою формулою на основі показника відносної щільності сечі [181]:

Формула 2.1

Осмолярність сечі (мосмоль/л) = 33,3 x (показник відносної щільності сечі – 1000)

У нормі осмолярність сечі в ранковій порції (найвищий рівень за добу) становить не нижче 300 мосмоль/л (у середньому близько 500 мосмоль/л). Осмолярність сечі підвищена при рівні > 800 мосмоль/л (гіпертонічна), знижена - < 300 мосмоль/л (гіпотонічна) або нормальна - 300-800 мосмоль/л (ізотонічна).

Біохімічні методи дослідження крові включали вивчення азоту сечовини та сечовину сироватки крові. Сечовину визначали колориметричним методом із застосуванням автоматичного біохімічного аналізатора AU 480 BECKMAN COULTER (Японія). Азот сечовини досліджували розрахунковим методом на основі сечовини крові [36]. Нормальний рівень азоту сечовини в сироватці крові становить 0,84-2,99 ммоль/л [10].

Імуноферментний аналіз включав визначення антинуклеарних антитіл (ANA) на флюоресцентному мікроскопі Eurostar III Plus; EUROIMMUN (Німеччина). Антиген HLA B27 визначали якісним методом за допомогою проточної цитофлуориметрії на аналізаторі Coulter Epics XL з використанням тест-системи Beckman Coulter (Франція).

Для виявлення С-реактивного білку в сироватці крові використовували латекс-тест. Нормальний рівень С-реактивного білку вважався до 6 мг/л [11]. Ревматоїдний фактор визначали за допомогою серологічного методу.

Діагностика функціонального стану нирок проводилась згідно із клінічними рекомендаціями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [99]. Креатинін сироватки крові та на його основі розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) визначали двічі (на першому та на третьому місяці дослідження). Дослідження сироваткового креатиніну проводили кінетичним методом Яффе із застосуванням лужного пікрата на автоматичному біохімічному

аналізаторі AU480 виробництва Beckman Coulter (реагенти також Beckman Coulter). Норматив сироваткового креатиніну для дітей 44-106 мкмоль/л [9].

Для встановлення рШКФ на основі сироваткового креатиніну було використано дві формули: оригінальна формула Schwartz, формула Counahan-Barratt.

Оригінальна формула Schwartz [158]:

Формула 2.2

$$\text{ШКФ, мл / хв / 1,73 м}^2 = \frac{k \times \text{зріст, см}}{\text{креатинін сироватки, мг/дл}}$$

де $k = 0,55$ – для дітей віком 2-12 років, $k = 0,7$ - для хлопчиків віком 13-18 років. Для переведення сироваткового креатиніну з мкмоль/л в мг/дл значення в мкмоль/л ділиться на 88,4.

Формула Counahan-Barratt [133]:

Формула 2.3

$$\text{ШКФ, мл / хв / 1,73 м}^2 = \frac{0,43 \times \text{зріст, см}}{\text{креатинін сироватки, мг/дл}}$$

В клінічних практичних рекомендаціях KDIGO з діагностики та лікування хронічної хвороби нирок рекомендовано використання сироваткового цистатину С (Cys-C) для персоніфікованого тестування та визначення рШКФ [99]. Концентрацію сироваткового цистатину С визначали набором «Цистатин С-ІФА-БЕСТ, А-9130». Методика визначення цистатину С заснована на одностадійному «сендвіч» - варіанті твердофазного імуоферментного аналізу з використанням двох моноклональних антитіл до цистатину С з різною епітопною специфічністю. Концентрацію цистатину С в аналізованих зразках визначали за калібрувальним графіком залежності оптичної щільності від вмісту цистатину С в калібрувальних зразках. Нормативні значення сироваткового цистатину С у дітей після 1 року життя 0,51-0,95 мг/л [167].

На основі сироваткового цистатину С було розраховано рШКФ за двома формулами: формула Cystatin C – based equation 2012, формула Ноек.

Формула Cystatin C – based equation 2012 [162]:

Формула 2.4

$$\text{ШКФ, мл/хв/1.73м}^2 = 70,69 \times (\text{цистатин С мг/л})^{-0,931}$$

Формула Ноек [82]:

Формула 2.5

$$\text{ШКФ мл/хв/1,73 м}^2 = - 4,32 + 80,35/(\text{цистатин С мг/л})$$

Критерієм зниження рШКФ вважалось значення нижче 90 мл/хв/1,73 м² [99].

Дослідження ренального маркера КІМ-1 в сечі

Визначення молекули пошкодження нирок -1 (Human Kidney injury molecule – 1- КІМ-1) в зразках сечі виконували за допомогою набору Human Kidney Injury Molecule 1 ELISA Kit, MyBioSource, USA, Catalogue №: MBS765516 з використанням інструкції [88].

Проби сечі для визначення КІМ-1 збирались одноразово (ранкова сеча) в умовах кардіоревматологічного стаціонару. Далі відбувалась заморозка проб в морозильній камері при температурі –80°С. Безпосередньо перед проведенням імуноферментного аналізу проби піддавались розморожуванню.

КІМ-1, що була у зразках, реагувала з антитілами проти КІМ-1, котрі були адсорбовані на поверхні полістиролових мікротитрувальних лунок. Після видалення білків що не зв'язались, промиванням, додавали детектуюче антитіло, кон'юговане з біотином анти-КІМ-1, і для формування комплексів. Після стадії промивання додавали стрептавідин, кон'югований з пероксидазою хрому для формування комплексів. Після ще одного етапу промивання комплекси аналізувались додаванням хромогенного субстрату, 3,3',5,5'-тетраметилбензидину. Кількість пов'язаного ферменту безпосередньо залежить від концентрації КІМ-1 в зразку, що тестується; таким чином, поглинання при 450 нм є мірою концентрації

KIM-1 у випробуваному зразку. Кількість KIM-1 у випробуваному зразку інтерполювали зі стандартною кривою, побудованою за стандартами, та коригували на розведення зразка. На сьогоднішній час відсутні стандартизовані нормативні показники сечового біомаркери KIM-1, проте проведено визначення референтних рівнів у здорових дітей. Норма сечового KIM-1 залежно від віку складає: для 3-4 років – 0,33 нг/мл, (Q_1 - Q_3) 0,19 – 0,51; 5-9 років – 0,38 нг/мл, (Q_1 - Q_3) 0,21 – 0,62; 10-14 років – 0,42 нг/мл, (Q_1 - Q_3) 0,21 – 0,75; 15-18 років – 0,51 нг/мл, (Q_1 - Q_3) 0,19 – 0,87 [31].

Дослідження ренального маркера TGF- β 1 в сечі

TGF- β 1 визначали за допомогою набору TGF- β 1 ELISA (DRG International, Inc., Germany, EIA-1864) згідно з інструкцією виробника [89]. Набір DRG TGF- β 1 ELISA для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), заснований на сендвіч-принципі.

Визначали TGF- β 1 одноразово в ранковій порції сечі під час стаціонарного обстеження дітей. Після чого проводилась заморозка проб в морозильній камері при температурі -80°C . Перед проведенням імуноферментного аналізу зразки піддавались розморожуванню та розводились у буфері для аналізу, підкислювались HCl, а потім нейтралізувались. Після цього нейтралізовані стандарти та зразки додавали у лунки мікротитраційного мікротитру, покритими антитілами (поліклональні). Після інкубаційний незв'язаний матеріал зразка видалявся промиванням. На другому етапі моноклональне мишаче антитіло проти TGF- β 1, біотинільоване антимишаче IgG-антитіло та ферментний комплекс стрептавідин-HRP інкубували послідовно, утворюючи імуноферментний сендвіч-комплекс. Після інкубації кон'югат, що не зв'язався, змивали. Після додавання розчину субстрату інтенсивність фарбування ставала пропорційною концентрації TGF- β 1 у зразку пацієнта.

Визначення цистатину С, KIM-1 та TGF- β 1 проводилося на імуноферментному аналізаторі BioTesk Elx 800 в клініко-діагностичній лабораторії Дніпропетровської медичної академії (Ліцензія МОЗ України АЕ №459359 від 14.08.2014 р.).

2.2.3. Інструментальні методи дослідження

Ультразвукове дослідження нирок та сечового міхура виконувалось за допомогою цифрового кольорового ультразвукового діагностичного приладу VINNO E10, виробник Китай.

Пацієнтам з ЮІА при госпіталізації до кардіоревматологічного відділення проводився ультразвуковий скринінг суглобів з оцінкою синовііту за критеріями EULAR-OMERACT [58] на апараті «Siemens» Acuson s3000 (Німеччина).

2.3. Методи статистичного аналізу отриманих результатів

Для вирішення поставлених завдань і перевірки гіпотез використовували наступні статистичні методи.

Нормальний розподіл відповідає закону Гаусса. Здійснювали перевірку нормальності розподілу безперервних змінних, використовуючи критерій Колмогорова-Смирнова (K-S). В залежності від отриманих результатів щодо наявності або відсутності нормального розподілення змінних у якості дескриптивної статистики обчислювали та використовували для описання середнє значення (M) з середньоквадратичним (стандартним) відхиленням (SD). Опис кількісних даних проводився з використанням медіани та 25-го і 75-го перцентилів Me (25%;75%).

Наявність розбіжностей між незалежними вибірками оцінювали за допомогою критерія Манна-Уїтні (U) для безперервних змінних з поправками Бонфероні при множинних порівняннях.

Для оцінки розбіжності показників у динаміці повторних вимірювань застосовувався критерій Вілкоксона (T) для безперервних змінних і критерій Мак-Немара для парних дихотомічних змінних [158]. Для порівняння номінальних ознак використовувалися критерій χ^2 Пірсона і точний критерій Фішера .

Проводився кореляційний аналіз за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s).

З метою кількісної оцінки взаємозв'язку дихотомічних змінних проводився аналіз таблиць спряженості з обчисленням відношення шансів (OR) та довірчих інтервалів 95% діапазону (CI).

Пороговим рівнем значущості для прийняття чи відхилення досліджуваних нульових гіпотез вважали 0,05.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

Застосована метрологічна термінологія відповідає ДСТУ 2681-94. Найменування та означення фізичних величин і їх одиниць відповідають вимогам ДСТУ 3651.0-97; ДСТУ 3651.1-97; ДСТУ 3651.2-97.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1. Клінічні особливості перебігу ювенільного ідіопатичного артриту у обстежених пацієнтів

Під спостереженням знаходилось 80 дітей з ЮІА. Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів залежно від варіанта ЮІА представлена в таблиці 3.1.1. Середній вік пацієнтів в групі поліартриту був більший, ніж в групі персистуючого олігоартриту у зв'язку із переважанням дітей віком ≥ 15 років, що можна пояснити особливостями перебігу поліартриту.

Середній зріст пацієнтів склав $138,5 \pm 24,8$ (139,0; 118,85-160,9) см. Діти з поліартритом мали достовірно вищий зріст, ніж пацієнти з олігоартритом, що було пов'язано з переважанням серед дітей з поліартритом пацієнтів у віці понад 15 років. Згідно з оцінкою зросту до віку за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я [190] зріст нижче норми мали 19 (23,8%) дітей з ЮІА, вище норми — 8 (10,0%) дітей, відповідав нормальним значенням у 53 (66,3%) дітей. Слід підкреслити, що третина пацієнтів з персистуючим олігоартритом, а також з системним артритом та кожний п'ятий пацієнт з поліартритом мали затримку зросту (табл. 3.1).

Характеристика пацієнтів за статтю в групах обстежених не відрізнялась між собою. Між тим, відмічена тенденція до більшої частоти олігоартриту та поліартриту серед дівчаток, системного артриту серед хлопчиків.

Таблиця 3.1

Залежність клінічної характеристики обстежених пацієнтів від варіанту ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Вік, Ме (25%-75%), року | 9,0(6,0-10,8) | 12,0(8,0-16,0) * | 10,0 (4,5-15,0) |
| • до 6 років, n (%) | 9 (37,5%) | 9 (19,1%) | 3 (33,3%) |
| • 7-10 років, n (%) | 9 (37,5%) | 9 (19,1%) | 3 (33,3%) |
| • 11-14 років, n (%) | 3 (12,5%) | 13 (27,7%) | 0 (0,0%) |
| • ≥ 15 років, n (%) | 3 (12,5%) | 16 (34,0%) * | 3 (33,3%) |
| Дівчатка, n (%) | 16 (66,7%) | 27 (57,4%) | 3 (33,3%) |
| Хлопчики, n (%) | 8 (33,3%) | 20 (42,6%) | 6 (66,7%) |
| Зріст, Ме (25%-75%) см | 130,0 (111,5- 142,8) | 151,0(124,0-166,0) ** | 135,0(100,0- 153,0) |
| Зріст (перцентиль), Ме (25%-75%)% | 50 (15-50) | 50(50-50) | 50(9-50) |
| • нижче норми, n (%) | 7 (29,2%) | 9 (19,1%) | 3 (33,3%) |
| • норма, n (%) | 14 (58,3%) | 33 (70,2%) | 6 (66,7%) |
| • вище норми, n (%) | 3 (12,5%) | 5 (10,6%) | 0 (0,0%) |

Примітка: *, ** – значуща різниця між групами з оліго - та поліартритом, відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,01$; значущої відмінності від вибірки з системним ЮІА не виявлено в жодному разі (застосовували критерій Манна-Уїтні, χ^2 - та точний критерій Фішера).

З анамнезу відомо, що дебют ЮІА відбувся у віці $5,8 \pm 4,14$ (4,9; 2,0-9,0) років. З даних, представлених у таблиці 3.1.2 видно, що у пацієнтів з поліартритом вік дебюту хвороби був більшим в порівнянні з групою дітей, хворих на олігоартрит ($p < 0,05$). Середня тривалість хвороби склала $4,6 \pm 3,03$ (4,0; 2,6-6,0) років. Перебіг ЮІА тривалістю шість та більше років спостерігався у 22 (27,5%) дітей. Такий тривалий перебіг захворювання однаково часто зустрічався в групах обстежених.

Таблиця 3.2

**Залежність анамнезу захворювання та наявність вогнищ хронічної інфекції
від варіанту ЮІА**

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Вік дебюту ЮІА, Me (25%-75%) років | 4,0(2,0-5,9) | 6,0(2,5-11,0) * | 3,7(2,1-5,0) |
| Тривалість хвороби, Me (25%-75%) років | 4,0(2,6-5,1) | 4,0(2,5-6,0) | 3,0(2,1-8,5) |
| • 6 та більше років, n (%) | 5 (20,8%) | 14 (29,8%) | 3 (33,3%) |
| Вогнища хронічні інфекції, n (%) (%), у тому числі | 17 (70,8%) | 42 (89,4%) | 6 (66,7%) |
| • карієс, n (%) | 6 (25,0%) | 21 (44,7%) | 4 (44,4%) |
| • аденоїдит, n (%) | 6 (25,0%) | 3 (6,4%) * | 1 (11,1%) |
| • рекурентний тонзиліт, n (%) | 6 (25,0%) | 19 (40,4%) | 1 (11,1%) |

Примітка: * – значуща різниця між групами з полі- та олігоартритом ($p < 0,05$); значущої відмінності від вибірки з системним варіантом ЮІА не виявлено в жодному випадку.

Вогнища хронічної інфекції були діагностовано у 65 (81,3%) випадках: карієс зубів — у 31 (38,8%), аденоїдит — у 10 (12,5%), рекурентний тонзиліт — у 26 (32,5%). Аденоїдит зустрічався частіше в групі дітей з олігоартритом в порівнянні з групою хворих на поліартрит (табл. 3.2). Між тим, у дітей з поліартритом відмічена тенденція до більшої частоти рекурентного тонзиліту. Карієс зубів виявлений практично у половини дітей з поліартритом та системним артритом.

Структура та частота ураження окремих груп суглобів у обстежених дітей на момент проведення дослідження представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Суглобовий синдром на момент обстеження пацієнтів

залежно від варіанту ЮІА

| Показник | Олігоартрит, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|--|----------------------|---------------------|--------------------------|
| Кількість уражених суглобів, Ме (25%-75%) | 2(1-2) | 4(3-7) *** | 2(2-4) ^ |
| • 0 – 1, n (%) | 11 (45,8%) | 4 (8,5%) *** | 1 (11,1%) |
| • 2 – 3, n (%) | 10 (41,7%) | 10 (21,3%) | 5 (55,6%) ^ |
| • 4 – 5, n (%) | 3 (12,5%) | 13 (27,7%) | 3 (33,3%) |
| • 6 та більше, n (%) | 0 (0,0%) | 20 (42,6%)* ** | 0 (0,0%) ^ |
| Кількість суглобів з порушенням функції, Ме (25%-75%) | 1(0-2) | 4(1-6) *** | 2(1-4) |
| • немає, n (%) | 9 (37,5%) | 3 (6,4%) ** | 2 (22,2%) |
| • 1 – 2, n (%) | 12 (50,0%) | 16 (34,0%) | 3 (33,3%) |
| • 3 – 4, n (%) | 3 (12,5%) | 10 (21,3%) | 4 (44,4%) |
| • 5 та більше, n (%) | 0 (0,0%) | 18 (38,3%)* ** | 0 (0,0%) ^ |
| Кількість зон ураження суглобів, Ме (25%-75%) | 1(1-1) | 2(2-3) *** | 1(1-2) ^ |
| <i>Локалізація уражених суглобів</i> | | | |
| • не спостерігалось, n (%) | 2 (8,3%) | 1 (2,1%) | 1 (11,1%) |
| • колінні, n (%) | 16 (66,7%) | 33 (70,2%) | 7 (77,8%) |
| • гомілковостопні, n (%) | 8 (33,3%) | 19 (40,4%) | 4 (44,4%) |
| • променево-зап'ясткові, n (%) | 1 (4,2%) | 15 (31,9%)* ** | 1 (11,1%) |
| • дрібні суглоби кистей, n (%) | 0 (0,0%) | 13 (27,7%)* ** | 0 (0,0%) |
| • дрібні суглоби стоп, n (%) | 1 (4,2%) | 12 (25,5%) * | 0 (0,0%) |
| • ліктюві, n (%) | 0 (0,0%) | 5 (10,6%) | 0 (0,0%) |
| • кульшові, n (%) | 0 (0,0%) | 4 (8,5%) | 0 (0,0%) |
| • плечові, n (%) | 0 (0,0%) | 2 (4,3%) | 0 (0,0%) |
| • шийний відділ хребта, n (%) | 0 (0,0%) | 2 (4,3%) | 0 (0,0%) |

Примітка: *, **, *** – значуща відмінність від вибірки з олігоартритом, відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$; ^ – від вибірки з поліартритом, $p < 0,05$.

У структурі ураження суглобів на момент включення в дослідження частіше всього зустрічався гоніт (56 дітей - 70,0%), його частота не залежала від варіанту

ЮІА (табл. 3.1.3). На другому місці за частотою ураження були гомілковостопні суглоби (31 дітей – 38,8%), далі - променево-зап'ясткові (17 дітей – 21,3%). Ураження дрібних суглобів кистей зустрічалось у 16,3% дітей. Така ж сама частота ураження була дрібних суглобів стоп. Слід підкреслити, що у дітей з поліартритом частіше, ніж у дітей з олігоартритом відмічалось ураження променево-зап'ясткових суглобів, дрібних суглобів кистей та стоп. Залучення в патологічний процес кульшових суглобів та шийного відділу хребта констатовано в поодиноких випадках. Не спостерігалось ураження суглобів на момент проведення дослідження у 4 (5,0%) пацієнтів.

Кількість зон ураження суглобів на момент обстеження становила $1,8 \pm 1,0$ (2; 1-2). Таблиця 3.3 демонструє, що середня кількість уражених суглобів була значно більшою у дітей з поліартритом, що пояснюється особливістю перебігу данного варіанту ЮІА.

Активність ЮІА у обстежених пацієнтів встановлена за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) [127]. Оцінка активності ЮІА за шкалою JADAS- 27 залежно від варіантів ЮІА представлена в таблиці 3.1.4.

Загальна оцінка лікарем ВАШ в середньому склала $1,94 \pm 1,87$ (1; 1-2) см. Загальна оцінка батьками/пацієнтом ВАШ $2,39 \pm 2,25$ (1,5; 1-3) см. Кількість активних суглобів за шкалою JADAS-27 - $0,79 \pm 1,66$ (0; 0-1). Не виявлено активних суглобів у 58 (72,5%) пацієнтів, один – два активних суглобів — у 14 (17,5%), три та більше — у 8 (10%). Кількість активних суглобів була більшою у групі хворих на поліартрит, що можна пояснити клінічними особливостями данного варіанту (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Залежність активності ЮІА за шкалою JADAS- 27 від варіантів ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <i>Показники активності ЮІА за шкалою JADAS- 27</i> | | | |
| Загальна оцінка ВАШ лікарем, Me (25%-75%), см | 1,0(1,0-3,5) | 1(1-5) | 1(1-1) |
| Загальна оцінка ВАШ батьками/ пацієнтом, Me (25%-75%), см | 1,0(1,0-3,8) | 1(1-5) | 2,0(0,5-2,0) |
| Кількість активних суглобів, Me (25%-75%) | 0(0-1) | 0(0-2) | 0(0-0) |
| • немає, n (%) | 17 (70,8%) | 33 (70,2%) | 8 (88,9%) |
| • один – два, n (%) | 7 (29,2%) | 6 (12,8%) | 1 (11,1%) |
| • три та більше, n (%) | 0 (0,0%) | 8 (17,0%) * | (0,0%) |
| Нормалізована ШОЕ, Me (25%- 75%) | 0(0-0) | 0(0-0) | 0(0-0) |
| • 0, n (%) | 20 (83,3%) | 36 (76,6%) | 8 (88,9%) |
| • від 0,1 до 1, n (%) | 3 (12,5%) | 5 (10,6%) | 0 (0,0%) |
| • більше 1, n (%) | 1 (4,2%) | 6 (12,8%) | 1 (11,1%) |
| Сума балів за шкалою JADAS- 27, Me (25%-75%) | 2,0 (2,0-8,4) | 3,0(2,0-12,1) | 3,0(1,5-3,0) |
| <i>Інтерпретація результатів, отриманих за шкалою JADAS- 27</i> | | | |
| • ремісія, n (%) | 17 (70,8%) | 35 (74,5%) | 8 (88,9%) |
| • низька активність, n (%) | 7 (29,2%) | 7 (14,9%) | 0 (0,0%) |
| • висока активність, n (%) | 0 (0,0%) | 5 (10,6%) | 1 (11,1%) |

Примітка: * – значуща розбіжність між групами з оліго - та поліартритом ($p < 0,05$); значущої відмінності від вибірки з системний артритом не спостерігалось в жодному випадку.

