

Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи в дітей

Т. В. Буднік¹, Л. В. Квашніна²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – комплексне вивчення факторів ризику для формування рекурентного перебігу ІСС у дітей із визначенням їхнього прогностичного значення як при однофакторному, так і при багатфакторному впливах.

Матеріали та методи. Обстежили 2 235 дітей віком від 1 місяця до 18 років із різними нефрологічними захворюваннями. Оцінювання факторів ризику рекурентної ІСС проведено у 2 групах: із рекурентною ІСС – 1 (n = 447), без ІСС – 0 (n = 1788). До переліку досліджуваних чинників взято 14 ознак (X₁–X₁₄): вік <1 року; жіноча стать; ГРВІ, ≥3 епізоди за 6 місяців; недиференційована дисплазія сполучної тканини; кістозні утворення нирок; уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку; міхурово-сечовідний рефлюкс; нейрогенний сечовий міхур, енурез; синехії, фімоз; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.; закреп або синдром подразненого кишківника; кристалурія, сольові утворення за даними УЗД; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці; наявність резистентних урологічних штамів.

Результати. Однофакторний аналіз дав змогу вилучити статистично невірні фактори ризику при їхньому окремому впливі. За результатами багатфакторного аналізу розробили множину логістичну модель для персоналізованого прогнозу повторного епізоду ІСС у дитини: $odds = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_3 + 2,248 \times X_4 + 0,165 \times X_5 + 0,300 \times X_6 + 0,200 \times X_7 + 0,306 \times X_8 + 0,196 \times X_9 + 0,217 \times X_{10} + 0,440 \times X_{11} + (-3,489))$, де X_n – змінна (або фактор), що дорівнює 1 у разі наявності фактора та 0 – за його відсутності.

Математична модель регресії показала високу статистичну вірогідність та інформативність за результатами її апробації, $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Висновки. Такі фактори, як часті ГРВІ, недиференційована дисплазія сполучної тканини, кістозні утворення нирок не формували ризик повторного епізоду ІСС. Провідні позиції з-поміж факторів виникнення ІСС посідали: жіноча стать – підвищувала шанс ІСС у дитини майже у 12 разів (RR = 11,898 ± 0,252 [7,255; 19,514], $p < 0,001$), уретерогідронефроз – в 11 разів (RR = 10,968 ± 0,419 [4,825; 24,933], $p < 0,001$), міхурово-сечовідний рефлюкс – у 8 разів (8,308 ± 0,221 [5,380; 12,804], $p < 0,05$), вік <1 року – в 4 рази (RR = 3,73 ± 0,165 [2,702; 5,158], $p < 0,05$). Інші чинники мали свій вплив на розвиток ІСС тільки при їхній сукупній дії та підвищували ймовірність ІСС в 1,2–1,6 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова: реінфекція сечової системи, ризик-фактори, діти.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 479-484

*E-mail: budniktania@gmail.com

Comprehensive analysis of some risk factors in the formation of a recurrent course of urinary tract infection in children

T. V. Budnik, L. V. Kvashnina

The aim – to study the risk factors for the formation of recurrent urinary tract infection (UTI) in children with the determination of their prognostic value, both in single-factor and multifactorial impact.

Materials and methods. A total of 2 235 children aged between 1 month to 18 years with nephrological diseases were examined. To assess the risk factors for recurrent UTI in the study population, the patients were divided into groups: with recurrent UTI – 1 (n = 447), without UTI – 0 (n = 1788). 14 traits were taken from the list of studied factors: age <1 year; female gender; ARVI ≥3 episodes over 6 months; undifferentiated connective tissue disease; kidney cystic formations; hydronephrosis and other abnormalities; vesico-ureteric reflux; neurogenic bladder, enuresis; synechia, phimosis; no deworming in the last 6 months; constipation or irritable bowel syndrome; crystalluria, accumulation of salts according to ultrasound; antibacterial therapy in the next 3 months; the presence of resistant urological strains.

Results. The one-factor analysis allowed to remove statistically insignificant risk factors. As a result of multivariate analysis, a multiple logistic model was developed for the personalized prediction of a recurrent UTI in a child: $odds = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_3 + 2,248 \times X_4 + 0,165 \times X_5 + 0,300 \times X_6 + 0,200 \times X_7 + 0,306 \times X_8 + 0,196 \times X_9 + 0,217 \times X_{10} + 0,440 \times X_{11} + (-3,489))$, where X_n is a variable (or factor) which equals 1 in the case of a factor, and 0 – in the absence of a factor.

The mathematical model of regression showed high statistical significance and informativeness based on the results of its testing, $\chi^2 = 161,9$, $P < 0,001$.