Наступний показник шкали JADAS-27 - нормалізована швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) склала $0,28 \pm 0,85$ (0; 0-0): 0 — у 64 (80,0%) випадках, від 0,1 до 1 — у 8 (10,0%), більше 1 — теж у 8 (10,0%).

Середня сума балів за шкалою JADAS-27 — $5,40 \pm 6,08$ (3,0; 2,0-5,8). Отримані результати за шкалою JADAS-27 виявили ремісію у 60 (75,0%), низьку активність — у 14 (17,5%), високу активність — у 6 (7,5%) випадків. Як видно в таблиці 3.4, ремісія ЮІА встановлена у 2/3 хворих в групах олігоартриту і поліартриту, та переважної кількості дітей із системним артритом. Низька активність ЮІА виявлена у 14 (17,5%) дітей з олігоартритом та поліартритом, висока активність — в основному у дітей із поліартритом. Між тим, достовірної різниці щодо активності ЮІА в групах обстежених не було, $p > 0,05$ (табл. 3.1.4).

Загальна тривалість активної стадії ЮІА становила $3,0 \pm 2,3$ (2,3; 1,5-4,0) років, у 21 (26,3%) дітей вона становила 4 та більше років. Тривалість ремісії на момент обстеження — $1,6 \pm 1,4$ (1,0; 0,4-2,8) року, у 22 (27,5%) пацієнтів вона тривала більше 2 років. Достовірної різниці тривалості активної стадії та тривалості ремісії між групами варіантів ЮІА не було виявлено (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Залежність перебігу ЮІА від варіанту захворювання

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Тривалість активної стадії ЮІА, Me (25%-75%) років | 2,5(1,3-4,0) | 2,1(1,5-4) | 2,2(1,1-5,0) |
| • 4 та більше років, n (%) | 6 (25,0%) | 12 (25,5%) | 3 (33,3%) |
| Тривалість ремісії, Me (25%- 75%) років | 1(0-2) | 1,5(0,5-3,0) | 1,5(0,7-3,5) |
| • 2 та більше років, n (%) | 4 (16,7%) | 14 (29,8%) | 4 (44,4%) |

Всім пацієнтам визначали ANA та HLA B-27. Позитивні ANA діагностовано у 20 (25%), HLA B-27 — у 19 (23,8%) дітей. Значущої розбіжності у частоті виявленні ANA та HLA B-27 у дітей з різними варіантами ЮІА не було (табл. 3.6). Між тим, відмічалась тенденція до більшої частоти ANA позитивних дітей в групі персистуючого олігоартриту.

Таблиця 3.6

Наявність ANA, HLA B-27 у обстежених дітей залежно від варіанту ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------|
| ANA позитивні, n (%) | 10 (41,7%) | 10 (21,3%) | 0(0%) |
| HLA B-27 позитивні, n (%) | 7 (29,2%) | 10 (21,3%) | 2 (22,2%) |

Для визначення функціональної здатності дітей з ЮІА використовували опитувальник CHAQ. Середня сума балів за шкалою CHAQ — $0,201 \pm 0,202$ (0,13; 0,13-0,25). Шкала оцінки болю пацієнтом згідно ВАШ становила $19,0 \pm 21,4$ (10; 0-38) балів. Результати оцінка функціональної активності за опитувальником CHAQ були наступними: не виявлено функціональних порушень у 17 (21,3%) пацієнтів, мінімальні функціональні порушення діагностовано у 36 (45,0%), мінімальні та помірні порушення — у 24 (30,0%), помірні функціональні порушення — у 3 (3,8%). Діти з поліартритом мали більшу суму балів за шкалою CHAQ в порівнянні з олігоартритом, що можна пояснити більшою кількістю груп суглобів залучених у процес захворювання (табл. 3.7). Тому найменшу частку дітей з відсутністю функціональних порушень склали саме діти з поліартритом. Майже половина хворих дітей з поліартритом мали мінімальні/помірні функціональні порушення порівняно з іншими групами.

Таблиця 3.7

Залежність функціональної здатності пацієнтів за опитувальником СНАQ від варіантів ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|--|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Сума балів за шкалою СНАQ, Ме (25%-75%) | 0,13 (0,03-0,13) | 0,25(0,13-0,38) *** | 0,13(0,07-0,19) |
| <i>Інтерпретація результатів, отриманих за шкалою СНАQ, щодо функціональних порушень</i> | | | |
| • немає, n (%) | 8 (33,3%) | 6 (12,8%) * | 3 (33,3%) |
| • мінімальні, n (%) | 14 (58,3%) | 18 (38,3%) | 4 (44,4%) |
| • мінімальні/помірні, n (%) | 2 (8,3%) | 21 (44,7%) ** | 1 (11,1%) |
| • помірні, n (%) | 0 (0,0%) | 2 (4,3%) | 1 (11,1%) |
| Оцінка болю пацієнтом, ВАШ, Ме (25%-75%) балу | 10,0(0,0-37,5) | 10(0-40) | 10(0-10) |

Примітка: *, **, *** – значуща різниця між групами з полі- та олігоартритом, відповідно $p < 0,05$, $p < 0,001$ і $p < 0,001$.

За даними УЗД дослідження суглобів встановлено, що кількість уражених суглобів на момент обстеження складала $3,8 \pm 3,0$ (3,0; 2,0-5,8). Розподіл кількості уражених суглобів на момент обстеження становив: 0-1 уражений суглоб — 16 (20,0%) випадків; 2-3 уражених суглоба — 25 (31,3%); 4-5 уражених суглобів — 19 (23,8%); 6 і більше уражених суглобів — 20 (25,0%).

Кількість уражених суглобів з порушенням функції — $3,0 \pm 2,7$ (2; 1-4). Розподіл кількості суглобів з порушенням функції: 0 — 14 (17,5%) випадків; 1-2 суглоба — 31 (38,8%); 3-4 суглоба — 17 (21,3%); 5 і більше — 18 (22,5%).

Під час клінічного огляду, при вимірюванні артеріального тиску у 8 (10%) дітей був діагностований синдром артеріальної гіпертензії (АГ). Цю частку склали діти підліткового віку з яких половину були діти з поліартритом. Синдром

АГ був встановлений на підставі рівня систолічного і/або діастолічного АТ ≥ 95 перцентилія за статтю, віком, зростом дитини. Систолічний АТ (перцентиль) — $105,7 \pm 15,8$ (50; 50-75)%, діастолічний АТ (перцентиль) — $60,4 \pm 16,5$ (50; 50-75)% (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Залежність артеріального тиску пацієнтів від варіанту ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|--|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Систолічний АТ (перцентиль), Me (25%-75%)% | 50 (50-75) | 50 (50-75) | 50 (50-85) |
| Діастолічний АТ (перцентиль), Me (25%-75%)% | 50 (50-75) | 50 (50-75) | 75 (50-83) |
| Артеріальна гіпертензія, n (%) | 2 (8,3%) | 4 (8,5%) | 2 (22,2%) |

В загальному аналізі крові середні показники гемоглобіну становили $127,5 \pm 11,5$ (128; 120-134) г/л, анемію діагностовано у 18 (22,5%) дітей, з них у 11 (23,4%) дітей з поліартритом. Рівень еритроцитів в середньому був $4,34 \pm 0,44$ (4,4; 4,0-4,6) Т/л. Кольоровий показник в середньому склав $0,874 \pm 0,053$ (0,88; 0,84-0,91), у 22 (27,5%) обстежених відмічалась гіпохромія, майже у однаковому співвідношенні між поліартритом (34,0%) та системним артритом (33,3%) (табл. 3.1.9). Середній рівень ШОЕ — $10,64 \pm 13,542$ (5; 4-8) мм/год, у 16 (20,0%) пацієнтів вище норми. Тромбоцити - $277,7 \pm 52,7$ (280; 246-317) Г/л. У 18 (22,5%) випадках діагностовано лейкоцитоз. Як видно з таблиці 3.9., у групі пацієнтів з системним артритом у 44,4% дітей спостерігався лейкоцитоз, що було достовірно вище ніж у групі з поліартритом, $p < 0,05$. Зміни в лейкоцитарній формулі були представлені як нейтрофіліозом у 14 (17,5%), еозинофілією у 5 (6,3%), моноцитозом у 6 (7,5%) та лімфоцитопенією у 36 (45,0%) пацієнтів (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Залежність загального аналізу крові пацієнтів від форм ЮІА,
Me (25%-75%)**

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| • анемія, n (%) | 5 (20,8%) | 11 (23,4%) | 2 (22,2%) |
| Еритроцити, т/л | 4,4 (4,0-4,6) | 4,4 (4,0-4,6) | 4,3 (4,1-4,5) |
| КП | 0,88 (0,85-0,92) | 0,87 (0,83-0,93) | 0,88 (0,82-0,95) |
| •нижче норми, n (%) | 3 (12,5%) | 16 (34,0%) * | 3 (33,3%) |
| ШОЕ, мм/год | 5,0 (3,3-8,0) | 5 (4-10) | 4,0 (3,0-5,5) |
| •вище норми, n (%) | 4 (16,7%) | 11 (23,4%) | 1 (11,1%) |
| Тромбоцити, Г/л | 266,0 (231,8-303,8) | 280 (250-320) | 288,0 (261,5-317,0) |
| Лейкоцити, г/л | 6,55 (5,63-7,01) | 7,4 (5,9-8,8) * | 7,9 (6,9-9,9) ** |
| •вище норми, n (%) | 3 (12,5%) | 11 (23,4%) | 4 (44,4%) |
| Нейтрофіли, % | 52,5 (48,5-60,5) | 56 (47-65) | 43,0 (35,5-60,5) ^ |
| •вище норми, n (%) | 3 (12,5%) | 11 (23,4%) | 0 (0,0%) |
| Еозинофіли, % | (2; 1-4) | (1; 0-2) | (2; 0-3) |
| •вище норми, n (%) | 1 (4,2%) | 4 (8,5%) | 0 (0,0%) |
| Лімфоцити, % | 36,0 (33,0-42,8) | 37 (28-42) | 48,0; (30,0-56,5) |
| •нижче норми, n (%) | 12 (50,0%) | 22 (46,8%) | 2 (22,2%) |
| Моноцити, % | 7,5 (3,3-10,0) | 6 (3-8) | 8 (6-9) |
| •вище норми, n (%) | 3 (12,5%) | 2 (4,3%) | 1 (11,1%) |

Примітка. *, ** – значуща відмінність від вибірки з олігоартритом; ^, ^^ – від вибірки з поліартритом, відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,01$.

У жодного з обстежених пацієнтів не відмічалось змін рівня загального білка та його фракцій, електролітів та ниркового комплексу. Середні показники сечовини крові становили — $4,05 \pm 1,09$ (4,0; 3,3-4,5) ммоль/л; азоту сечовини — $2,085 \pm 0,631$

(2,0; 1,7-2,4) ммоль/л; загального кальцію крові становили $2,37 \pm 0,18$ (2,4; 2,2-2,5) ммоль/л. Достовірної різниці показників кальцію крові, сечовини та азоту сечовини крові між групами спостережених в залежності від варіанту ЮІА відмічено не було (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Залежність деяких показників біохімічного аналізу крові
пацієнтів від варіанту ЮІА, Me (25%-75%)**

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Кальцій загальний, ммоль/л | 2,4 (2,2-2,6) | 2,4 (2,2-2,5) | 2,3 (2,2-2,6) |
| Сечовина, ммоль/л | 3,9 (3,3-4,7) | 4,0 (3,5-4,4) | 4,2 (3,3-5,2) |
| Азот сечовини, ммоль/л | 2,05 (1,63-2,38) | 2,0 (1,7-2,4) | 2,4 (1,7-2,5) |

Таким чином, найстаршим вік дебюту ЮІА був у групі дітей з поліартритом в порівнянні з олігоартритом, $p < 0,05$. Діти з поліартритом мали у 38,3% випадків мінімальні та у 44,7% випадків - мінімально/помірні функціональні порушення в порівнянні з іншими групами, $p < 0,001$. Кількість уражених та суглобів з порушеною функцією зустрічалась істотно достовірно частіше у групі пацієнтів з поліартритом, з переважанням ураження променево-зап'ясткових, дрібних суглобів кистей рук та стоп, $p < 0,01$, $p < 0,05$. Синдром артеріальної гіпертензії було діагностовано у 8 (10,0%) пацієнтів.

3.2. Клініко-функціональний стан нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом за даними стандартних нефрологічних методів обстеження

За результатами загального аналізу сечі встановлено, що середній рівень відносної щільності склав $1,015 \pm 0,005$ (1,015; 1,013-1,018), рН сечі — $6,29 \pm 0,66$ (6,0; 6,0-6,5), у 6 (7,5%) пацієнтів відмічалась лужна реакція сечі. Достовірної різниці у значеннях щільності та рН в залежності від варіантів ЮІА не відмічено (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Відносна щільність та рН сечі залежно від варіанту ЮІА, Me (25%-75%)

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|-----------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Відносна щільність | 1,016 (1,013-1,018) | 1,015 (1,011-1,017) | 1,016 (1,015-1,020) |
| рН | 6 (6,0-6,4) | (6; 6-7) | 6,0 (6,0-6,3) |

Осмолярність сечі в середньому у обстежених дорівнювала $509,9 \pm 150,6$ (499,5; 432,9-591,1) мосмоль/кг. Встановлено, що 5 (6,3%) дітей мали гіпотонічну сечу - рівень складав від 166,5 мосмоль/кг до 299,7 мосмоль/кг. Гіпертонічну осмолярність сечі відмічено у 3 (3,8%) обстежених з рівнем від 932,4 мосмоль/кг до 999 мосмоль/кг.

Сечовий синдром відмічений у 7 (8,8%) дітей та був представлений: мінімальною протеїнурією у 2 (2,5%), гематурією у 2 (2,5%), лейкоцитурією у 3 (3,8%) обстежених. Кристали солей спостерігалась у 18 (22,5%) дітей, найбільшу часту складали пацієнти з оксалатурією 11 (61,1%), фосфатурією 5 (27,8%) та уратурією 2 (11,1%). Але ми не вважали це кристалурією тому, що при мікроскопічному дослідженні сечі результат не перевищував «++». Епітеліурія у

вигляді плоского епітелію реєструвалась у 8 (10%) дітей з максимальною кількістю до 12-15 в полі зору.

При ультразвуковому дослідженні нирок встановлено, що у всіх обстежених відмічені нормальні вікові показники розміру та типове розташування нирок. У 9 (11,3%) хворих відмічалась гіперехогенність паренхіми нирок зі збереженою межею між кортикальним і медулярним шарами. В основному це були діти з поліатритом – 6 дітей, дві дитини з олігоартритом та одна - з системним артритом. В жодному випадку не зареєстрована аномалія розвитку чашечково-мискової системи нирок.

Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей із ЮІА представлений в розділі 4.

Висновки за розділом:

1. У дітей з ЮІА наявні мінімальні клініко-лабораторні ознаки ураження нирок за даними стандартних нефрологічних методів дослідження
2. Сечовий синдром відмічений у 7 (8,8%) дітей у вигляді мінімальної протеїнурії у 2 (2,5%), гематурії у 2 (2,5%), лейкоцитурії у 3 (3,8%) обстежених.
3. За результатами УЗД нирок 9 (11,3%) хворих мали гіперехогенність паренхіми нирок зі збереженою межею між кортикальним і медулярним шарами.

РОЗДІЛ 4

СТАН ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

4.1. Інформативність розрахункової швидкості клубочкової фільтрації визначеної на підставі креатиніну та цистатину С сироватки крові у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Середня концентрація креатиніну сироватки крові в перший місяць дослідження склала $53,41 \pm 10,07$ мкмоль/л, даний показник був вище норми у 4 (5,0%) пацієнтів. Середній рівень рШКФ за оригінальною формулою Schwartz становив $132,78 \pm 27,27$ мл/хв/1,73 м². Показник середнього рівня рШКФ за формулою Counahan-Barratt був значуще нижчим — $99,75 \pm 15,89$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$) в порівнянні з показником за формулою Schwartz.

Нами проведений аналіз сироваткового креатиніну та рШКФ за формулами Schwartz та Counahan-Barratt залежно від форми ЮІА (табл. 4.1). У дітей з поліартритом рівень креатиніну в сироватці крові на початку дослідження був значуще вищим в порівнянні з групою із персистуючим олігоартритом, $p < 0,05$. Визначення рШКФ за оригінальною формулою Schwartz не зафіксувало жодного випадку зниження від норми даного показника у обстежених пацієнтів. Між тим, згідно формули Counahan-Barratt рШКФ була нижче норми у 27 (33,8%) дітей, що статистично відрізнялось від результатів за формулою Schwartz, $p < 0,001$. Найбільш часто зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt спостерігалось у хворих на системний варіант ЮІА, ніж на поліартрит (66,7% проти 25,5%, $p < 0,05$).

Виявлено позитивну кореляцію концентрації креатиніну з віком дебютом ЮІА ($r_s = 0,46$, $p < 0,001$); тривалістю хвороби ($r_s = 0,45$, $p < 0,001$), особливо її активної стадії ($r_s = 0,40$, $p < 0,001$); кількістю уражених суглобів ($r_s = 0,22$, $p < 0,05$) та суглобів з порушенням функції ($r_s = 0,26$, $p < 0,02$).

Таблиця 4.1

Залежність вмісту концентрації креатиніну сироватки крові та рШКФ у дітей залежно від варіанту ЮІА, Me (25%-75%)

| Показник | Олігоартрит персистуючий n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|--|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Креатинін крові, мкмоль/л | 50,0 (45,3-54,0) | 55 (47-61) * | 54,0 (40,5-69,5) |
| • вище норми, n (%) | 0 (0,0%) | 3 (6,4%) | 1 (11,1%) |
| рШКФ за формулою Schwartz, мл/хв/1,73 м ² | 123,4 (110,0- 143,1) | 133,4 (116,1- 146,8) | 113,04 (109,09- 135,23) |
| • нижче норми, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| рШКФ за формулою Counahan-Barratt, мл/хв/1,73 м ² | 96,44 (85,99- 111,81) | 99,4 (88,4-110,0) | 87,31 (85,27- 99,20) |
| • нижче норми, n (%) | 9 (37,5%) | 12 (25,5%) | 6 (66,7%) ^ |
| <i>Через три місяці</i> | | | |
| Креатинін крові, мкмоль/л | 49,0 (44,3-55,8) | 53 (46-58) | 52,0 (40,5-55,5) |
| • вище норми, n (%) | 1 (4,2%) | 2 (4,3%) | 0 (0,0%) |
| рШКФ за формулою Schwartz, мл/хв/1,73 м ² | 129,32 (114,32- 149,23) | 134,12 (124,15- 153,20) | 127,16 (112,08- 141,09) |
| • нижче норми, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| рШКФ за формулою Counahan-Barratt, мл/хв/1,73 м ² | 102,0 (89,5- 115,0) | 104,84 (96,68- 114,77) | 90,26 (87,61- 106,47) |
| • нижче норми, n (%) | 7 (29,2%) | 10 (21,3%) | 4 (44,4%) |

Примітка. * – значуща відмінність від вибірки з олігоартритом; ^ – від вибірки з поліартритом, p<0,05.

Через три місяці був отриманий середній показник сироваткового креатиніну 51,89±9,69 мкмоль/л. Рівень сироваткового креатиніну, вищий за норму, спостерігався лише у 3 (3,8%) випадках. Середній рівень рШКФ за формулою Schwartz становив 136,70±24,30 мл/хв/1,73м², за формулою Counahan-Barratt — 102,83±14,42 мл/хв/1,73м² (при порівнянні з формулою Schwartz p<0,001). За результатами обчислення за формулою Counahan-Barratt рШКФ нижчою за норму

(від 89,8 до 76,9 мл/хв/1,73 м²) зафіксована у 21 (26,3%) дитини, що значуще частіше, ніж за формулою Schwartz, $p < 0,001$. Частота зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt на третьому місяці дослідження не залежала від форми ЮІА. Слід підкреслити, що всі наведені показники, отримані при повторному дослідженні, при зіставленні з початковим рівнем не мали значущих розбіжностей ($p < 0,05$).

Із наведених показників значуще корелював з рШКФ лише віком дебюту ЮІА (за Schwartz $r_s = 0,42$, $p < 0,001$ і за Counahan-Barratt $r_s = 0,28$, $p < 0,02$). Але, відмінно від креатиніну, було зафіксовано певний зв'язок рШКФ з оцінкою шкали СНАQ (за методикою Schwartz $r_s = 0,24$, $p < 0,04$, за методикою Counahan-Barratt $r_s = 0,22$, $p < 0,05$).

Рівень цистатину С сироватки крові у обстежених хворих в середньому становив $0,886 \pm 0,150$ мг/л. Визначення рШКФ за формулою Cystatin C – based equation 2012 та формулою Ноек на основі сироваткового цистатину С виявило інші результати, ніж отримані на основі сироваткового креатиніну. Середнє значення рШКФ за формулою Cystatin C - based equation 2012 дорівнювало $81,04 \pm 12,13$ мл/хв/1,73м², що було значно нижче, ніж аналогічний показник, розрахований за формулою Ноек - $88,81 \pm 14,95$ мл/хв/1,73м², $p < 0,01$. Відсоток пацієнтів із нижчою за норму рШКФ за формулою Cystatin C - based equation 2012 удвічі перевищував за формулою Ноек: 65 (81,3%) проти 33 (41,3%) випадків ($p < 0,001$ за критерієм Макнемара).

Крім того встановлено, що показники рШКФ за формулою Cystatin C - based equation 2012 в порівнянні з оригінальною формулою Schwartz та формулою Counahan-Barratt завищували частоту порушень рШКФ, відповідно на 81,3% ($p < 0,001$) та 47,3% ($p < 0,001$) при першому дослідженні та на 81,3% ($p < 0,001$) та 55,0% ($p < 0,001$) при повторному. Аналогічне порівняння результатів дослідження рШКФ за формулою Ноек із результатами за формулами Schwartz та Counahan-Barratt показало, що за формулою Schwartz зниження рШКФ виявлялася на 41,3% рідше ($p < 0,001$), при першому, так і в повторному дослідженні. Формула Counahan-Barratt при першому дослідженні сироваткового креатиніну демонструвала

різницю рШКФ в порівнянні з формулою Ноек в 7,5% ($p < 0,05$). При другому дослідженні сироваткового креатиніну частота зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt фіксувалася на 15,0% рідше, ніж за методикою Ноек – відхилення, близьке до рівня значущості, $p < 0,09$.

Проведений аналіз показників сироваткового цистатину С та рШКФ за формулами Cystatin C – based equation 2012 та Ноек залежно від форми ЮІА (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Залежність рівня цистатину С сироватки крові та рШКФ у дітей залежно від варіантів ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Цистатин С в крові, Ме (25%-75%) мг/л | 0,83 (0,79-0,92) | 0,88 (0,8-1,09) | 0,76 (0,69-0,88) ^ |
| рШКФ - за формулою Cystatin C - based equation 2012, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73 м ² | 83,8 (76,6-88,4) | 79,62 (65,46- 87,01) | 91,05 (80,43- 100,36) ^ |
| рШКФ – за формулою Ноек, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73 м ² | 92,14 (83,20- 97,82) | 86,99 (69,67- 96,12) | 101,1 (88,0-112,8) ^ |
| рШКФ – за формулою Cystatin C - based equation 2012 нижче норми, n (%) | 20 (83,3%) | 41 (87,2%) | 4 (44,4%) *^^ |
| рШКФ – за формулою Ноек нижче норми, n (%) | 7 (29,2%) | 24 (51,1%) | 2 (22,2%) |

Примітки: *, ** – значуща відмінність від вибірки з олігоартритом; ^, ^^ – від вибірки з поліартритом, відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 4.2, у дітей з системним артритом цистатин С в сироватці крові був значуще нижчим ($0,784 \pm 0,126$ мг/л), ніж у групі з олігоартритом

($0,845 \pm 0,104$ мг/л), $p < 0,05$. Показники рШКФ за формулою Cystatin C - based equation 2012 та формулою Ноек у пацієнтів із системним артритом були вищими в порівнянні із олігоартритом, $p < 0,05$. Найчастіше зниження рШКФ за формулою Cystatin C - based equation 2012 відмічалось у дітей з поліартритом, ніж з системним артритом. Частота зниження рШКФ за формулою Ноек не залежала від форми ЮІА. Між тим, за результатами формули Ноек у дітей з поліартритом встановлений високий ступінь ризику розвитку зниження рШКФ - 72,7%, проти 48,9% (OR = 2,78; 95% CI: 1,07-7,24; $p < 0,04$).

Таким чином, зміни функції нирок різняться за величиною залежно від оціночної формули рШКФ. Наші результати свідчать про те, що у дітей, хворих на ЮІА, найкращим методом є визначення рШКФ на основі сироваткового цистатину С за формулою Ноек.

Отже, коливання знижених значень рШКФ для дітей по формулі Schwartz не виявлено в жодному випадку, по формулі Counahan-Barratt у 26,3% пацієнтів, що частіше, ніж за формулою Schwartz ($p < 0,001$). Зниження показника рШКФ на основі дослідження сироваткового цистатину С у дітей із ЮІА, за формулою Cystatin C - based equation 2012 встановлено в 81,3%, за формулою Ноек - в 41,3% випадків ($p < 0,001$). Оптимальним методом визначення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.

4.2. Стан розрахункової швидкості клубочкової фільтрації за показником цистатину С в сироватці крові у дітей залежно від клінічних особливостей перебігу ювенільного ідіопатичного артрит у дітей

Рівень цистатину С сироватки крові в обстежених хворих у середньому становив $0,886 \pm 0,150$ мг/л. Середнє значення рШКФ за формулою Ноек - $88,81 \pm 14,95$ мл/хв/1,73 м². Зниження рШКФ нижче 90 мл/хв/1,73 м² до 63,08 мл/хв/1,73 м² виявлено у 33 (41,3%) пацієнтів.

Проаналізовано показники сироваткового цистатину С та рШКФ залежно від форми ЮІА (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники сироваткового цистатину С та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації в дітей залежно від варіанту ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Цистатин С в крові, Ме (25%-75%) мг/л | 0,83 (0,79-0,92) | 0,88 (0,80-1,09) | 0,76 (0,69-0,88)* |
| рШКФ, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73 м ² | 92,14 (83,20-97,82) | 86,99 (69,67-96,12) | 101,1; (88,0-112,8)* |
| рШКФ - нижче норми, абс. (%) | 7 (29,2) | 24 (51,1) | 2 (22,2) |

Примітки: * - значуща відмінність від вибірки з олігоартритом; $p < 0,05$.

За даними таблиці 4.3, у дітей із системним артритом рівень сироваткового цистатину С був значуще нижчим ($0,784 \pm 0,126$ мг/л), ніж у групі з поліартритом ($0,845 \pm 0,104$ мг/л, $p < 0,05$). Це вплинуло на те, що показники рШКФ у пацієнтів із системним артритом були вищими порівняно з показниками у хворих з поліартритом, $p < 0,05$. Достовірної різниці в частоті зниження рШКФ залежно від форми ЮІА не виявлено. Між тим, половина пацієнтів із поліартритом мала знижену рШКФ, що було вдвічі частіше, ніж в групах олігоартриту персистуючого та системного артрит.

Підтвердженням впливу поліартриту на зниження рШКФ був виявлений високий ступінь ризику зниження рШКФ у дітей із поліартритом - 72,7% проти 48,9% (OR=2,78; 95% CI: 1,07-7,24; $p < 0,04$).

Проведено також порівняння показників сироваткового цистатину С, рШКФ залежно від ступеня активності ЮІА (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Залежність вмісту цистатину С сироватки крові та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації від активності ювенільного ідіопатичного артриту

| Показник | Ремісія, n=60 | Низька активність, n=14 | Висока активність, n=6 |
|--|----------------------|-------------------------|------------------------|
| Цистатин С в крові, Ме (25%-75%) мг/л | 0,81 (0,77-0,92) | 1,0 (0,8-1,1) *** | 0,99 (0,94-1,19) ** |
| рШКФ, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73 м ² | 94,88 (83,27-100,55) | 76,4 (66,3-91,0) *** | 77,05 (63,26-81,07) ** |
| рШКФ - нижче норми, абс. (%) | 17 (28,3) | 10 (71,4) ** | 6 (100,0) ** |

Примітки: *, **, *** - значуща відмінність від вибірки з ремісією відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$; значущої різниці між вибірками з низькою та високою активністю не виявлено в жодному випадку.

За даними таблиці 4.4, у разі високої та низької активності захворювання концентрація цистатину С була значуще вищою порівняно з ремісією, $p < 0,01$ і $p < 0,001$ відповідно. Рівень рШКФ змінювався залежно від активності ЮІА. Так, у дітей із високою та низькою активністю рШКФ була значуще нижчою, ніж у ремісії ЮІА, $p < 0,01$ і $p < 0,001$ відповідно. У дітей, які були в ремісії, виявлено низький ступінь ризику розвитку зниження рШКФ - 51,5% проти 91,5% (OR=0,10; 95% CI: 0,03-0,34; $p < 0,001$). Отже, показано, що концентрація сироваткового цистатину С та рівень рШКФ прямо пов'язані зі ступенем активності ЮІА.

За даними кореляційного аналізу встановлено (рис. 4.1), що цистатин С в крові підвищувався на фоні зростання загальної оцінки ВАШ лікарем ($r_s = 0,49$, $p < 0,001$) та пацієнтом ($r_s = 0,34$, $p < 0,002$), кількості активних суглобів ($r_s = 0,45$, $p < 0,001$) та показника нормалізованої ШОЕ ($r_s = 0,43$, $p < 0,008$), загальної оцінки за

шкалою JADAS-27 ($r_s = 0,36$, $p < 0,002$), за шкалою CHAQ ($r_s = 0,27$, $p < 0,02$) і за шкалою болю ($r_s = 0,48$, $p < 0,001$).

Чим меншою була тривалість ремісії, тим вищим був рівень цистатину С ($r_s = -0,40$, $p < 0,001$) та повільнішою рШКФ ($r_s = 0,40$, $p < 0,001$).



Рис. 4.1. Граф-кореляцій цистатину С в сироватці крові та показників активності ЮІА

Високі показники ШОЕ, нейтрофілів прямо корелювали з підвищенням рівня цистатину С, відповідно $r_s = 0,44$, ($p < 0,001$) та $r_s = 0,33$ ($p < 0,004$). Рівень лімфоцитів знижувався зі збільшенням цистатину С ($r_s = -0,32$, $p < 0,005$).

Під час зіставлення показників цистатину С і рШКФ залежно від загальної тривалості активної стадії ЮІА відмічено низку значущих розбіжностей (табл. 4.5).

Залежність концентрації цистатину С та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації у дітей від тривалості активної стадії ювенільного ідіопатичного артриту

| Показник | Активна стадія <4 років, n=59 | Активна стадія ≥4 років, n=21 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Цистатин С в крові, Ме (25%-75%) мг/л | 0,81 (0,78-0,94) | 0,95 (0,84-1,15) ** |
| рШКФ, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73 м ² | 94,51 (80,98-98,43) | 80,26 (65,49-91,40) ** |
| рШКФ - нижче норми, абс. (%) | 20 (33,9) | 13 (61,9) * |

*Примітки: *, ** - значуща розбіжність відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,01$.*

За даними таблиці 4.2.3, середній рівень сироваткового цистатину С у дітей з тривалістю активної стадії ≥ 4 років був вищим ($0,967 \pm 0,182$ мг/л) порівняно з тривалістю активної стадії < 4 років ($0,857 \pm 0,126$ мг/л, $p < 0,01$). Середній рівень рШКФ у дітей з активною стадією ≥ 4 років був значуще нижчим, ніж з активною стадією < 4 років, $p < 0,01$. Відсоток пацієнтів зі зниженою рШКФ, які були в активній стадії ЮІА ≥ 4 років, у 1,8 разів був вищим, ніж з тривалістю активної стадії < 4 років, $p < 0,05$. У дітей з тривалістю активної стадії ≥ 4 років встановлений високий ступінь ризику зниження рШКФ - 39,4% проти 17% (OR=3,17; 95% CI: 1,13-8,9; $p < 0,04$).

Таким чином, зниження рШКФ нижче 90 мл/хв/1,73 м² до 63 мл/хв/1,73 м² на основі сироваткового цистатину С встановлено у 41,3% дітей з ЮІА. Встановлено високий ступінь ризику зниження рШКФ у дітей з поліартритом - 72,7% проти 48,9% з олігоартритом (OR=2,78; 95% CI: 1,07-7,24; $p < 0,04$). Підвищений рівень сироваткового цистатину С та зниження рШКФ асоціюється зі ступенем активності ЮІА та її тривалістю. Зниження рШКФ відмічено у 100% дітей із високою активністю ЮІА, 71,4% - із низькою активністю, 28,3% - у ремісії. Виявлено низький ступінь ризику зниження рШКФ у дітей в ремісії ЮІА - 51,5% проти 91,5% (OR=0,10; 95% CI: 0,03-0,34; $p < 0,001$). Негативно впливає на рівень

рШКФ тривалість активної стадії ЮІА ≥ 4 років встановлено високий ступінь ризику зниження рШКФ - 39,4% проти 17% (OR=3,17; 95% CI: 1,13-8,9; $p<0,04$).

Висновки за розділом:

1. Зниження показника рШКФ за формулою Schwartz на основі дослідження сироваткового креатиніну при повторних дослідженнях (з інтервалом в три місяці) у дітей, хворих на ЮІА, не виявлено в жодному випадку, в той же час за формулою Counahan-Barratt відмічалось у 26,3% пацієнтів ($p<0,001$).

2. Зниження показника рШКФ на основі дослідження сироваткового цистатину С у дітей із ЮІА, за формулою Cystatin C - based equation 2012 встановлено в 81,3%, за формулою Ноек - в 41,3% випадків ($p<0,001$).

3. Оптимальним методом визначення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.

4. Підвищений рівень сироваткового цистатину С та зниження рШКФ на його підставі асоціюється зі ступенем активності ЮІА та тривалістю активної стадії. Зниження рШКФ відмічено у 100% дітей із високою активністю ЮІА, у 71,4% - із низькою активністю, у 28,3% - в ремісії. Виявлено низький ступінь ризику зниження рШКФ у дітей в ремісії ЮІА (OR=0,10; 95% CI: 0,03-0,34; $p<0,001$). Тривалість активної стадії ЮІА ≥ 4 років негативно впливає на рівень рШКФ, що призводить до високого ступеня ризику зниження рШКФ (OR=3,17; 95% CI: 1,13-8,9; $p<0,04$).

Матеріали розділу 4 опубліковані в наступних фахових виданнях та викладені в доповідях:

1. [8] Борисова ТП, Самсоненко СВ. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Здоров'я дитини*. 2022; 17(1): 1-6. DOI:10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484.
2. [19] Самсоненко СВ, Борисова ТП. Цистатин С в сироватці крові як маркер ниркової дисфункції в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Український журнал Перинатологія і педіатрія*. 2022; 1(89):26-30. DOI:10.15574/PP.2022.89.26.
3. [150] Samsonenko S, Borysova T. POS-548 Glomerular filtration state of children with juvenile idiopathic arthritis according to Cys-C indicators. *Kidney International Reports*. 2022;7(2):237. DOI:10.1016/j.ekir.2022.01.579
4. [42] Borysova TP, Samsonenko SV. Determination of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії (м. Харків 2022 року)*. 2022:3-4. (Дисертантом особисто проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи)
5. [21] Самсоненко СВ. Оптимальний метод оцінки швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Український науково-медичний молодіжний журнал (м. Київ, 03-04 березня 2022 року)*. 2022:46-47.
6. [153] Samsonenko S. Cystatin C as a biomarker for assessment of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. *Modern directions of scientific research development. Proceedings of VI international scientific and practical conference (Chicago, November 24-26, 2021)*. 2021:89-92.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

5.1. Визначення ренального тубулярного біомаркери KIM-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Середній рівень сечового маркери KIM-1 у обстежених дітей дорівнював $0,997 \pm 0,166$ (0,98; 0,90-1,12) нг/мл. Беручи до уваги суперечливі дані щодо нормативних рівнів KIM-1 у сечі в дітей, ми виділили групу пацієнтів, які мали рівень KIM-1 вище за верхній кватиль ($\geq 1,12$ нг/мл), та провели аналіз з групою пацієнтів, які мали рівень KIM-1 нижчий за дане значення. Структурне ураження ниркових каналців у дітей із ЮІА шляхом дослідження біомаркери KIM-1 в сечі відмічається у 25% пацієнтів. Нами проведений аналіз рівня сечового маркери KIM-1 залежно від особливостей клінічного перебігу ЮІА, а саме: віку дебюту ЮІА та тривалості хвороби, тривалості активної стадії ЮІА, тривалості ремісії, варіанту ЮІА, активності за шкалою JADAS-27, стану здоров'я дітей згідно із шкалою CHAQ, групи та кількості уражених суглобів, кількості суглобів з порушенням функції, наявності АГ, рШКФ за формулою Schwartz та рШКФ за формулою Ноек. Фактори, які були значуще пов'язані з високим рівнем KIM-1 в сечі, представлені в таблиці 5.1.

Як видно з таблиці 5.1, висока активність ЮІА впливала на рівень сечового KIM-1: у 20% дітей з високою активністю захворювання відмічався високий рівень KIM-1 проти 3,3% дітей з рівнем KIM-1 нижче за 1,12 нг/мл, $p < 0,04$. Наявність високої активності ЮІА підвищувало частоту високого рівня KIM-1 більше ніж в 6 разів — OR = 7,25; 95% CI: 1,22-43,22; $p < 0,04$. Крім того, встановлена виражена пряма кореляція між тривалістю активної стадії ЮІА і рівнем KIM-1 в сечі ($r_s = 0,25$, $p < 0,03$).

Таблиця 5.1

Взаємозв'язок клінічного перебігу ЮІА, наявності АГ та зниження рШКФ від концентрації маркера КІМ-1 в сечі

| Фактор | КІМ-1 \geq 1,12 нг/мл (верхній кuartиль) | | p < |
|---|---|------------|-------|
| | ні, n=60 | так, n=20 | |
| Висока активність ЮІА | 2 (3,3%) | 4 (20,0%) | 0,04 |
| Ураження \geq 6 суглобів на період обстеження | 10 (16,7%) | 10 (50,0%) | 0,006 |
| Артрит дрібних суглобів кистей | 6 (10,0%) | 7 (35,0%) | 0,02 |
| Артрит променево-зап'ясткових суглобів | 9 (15,0%) | 8 (40,0%) | 0,03 |
| Артрит кульшових суглобів | 1 (1,7%) | 3 (15,0%) | 0,05 |
| АГ | 2 (3,3%) | 6 (30,0%) | 0,003 |
| рШКФ за формулою Ноек нижче норми | 16 (26,7%) | 17 (85,0%) | 0,001 |

Примітка: використовували χ^2 -критерій та точний критерій Фішера

Нами також проведений аналіз рівня КІМ-1 в сечі залежно від кількості та локалізації уражених суглобів (табл. 5.1). Порівняльна характеристика пацієнтів з рівнем КІМ-1 \geq 1,12 нг/мл в сечі та пацієнтів з меншим рівнем КІМ-1 продемонструвала пряму значущу залежність даного показника від кількості уражених суглобів: ураження \geq 6 суглобів майже в три рази збільшувало частоту підвищеного рівня КІМ-1 в сечі (OR = 5,00; 95% СІ: 1,65-15,15; $p < 0,006$). Ці результати було опосередковано підтверджені кореляційним аналізом. Показник КІМ-1 в сечі прямо залежав від кількості уражених суглобів ($r_s = 0,42$, $p < 0,001$) та кількості суглобів з порушенням функції ($r_s = 0,30$, $p < 0,008$), числа зон ураження суглобів ($r_s = 0,39$, $p < 0,001$).

Рівень КІМ-1 в сечі \geq 1,12 нг/мл частіше виявлявся у дітей з артритом дрібних суглобів кистей - 35% ($p < 0,04$), променево-зап'ясткових суглобів - 40% ($p < 0,03$), кульшових суглобів – 15% ($p < 0,05$). Доведено негативний вплив артриту дрібних суглобів кистей (OR = 4,85; 95% СІ: 1,39-16,87; $p < 0,02$), артриту променево-

зап'ясткових суглобів (OR = 3,78; 95% CI: 1,21-11,83; $p < 0,03$) та артриту кульшових суглобів (OR = 10,41; 95% CI: 1,02-106,7; $p < 0,05$) на підвищення рівня сечового маркеру КІМ-1.

Таким чином, нами встановлена пряма залежність підвищеного рівня КІМ-1 в сечі від таких клінічних особливостей ЮІА, як висока активність захворювання, ураження ≥ 6 суглобів, наявність артриту дрібних суглобів кистей, променево-зап'ясткових та кульшових суглобів. Приймаючи до уваги, що КІМ-1 в сечі є специфічним та чутливим біомаркером пошкодження проксимальних канальців, встановлені клінічні особливості ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень у дітей із ЮІА.

Крім того, встановлено, що у третини пацієнтів із АГ зареєстрований підвищений рівень КІМ-1 (табл. 5.1). Виявлений високий ступінь ризику підвищення рівня сечового КІМ-1 у дітей із АГ (OR = 12,43; 95% CI: 2,26-68,27; $p < 0,003$), що дає можливість припустити негативний вплив АГ у дітей, хворих на ЮІА, на канальці нирок.

Слід зазначити, що варіації КІМ-1 не співпадали з варіаціями креатиніну та рШКФ, обчисленої за формулою Schwartz. Тому наступний аналіз стосувався аналізу рШКФ за формулою Ноек на основі дослідження сироваткового цистатину С та рівня КІМ-1 в сечі (табл. 5.1). Важливо підкреслити, що у 85% дітей з КІМ-1 $\geq 1,12$ нг/мл в сечі рШКФ була нижче 90 мл/хв/1,73 м², що в 3,2 рази частіше ніж у дітей з низьким рівнем КІМ-1 в сечі ($p < 0,001$). Виявлений високий ступінь ризику підвищення рівня сечового КІМ-1 у дітей зі зниженою рШКФ за формулою Ноек (OR = 15,58; 95% CI: 4,02-60,36; $p < 0,001$). Підвищення рівня КІМ-1 асоціювалося зі збільшенням концентрації сироваткового цистатину С ($r_s = 0,49$, $p < 0,001$) та зниженням рШКФ ($r_s = -0,49$, $p < 0,001$). Це дозволяє припустити, що розвиток ниркової дисфункції у дітей із ЮІА - пов'язаний із тубулярним пошкодженням.