Conclusions. Factors such as frequent ARVI, undifferentiated connective tissue disease, kidney cystic formations did not present a risk of recurrent UTI episodes. The dominating factors in UTI recurrences were the following: female sex increased the chance of UTI in a child almost 12 times (RR = 11.898 ± 0.252 [7.255; 19.514], $P < 0.001$); hydronephrosis – 11 times (RR = 10.968 ± 0.419 [4.825; 24.933], $P < 0.001$); vesico-ureteric reflux – 8 times (8.308 ± 0.221 [5.380; 12.804], $P < 0.05$); age <1 year – 4 times (RR = 3.73 ± 0.165 [2.702; 5.158], $P < 0.05$). Other factors influenced the development of UTI only in their combined effects and increased the probability of UTI by 1.2–1.6 times ($P < 0.05$).

Key words: urinary tract infection, risk factors, children.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 479-484

Ключевые слова:
реинфекция
мочевой системы,
факторы риска,
дети.

**Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 479-484**

Комплексный анализ некоторых факторов риска в формировании рекуррентного течения инфекции мочевой системы у детей

Т. В. Будник, Л. В. Квашнина

Цель работы – комплексное изучение факторов риска в формировании рекуррентного течения ИМС у детей с определением их прогностического значения как при однофакторном, так и при многофакторном воздействии.

Материалы и методы. Обследовали 2235 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с различными нефрологическими заболеваниями. Оценка факторов риска рекуррентной ИМС проведена в 2 группах: с рекуррентной ИМС – 1 (n = 447), без ИМС – 0 (n = 1788). В перечень исследуемых факторов взяты 14 признаков ($X_1 - X_{14}$): возраст <1 года; женский пол; ОРВИ, ≥ 3 эпизодов за 6 мес.; недифференцированная дисплазия соединительной ткани; кистозные образования почек; уретерогидронефроз и другие аномалии развития; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; нейрогенный мочевой пузырь, энурез; синехии, фимоз; отсутствие дегельминтизации за последние 6 месяцев; запор или синдром раздраженного кишечника; кристаллурия, солевые образования по данным УЗИ; антибактериальная терапия в ближайшие 3 месяца; наличие резистентных урологических штаммов.

Результаты. Проведенный однофакторный анализ позволил выделить статистически недостоверные факторы риска. В результате многофакторного анализа разработана множественная логистическая модель для персонализированного прогноза повторного эпизода ИМС у ребенка: $odds = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, где X_n – переменная (или фактор), равная 1 при наличии фактора и 0 – в случае его отсутствия. Математическая модель регрессии подтвердила высокую статистическую достоверность и информативность по результатам ее апробации, $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Выводы. Такие факторы, как частые ОРВИ, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, кистозные образования почек не формируют риск повторного эпизода ИМС. Лидирующие позиции в содействии ИМС занимали: женский пол – повышался шанс ИМС у ребенка почти в 12 раз ($RR = 11,898 \pm 0,252 [7,255; 19,514]$, $p < 0,001$), уретерогидронефроз – в 11 раз ($RR = 10,968 \pm 0,419 [4,825; 24,933]$, $p < 0,001$), пузырно-мочеточниковый рефлюкс – в 8 раз ($8,308 \pm 0,221 [5,380; 12,804]$, $p < 0,05$), возраст <1 года – в 4 раза ($RR = 3,73 \pm 0,165 [2,702; 5,158]$, $p < 0,05$). Другие факторы имели свое влияние на развитие ИМС только при их совокупном действии и повышали вероятность ИМС в 1,2–1,6 раза ($p < 0,05$).

Інфекція сечової системи (ІСС) – поширена причина дитячих хвороб. Сечовивідні шляхи посідають друге місце за частотою зараження дітей після захворювань дихальних шляхів [1–3] і перше у немовлят і дітей віком до 2 років [4,5]. Майже 5–10 % дітей мають принаймні один епізод ІСС, в яких від 30 % до 50 % випадків спостерігається один чи більше рецидивів [6,7].

Належна діагностика та своєчасне лікування ІСС дуже важливі для профілактики повторних епізодів і формування ускладненого перебігу, що потрібно доносити до свідомості батьків. Але управління хронізацією та прогнозом захворювання спрямоване не тільки на лікування гострого епізоду ІСС, а й на встановлення її етіології, виявлення факторів ризику, що зумовлюють рецидиви і реінфекції [5,6].

Відомо, що у 50–90 % дітей, які мали фебрильну ІСС, виявляють скінтиграфічні дефекти кори нирок, що свідчить про гострий пієлонефрит (ГПН) [6]. Серед дітей, які мають свідчення про ГПН на скінтиграфії, у 40–60 % пацієнтів формуються постійні рубці нирок [8–11]. Це може спричинити тривалі ускладнення, як-от гіпертонія, протеїнурія, прееклампсія/еклампсія під час вагітності, зниження функції нирок і кінцева стадія ХНН у подальшому житті [3,4,6]. Гіпертонія трапляється у 10–20 % дітей із рубцюванням нирок, що викликає ГПН [8,9]. Хоча загалом менше ніж 1 % дитячої ІСС призводить до ХНН, підтверджена асоціація між міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР), рефлюкс-нефропатією (РН) і кінцевою стадією ХНН [12,13]. РН припадає на 25 % дітей із кінцевою стадією ХНН, які потребують хронічного діалізу або трансплантації нирки [6,14].