Отже, структурне ураження ниркових канальців у дітей із ЮІА шляхом дослідження біомаркеру КІМ-1 в сечі відмічається у 25% пацієнтів. Факторами ризику тубулярних уражень нирок є висока активність ЮІА (OR = 7,25; 95% CI: 1,22-43,22; $p < 0,04$), артрит ≥ 6 суглобів (OR = 5,00; 95% CI: 1,65-15,15; $p < 0,006$),

артрит кульшових суглобів (OR = 10,41; 95% CI: 1,02-106,7; $p < 0,05$), артеріальна гіпертензія (OR = 12,43; 95% CI: 2,26-68,27; $p < 0,003$). Підвищений рівень KIM-1 в сечі асоціюється із зниженою рШКФ (OR = 15,58; 95% CI: 4,02-60,36; $p < 0,001$), що дає підставу припустити, що ниркова дисфункція у дітей з ЮІА є результатом тубулярного ураження. Дослідження рівня KIM-1 в сечі доцільно включати в план обстеження дітей, хворих на ЮІА, для ранньої діагностики ниркового ураження.

5.2. Частота та фактори ризику раннього фіброзу нирок за даними трансформуючого фактору росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сечі у дітей з ЮІА залежно від особливостей перебігу захворювання

Трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) є неінвазивним біомаркером раннього фіброзу нирок, який проявляє свою профібротичну активність шляхом стимуляції проліферації фібробластів і синтезу позаклітинного матриксу — колагену типів I, III та IV, протеогліканів, ламініну та фібронектину [115].

Середній вміст сечового TGF- $\beta 1$ в нашому дослідженні становив $20,26 \pm 16,34$ (14,02; 12,50-17,98) пг/мл. Для аналізу ми сформували вибірку пацієнтів, які мали рівень TGF- $\beta 1$ не менший за верхній кuartиль дослідженого нами варіаційного ряду (17,98 пг/мл) та провели порівняльний аналіз з вибіркою пацієнтів з рівнем TGF- $\beta 1 < 17,98$ пг/мл. Підвищений рівень біомаркеру TGF- $\beta 1$ виявлено у 25% дітей з ЮІА.

Досліджені факторні таблиці розподілу частоти показників всіх особливостей клінічного перебігу ЮІА залежно від вмісту TGF- $\beta 1$ в сечі. За підсумком цього аналізу виділено фактори, які значуще пов'язані з високим вмістом TGF- $\beta 1$, що наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Взаємозв'язок показників перебігу ЮІА від рівня TGF- β 1 в сечі

| Фактор | Підвищений TGF- β 1 | | OR (CI) |
|---|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| | ні, n=60 | так, n=20 | |
| Позитивно пов'язані з високим рівнем TGF- β 1 | | | |
| Поліартрит | 31 (51,7%) | 16 (80,0%) * | 3,74 (1,12-12,51) |
| Тривалість ЮІА \geq 6 років | 13 (21,7%) | 9 (45,0%) * | 2,96 (1,01-8,66) |
| Активна стадія \geq 4 років | 10 (16,7%) | 11 (55,0%) ** | 6,11 (2,01-18,58) |
| Карієс зубів | 19 (31,7%) | 12 (60,0%) * | 3,24 (1,14-9,22) |
| АГ | 3 (5,0%) | 5 (25,0%) * | 6,33 (1,36-29,55) |
| ШОЕ вище норми | 8 (13,3%) | 8 (40,0%) * | 4,33 (1,35-13,88) |
| рШКФ за формулою Ноек нижче норми | 14 (23,3%) | 19 (95,0%) *** | 62,43 (7,66-508,8) |
| Негативно пов'язані з високим рівнем TGF- β 1 | | | |
| Чоловіча стать | 31 (51,7%) | 3 (15,0%) ** | 0,17 (0,04-0,62) |

Примітка. *, **, *** – значуща відмінність від референтних рівнів відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Згідно отриманим даним, чоловіча стать вшестеро знижувала ризики підвищення TGF- β 1 (табл. 5.2). Серед дітей з підвищеним рівнем TGF- β 1 в сечі хлопчики зустрічалися у 3,4 рази рідше, ніж у вибірці з TGF- β 1 нижче 17,98 пг/мл, $p < 0,005$.

На противагу цьому всі інші значущі показники перебігу ЮІА мали негативний вплив на рівень TGF- β 1 в сечі (табл. 5.2). Так, у дітей з поліартритом майже вчетверо збільшував шанси патологічних змін TGF- β 1. Переважна більшість дітей з підвищенням сечового TGF- β 1 страждали на поліартрит (80,0%) — у півтора рази частіше, ніж ті, в кого спостерігалася відносна нормальна концентрація TGF- β 1, $p < 0,04$.

У разі тривалості ЮІА \geq 6 років вдвічі частіше відбувалося підвищення TGF-

$\beta 1$, $p < 0,05$. У разі такого терміну тривалості ЮІА ризики гіперпродукування TGF- $\beta 1$ підвищувалися майже втричі.

Пацієнти з активною стадією ЮІА ≥ 4 років у вибірці з підвищеним TGF- $\beta 1$ виявлялися частіше у 3,3 рази, $p < 0,002$. Якщо активна стадія захворювання тривала не менше 4 років шанси підвищеного рівня TGF- $\beta 1$ збільшувалися більш ніж вшестеро. Тенденцію істотного нефротоксичного ефекту тривалої активності ЮІА підтверджено і результатами кореляційного аналізу, згідно з якими в цілому тривалість активної стадії ЮІА безпосередньо була пов'язана з підвищенням TGF- $\beta 1$ ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$), а тривалість ремісії та загальна тривалість ЮІА не мали з показником TGF- $\beta 1$ значущої кореляції (відповідно, $r_s = -0,19$ і $r_s = 0,18$, $p > 0,05$). Виходячи з викладеного, значущість залежності TGF- $\beta 1$ від загального терміну захворювання пояснюється лише тривалістю активного ЮІА. Таким чином, в аспекті ураження нирок в першу чергу слід звертати увагу на дітей з активною стадією понад 4 роки.

Одним із маркерів активності ЮІА є ШОЕ. Серед пацієнтів з підвищеним TGF- $\beta 1$ в сечі ШОЕ вище норми відмічалось втричі частіше, ніж у дітей з TGF- $\beta 1 < 17,98$ пг/мл, $p < 0,02$. Наявність високої ШОЕ множило ризики високого рівня сечового TGF- $\beta 1$ більш ніж вчетверо. Крім того, TGF- $\beta 1$ мав позитивну кореляцію не тільки з ШОЕ ($r_s = 0,35$, $p < 0,002$), але й з показниками нейтрофілів ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$). З рівнем лімфоцитів він корелював зворотнім чином ($r_s = -0,40$, $p < 0,001$).

Таким чином, встановлена пряма залежність підвищеного рівня TGF- $\beta 1$ в сечі від таких клінічних особливостей, як поліартрит і тривалість активної стадії ЮІА ≥ 4 років. Дані клінічні особливості у дітей з ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку раннього фіброзу нирок.

Артеріальна гіпертензія виявилася фактором з найвищим шансом серед інших чинників щодо підвищення TGF- $\beta 1$ в сечі (табл. 5.2) - більш ніж вшестеро підвищувала шанси. У 25% пацієнтів з АГ відмічалось підвищення рівня TGF- $\beta 1$ в сечі ніж у 5% дітей з АГ та TGF- $\beta 1 < 17,98$ пг/мл, $p < 0,05$ з АГ.

Подальше дослідження стосувалося впливу вогнищ хронічної інфекції (карієс зубів, аденоїдит, рекурентний тонзиліт) на рівень TGF- $\beta 1$ в сечі. Значущий

зв'язок з показником TGF- β 1 виявлений лише стосовно карієсу зубів, який майже вдвічі частіше обтяжував коморбідний стан у дітей з підвищеним TGF- β 1 в сечі, $p < 0,04$. Наявність карієсу зубів збільшувало шанси підвищення сечового маркеру TGF- β 1 майже в такій же мірі, як і поліартрит (табл. 5.2).

У нашому дослідженні не виявлено змін рівня TGF- β 1 залежно від показників креатиніну та рШКФ, обчисленої за Schwartz, тому ми провели більш детальний аналіз функціонального стану нирок, включаючи показники цистатину С і рШКФ, розрахованої на підставі сироваткового цистатину С за формулою Ноек, та дослідили їх взаємозв'язок з концентрацією TGF- β 1 (табл. 5.2). На фоні підвищеного рівня сечового TGF- β 1 в 95% випадків зустрічалася знижена рШКФ за формулою Ноек (< 90 мл/хв/1,73 м²), тобто практично всі діти з підвищеним TGF- β 1 в сечі, що є маркером раннього фіброзу нирок, мали ниркову дисфункцію за результатами дослідження рШКФ на основі сироваткового цистатину. На користь взаємозв'язку між рівнем TGF- β 1 в сечі та рШКФ свідчило також і понад високе значення OR при спряженості TGF- β 1 з рШКФ (табл. 5.2), і їх тісна зворотна кореляція ($r_s = -0,88$, $p < 0,001$).

Таким чином, підвищений рівень біомаркеру TGF- β 1 виявлено у 25% дітей з ЮІА. Встановлена асоціація раннього фіброзу нирок з тривалістю активної стадії ЮІА ≥ 4 років (OR = 6,11; 95% CI: 2,01-18,58; $p < 0,01$), підвищенням ШОЕ (OR = 4,33; 95% CI: 1,35-13,88; $p < 0,05$), поліартритом (OR = 3,74; 95% CI: 1,12-12,51; $p < 0,05$), артеріальною гіпертензією (OR = 6,33; 95% CI: 1,36-29,55; $p < 0,05$), карієсом зубів (OR = 3,24; 95% CI: 1,14-9,22; $p < 0,05$). Чоловіча стать значуще знижує ризик раннього фіброзу нирок — практично в такому же ступені, як цей ризик підвищують АГ і тривала активна стадія ЮІА. Підвищений рівень TGF- β 1 в сечі асоціюється із зниженою рШКФ (OR = 15,58; 95% CI: 4,02-60,36; $p < 0,001$) та відмічається практично у всіх дітей із рШКФ < 90 мл/хв/1,73 м², що підтверджує значення раннього фіброзу нирок в розвитку ниркової дисфункції. Для діагностики раннього фіброзу нирок доцільно включати визначення рівня TGF- β 1 в сечі в план обстеження дітей з ЮІА, особливо з поліартритом, тривалістю активної стадії ЮІА ≥ 4 років та АГ.

Висновки за розділом:

1. Структурне ураження ниркових каналців у дітей із ЮІА шляхом дослідження біомаркеру KIM-1 в сечі відмічається у 25% пацієнтів.
2. Факторами ризику тубулярних уражень нирок є висока активність ЮІА (OR = 7,25; 95% CI: 1,22-43,22; $p < 0,04$), артрит ≥ 6 суглобів (OR = 5,00; 95% CI: 1,65-15,15; $p < 0,006$), артрит кульшових суглобів (OR = 10,41; 95% CI: 1,02-106,7; $p < 0,05$), артеріальна гіпертензія (OR = 12,43; 95% CI: 2,26-68,27; $p < 0,003$).
3. Підвищений рівень KIM-1 в сечі асоціюється із зниженою рШКФ (OR = 15,58; 95% CI: 4,02-60,36; $p < 0,001$), що дає підставу припустити, що ниркова дисфункція у дітей з ЮІА є результатом тубулярного ураження.
4. Підвищений рівень біомаркеру KIM-1 та TGF- β 1 виявлено у 25% дітей з ЮІА.
5. Встановлена асоціація раннього фіброзу нирок з тривалістю активної стадії ЮІА ≥ 4 років (OR = 6,11; 95% CI: 2,01-18,58; $p < 0,01$), підвищенням ШОЕ (OR = 4,33; 95% CI: 1,35-13,88; $p < 0,05$), поліартритом (OR = 3,74; 95% CI: 1,12-12,51; $p < 0,05$), артеріальною гіпертензією (OR = 6,33; 95% CI: 1,36-29,55; $p < 0,05$), карієсом зубів (OR = 3,24; 95% CI: 1,14-9,22; $p < 0,05$).
6. Чоловіча стать значуще знижує ризик раннього фіброзу нирок — практично в такому же ступені, як цей ризик підвищують АГ і тривала активна стадія ЮІА.
7. Підвищений рівень TGF- β 1 в сечі асоціюється із зниженою рШКФ (OR = 15,58; 95% CI: 4,02-60,36; $p < 0,001$) та відмічається практично у всіх дітей із рШКФ < 90 мл/хв/1,73 м², що підтверджує значення раннього фіброзу нирок в розвитку ниркової дисфункції.
8. Дослідження рівня KIM-1 та TGF- β 1 в сечі доцільно включати в план обстеження дітей, хворих на ЮІА, для ранньої діагностики ниркового ураження.

Матеріали розділу 5 опубліковані в наступних фахових виданнях та виданнях Scopus:

1. [7] Борисова ТП, Самсоненко СВ. Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера KIM-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;3(123):27-32. DOI:10.15574/SP.2022.123.27.

2. [152] Samsonenko S, Borysova T. The level of transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) in urine as a marker of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric nephrology*. 2022;37(11):2917-2917.

РОЗДІЛ 6

**ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ЮВЕНІЛЬНОГО
ІДІПАТИЧНОГО АРТРИТУ НА СТАН НИРОК У ДІТЕЙ З
ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІПАТИЧНИМ АРТРИТОМ****6.1. Характеристика медикаментозної терапії обстежених дітей з ювенільним ідіопатичним артритом**

Мета лікування хворих з ЮІА - це досягнення контролю над запаленням, збереження функції суглобів та зменшення болю. Сучасні терапевтичні засоби дають можливість досягти ремісію в більшості хворих, що покращує віддалені наслідки ЮІА.

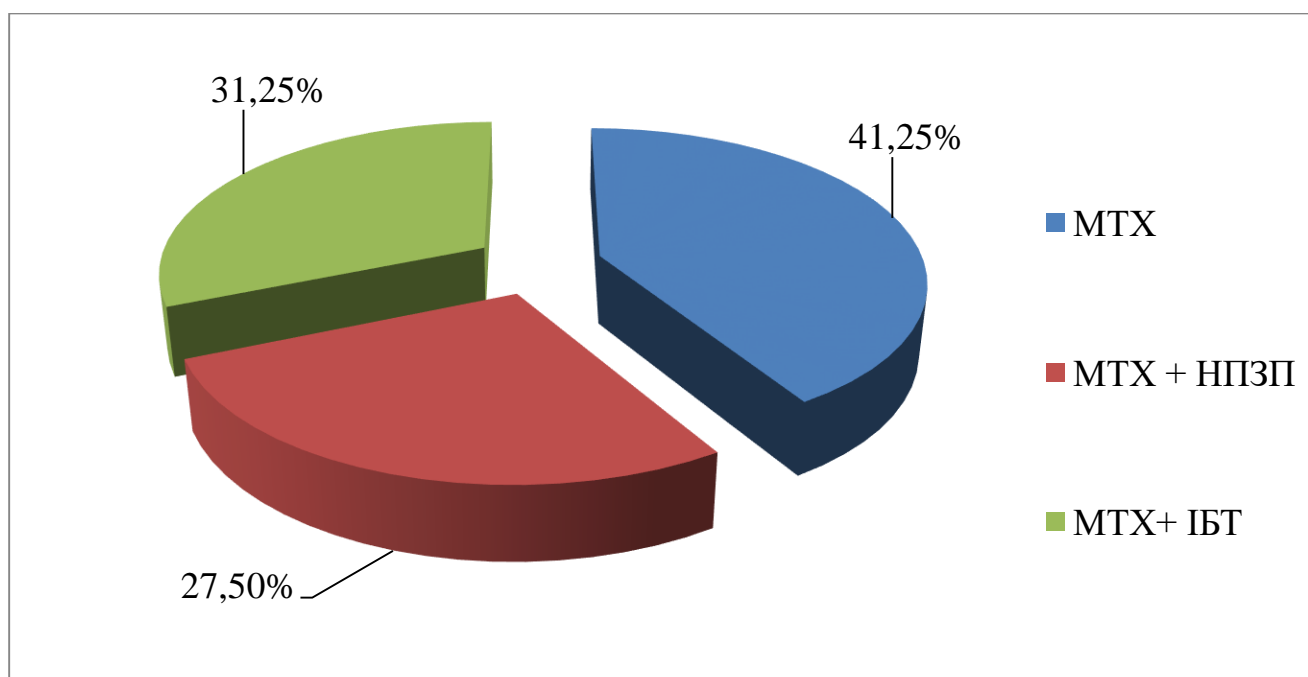


Рис. 6.1 Лікувальна терапія дітей з ЮІА (на момент обстеження)

Примітки: MTX – метотрексат, НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати, ІБТ – іммунобіологічна терапія.

Як видно з рис.6.1., на момент дослідження всі діти отримували хворобомодифікуючий протиревматичний препарат – метотрексат зі супровідною

терапією фолієвою кислотою. Початкова доза метотрексату у 36 (45%) обстежених пацієнтів складала 10 мг/м²/тиждень, а у 44 (55%) дітей - 12,5 мг/м²/тиждень. Середня доза метотрексату на початку захворювання дорівнювала 11,5±3,4 (12,25; 8,25-12,5) мг/м²/тиждень. За відсутності ефекту від початкової дози метотрексату у 45 (56,25%) дітей, після трьох місяців лікування доза підвищувалась до 15 мг/м²/тиждень у 25 (31,25%) та до 20 мг/м²/тиждень у 20 (20%) пацієнтів. Середня доза метотрексату після підвищення дози була 14,4±3,5 (15,0; 10,6-17,5) мг/м²/тиждень (p<0,001).

Згідно кореляційного аналізу відмічений позитивний зв'язок дози метотрексату 12,5 мг/м²/тиждень на початку захворювання дебютом хвороби в старшому віці ($r_s = 0,64$, p<0,001), великою кількістю уражених суглобів ($r_s = 0,41$, p<0,001), наявністю декількох зон локалізації ($r_s = 0,23$, p<0,04) та суглобів з порушенням функції ($r_s = 0,34$, p<0,003), з тривалою активною стадією ЮІА ($r_s = 0,28$, p<0,02). Встановлений негативний кореляційний зв'язок між вищою загальною оцінкою батьками/пацієнтом за ВАШ та коротким періодом початкової дози метотрексату ($r_s = -0,32$, p<0,005). Слід зазначити, що загальна оцінка лікарем (ВАШ) не мала значущого впливу на цей показник.

Тривалість прийому метотрексату становила 3,72±2,13 (3; 2-5) років та не залежала від клінічного варіанту ЮІА (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Залежність лікувальної терапії від варіантів ЮІА

| Показник | Олігоартрит персистуючий, n=24 | Поліартрит, n=47 | Системний артрит, n=9 |
|---|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Метотрексат | | | |
| Загальна тривалість прийому, Ме (25%-75%), років | 3,0 (2,0-4,1) | 3,6 (2,0-5,5) | 3,0 (2,1-6,0) |
| Використання на момент обстеження, n (%) | 24 (100%) | 47 (100%) | 9 (100%) |
| Метотрексат та нестероїдні протизапальні препарати | | | |
| Використання на момент обстеження, n (%) | 8 (33,3%) | 14 (29,8%) | — |
| Тривалість використання, Ме (25%-75%), місяців | 3 (2-3) | 3,5 (1,8-6,0) | — |
| Метотрексат та імунобіологічна терапія | | | |
| Використання на момент обстеження, n (%) | 7 (29,2%) | 14 (29,8%) | 4 (44,4%) |
| Тривалість прийому, Ме (25%-75%) року | 2,0 (1,0-2,5) | 3,0 (1,5-5,3) | 3,0 (1,3-7,8) |

Примітка: значущої відмінності між варіантами ЮІА не виявлено в жодному випадку.

Тривалість застосування метотрексату прямо асоціювалася з віком дитини ($r_s = 0,40$, $p < 0,001$) та знаходилася в зворотному зв'язку із зменшенням загальної оцінки ВАШ лікарем ($r_s = -0,40$, $p < 0,001$), зменшенням оцінки ВАШ батьками/пацієнтом ($r_s = -0,45$, $p < 0,001$), зниженням числа активних суглобів ($r_s = -0,37$, $p < 0,001$), нормалізованої ШОЕ ($r_s = -0,37$, $p < 0,001$), оцінкою за шкалою JADAS-27 ($r_s = -0,44$, $p < 0,001$), оцінкою за шкалою CHAQ ($r_s = -0,26$, $p < 0,03$) і за шкалою болю ($r_s = -0,40$, $p < 0,001$).

Основним методом зменшення болю в уражених суглобах є використання НПЗП. На момент обстеження використання метотрексату з НПЗП зафіксовано у 22 (27,5%) дітей (рис.6.1.). Це були діти з олігоартритом та поліартритом (табл. 6.1).

Середня тривалість використання НПЗП за весь період хвороби становила $4,59 \pm 4,91$ (3; 2-6) років та не відрізнялась при олігоартриті та поліартриті.

Впровадження нових технологій, що ґрунтуються на застосуванні ліків-блокаторів цитокінів, відповідальних за розвиток запального процесу при ЮІА, дає можливість досягти ремісії у пацієнтів, які були резистентними до стандартної базисної терапії ЮІА [176]. Такий варіант імунобіологічної терапії використовували в 25 (31,3%) випадках в поєднанні з метотрексатом (рис.6.1.1.), з них адаліумаб (інгібітор TNF-а) отримували 18, етанерцепт (інгібітор TNF-а) – 3, тоцилізумаб (інгібітор IL-6) – 4 пацієнтів. Середня тривалість лікування даними препаратами становила $3,04 \pm 2,23$ (2,3; 1,4-4,3) років. Використання імунобіологічної терапії відмічалось практично у половини хворих з системним артритом та у кожного третього пацієнта з олігоартритом та поліартритом. Тенденція до більшої тривалості використання імунобіологічної терапії була в групі системного артрити. Тривалість імунобіологічної терапії високо значуще корелювала з показниками тривалості перебігу ЮІА та окремих його періодів, найтісніше — з періодом ремісії ($r_s = 0,96$, $p < 0,001$), найслабкіше — з тривалістю активної стадії ЮІА ($r_s = 0,60$, $p < 0,002$). Коефіцієнт кореляції стосовно загальної тривалості хвороби становив $0,82$ ($p < 0,001$). Термін використання імунобіологічних препаратів мав тісний прямий зв'язок із загальним терміном прийому метотрексату ($r_s = 0,76$, $p < 0,001$) та терміном прийому його підвищеної дози ($r_s = 0,73$, $p < 0,005$).

Використання глюкокортикостероїдів, хлорохіну та гідроксихлорохіну у обстежених пацієнтів було лише в анамнезі.

В терапії обстежуваних пацієнтів застосовували також препарати кальцію, вітаміну Д. Середня тривалість їх використання при олігоартриті була $3,4 \pm 1,8$ років, поліартриті – $4,0 \pm 2,3$ років, системному артриті - $3,4 \pm 2,2$ років. Тривалість використання препаратів кальцію та вітаміну Д високо значуще корелювала з загальною тривалістю ЮІА ($r_s = 0,91$, $p < 0,001$).

Таким чином, на момент обстеження медикаментозна терапія була представлена метотрексатом у всіх пацієнтів з них: метотрексатом в поєднанні з

імунобіологічними препаратами в 31,3%, метотрексатом з НПЗП в 27,5% дітей та в 41,25% тільки метотрексатом.

6.2. Вплив медикаментозної терапії на стан нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

За даними нашого дослідження було встановлено, що оптимальним методом визначення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С (розділ 4.1). Тому аналіз впливу медикаментозної терапії на функціональний стан нирок визначався за рівнем сироваткового цистатину С та рШКФ за формулою Ноек.

Приймаючи до уваги той факт, що на момент обстеження всі діти отримували метотрексат, ми не змогли проаналізувати вплив даного препарату на функціональний та структурний стан нирок. Але встановлено, що чим більшою на початку лікування була доза метотрексату, тим вищими були показники креатиніну ($r_s = 0,48$, $p < 0,001$), рШКФ за Schwartz ($r_s = 0,35$, $p < 0,002$) та рШКФ за Counahan-Barratt ($r_s = 0,25$, $p < 0,03$). Розрахована рШКФ за методикою Schwartz і за методикою Counahan-Barratt, жодним чином не корелювала з терміном застосування метотрексату.

Метотрексат з нестероїдними протизапальними препаратами отримували 22 пацієнти, метотрексат з імунобіологічною терапією 25 дітей, тому був проведений аналіз щодо впливу даних препаратів на функціональний та структурний стан нирок у обстежених дітей.

Показники сироваткового цистатину С та рШКФ на його основі залежно від особливостей лікування дітей із ЮІА представлені в таблиці 6.2. Концентрація сироваткового цистатину С була значно вищою у дітей, які отримували метотрексат з НПЗП - $1,021 \pm 0,130$ мг/л, в порівнянні з групою пацієнтів без НПЗП - $0,835 \pm 0,123$ мг/л, $p < 0,001$. Нестероїдні протизапальні препарати приводили до зниження рШКФ (табл. 6.2). Так, в групі дітей, які отримували метотрексат в поєднанні з НПЗП, середні показники рШКФ були значно нижчими в порівнянні з групою без використання НПЗП на момент дослідження, $p < 0,001$. Частота

зниження рШКФ у хворих, які отримували комбінацію метотрексату та НПЗП, за формулою Ноек становила 81,8%. Даний показник був суттєво вищим, ніж у дітей без НПЗП, $p < 0,001$. Таким чином, комбінація метотрексату з НПЗП негативно впливають на функціональний стан нирок у дітей з ЮІА.

Таблиця 6.2

**Залежність рівня цистатину С та рШКФ від
особливостей лікування дітей із ЮІА**

| Показник | Терапія | |
|---|----------------------|--------------------------|
| <i>Метотрексат з нестероїдними протизапальними препаратами на момент обстеження</i> | | |
| | ні, n=58 | так, n=22 |
| Цистатин С в крові, Ме (25%-75%) мг/л | 0,81 (0,76-0,88) | 1,02 (0,94-1,16) *** |
| рШКФ - за формулою Ноек, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73м ² | 95,25 (86,60-101,16) | 74,78 (65,22-81,07) *** |
| рШКФ - за формулою Ноек нижче норми, n (%) | 15 (25,9%) | 18 (81,8%) *** |
| <i>Метотрексат з імунобіологічною терапією на момент обстеження</i> | | |
| | ні, n=55 | так, n=25 |
| Цистатин С в крові, Ме (25%-75%) мг/л | 0,93 (0,81-1,04) | 0,8 (0,71-0,83) *** |
| рШКФ - за формулою Ноек, Ме (25%-75%) мл/хв/1,73м ² | 82,54 (73,01-95,25) | 96,12 (92,25-109,66) *** |
| рШКФ - за формулою Ноек нижче норми, n (%) | 30 (54,5%) | 3 (12,0%) *** |

Примітка. *** – значуща розбіжність $p < 0,001$.

Як видно з таблиці 6.2, концентрація сироваткового цистатину С у групі пацієнтів, які отримували метотрексат з імунобіологічною терапією, була нижчою в порівнянні з дітьми без такої терапії, $p < 0,001$. Встановлено, що середні показники рШКФ у дітей з комбінацією метотрексатом та імунобіологічною терапією були

значно вищими, ніж у дітей без використання імунобіологічних препаратів, $p < 0,001$ (табл. 6.2). Частота зниження рШКФ у дітей, які отримували метотрексат з імунобіологічною терапією, була значно меншою в порівнянні з дітьми без такої терапії: 12% проти 54,5%, відповідно ($p < 0,001$).

Наступним етапом дослідження було встановлення відношення шансів щодо зниження рШКФ у дітей, які отримували метотрексат з НПЗП або з імунобіологічною терапією. Для аналізу ми сформували вибірку пацієнтів, які мали рівень рШКФ нижче норми та провели порівняльний аналіз з вибіркою пацієнтів з нормальною рШКФ. Встановлено, що використання метотрексату з НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику зниження рШКФ (табл. 6.2). Частота зниженої рШКФ у дітей з використанням метотрексата та НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 разів частіше, ніж у дітей без НПЗП (OR = 12,9; 95% CI: 3,76-44,25; $p < 0,001$). Між тим, метотрексат в поєднанні з імунобіологічною терапією вкрай рідко приводило до зниження рШКФ у дітей з ЮІА - 9,1% проти 46,8% (OR = 0,11; 95% CI: 0,03-0,42; $p < 0,001$).

Таблиця 6.2

**Взаємозв'язок терапевтичних чинників зі зниженням рШКФ за формулою
Ноек**

| Фактор | рШКФ нижче норми, n (%) | | p < | OR (CI) |
|---|-------------------------|------------|-------|-------------------|
| | ні, n=47 | так, n=33 | | |
| <i>OR > 1 (підвищення шансів порушення клубочкової фільтрації)</i> | | | | |
| Використання метотрексату з нестероїдними протизапальними препаратами | 4 (8,5%) | 18 (54,5%) | 0,001 | 12,9 (3,76-44,25) |
| <i>OR < 1 (зниження шансів порушення клубочкової фільтрації)</i> | | | | |
| Використання метотрексату з імунобіологічною терапією | 22 (46,8%) | 3 (9,1%) | 0,001 | 0,11 (0,03-0,42) |

Проведення кореляційного аналізу підтвердило негативний вплив комплексу метотрексат + НПЗП на функціональний стан нирок. Концентрація цистатину С знаходилась у прямому зв'язку з тривалістю використання метотрексату з НПЗП ($r_s = 0,44$, $p < 0,04$). Тривалість використання метотрексату з НПЗП була в зворотньому взаємозв'язку з рівнем рШКФ ($r_s = -0,44$, $p < 0,04$). І, навпаки, підвищення тривалості використання комбінації метотрексату з імунобіологічною терапією приводило до зниження рівня цистатину С в крові ($r_s = -0,48$, $p < 0,02$) та збільшення рШКФ ($r_s = 0,48$, $p < 0,02$).

Таким чином, використання метотрексату з НПЗП у дітей з ЮІА пов'язано із зниженням рШКФ. Комбінація метотрексату з імунобіологічною терапією суттєво не впливала на рШКФ у дітей, хворих на ЮІА.

Для визначення впливу медикаментозної терапії на структурний стан нирок був проведений аналіз рівня ренальних біомаркерів залежно від виду медикаментозної терапії (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Взаємозв'язок ниркових біомаркерів в сечі від особливостей терапії дітей,
хворих на ЮІА, $M \pm s$ (Me; Q_1 - Q_3)**

| Біомаркери | Метотрексат та нестероїдні протизапальні препарати | | Метотрексат та імунобіологічні препарати | |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| | ні, n=58 | так, n=22 | ні, n=55 | так, n=25 |
| КІМ-1, нг/мл | 0,979±0,1731 (0,97; 0,87-1,11) | 1,042±0,1397 (1,06; 0,93-1,16) | 1,036±0,1337 (1,01; 0,93-1,15) | 0,910±0,1979 (0,91; 0,76-1,05) ** |
| TGF-β ₁ , пг/мл | 18,10±14,105 (13,4; 12,18-15,01) | 25,97±20,430 (17,69; 14,84-27,88) *** | 22,76±18,823 (14,4; 13,32-22,15) | 14,76±5,994 (12,92; 12,04-14,05) ** |

Примітка. **, *** – значуща відмінність від референтних рівнів відповідно $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Як видно з таблиці 6.3, відмічена лише тенденція до підвищення рівня КІМ-1 в сечі у дітей, які отримували метотрексат з НПЗП на момент обстеження (1,042±0,140 нг/мл) при порівнянні з даним показником дітей без НПЗП (0,979±0,173 нг/мл, $p > 0,05$). Між тим, згідно кореляційного аналізу тривалість застосування комбінації метотрексату з НПЗП та показника КІМ-1 була виявлена пряма залежність ($r_s = 0,60$, $p < 0,004$), що підкреслює негативний вплив тривалого використання НПЗП на структурний стан каналців нирок.

Згідно до результатів кореляційного аналізу терапевтичних заходів, довготривале використання ГКС значуще підвищувало екскрецію TGF-β₁ ($r_s = 0,41$, $p < 0,03$).

Що стосується впливу комбінації метотрексату з імунобіологічною терапією, то отримані результати демонструють значуще низький рівень КІМ-1 в групі дітей з використанням даної терапії в порівнянні з дітьми, які не отримували дані препарати, $p < 0,01$. Отримані результати підкреслюють позитивне значення імунобіологічної терапії на каналці нирок у дітей, хворих на ЮІА.

Наступний ренальний біомаркер, який ми дослідили, був TGF- β 1 в сечі, як маркер раннього фіброзу нирок. Встановлено, що даний показник був значно вищим у разі використання метотрексату з НПЗП проти групи пацієнтів без НПЗП, $p < 0,001$ (табл. 6.3). При цьому, використання метотрексату в поєднанні з імунобіологічною терапією приводило до значно нижчого рівня сечового маркеру TGF- β 1 в порівнянні з пацієнтами без такої терапії, $p < 0,01$.

Нами встановлено терапевтичні чинники, які були пов'язані з підвищенням рівня ренальних біомаркерів в сечі (табл. 6.4). Так, використання метотрексату з НПЗП вчетверо збільшувало шанси підвищення TGF- β 1 ($p < 0,02$). Відношення шансів підвищення KIM-1 в сечі було не значущим при використанні цієї комбінації. У вибірці дітей, які отримували метотрексат з імунобіологічною терапією, з TGF- β 1 $< 17,98$ пг/мл її отримувала кожна третя-четверта дитина, у вибірці з \uparrow TGF- β 1 — лише кожна десята. Поєднання метотрексату з імунобіологічною терапією в 5,5 разів знижували ризики підвищення цього сечового маркеру.

Таблиця 6.4

Взаємозв'язок терапевтичних чинників з підвищенням рівня ренальних біомаркерів в сечі

| Фактор | KIM-1 | | TGF- β ₁ | |
|--|---------|-----|---------------------------|------|
| | OR (CI) | p < | OR (CI) | p < |
| <i>OR > 1 (підвищення шансів структурного ураження)</i> | | | | |
| Метотрексат з НПЗП | НЗ | | 4,00 (1,36-11,79) | 0,02 |
| <i>OR < 1 (зниження шансів структурного ураження)</i> | | | | |
| Метотрексат з імунобіологічною терапією | НЗ | | 0,18 (0,04-0,84) | 0,03 |

Примітки: 1. «НЗ» – відношення шансів не значуще.

Таким чином, встановлено негативний вплив комбінації метотрексату з НПЗП на функціональний та структурний стан нирок. Використання метотрексату

з НПЗП пов'язано з підвищеним ризиком зниження рШКФ за рахунок раннього фіброзу нирок (табл. 6.2.4). Тривале використання НПЗП з метотрексатом асоціюється з розвитком структурних тубулярних змін. Комбінація метотрексату з імунобіологічною терапією позитивно впливала на функціональний та структурний стан нирок та приводила до зниження шансів ренальних уражень.

Висновки за розділом:

1. Використання метотрексату з НПЗП у дітей з ЮІА приводить до зниження рШКФ за формулою Ноек (OR = 12,9; 95% CI: 3,76-44,25; $p < 0,001$), підвищення рівня TGF- β 1 в сечі (OR = 4,00; 95% CI: 1,36-11,79, $p < 0,02$).
2. Тривалість використання комбінації метотрексату та НПЗП значуще корелює з рівнем тубулярного біомаркера KIM-1 ($r_s = 0,60$, $p < 0,004$).
3. Метотрексат у поєднанні з імунобіологічною терапією позитивно впливає на функціональний стан нирок, структуру канальців за даними сечового маркера KIM-1 та знижує шанси раннього фіброзу нирок (OR 0,18; 95% CI: 0,04-0,84, $p < 0,03$).

Матеріали розділу 6 опубліковані у наступних фахових виданнях та викладені в доповідях:

1. [20] Самсоненко СВ. Вплив медикаментозної терапії ювенільного ідіопатичного артрити на стан швидкості клубочкової фільтрації в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;8(120):30-35. DOI:10.15574/SP.2021.120.30.
2. [19] Самсоненко СВ, Борисова ТП. Цистатин С в сироватці крові як маркер ниркової дисфункції в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2022; 1(89):26-30. DOI:10.15574/PP.2022.89.26.
3. [7] Борисова ТП, Самсоненко СВ. Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера KIM-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;3(123):27-32. DOI:10.15574/SP.2022.123.27.
4. [151] Samsonenko S, Borysova T. The effect of drug therapy in juvenile idiopathic arthritis on the level of cystatin C as a maker of renal dysfunction. Annals of

the Rheumatic Diseases Jun 2022;81(1):1731. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-eular.1961.

5. [152] Samsonenko S, Borysova T. The level of transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) in urine as a marker of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric nephrology*. 2022;37(11):2917-2917.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ювенільний ідіопатичний артрит - одне з найпоширеніших ревматичних захворювань, що виникає у дитячому віці, актуальність теми визначається клінічною значимістю захворювання, обумовленою тяжкістю уражень органів - «мішеней», на які направлений аутоімунний процес та тривале фармакологічне лікування [116]. Несприятливий прогноз і необхідність тривалого, постійного прийому лікарських препаратів, у різних їх комбінаціях, створюють додаткові умови для формування суміжних патологічних, так званих, коморбідних станів [2]. Інвалідизація пацієнтів з ЮІА формується не тільки за рахунок порушень функції суглобів, а й за рахунок позасуглобових проявів [2]. Основними позасуглобовими проявами при ЮІА, за даними літератури, є ураження очей, легень, серцево-судинної системи [27, 107]. В сучасній літературі існують обмежені дані про ураження нирок у дітей з ЮІА. Описані поодинокі випадки вторинного амілоїдозу нирок, мембранозної нефропатії, мезангіального гломерулонефриту, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, ANCA-асоційованого гломерулонефриту та тубуло-інтерстиціального нефриту [87].

Представлена робота присвячена вивченню питання ранньої діагностики коморбідного ураження нирок при ювенільному ідіопатичному артриті у дітей з метою підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА, на підставі вивчення рівнів біомаркерів пошкодження гломерулярного й тубулярного апарату. Адже саме стан вищезазначених об'єктів нашого дослідження (коморбідне ураження нирок у хворих дітей на ЮІА) є визначальним компонентом перебігу і віддалених наслідків ревматологічного процесу.

Для досягнення представленої мети було поставлено ряд завдань, а саме: встановити клініко-функціональні ознаки ураження нирок у дітей з ЮІА за даними стандартних методів дослідження; оцінити стан гломерулярного апарату нирок у дітей з ЮІА шляхом визначення рШКФ на основі сироваткового цистатину С; оцінити структурний стан каналців нирок у дітей з ЮІА шляхом визначення біомаркеру KIM-1 в сечі залежно від клінічного перебігу, коморбідних станів та терапевтичних схем ЮІА; виявити частоту раннього фіброзу нирок за допомогою маркеру фіброзу TGF- β 1 у дітей з ЮІА залежно від клінічного перебігу, коморбідних станів та терапевтичних схем ЮІА; визначити вплив медикаментозної терапії ЮІА на стан рШКФ за формулами Hoek та Cystatin C - based equation 2012 на основі сироваткового цистатину С; виявити високі та низькі фактори ризику розвитку раннього ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА.

Для вирішення поставлених задач у дослідження ввійшло 80 хворих дітей на ЮІА, які перебували в 2019-2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» (нині Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради»). Дизайн дослідження - проспективне когортне.

Клінічне обстеження та лікування дітей проводилось відповідно до наказу МОЗ України про затвердження «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» № 832 від 22.10.2012 р. [17] та клінічних рекомендацій Американського коледжу ревматології/Фонду артриту з лікування ювенільного ідіопатичного артриту [144].

Дітям був проведений аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту та тривалості ЮІА, клінічних особливостей та лікування захворювання. Загальноклінічне обстеження, оцінка активності захворювання за Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), функціональної активності за опитувальником The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). За загальноприйнятими методиками було проведено та інтерпретовано результати загально-клінічних, біохімічних, імуноферментних та імунологічних лабораторних методів

дослідження. Загальноклінічні методи охопили дослідження загальних аналізів сечі й крові, біохімічні - визначення С-реактивного білку, азоту сечовини, сечовини та креатиніну. Для встановлення рШКФ на основі сироваткового креатиніну було використано дві формули: оригінальна формула Schwartz, формула Counahan-Barratt.

Паралельно з загальноприйнятими методами оцінки функції нирок визначали в крові рівень цистатину С та на його основі розраховували рШКФ за двома формулами: формула Cystatin C – based equation 2012, формула Hoek. В сечі визначали рівень молекули пошкодження нирок -1 (Human Kidney injury molecule – 1- KIM-1) і трансформуючого фактору росту- β 1 (Transforming growth factor beta 1, TGF- β 1).

Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове дослідження нирок та сечового міхура, ультразвуковий скринінг суглобів з оцінкою синовііту за критеріями EULAR-OMERACT [58].

Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних порушень використовувався комплекс статистичних методів дослідження.

Діагностика стану функцій нирок проводилась згідно із клінічними рекомендаціями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [99].

Пацієнти були розділені згідно з критеріями ILAR – варіантів ЮОА: системний артрит – 9 (11,25%) дітей, поліартрит – 47 (58,75%) дітей, олігоартрит персистуючий – 24 (30%) дитини. За даними літератури, частота системного артрити становить 10–20% від загальної кількості ЮОА [28]. Олігоартикулярний ЮОА є найбільш поширеним підтипом ЮОА в розвинених країнах і зазвичай спостерігається у дівчаток молодше шести років [28]. Частота поліартрити варіює у різних географічних регіонах, приблизна частота РФ-негативного поліартрити становить 11-30% [28]. Найбільший пік захворюваності ЮОА відноситься до віку 2 – 5 років та в пубертатному віці [28], ми отримали вік дебюту ЮОА - $5,8 \pm 4,14$ (4,9; 2-9) років, діти з поліартритом частіше дебютували у пубертатному віці. Серед обстежених дівчаток було 46 (57,5%), хлопчиків — 34 (42,5%). За даними літератури, саме дівчатка хворіють частіше, що співпадає з нашими результатами

[3, 46]. Позитивні ANA діагностовано у 20 (25%) дитини з ЮІА, HLA B-27 — у 19 (23,8%) дітей. Отримані результати за шкалою JADAS- 27 виявили ремісію у 60 (75,0%) випадків, низьку активність — 14 (17,5%) випадків та високу активність — 6 (7,5%) випадків.

Одним з маркерів ураження нирок та як наслідок хронічної хвороби нирок є синдром АГ [56]. У 8 (10,0%) наших пацієнтів було діагностовано АГ, отримані результати узгоджуються з Gicchino M.F. et al. [74].

Маркерами пошкодження нирок прийнято вважати протеїнурію/альбумінурію, аномалії осаду сечі, структурні зміни, які виявлені за допомогою візуалізації [43]. Загалом у 7 (8,8%) дітей були присутні мінімальні прояви ураження нирок у вигляді сечового синдрому. Так, 2 (2,5%) дитини мали мінімальну протеїнурію, мікрогематурію 2 (2,5%) та лейкоцитурію 3 (3,8%). За результатами Богмат Л.Ф. та спів. [3, 43] встановлена частота протерінурії, а саме мікроальбумінурії у 9,09% дітей з ЮІА, яка зустрічалась при всіх варіантах артру. За результатами Safarotti A. et al. [43] встановлено, що діти з ЮІА мають вищий рівень мікроальбумінурії в порівнянні дітей контрольної групи. Зокрема, не ясно, чи може мікроальбумінурія у дітей з ЮІА бути фактором ризику ниркової та/або серцево-судинної патології у довгостроковій перспективі.

За результатами УЗД нирок 9 (11,3%) хворих мали гіперехогенність паренхіми нирок зі збереженою межею між кортикальним і медулярним шарами. Доведено, що нирковий резистивний індекс значно підвищений у дітей, хворих на ЮІА в порівнянні зі здоровими [43].

В нашому дослідженні ми оцінили чотири різні формули рШКФ, на основі концентрації сироваткового креатиніну і сироваткового цистатину С у дітей з ЮІА та отримали розбіжні результати згідно даних формул. Слід зазначити, що формули Schwartz та Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну не дозволили зробити висновок щодо істинного рівня рШКФ. Згідно отриманим результатам за оригінальною формулою Schwartz зниження рШКФ не мала жодна дитина, а за формулою Counahan-Barratt - 33,8% дітей в перший та 26,3% дітей в третій місяць дослідження. Дані результати узгоджуються з результатами авторів, які

припустили, що оригінальна формула Schwartz може недооцінювати функцію нирок у пацієнтів [142]. Проте, за результатами Богмат Л.Ф. та спів. [3], зниження рШКФ зафіксовано у 8,26% дітей з ЮІА за формулою Schwartz. Встановлено декілька факторів, які впливають на точність формул рШКФ на основі сироваткового креатиніну. Доведено, що показники рШКФ на основі сироваткового креатиніну (за формулами Schwartz та Counahan-Barratt) залежать від антропометричних даних дітей [53]. Вплив лабораторного методу визначення сироваткового креатиніну та різні константи у даних формулах можуть вплинути на рівень рШКФ. Найчастішим методом для визначення рівня сироваткового креатиніну є метод Яффе. Він менш точний при низьких рівнях сироваткового креатиніну (пацієнти без хронічної хвороби нирок), що потенційно може призвести до помилкової оцінки рШКФ. Порівняно з методом Яффе, ферментативний метод призводить до нижчих значень креатиніну, як результат вищого значення рШКФ [77]. Якщо для визначення сироваткового рівня креатиніну використовується один і той же лабораторний метод, то різниця між константами призводить до зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt на 22% і 39% проти формули Schwartz в дівчаток-підлітків і хлопчиків-підлітків, відповідно [66].

Вважається, що рШКФ на основі сироваткового креатиніну, не надійний метод і його використання у дітей зі станами, що впливають на м'язову масу, не підходить. Через це були розроблені формули рШКФ, в яких використовується цистатин С в сироватці крові [53]. Доведено, що цистатин С в сироватці крові є більш раннім маркером зниження фільтраційної функції нирок у дітей, ніж креатинін в сироватці крові [103, 184]. Питання більшої чутливості і точності сироваткового цистатину С в розрахунку рШКФ залишається дискусійним. Так, Mian A. et al. [121] вважають, що показники рШКФ на основі сироваткового цистатину С не перевершують результати рШКФ на основі сироваткового креатиніну, тому не рекомендують використовувати формули рШКФ на основі цистатину С для рутинної оцінки функції нирок. Відсутність змінних у формулах (вік і стать) є перевагою формул Cystatin C - based equation 2012 та Hoek на основі сироваткового цистатину С в порівнянні з формулами на основі сироваткового

креатиніну. Крім цього встановлено, що цистатин С в сироватці крові можна використовувати для оцінки рШКФ у пацієнтів з атрофією м'язів або хронічними захворюваннями [77].

Наші результати показали, що за формулою Cystatin C - based equation 2012 зниження рШКФ мали 81,3% дітей з ЮІА, що є малоімовірним. Відсоток пацієнтів зі зниженням рШКФ за формулою Cystatin C - based equation 2012 удвічі перевищував показники за формулою Hoek, $p < 0,001$. Формули Cystatin C - based equation 2012 та Hoek мають спільну конфігурацію, константою якої є рівень сироваткового цистатину С, проте така велика розбіжність в отриманих даних скоріш за все пов'язана з відсутністю стандартизації калібраторів для визначення цистатину С [162]. Schwartz et al. [162] у своїх роботах порівняли різні методи визначення сироваткової концентрації цистатину С за формулою Cystatin C - based equation 2012. Автори зазначили, що нефелометричний метод дає менше розбіжностей, і, відповідно, його результати значно краще корелюють з рШКФ, в порівнянні з іншими методами. В нашому дослідженні для вимірювання концентрації сироваткового цистатину С ми використовували твердофазний імуноферментний аналіз, результати якого ймовірно завищували показники цистатину С і як результат значно занижували рШКФ.

Наші результати підтверджують попередні дослідження. Так, Huang S.H. et al. [84] також отримали більш точний результат рШКФ за формулою Hoek в порівнянні з іншими формулами, які розраховуються за рівнем сироваткового цистатину С.

Порівняння результатів дослідження рШКФ за формулою Hoek та за формулою Counahan-Barratt демонструвала різницю в 7,5% ($p < 0,05$) при першому дослідженні та 15,0% при другому дослідженні, відхилення, близьке до рівня значущості, $p < 0,09$.

Таким чином, зміни функції нирок різняться за величиною залежно від оціночної формули рШКФ. Наші результати та літературні дані свідчать про те, що у дітей, хворих на ЮІА, найкращим методом є визначення рШКФ на основі сироваткового цистатину С за формулою Hoek.

Рівень цистатину С в сироватці крові у обстежених хворих в середньому становив $0,886 \pm 0,1495$ мг/л. У 33 (41,3%) пацієнтів виявлено зниження рШКФ нижче 90 мл/хв/ $1,73$ м² до $63,08$ мл/хв/ $1,73$ м². Установлена частота ниркової дисфункції у дітей з ЮІА майже вдвічі нижча порівняно з дорослими хворими на РА - 78% [156]. Встановлено, що частота зниження рШКФ не залежала від форми ЮІА, що схоже з результатами дослідження дорослих хворих на РА [156], проте відмічено тенденцію до зниження рШКФ у дітей з поліартритом. За результатами нашого дослідження встановлено, що концентрація сироваткового цистатину С та рівень рШКФ прямо пов'язані зі ступенем активності ЮІА. Наші результати узгоджуються з результатами дорослих хворих на РА [178].

Рівень сечового маркера КІМ-1 у обстежених дітей дорівнював $0,997 \pm 0,1662$ (0,98; 0,90-1,12) нг/мл. Беручи до уваги суперечливі дані щодо нормативних рівнів КІМ-1 в сечі у дітей, ми виділили групу пацієнтів, які мали рівень КІМ-1 вище за верхній кuartиль ($\geq 1,12$ нг/мл), та провели аналіз з групою пацієнтів, які з рівнем КІМ-1 нижчим за дане значення.

Аналізуючи залежність активності ЮІА на рівень сечового КІМ-1 було отримано дані, що серед дітей з високою активністю захворювання у 20% відмічався високий рівень КІМ-1. Наявність високої активності ЮІА підвищувало частоту високого рівня КІМ-1 більше ніж в 6 разів — OR = 7,25; 95% CI: 1,22-43,22; $p < 0,04$. Спостерігалася виражена пряма кореляція між тривалістю активної стадії ЮІА і рівнем КІМ-і в сечі ($r_s = 0,25$, $p < 0,03$). Показник КІМ-1 в сечі прямо залежав від числа зон ураження суглобів ($r_s = 0,39$, $p < 0,001$), кількості уражених суглобів ($r_s = 0,42$, $p < 0,001$) та кількості суглобів з порушенням функції ($r_s = 0,30$, $p < 0,008$). Нами встановлена пряма залежність підвищеного рівня КІМ-1 в сечі від таких клінічних особливостей ЮІА, як висока активність захворювання, ураження ≥ 6 суглобів, наявність артриту дрібних суглобів рук, променево-зап'ясткових та кульшових суглобів. Дані клінічні особливості ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень у дітей із ЮІА.

Крім того, встановлено, що наявність АГ негативно впливає на рівень КІМ-1 (OR = 12,43; 95% CI: 2,26-68,27; $p < 0,003$). Літературні дані свідчать про те, що

рівень КІМ-1 в сечі є біомаркером ХХН, асоційованою з гіпертонічною хворобою [169].

Слід зазначити, що варіації КІМ-1 не співпадали з варіаціями креатиніну та рШКФ, обчисленої за формулою Schwartz. Тому наступний аналіз стосувався аналізу рШКФ за формулою Ноек на основі дослідження сироваткового цистатину С та рівня КІМ-1 в сечі. Важливо підкреслити, що рШКФ за формулою Ноек була нижче 90 мл/хв/1,73 м² у 85% дітей з КІМ-1 \geq 1,12 нг/мл в сечі, що в 3,2 рази частіше ніж у дітей з низьким рівнем КІМ-1 в сечі ($p < 0,001$). Виявлений високий ступінь ризику підвищення рівня сечового КІМ-1 у дітей зі зниженою рШКФ за формулою Ноек (OR = 15,58; 95% CI: 4,02-60,36; $p < 0,001$). Підвищення рівня КІМ-1 асоціювалося зі збільшенням концентрації цистатину С ($r_s = 0,49$, $p < 0,001$) та зниженням рШКФ ($r_s = -0,49$, $p < 0,001$). Наші результати підтверджують експериментальні дані щодо ролі КІМ-1 в розвитку ХХН, а саме: стійке підвищення рівня КІМ-1, сприяє виникненню та розвитку ниркового фіброзу [101].

Середній вміст сечового TGF- β 1 в нашому дослідженні становив 20,26 \pm 16,34 (14,02; 12,5-17,98) пг/мл. Серед дітей з \uparrow TGF- β 1 хлопчики зустрічалися у 3,4 рази рідше, ніж у вибірці з TGF- β 1 нижче 17,98 пг/мл, $p < 0,005$. Переважна більшість дітей з \uparrow TGF- β 1 страждали на поліартрит (80,0%) — у півтора рази частіше, ніж ті, в кого спостерігалася відносна нормальна концентрація TGF- β 1, $p < 0,04$. Серед пацієнтів з \uparrow TGF- β 1 ШОЕ вище норми відмічалася втричі частіше, ніж у дітей з TGF- β 1 $<$ 17,98 пг/мл, $p < 0,02$.

У нашому дослідженні не виявлено змін рівня TGF- β 1 залежно від показників креатиніну та рШКФ, обчисленої за Schwartz, тому ми провели більш детальний аналіз функціонального стану нирок, включаючи показники цистатину С і рШКФ, розрахованої на основі цистатину С за формулою Ноек, та дослідили їх взаємозв'язок з концентрацією TGF- β 1. На фоні \uparrow TGF- β 1 знижена рШКФ за формулою Ноек ($<$ 90 мл/хв/1,73 м²) зустрічалася в 95% випадків, тобто оцінки функціонального стану нирок, отримані за двома різними методиками, досить чітко співпадали.

Тривалість ЮІА становила в середньому $4,6 \pm 3,03$ (4; 2,58-6) року, і у 22 (27,5%) випадках вона була не менше 6 років, при цьому, вдвічі частіше на фоні \uparrow TGF- β 1, $p < 0,05$. У разі такого терміну ЮІА ризику гіперпродукування TGF- β 1 підвищувалися майже втричі. Тривалість активної стадії ЮІА становила $3,0 \pm 2,28$ (2,3; 1,5-4) року, у 21 (26,3%) випадків — 4 та більше років. Такі пацієнти у вибірці \uparrow TGF- β 1 виявлялися частіше у 3,3 рази, $p < 0,002$. Якщо активна стадія захворювання тривала не менше 4 років, шанси \uparrow TGF- β 1 збільшувалися більш ніж вшестеро. Тенденцію істотного нефротоксичного ефекту довгої активності ЮІА підтверджено і результатами кореляційного аналізу, згідно яким в цілому тривалість активного ЮІА безпосередньо була пов'язана з підвищенням TGF- β 1 ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$), а тривалість ремісії та загальна тривалість ЮІА не мали з ним значущої кореляції (відповідно, $r_s = -0,19$ і $r_s = 0,18$, $p > 0,05$). Виходячи з викладеного, значущість залежності TGF- β 1 від загального терміну захворювання пояснюється лише тривалістю активного ЮІА, тим паче, що вона вдвічі перевищувала таку в ремісії, де вона склала $1,6 \pm 1,40$ (1; 0,43-2,8) року.

Атреріальна гіпертензія є її причиною, і наслідком ХХН [138], вп'ятеро частіше асоціювалася з високим рівнем TGF- β 1 і більш ніж вшестеро підвищувало шанси \uparrow TGF- β 1.

Таким чином, встановлена пряма залежність підвищеного рівня TGF- β 1 в сечі від таких клінічних особливостей, як поліартрит і тривалість активної стадії ЮІА. Дані клінічні особливості у дітей з ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку раннього фіброзу нирок.

Подальше дослідження стосувалося вогнищ хронічної інфекції. Вони були діагностовані у 65 (81,3%) випадках: карієс — у 31 (38,8%), аденоїдит — у 10 (12,5%), рекурентний тонзиліт — у 26 (32,5%). Значущий зв'язок з TGF- β 1 виявлено лише стосовно карієсу, який майже вдвічі частіше обтяжував анамнез дітей з \uparrow TGF- β 1, $p < 0,04$. Наявність карієсу збільшувало шанси підвищення сечового маркера TGF- β 1 майже в такій же мірі як і поліартрит.

Концентрація сироваткового цистатину С була значно вищою у дітей, які отримували НПЗП - $1,021 \pm 0,1297$ мг/л, в порівнянні з групою пацієнтів без НПЗП -

0,835±0,1228 мг/л, $p < 0,001$. У дітей, які лікувалися імунобіологічною терапією, рівень сироваткового цистатіну С був значно нижчим, ніж у хворих без такої терапії.

Нестероїдні протизапальні препарати приводили до зниження рШКФ, що виявлено за формулою Ноек. Частота зниження рШКФ у хворих, які отримували НПЗП за формулою Ноек становила 81,8%. Дані показники були суттєво вищими ніж у дітей без НПЗП, відповідно, $p < 0,001$.

Використання НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованої за формулою Ноек. Частота зниженої рШКФ у дітей з використанням НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 разів частіше порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП (OR = 12,9; 95% CI: 3,76-44,25; $p < 0,001$). Низький шанс зниження рШКФ за формулою Ноек у дітей з ЮІА, які отримували імунобіологічну терапію 9,1% проти 46,8% (OR = 0,11; 95% CI: 0,03-0,42; $p < 0,001$).

Зв'язок ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА, із НПЗП також відзначений Gicchino M.F. et al. [74]. Загальновідомо, що НПЗП, знижуючи рівень циркулюючих простагландинів, призводять до звуження клубочкової аферентної артеріоли та зниження клубочкової фільтрації [110]. Зменшення прегломерулярного або клубочкового кровотоку ставить під загрозу також перитубулярний кровотік. Це особливо важливо, оскільки для постгломерулярної мікроциркуляції практично немає колатерального кровопостачання. Гіпоксія каналців призводить до тубулоінтерстиціального ушкодження з розвитком запалення та ремоделювання тканин [159].

Ризик ушкодження нирок у дітей зростає у разі одночасного застосування НПЗП з іншими лікарськими засобами [74]. Передбачається несприятливий вплив на функціональний стан нирок поєднання використання НПЗП з метотрексатом [80]. Доведено, що високі та низькі дози метотрексату, які використовуються при лікуванні ревматичних захворювань, можуть потенційно викликати ураження нирок [32]. Описано 11 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували метотрексат у дозі 15 мг/м² на тиждень, із зниженням рШКФ на 11% та каналцевої секреції на 14%. Передбачається, що механізм ушкодження нирок в даному

випадку включає витіснення метотрексату із сироваткового альбуміну, за рахунок інгібування простагландинів НПЗП, що в свою чергу веде до зниження перфузії нирок та зниження секреції нирковими канальцями [52, 68].

Імунобіологічна терапія ЮІА (інгібітори фактора некрозу пухлин – α , ІЛ-1 та ІЛ-6) характеризується високою ефективністю лікування ЮАІ у дітей [73]. Імунобіологічні препарати зазвичай не викликають ураження нирок, проте зустрічаються поодинокі випадки гломерулярних пошкоджень [119]. Встановлено, що значення рШКФ за Ноек у дітей з імунобіологічною терапією було значно вищим ніж у дітей без такої терапії, $p < 0,001$. Зниження рШКФ у дітей, які отримали імунобіологічну терапію, зустрічалося більш рідко в порівнянні з дітьми без імунобіологічної терапії. Так, за формулою Ноек даний показник становив - 12% проти 54,5% ($p < 0,001$).

Результати обстеження щодо показників ренальних маркерів залежно від особливостей терапії показали наступне. Відмічена лише тенденція до підвищення рівня КІМ-1 в сечі у дітей, які отримували НПЗП на момент обстеження ($1,042 \pm 0,1397$ нг/мл) при порівнянні з даним показником дітей без НПЗП ($0,979 \pm 0,1731$ нг/мл, $p > 0,05$). Цікаві результати отримані при кореляційному аналізі. Тривале застосування НПЗП суттєво погіршувало показник КІМ-1 ($r_s = 0,60$, $p < 0,004$), це підтверджується, що основним фактором ризику розвитку ураження нирок у дітей з ЮІА був тривалий вплив НПЗП і метотрексату при активних формах захворювання [74].

Використання НПЗП у 2,5 разів частіше асоціювалося з високими значеннями TGF- β 1 ($p < 0,02$) і вчетверо збільшувало шанси його підвищення. Отримані нами дані співпадають з результатами дослідження Gicchino M.F.et al. [74], згідно яким головним фактором ризику ХХН у дітей з ЮІА є тривалий вплив НПЗП і метотрексату при активних формах захворювання.

У вибірці з TGF- β 1 $< 17,98$ нг/мл її отримувала кожна третя-четверта дитина, у вибірці з високими значеннями TGF- β 1 — лише кожна десята. Імунобіологічна терапія в 5,5 разів знижувала ризику підвищення цього сечового маркеру.

В узагальненому вигляді вищевикладені результати узгоджуються з висновком Tang P.C. et al. стосовно того, що короткочасна активація TGF- β 1 сприяє процесу відновлення нирок, а тривала активація цього фактору росту спричинює фіброз та прогресування ХХН [174]. Не слід недооцінювати роль TGF- β 1 у патогенезі ниркового нефросклерозу, чреватого розвитком та прогресуванням ХХН [14].

Таким чином, проведене нами дослідження дозволяє стверджувати, що факторами ризику розвитку структурно-функціональних порушень нирок у дітей з ЮІА є поліартрит, артрит кульшових суглобів, висока активність хвороби, тривалість активної стадії понад 4 роки, а також використання НПЗП, АГ, карієс зубів. Використання імунобіологічної терапії позитивно впливає на стан нирок, скоріш за все, за рахунок пригнічення активності ЮІА. Ниркова дисфункція, що проявлялась зниження рШКФ у дітей з ЮІА асоціювалася із структурними змінами нирок, а саме: з тубулярним пошкодженням та більшою мірою раннім фіброзом нирок.

Таким чином, напрямками щодо профілактики коморбідного ураження нирок у дітей з ЮІА є: досягнення стану неактивної хвороби та ремісії, короткочасне застосування НПЗП, контроль за артеріальним тиском, санація осередків інфекції.

ВИСНОВКИ

1. Діти з ЮІА у 20,1% випадків мають субклінічне ураження нирок, що характеризується функціональними та структурними порушеннями, розвиток яких залежить від активності процесу, варіанту перебігу та методів лікування основного захворювання. У 8,8% хворих дітей на ЮІА виявлено сечовий синдром, у 11,3% - зміни при стандартному УЗД нирок. Визначення біомаркерів функціонального стану та структурного пошкодження нирок є актуальним для підвищення ефективності ранньої діагностики та визначення факторів ризику коморбідного ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА.

2. Функціональне ураження нирок реєструється у 41,3% хворих на ЮІА. Визначення рівня цистатину С в сироватці крові та рШКФ на його основі достовірно більш чутливе у порівнянні з рШКФ на основі креатиніну в сироватці крові. Факторами ризику зниження рШКФ є тривалість активної стадії ЮІА ≥ 4 років (OR=3,17; 95% CI: 1,13-8,9; $p<0,04$), наявність поліартриту (OR=2,78; 95% CI: 1,07-7,24; $p<0,04$). Ремісія ЮІА не супроводжується зниженням рШКФ (OR=0,10; 95% CI: 0,03-0,34; $p<0,001$).

3. Структурне ураження ниркових каналців у дітей із ЮІА відмічається у 25% пацієнтів. Факторами ризику тубулярних уражень нирок є висока активність ЮІА (OR = 7,25; 95% CI: 1,22-43,22; $p<0,04$), артрит ≥ 6 суглобів (OR = 5,00; 95% CI: 1,65-15,15; $p<0,006$), артрит кульшових суглобів (OR = 10,41; 95% CI: 1,02-106,7; $p<0,05$), артеріальна гіпертензія (OR = 12,43; 95% CI: 2,26-68,27; $p<0,003$).

4. Підвищений рівень біомаркеру фіброзу TGF- β 1 у сечі виявлено у 25% дітей з ЮІА. Встановлена асоціація розвитку підвищеного рівня вмісту TGF- β 1 з тривалістю активної стадії ЮІА ≥ 4 років (OR = 6,11; 95% CI: 2,01-18,58; $p<0,01$), підвищенням ШОЕ (OR = 4,33; 95% CI: 1,35-13,88; $p<0,05$), поліартритом (OR = 3,74; 95% CI: 1,12-12,51; $p<0,05$), артеріальною гіпертензією (OR = 6,33; 95% CI: 1,36-29,55; $p<0,05$).

5. Характер ураження нирок у дітей із ЮІА пов'язаний з особливостями терапії. Комплексна терапія метотрексатом та НПЗП супроводжується вірогідним

зниженням рШКФ (OR = 12,9; 95% CI: 3,76-44,25; $p < 0,001$), підвищенням рівня вмісту TGF- β 1 в сечі (OR = 4,00; 95% CI: 1,36-11,79, $p < 0,02$). Тривалість поєднаної терапії метотрексатом з НПЗП вірогідно значуще корелює з рівнем структурного ураження нирок ($r_s = 0,60$, $p < 0,004$). Імунобіологічна терапія знижує ризик порушення фільтраційної функції нирок, структури канальців та шансу формування раннього фіброзу нирок (OR 0,18; 95% CI: 0,04-0,84, $p < 0,03$) у дітей з ЮІА.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики коморбідного ураження нирок у дітей із ЮІА рекомендується визначати рШКФ та рівень ренальних маркерів (КІМ-1, TGF-β1) в сечі.

2. З метою формування групи ризику щодо розвитку порушень структурно-функціонального стану нирок доцільно враховувати наступні клініко-анамнестичні дані: висока активність захворювання, тривалість активної стадії ≥ 4 років, поліартрит, артрит кульшових суглобів, використання НПЗП, артеріальна гіпертензія.

3. Визначення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, слід проводити із використанням рівня цистатину С в сироватці крові за формулою Ноек: ШКФ $\text{мл/хв}/1,73 \text{ м}^2 = - 4,32 + 80,35/(\text{цистатин С мг/л})$. В разі обмеженої можливості дослідження цистатину С для встановлення рШКФ рекомендується застосовувати формулу Counahan-Barratt на основі креатиніну сироватки крові.

$$\text{рШКФ, мл / хв / 1,73 м}^2 = \frac{0,43 \times \text{зріст, см}}{\text{креатинін сироватки, мг/дл}}$$

Для перекладу сироваткового креатиніну з мкмоль/л в мг/дл значення в мкмоль/л ділиться на 88,4.(перенести в главу)

4. У дітей із ЮІА показано дослідження тубулярного маркера КІМ-1 в сечі у разі високої активності захворювання, ураження ≥ 6 суглобів, артриту кульшових суглобів, артеріальної гіпертензії.

5. Для ранньої діагностики формування фіброзу нирок при ЮІА доцільно включити в план обстеження визначення рівня TGF-β1 в сечі у дітей з поліартритом, особливо з тривалістю активної стадії ЮІА ≥ 4 років, артеріальною гіпертензією.

6. Профілактика коморбідного ураження нирок у дітей з ЮІА складається з досягнення в короткий термін неактивного стану та клініко-лабораторної ремісії, за рахунок використання імунобіологічних препаратів,

скорочення застосування НПЗП, контролю артеріального тиску, санації осередків інфекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров ОЄ, Вакуленко ЛІ. Прогнозування хронічного перебігу пієлонефриту у дітей. Перинатологія і педіатрія. 2019;2(78):32-37. DOI:10.15574/PP.2019.78.32
2. Богмат ЛФ, Шевченко НС, Бессонова ИН, Демьяненко МВ. Внесуставные поражения и необратимые изменения органов и систем у больных с ювенильным идиопатическим артритом. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2019;2:14-17
3. Богмат ЛФ, Шевченко НС, Ніконова ВВ, Головка ТО, Бессонова ІМ, Фадєєва АО. Динаміка порушень функції нирок у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом з урахуванням терапії. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022;44:35-43
4. Бойко ЯЄ. Ювенільний ідіопатичний артрит: погляд експерта на проблему. Педіатрія. 2020;5(56). Доступно на: <https://health-ua.com/article/62883-yuvenlnij-dopatichnij-artrit-poglyad-eksperta-na-problemu>
5. Борисова ТП, Самсоненко СВ, Бадюгина ЛП. К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. Здоров'я дитини. 2020;4(15):86-92. DOI:10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477
6. Борисова ТП, Самсоненко СВ, Вакуленко ЛІ, Маковейчук АА. Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы). Нирки. 2021;10(1):67-72. DOI:10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210
7. Борисова ТП, Самсоненко СВ. Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера КІМ-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;3(123):27-32. DOI:10.15574/SP.2022.123.27
8. Борисова ТП, Самсоненко СВ. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022; 17(1): 1-6. DOI:10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484
9. Інструкція для кількісного in vitro визначення креатиніну в сироватці, плазмі або сечі людини на фотометричних системах. Доступно на: <https://diameb.ua/manuals/ua/D95595.pdf>

10. Інструкція до набору реактивів для визначення сечовини у біологічних рідинах кінетичним уреазним методом. Доступно на: <http://felicit.com.ua/wp-content/uploads/2020/09/%D0%A1%D0%B5%D1%87%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D0%B0-UV.pdf>
11. Інструкція з використання діагностикуму для виявлення С-реактивного білку в сироватці крові людини СРБ-латекс-тест. Доступно на: <https://granum.ua/wp-content/uploads/2021/03/SRB.pdf>
12. Кушніренко СВ. Цистатин С: оцінка і прогноз ниркової функції у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. Урологія. 2019;23(3(90)):257-263. DOI:10.26641/2307-5279.23.3.2019.178774
13. Лаповець ЛЄ, редактор. Клінічна лабораторна діагностика. Київ: ВСВ «Медицина»; 2021. 472с
14. Макєєва НІ, Морозова ОО. Рівень біологічних маркерів фіброгенезу й ангіогенезу в сечі дітей з везикоуретральним рефлексом. Здоров'я дитини. 2018;13(5):462-466
15. Павлишин ГА, Ковальчук ТА, Лучишин НЮ. Результати адаптації та валідації україномовної версії опитувальника СНАQ у хворих з ювенільним ревматоїдним артритом. Перинатологія і педіатрія. 2012;3:113-6
16. Приткова ГВ. Динаміка інтерлейкіну-6 як предиктора формування ниркової дисфункції та критерію ефективності нефропротективної стратегії при ранньому ревматоїдному артриті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(4):115-123. DOI: 10.26693/jmbs04.04.115
17. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит. Наказ МОЗ України № 832 від 22 Жовтня 2012 р. [Інтернет]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12>
18. Самсоненко СВ, Абатурова НІ. Коморбідне ураження нирок при ювенільному ревматоїдному артриті у дітей. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали Української науково-практичної

конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. (м. Харків 19-20 березня 2019 року).2019:176-177

19. Самсоненко СВ, Борисова ТП. Сироватковий цистатин С як маркер ниркової дисфункції в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2022;1(89):26-30. DOI:10.15574/PP.2022.89.26

20. Самсоненко СВ. Вплив медикаментозної терапії ювенільного ідіопатичного артриту на стан швидкості клубочкової фільтрації в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;8(120):30-35. DOI:10.15574/SP.2021.120.30

21. Самсоненко СВ. Оптимальний метод оцінки швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022:46-47

22. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА, Дементьева ЕА, Гурина ОП. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(5)

23. Akhtar N, Kiran S, Hussain A, Suleman BA, Jaleel S. Renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. J Coll Physicians Surg Pak. 2009;19(2):130-132

24. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2019;(29)2:275-286. DOI:10.1080/14397595.2019.1574697

25. Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. Clin Rheumatol. 1999;18(4):304-307. DOI:10.1007/s100670050106

26. Bandin F, Merhenberger M, Modesto A, Brochard K, Decramer S. Steroid-responsive nephrotic syndrome in a child with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Nephrol. 2008;23(4):651-654. DOI:10.1007/s00467-007-0678-9

27. Barišić Kutija M, Perić S, Knežević J, Juratovac Z, Vukojević N. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. Psychiatr Danub. 2019;31(1):44-49

28. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Med J. 2017;34(2):90-101. DOI:10.4274/balkanmedj.2017.0111

29. Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):293-295. DOI:10.1007/s004310100729
30. Belot A, Bader-Meunier B, Niaudet P, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(3):439-443. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.11.002
31. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):677-685. DOI:10.1007/s00467-014-2989-y
32. Bergner R, Wadsack D, Löffler C. Severe MTX Toxicity in Rheumatic Diseases - Analysis of 22 Cases. *J Rheum Dis Treat.* 2019;5:070. DOI:10.23937/2469-5726/1510070
33. Bidin MZ, Shah AM, Stanslas J, Seong CLT. Blood and urine biomarkers in chronic kidney disease: An update. *Clin Chim Acta.* 2019;495:239-250. DOI:10.1016/j.cca.2019.04.069
34. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1215-27. DOI:10.1007/s00467-011-1797-x
35. Björk J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):1087-1098. DOI:10.1007/s00467-018-4185-y
36. Blood Urea Nitrogen (BUN), or Urea Nitrogen, Urea and Interpretations. Available from: <https://labpedia.net/blood-urea-nitrogen-bun-or-urea-nitrogen-urea-and-interpretations>
37. Boey O, Van Hooland S, Woestenburg A, Van der Niepen P, Verbeelen D. Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2006;61(4):166-169. DOI:10.1179/acb.2006.028
38. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L, Makoviichuk O. Renal Lesions of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children: A Literature Review. *Glob J Pediatr.* 2021;1:1008. DOI:10.54026/GJP/1008
39. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Kidney injury in juvenile rheumatoid arthritis in children. Series International Conference proceedings «International scientific integration»39; 2020».USA. 2020:244-247

40. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Rapidly progressive glomerulonephritis with the positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in children with juvenile rheumatoid arthritis. Series International Conference proceedings «Search for scientific answers to the challenges of our time 2020» Bulgaria. 2020:24-27
41. Borysova TP, Samsonenko SV, Badogina LP. ANCA-associated glomerulonephritis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *SWorldJournal* 2020;6(2):12-15. DOI:10.30888/2663-5712.2020-06-02-035
42. Borysova TP, Samsonenko SV. Determination of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення», присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії (м. Харків 2022 року). 2022:3-4
43. Cafarotti A, Marcovecchio ML, Lapergola G, et al. Kidney function and renal resistive index in children with juvenile idiopathic arthritis [published online ahead of print, 2022 Sep 21]. *Clin Exp Med*. 2022;10.1007/s10238-022-00898-x. DOI:10.1007/s10238-022-00898-x
44. Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Galeazzi M, Baldari CT, Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated by early onset amyloidosis in a patient carrying a mutation in the MEFV gene. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):465-467. DOI:10.1007/s00296-009-1331-7
45. Cantero-Navarro E, Rayego-Mateos S, Orejudo M, et al. Role of Macrophages and Related Cytokines in Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:688060. DOI:10.3389/fmed.2021.688060
46. Cardoso I, Frederiksen P, Specht IO, et al. Age and Sex Specific Trends in Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in Danish Birth Cohorts from 1992 to 2002: A Nationwide Register Linkage Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8331. DOI:10.3390/ijerph18168331
47. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, et al. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2017;136(4):263-267. DOI:10.1159/000447649

48. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *American journal of physiology. Renal physiology.* 2016;311(1):145–161. DOI:10.1152/ajprenal.00164.2016
49. Chimenz R, Chirico V, Basile P, et al. HMGB-1 and TGF β -1 highlight immunoinflammatory and fibrotic processes before proteinuria onset in pediatric patients with Alport syndrome. *J Nephrol.* 2021;34(6):1915-1924. DOI:10.1007/s40620-021-01015-z
50. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications - A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136508. DOI:10.1371/journal.pone.0136508
51. Cimaz R, Von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly.* 2012; 142:w13582. DOI:10.4414/smw.2012.13582
52. Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. *Front Pediatr.* 2019;7:520. DOI:10.3389/fped.2019.00520
53. Conkar S, Mir S, Karaslan FN, Hakverdi G. Comparing different estimated glomerular filtration rate equations in assessing glomerular function in children based on creatinine and cystatin C. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(6):e22413. DOI:10.1002/jcla.22413
54. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658-666. DOI:10.1002/art.24516
55. Cope AP, Aderka D, Doherty M, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1160-1169. DOI:10.1002/art.1780351008
56. Csaba P. Kovesdy. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022 Apr; 12(1): 7–11. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.003
57. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):67-73. DOI:10.1097/00002281-200101000-00011
58. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and

development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428. DOI:10.1136/rmdopen-2016-000428

59. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(1):85-90

60. De Carvalho JA, Tatsch E, Hausen BS, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem*. 2016;49(3):232-236. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016

61. De La Torre M, Arboleya L, Pozo S, Pinto J, Velasco J. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus*. 2011;4(3):178-180. DOI:10.1093/ndtplus/sfr004

62. De Silva PMCS, Gunasekara TDKSC, Gunarathna SD, et al. Urinary Biomarkers of Renal Injury KIM-1 and NGAL: Reference Intervals for Healthy Pediatric Population in Sri Lanka. *Children (Basel)*. 2021;8(8):684. DOI:10.3390/children8080684

63. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):156-165. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.08.005

64. Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1996;23(9):1636-1640

65. Duarte C, Gomes C, Correia AJ, Salgado M. Renal amyloidosis: an uncommon complication of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):548-549. DOI:10.1007/s10067-005-0048-6

66. Fadrowski JJ, Neu AM, Schwartz GJ. Pediatric GFR estimating equations applied to adolescents in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1427-35. DOI:10.2215/CJN.06460710

67. Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Yousefifard M, Hosseini M. Accuracy of Urine Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e44

68. Fiehn C. The Other Opinion: Nephrotoxizität von niedrig dosiertem Methotrexat - ein Problem, das keines ist [The other opinion: nephrotoxicity of low-dose methotrexate - a problem which does not exist]. *Z Rheumatol.* 2011;70(10):825-826. DOI:10.1007/s00393-011-0909-0
69. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol.* 1998;(12)2:113-6. DOI:10.1007/s004670050416
70. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2001;20(2):153-156. DOI:10.1007/pl00011196
71. Geerdink LM, Prince FH, Looman CW, van Suijlekom-Smit LW. Development of a digital Childhood Health Assessment Questionnaire for systematic monitoring of disease activity in daily practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):958-963. DOI:10.1093/rheumatology/kep135
72. Genc G, Ozkaya O, Avci B, Aygun C, Kucukoduk S. Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. *Am J Perinatol.* 2013;30(3):245-252. DOI:10.1055/s-0032-1323587
73. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(5):523-529. DOI:10.1097/BOR.0000000000000417
74. Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S, Miraglia Del Giudice E, Olivieri AN, Marzuillo P. Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):655-661. DOI:10.1007/s00431-020-03792-4
75. Gohda T, Makita Y, Shike T, Funabiki K, Shirato I, Tomino Y. Dilazep hydrochloride, an antiplatelet drug, inhibits lipopolysaccharide-induced mouse mesangial cell IL-6 secretion and proliferation. *Kidney Blood Press Res.* 2001;24(1):33-38. DOI:10.1159/000054203
76. Grenda R, Wühl E, Litwin M, et al. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor- beta1 (TGF- beta1) and vascular endothelial growth factor

(VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3487-3494. DOI:10.1093/ndt/gfm300

77. Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005;51(8):1420-1431. DOI:10.1373/clinchem.2005.051557

78. Gunasekara TDKSC, De Silva PMCS, Herath C, et al. The Utility of Novel Renal Biomarkers in Assessment of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu): A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9522. DOI:10.3390/ijerph17249522

79. Gupta A, Bagri NK, Tripathy SK, Barwad A, Phulware RH, Hari P. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):153-159. DOI:10.1007/s00296-019-04363-z

80. Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction Between Low-Dose Methotrexate and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Penicillins, and Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):163-178. DOI:10.1177/1060028016672035

81. Hamdan J, Manasra K, Ilahi F. Amyloidosis secondary to juvenile rheumatoid arthritis: a case report from Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr*. 1986;6(4):279-282. DOI:10.1080/02724936.1986.11748456

82. Heeringa P, Huugen D, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions: a sticky connection? *Trends Immunol*. 2005;11(26):561-4. DOI:10.1016/j.it.2005.08.010

83. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024-2031. DOI:10.1093/ndt/gfg349

84. Huang SH, Macnab JJ, Sontrop JM, et al. Performance of the creatinine-based and the cystatin C-based glomerular filtration rate (GFR) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFR testing. *Transl Res*. 2011;157(6):357-367. DOI:10.1016/j.trsl.2011.01.002

85. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123(9):4023-4035. DOI:10.1172/JCI45361
86. Hwang YS, Rhie Y J, Ahn SY, Kim DS, Lee JS, Jeong HJ. A Case of ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology*. 2005;(9)2:231-236
87. Icardi A, Araghi P, Ciabattoni M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide [Kidney involvement in rheumatoid arthritis]. *Reumatismo*. 2003;55(2):76-85. DOI:10.4081/reumatismo.2003.76
88. Instructions for Use HUMAN Human Kidney injury molecule – 1 (KIM-1) Available from: <https://www.mybiosource.com/kim-1-human-elisa-kits/kidney-injury-molecule-1/765516>
89. Instructions for Use Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) ELISA. Available from: https://www.drg-diagnostics.de/files/eia-1864_ifu--tgf-beta1_2017-03-29_endeites.pdf
90. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2175-2177. DOI:10.1007/s00467-010-1571-5
91. Kallen KJ. The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2002;(1592)3:323-43. DOI:10.1016/s0167-4889(02)00325-7
92. Kandasamy Y, Rudd D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function in young infants? A longitudinal cohort study. *Acta Paediatr*. 2021;110(4):1341-1345. DOI:10.1111/apa.15538
93. Kari JA, Bamashmous H, Mahan JD. Steroid-sensitive nephrotic syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol*. 2002;(17)11:975-6. DOI:10.1007/s00467-002-0957-4
94. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs

management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):350-354. DOI:10.1093/rheumatology/kem370

95. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3):64-78. DOI:10.17691/stm2021.13.3.08

96. Kavukçu S, Türkmen M, Saatçi O, Başdemir G, Gülay Z, Cevik NT. Juvenile rheumatoid arthritis and renal amyloidosis (case report). *Int Urol Nephrol*. 1995;27(3):251-256. DOI:10.1007/BF02564758

97. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, et al. Bucillamine-induced nephropathy in a child with juvenile rheumatoid arthritis and Kartagener's syndrome. *Pediatr Int*. 2000;42(3):316-318. DOI:10.1046/j.1442-200x.2000.01211.x

98. Kwiatkowska M, Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome - effective treatment with tocilizumab. *Reumatologia*. 2015;53(3):157-160. DOI:10.5114/reum.2015.53138

99. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-50. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

100. Kim SH, Park SJ, Han KH, Kronbichler A, Saleem MA, Oh J, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr*. 2016;59(5):205-211. DOI:10.3345/kjp.2016.59.5.205

101. Kirk R. Renal fibrosis: KIM-1 expression links kidney injury with CKD in mice. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9(11):627. DOI:10.1038/nrneph.2013.194

102. Krzemień G, Szmigielska A, Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β 1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):260-267. DOI:10.5114/ceji.2016.63125

103. Kushnirenko SV. Cystatin C - based evaluation of the estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease 1–3 st. (3a and 3b). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2019; 6(102):12-7. DOI 10.15574/SP.2019.102.12

104. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017;24(3):162-166. DOI:10.1080/13506129.2017.1342235
105. Laxer RM, Silverman ED, Balfe JW, Poucell S, Baumal R. Naproxen-associated renal failure in a child with arthritis and inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 1987;80(6):904-908
106. Lévy M, Prieur AM, Gubler MC, Hayem F, Manigne P, Cheron G, et al. Renal involvement in juvenile chronic arthritis: clinical and pathologic features. *Am J Kidney Dis*. 1987;9(2):138-146. DOI:10.1016/s0272-6386(87)80091-4
107. Liu YC, Tu YL, Wu RC, Huang JL, Yao TC. Life-threatening pneumonitis complicating low-dose methotrexate treatment for juvenile idiopathic arthritis in a child. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(6):415-417. DOI:10.1097/PEC.0000000000000151
108. Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, Dulak J. TGF- β 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8319283. DOI:10.1155/2016/8319283
109. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):43. Published 2020 Dec 22. DOI:10.3390/ijms22010043
110. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124-130. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
111. Lu H, Zhou J. HBV X gene transfection upregulates IL-1 β and IL-6 gene expression and induces rat glomerular mesangial cell proliferation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;(28)3:247-50. DOI:10.1007/s11596-008-0304-5
112. Makieieva NI, Morozova OO, Iarova KK, Pryima YS, Golovachova VO, Vygivska LA. Urinary excretion of TGF- β 1 and VEGF in children with vesicoureteral reflux. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2020;73(11): 12-17. DOI:10.36740/WLek202011114

113. Maleknejad M, Moshari J, Azarfar A, Esmaeili M, Zabolynejad N, Rezayi Yazdi Z, Ghane Sharbaf F. Renal Amyloidosis Due to Juvenile Rheumatoid Arthritis Occurring in Early Childhood. *J Ped Nephrol* [Internet]. 2015Apr.15 [cited 2023Apr.2];3(2):79-81. DOI:10.22037/jpn.v3i2.8203
114. Malleson PN, Lockitch G, Mackinnon M, Mahy M, Petty RE. Renal disease in chronic arthritis of childhood. A study of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta 2-microglobulin excretion. *Arthritis Rheum.* 1990;33(10):1560-1566. DOI:10.1002/art.1780331014
115. Mansour SG, Puthumana J, Coca SG, Gentry M, Parikh CR. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):72. DOI:10.1186/s12882-017-0490-0
116. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):5. DOI:10.1038/s41572-021-00332-8
117. Matsukura H, Igarashi N, Kazama T, Saito K. Concurrent occurrence of juvenile reactive arthritis and IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2014;81(5):379-380. DOI:10.5414/CN108200
118. McCaffrey J, Dhakal AK, Milford DV, Webb NJ, Lennon R. Recent developments in the detection and management of acute kidney injury. *Arch Dis Child.* 2017;102(1):91-96. DOI:10.1136/archdischild-2015-309381
119. Menè P, Franeta AJ, Conti G, Stoppacciaro A, Chimenz R, Fede A et al. Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2010;(18)2010:91-93
120. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(9):493-503. DOI:10.1038/nrneph.2014.114
121. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(6):348-56. DOI:10.1053/j.ackd.2017.09.011

122. Mulder L, van Rossum M, Horst G, Limburg P, de Graeff-Meeder ER, Kuis W, Kallenberg C. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1997;(24)3:568-75
123. Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol*. 2013;23(3):180-183. DOI:10.4103/0971-4065.111840
124. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, Helin H, Huhtala H, Soppi E, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum*. 1997;(40)4:710-7. DOI:10.1002/art.1780400417
125. Nakashima A, Horita S, Matsunaga T, Inoue R, Zoshima T, Mizushima I, et al. Factors contributing to discrepant estimated glomerular filtration values measured by creatinine and cystatin C in patients with rheumatoid arthritis. *SciRep*. 2021;11(1):9884. DOI:10.1038/s41598-021-89303-3
126. Nakhoul N, Batuman V. Role of proximal tubules in the pathogenesis of kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2011;169:37-50. DOI:10.1159/000313944
127. Nordal EB, Zak M, Berntson L, Aalto K, Lahdenne P, Peltoniemi S, et al. Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9(1):155. DOI:10.1186/1546-0096-9-S1-P155
128. Nowak N, Skupien J, Niewczas MA, Yamanouchi M, Major M, Croall S, et al: Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int* 2016;89:459-467. DOI: 10.1038/ki.2015.314
129. Nozawa Y, Sato H, Wakamatsu A, Kobayashi D, Nakatsue T, Wada Y, et al. Utility of estimated glomerular filtration rate using cystatin C and its interpretation in patients with rheumatoid arthritis under glucocorticoid therapy. *Clin Chim Acta*. 2018;487:299-305. DOI:10.1016/j.cca.2018.10.022
130. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):41-59. DOI:10.1080/14397595.2018.1514724

131. Otero Gilz A, Esteban J, Martínez Salgado J, Mariña G, Rodríguez Guede G. Artritis crónica juvenil (ACJ) y glomerulonefritis de cambios mínimos (GNCM), misma base patogénica? [Chronic juvenile arthritis and minimal change glomerulonephritis (MCGN), the same pathogenic basis?]. *An Med Interna.* 1991;(8)8:413-414
132. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1428-35. DOI:10.1093/rheumatology/41.12.1428
133. Padgett D, Ostrenga A, Lepard L. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(11):826-830. DOI:10.2146/ajhp151004
134. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):585-603. DOI:10.1016/j.rdc.2018.06.004
135. Peake NJ, Khawaja K, Myers A, Nowell MA, Jones SA, Rowan AD, et al. Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;(45)12:1485-9. DOI:10.1093/rheumatology/kel154
136. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbisetti V, Siscovick D, Sarnak M, et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2012;60(6):904-11. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.05.014
137. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton,2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2
138. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365-379. DOI:10.1007/s40265-019-1064-1
139. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney

disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(42):72985-72999. DOI:10.18632/oncotarget.20271

140. Rameev VV, Kozlovskaya LV, Malinina EA, Serova AG, Kogarko IN, Kogarko BS, et al. Determination of circulating amyloid precursor proteins in the diagnosis and monitoring of systemic amyloidosis. *Clinical Nephrology*. 2009;2:55-62

141. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol*. 2000;54(3):203-9

142. Ray PE, Rigolizzo D, Wara DR, Piel CF. Naproxen nephrotoxicity in a 2-year-old child. *Am J Dis Child*. 1988;142(5):524-5. DOI:10.1001/archpedi.1988.02150050062032

143. Rigolizzo D, Wara DR, Piel CF. Naproxen nephrotoxicity in a 2-year-old child. *Am J Dis Child*. 1988;142(5):524-5. DOI:10.1001/archpedi.1988.02150050062032

144. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. DOI:10.1002/acr.23870

145. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2177-86. DOI: 10.1681/ASN.2013070758

146. Sack GH. Serum amyloid A – are view. *Mol Med*. 2018;24(1):46. DOI:10.1186/s10020-018-0047-0

147. Saha A, Chopra Y, Theis JD, Vrana JA, Sethi S. AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Kidney Dis*. 2013;62(4):834-838. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.02.377

148. Saha A, Pais P, Iyengar AA, Abraham AK. Proteinuria in children with juvenile idiopathic arthritis: Making the case for early urinary screening. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(6):1408-1411. DOI:10.4103/1319-2442.220854

149. Saisho K, Yoshikawa N, Sugata K, Hamada H, Tohma S. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):331-5. DOI:10.3109/14397595.2015.1088620
150. Samsonenko S, Borysova T. POS-548 Glomerular filtration state of children with juvenile idiopathic arthritis according to Cys-C indicators. *Kidney International Reports*. 2022;7(2):237. DOI:10.1016/j.ekir.2022.01.579
151. Samsonenko S, Borysova T. The effect of drug therapy in juvenile idiopathic arthritis on the level of cystatin C as a maker of renal dysfunction. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(1):1731. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-eular.1961
152. Samsonenko S, Borysova T. The level of transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) in urine as a marker of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric nephrology*. 2022;37(11):2917-2917
153. Samsonenko S. Cystatin C as a biomarker for assessment of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. *Modern directions of scientific research development. Proceedings of VI international scientific and practical conference (Chicago, November 24-26,2021)*. 2021:89-92
154. Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(3):354-359. DOI:10.1097/MOP.0000000000000891
155. Sarkisova IA, Rameev VV, Varshavskii VA, Golitsyn EP, Kozlovskaja LV. [An AA-amyloidosis course in patients with rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh*. 2006;78(5):31-6
156. Sato H, Kuroda T, Tanabe N, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, et al. Cystatin C is a sensitive marker for detecting a reduced glomerular filtration rate when assessing chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1): 33-37. DOI:10.3109/03009740903042402
157. Schiffh H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther*. 2012;16(4):199-207. DOI:10.1007/BF03262209

158. Schildcrout JS, Schisterman EF, Mercaldo ND, Rathouz PJ, Heagerty PJ. Extending the Case-Control Design to Longitudinal Data: Stratified Sampling Based on Repeated Binary Outcomes. *Epidemiology*. 2018;29(1):67-75.

DOI:10.1097/EDE.0000000000000764

159. Schlondorff DO. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int*. 2008;74(7):860-866. DOI:10.1038/ki.2008.351

160. Schnaper HW. The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2017;24(2):107–116. DOI:10.1053/j.ackd.2016.11.011

161. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37. DOI:10.1681/ASN.2008030287

162. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4): 445-53 DOI:10.1038/ki.2012.169

163. Selistre L, De Souza V, Cochat P, Antonello IC, Hadj-Aissa A, Ranchin B, et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):989-96. DOI:10.1681/ASN.2011070705

164. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e84131. DOI:10.1371/journal.pone.0084131

165. Sharma A, Gupta A, Mitra S, Nada R, Bhattad S, Singh S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Amyloidosis: An Uncommon Complication with a Favourable Outcome. *Indian J. Pediatr*. 2016;83(5):477-478. DOI:10.1007/s12098-015-1913-1

166. Shi D, Zhang Y, Liu D, Xu L, Tang X. Analysis of the clinical characteristics of arthritis with renal disease caused by a NPHS2 gene mutation. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3335-3343. DOI:10.1007/s10067-020-05574-7

167. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):595-603

168. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract.* 2004;96(4):c107-c14. DOI:10.1159/000077372
169. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, Zhang A. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019;11(3):1219-1229
170. Speckmaier M, Röther E, Terreri T, Reiff A, Metzger D, Schuchmann L, et al. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;(14)2:211-6
171. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol.* 2017;8:405. DOI:10.3389/fimmu.2017.00405
172. Sukalo AV, Kravczova GI, Kraeva SS. Secondary renal amyloidosis in a 10 year old girl with juvenile rheumatoid arthritis. *Belarusian Medical Journal.* 2002;2:122-4. <https://www.bsmu.by/medicaljournal/b2cf5b5734f062b6c4c96c27cd943f1e/>
173. Sun W, Yi M, Bai Y, Wu L, Chen J, Ren Y, et al. Correlations between the polymorphism of +869T/C in TGF- β 1 and rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019;19(1):127-132
174. Sureshbabu A, Muhsin SA, Choi ME. TGF- β signaling in the kidney: profibrotic and protective effects. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(7):F596-F606. DOI:10.1152/ajprenal.00365.2015
175. Suzuki K, Tanaka H, Ito E, Waga S. Therapy-related membranous nephropathy in juvenile idiopathic arthritis with Turner syndrome. *Pediatr Int.* 2004;46(3):377-379. DOI:10.1111/j.1442-200x.2004.01906.x
176. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;(10)8:a028456. DOI:10.1101/cshperspect.a028456
177. Tang PC, Chan AS, Zhang CB, García Córdoba CA, Zhang YY, To KF, et al. Signaling: Immune Dynamics of Chronic Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:628519. DOI:10.3389/fmed.2021.628519

178. Targońska-Stepniak B, Majdan M. Cystatin C concentration is correlated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):341-346. DOI:10.3109/03009742.2011.571219
179. Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N.. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr. Nephrol*. 2016;31:633-640. DOI:10.1007/s00467-015-3249-5
180. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2189–2190. DOI:10.1007/s00467-010-1504-3
181. Vidal-Mayo JJ, Olivas-Martínez A, Pérez-Díaz I, López-Navarro JM, Sánchez-Landa E, Carrillo-Maravilla E. Calculated Versus Measured Urine Osmolarity: Accuracy of Estimated Urine Density. *Rev Invest Clin*. 2018;70(6):310-318. DOI:10.24875/RIC.18002598
182. Voyer LE, Alvarado C, Cuttica RJ, Balestracci A, Zardini M, Lago N. Nephrotic syndrome due to immunoglobulin M mesangial glomerulonephritis preceding juvenile idiopathic arthritis. *Iran J Kidney Dis*. 2013;(7)3:231-234
183. Wagan AA, Nasir S, Rahim A, Khan D. Impaired renal functions in Pakistani cohort of rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci*. 2019;35(4):905-910. DOI:10.12669/pjms.35.4.564
184. Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, Zitta S, Bradatsch A, Robatscher M, et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl Int*. 2012;25(5):527-36. DOI:10.1111/j.1432-2277.2012.01449.x
185. Wang S, Wang S, Li H, Zhu L, Wang Y. Inhibition of the TGF- β /Smads signaling pathway attenuates pulmonary fibrosis and induces anti-proliferative effect on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(5):1835-1845
186. Washizawa K, Wakabayashi Y. A case of juvenile rheumatoid arthritis with MPO-ANCA associated nephritis. *Ryumachi*. 1998;38(1):29-33
187. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015;438:350-7. DOI:10.1016/j.cca.2014.08.039
188. Wei X, Xia Y, Li F, Tang Y, Nie J, Liu Y, et al. Kindlin-2 mediates activation of TGF- β /Smad signaling and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1387-98. DOI:10.1681/ASN.2012101041

189. Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, Bauer F, Tönshoff B, Fichtner A, et al. Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury. *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):745-755. DOI:10.1007/s00431-017-2907-y
190. WHO Child Growth Standards. Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>
191. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Itoh K, Igari J. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):124-7. DOI:10.1136/ard.60.2.124
192. Yang L, Brooks CR, Xiao S, Sabbisetti V, Yeung MY, Hsiao LL, et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest.* 2015;125(4):1620-36. DOI:10.1172/JCI75417
193. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2019; 81:309–333. DOI:10.1146/annurev-physiol-020518-114605

ДОДАТКИ

Додаток №1 Копії актів впровадження результатів роботи у практичну та наукову діяльність.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КП «Регіональний медичний центр
 родинного здоров'я» ДОР»
 Олексій ВЛАСОВ

« 20 » Лютого 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.

2. Автор впровадження: д.м.н., проф. Борисова Т.П., професор кафедри педіатрії 2, Самсоненко С.В., асистент кафедри педіатрії 2 Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9

3. Джерела інформації: Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. _Здоров'я дитини. 2022;17(1):1–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484>.

4. Де і коли впроваджено: КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР»

5. Результат впровадження: Оптимальним методом визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в виспеціалізованому відділенні педіатричної допомоги.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 Завідуюча високоспеціалізованого відділення педіатричної допомоги
 КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР»

Забудська О.Г. _____
 (підпис)

20 лютого 2022 р.
 дата

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ОКНП
«Чернівецька обласна дитяча клінічна
лікарня»

ПАВЛЮК В.О.

«15»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
2. **Автор впровадження:** д.мед.н., проф. Борисова Т.П., професор кафедри педіатрії 2, Самсоненко С.В., асистент кафедри педіатрії 2 Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Здоров'я дитини*. 2022;17(1):1–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484>.
4. **Де і коли впроваджено:** ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», 2022 рік

5. Результат впровадження: Оптимальним методом визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в кардіо-гематологічному відділенні ОКНП ЧОДКЛ

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

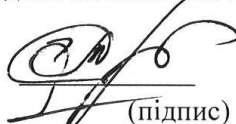
7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кардіо-гематологічного відділення

Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні

Гнатюк М.Г.


(підпис)

15.09.2022

дата

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Медичний директор
КНП «Вінницької обласної дитячої
клінічної лікарні
Вінницької обласної ради»
Моравська О.А.

» серпень 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
 2. **Автор впровадження:** д.м.н., проф. Борисова Т.П., професор кафедри педіатрії 2, Самсоненко С.В., асистент кафедри педіатрії 2 Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
 3. **Джерела інформації:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022;17(1):1–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484>.
 4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради»
 5. **Результат впровадження:** Оптимальним методом визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.
 6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в педіатричному відділенні №1.
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
 7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Відповідальний за впровадження
Завідуючий педіатричного відділення №1
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР» Гумінська Г.С.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного медичного
університету
д. мед. н., професор Олександр ГУДАР'ЯН

«10» листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідної роботи
в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
2. **Ким запропоновано:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9.
3. **Джерело інформації:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022;17(1):1–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484>.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету.
5. **Результати впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних знань студентів щодо оптимального метода визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
6. **Зауваження, додатки:** відсутні.

Відповідальний за впровадження
д. мед. н., доцент
Зав. кафедри
Пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2

Людмила ВАКУЛЕНКО

«10» листопада 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету,
доцент Ігор ІЕРУЦІ



«12» жовтня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідної роботи
в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
2. **Ким запропоновано:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9.
3. **Джерело інформації:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022;17(1):1–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484>.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.
5. **Результати впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних знань студентів щодо оптимального метода визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
6. **Зауваження, додатки:** відсутні.

Відповідальний за впровадження
д. мед. н., професор,
зав. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Олена КОЛОСКОВА
«12» жовтня 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор Власенко О.В.



[Signature]

Вересень 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідної роботи
в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
2. **Ким запропоновано:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9.
3. **Джерело інформації:** Борисова Т.П., Самсоненко С.В. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022;17(1):1–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484>.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Результати впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних знань студентів щодо оптимального метода визначення швидкості клубочкової фільтрації у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.
6. **Зауваження, додатки:** відсутні.

Відповідальний за впровадження
д. мед. н., професор
зав. кафедри педіатрії №2
«ОФ» *Вересень* 2022 р.

[Signature]

Вероніка ДУДНИК

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Самсоненко СВ. Вплив медикаментозної терапії ювенільного ідіопатичного артриту на стан швидкості клубочкової фільтрації в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;8(120):30-35. doi:10.15574/SP.2021.120.30. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).*
2. Борисова ТП, Самсоненко СВ. Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2022;17(1):1-6. doi:10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).*
3. Самсоненко СВ, Борисова ТП. Цистатин С в сироватці крові як маркер ниркової дисфункції в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2022; 1(89):26-30. doi:10.15574/PP.2022.89.26. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).*
4. Борисова ТП, Самсоненко СВ. Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера КІМ-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;3(123):27-32. doi:10.15574/SP.2022.123.27. *(Дисертантом особисто здійснено теоретичне обґрунтування дизайну дослідження, проведено клінічне обстеження хворих, статистично опрацьовано*

результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до публікації, здійснено підбір літератури та її узагальнення).

5. Samsonenko S, Borysova T. The effect of drug therapy in juvenile idiopathic arthritis on the level of cystatin C as a maker of renal dysfunction. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2022;81(1):1731. doi:10.1136/annrheumdis-2022-eular.1961. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи).*

6. Samsonenko S, Borysova T. POS-548 Glomerular filtration state of children with juvenile idiopathic arthritis according to Cys-C indicators. *Kidney International Reports*. 2022;7(2):237. doi:10.1016/j.ekir.2022.01.579. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи).*

7. Samsonenko S, Borysova T. The level of transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) in urine as a marker of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric nephrology*. 2022;37(11):2917-2917. *(Дисертантом спільно зі співавтором проведено набір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

8. Borysova TP, Samsonenko SV. Determination of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії (м. Харків 2022 року)*. 2022:3-4. *(Дисертантом особисто проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи)*

9. Самсоненко СВ. Оптимальний метод оцінки швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Науково-практичне видання Український науково-медичний молодіжний журнал (м. Київ, 03-04 березня 2022 року)*. 2022:46-47. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих даних та написання роботи).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Самсоненко СВ, Абатурова НІ. Коморбідне ураження нирок при ювенільному ревматоїдному артриті у дітей. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією (м. Харків 19-20 березня 2019 року). 2019:176-177. *(Дисертанту належить ідея, опрацьована література з даної тематики та написання роботи).*

2. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Kidney injury in juvenile rheumatoid arthritis in children. Series International Conference proceedings «International scientific integration»39; 2020» (November 9-10) USA. 2020:244-247. *(Дисертанту належить опрацьована література з даної тематики, написання роботи спільно зі співавторами).*

3. Борисова ТП, Самсоненко СВ, Бадогина ЛП. К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. Здоров'я дитини. 2020;4(15):86-92. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477. *(Дисертантом зібрано та проаналізовано літературні дані, написання роботи спільно зі співавторами).*

4. Borysova TP, Samsonenko SV, Badogina LP. ANCA-associated glomerulonephritis in children with juvenile rheumatoid arthritis. SWorldJournal 2020;6(2):12-15. doi: 10.30888/2663-5712.2020-06-02-035. *(Дисертантом здійснено підбір літератури та її узагальнення, написання роботи спільно зі співавторами).*

5. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L. Rapidly progressive glomerulonephritis with the positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in children with juvenile rheumatoid arthritis. Series International Conference proceedings «Search for scientific answers to the challenges of our time 2020» Bulgaria. December

28-29. 2020:24-27. *(Дисертантом самостійно проведено аналіз літератури, написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавторами).*

6. Borysova T, Samsonenko S, Badogina L, Makoviichuk O. Renal Lesions of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children: A Literature Review. Glob J Pediatr. 2021;1:1008. doi:10.54026/GJP/1008. *(Дисертантом зібрано та проаналізовано літературні дані, написання роботи спільно зі співавторами).*

7. Борисова ТП, Самсоненко СВ, Вакуленко ЛІ, Маковейчук АА. Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы). Нирки. 2021;10(1):67-72. doi:10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написання роботи спільно зі співавторами).*

8. Samsonenko S. Cystatin C as a biomarker for assessment of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis. Modern directions of scientific research development. Proceedings of VI international scientific and practical conference (Chicago, November 24-26,2021). 2021:89-92. *(Дисертантом особисто здійснено аналіз літературних даних, написання роботи).*

9. Самсоненко СВ. Лекарственная нефропатия у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією (м. Харків 17-18 березня 2021 року). 2021:174-175. *(Дисертантом самостійно проведено набір літературного матеріалу та написання роботи).*

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні ідеї, результати дослідження докладались та обговорювались на науково-практичних конференціях та конгресах:

1. Науково-практична конференція, присвячена 90-річчю з дня народження академіка Б.Я. Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», Одеса – 2019 (тези та стендова доповідь на тему: Маркери раннього ураження нирок у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом.).

2. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків – 2019 (тези та стендова доповідь на тему: Коморбідне ураження нирок при ювенільному ревматоїдному артриті у дітей).

3. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків – 2020 (стендова доповідь на тему: Механізми пошкодження нирок при ювенільному ревматоїдному артриті у дітей).

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб». On-line – 2020 (доповідь на тему: Особливості клінічних форм ювенільного ревматоїдного артрити в дитячому віці).

5. World Congress of Nephrology 2022 organized by the International Society of Nephrology (ISN) and hosted by the Asian Pacific Society of Nephrology and Malaysian Society of Nephrology, On-line – 2022 p. (abstract and E-Poster presentation on the topic: The level of transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) in urine as a marker of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis)

6. International Conference proceedings «International scientific integration' 2020» USA. 2020 November (abstract and presentation on the topic: Kidney injury in juvenile rheumatoid arthritis in children.)

7. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковські читання). On-line – 2020 (стендова доповідь на тему: Роль маркеру КІМ-1 в діагностиці патології норок у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит.) .

8. International Conference proceedings «Search for scientific answers to the challenges of our time 2020» Bulgaria. On-line – 2020 (abstract and presentation on the topic: Rapidly progressive glomerulonephritis with the positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in children with juvenile rheumatoid arthritis).

9. 28th European Paediatric Rheumatology Congress of the Paediatric Rheumatology European Association (PReS), On-line – 2020 (abstract and E-Poster presentation on the topic: The effect of drug therapy in juvenile idiopathic arthritis on the level of cystatin C as a maker of renal dysfunction.).

10. XXII Всеукраїнська науково- практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), On-line – 2021 (стендова доповідь на тему: Трансформуючий фактор росту TGF- b1 у сечі як ранній маркер фіброзу нирок у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом).

11. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», 17-18 березня м. Харків 2021 року, (стендова доповідь та тези на тему: Лекарственная нефропатия у детей с ювенильным ревматоидным артритом).

12. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові. 13–14 січня 2022 р. (стендова доповідь та тези на тему: Determination of glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis.).

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті видатного українського вченого-педіатра академіка НАМН України В.Г. Майданника: «IPIP-2022:International platform for integrative pediatrics»/ ІПП-2022:

Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», 03-04 березня 2022 року, (доповідь та тези на тему: Оптимальний метод оцінки швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом.).

14. Науково-практична конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date», 22- 23 вересня м. Київ, 2022 року (доповідь на тему: Ниркові дисфункції у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит).

15. 54 rd Annual meeting of European Society for pediatric nephrology Amsterdam On-line, 2022 p. (abstract and E-Poster presentation on the topic: Glomerular filtration state of children with juvenile idiopathic arthritis according to Cys-C indicators).