При поширенні від 1 % до 2 % первинний МСР є одним із частих і суперечливих урологічних відхилень у дітей, який спричиняє ІСС [12]. За деякими даними, від 30 % до 50 % дітей з ІСС мають МСР [13].

Первинний МСР – це ситуація, коли він є ізольованою знахідкою та не поєднаний із будь-якою складною вродженою аномалією сечовивідних шляхів, синдромом мультиорганної мальформації, нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура (НСМ) або непрохідністю сечового міхура внаслідок вродженого клапана задньої уретри у хлопчиків тощо [13,14].

Незважаючи на те, що МСР і ГПН часто трапляються незалежно один від одного, МСР є визначальним фактором ГПН [7,9] і фактором ризику рубцювання нирок, захворюваність на які істотно корелює зі ступенем МСР [9]. Отже, комбінація первинного МСР та ІСС призводить до рубцювання нирок [8,12].

Але, як відомо, інші чинники також можуть відігравати свою визначальну роль у формуванні рекуррентного перебігу ІСС. Серед них відзначено такі, як-от: різні аномалії розвитку структури та функції органів сечової системи, коморбідні стани (цукровий діабет, дискінезії або захворювання кишківника, залученість генітальної сфери, кристалурія та інші стани, що пов'язані із мінеральними розладами), резистентність патогенної флори, міжвидова інтерференція збудників, імунодефіцитні стани, активне незахищене статеве життя в підлітків, порушення елементарних правил персональної гігієни в дітей, звичок спорожнення сечового міхура, кишківника тощо [1,7].

Проведений аналіз вітчизняної та іноземної літератури не виявив численного педіатричного дослідження з комплексною мультифакторною оцінкою чинників щодо повторної ІСС у дітей.

Мета роботи

Комплексне вивчення залежності повторних епізодів ІСС у дітей від різних факторів впливу з визначенням їхнього прогностичного значення.

Матеріали і методи дослідження

У нашому дослідженні взяли участь 2 235 дітей віком від 1 місяця до 18 років із різними нефрологічними захворюваннями, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому нефрологічному відділенні Київської дитячої міської клінічної лікарні № 1 у період 2016–2019 рр. Дослідження мало характер клінічного епідеміологічного частково ретроспективного за аналізом історій хвороб. Верифікація діагнозів відбувалася згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». До пацієнтів застосували стандартні клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики, як-от: загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком і Зимницьким, бактеріальний посів сечі з визначенням чутливості, оцінювання парціальних функцій нирок із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), протеїнограма, визначення С-реактивного білка, ультразвукове сканування нирок та органів сечовиділення. У ряді випадків за показаннями застосували більш поглиблене лабораторне та інструментальне дослідження: визначення цистатину С, мікційна цистоуретрограма, екскреторна урографія тощо.

Отримання та аналіз поточних даних відбувались за інформованою згодою пацієнтів та їхніх батьків і відповідали положенням Гельсінської декларації прав людини.

Оцінювання характеру розподілу досліджуваних параметрів у генеральній сукупності здійснювали за критерієм χ^2 Пірсона й підтвердило їхню відповідність законам нормального розподілу Гауса. Для оцінювання факторів ризику рекурентної ICC у групах порівняння спочатку розраховували та оцінили статистичну значущість (р за 95 % довірчим інтервалом (ДІ)) такого параметра, як «відносний ризик» (RR) [15]. Відносний ризик – відношення частоти випадків серед досліджуваних, на яких впливав досліджуваний фактор, до частоти випадків серед досліджуваних, на яких цей фактор не впливав. Показник може приймати будь-яке значення, та якщо дорівнює 1 – підтверджується відсутність залежності.

Наступний етап – застосування методу статистичного моделювання – множинної логістичної регресії для оцінювання комплексного впливу низки факторів на залежну змінну (наявність рекурентної ICC – 1, інше нефрологічне захворювання – 0). Для оцінювання відносного ризику, що пов'язаний із впливом певного фактора, використовували експоненціальний коефіцієнт (рівняння 1) логістичної регресії [15].

$$\text{odds} (y \neq 0) = \exp (x_j b_j + b_0),$$

де odds – шанс, x_j – значення незалежної змінної (фактора), b_j – невідомі коефіцієнти регресії b_0 , b_0 – константа.

При цьому шанс пов'язаний з імовірністю за формулою (1):

$$P_{\text{випадку}} = \text{odds} / (\text{odds} + 1) \quad (1)$$

Під час виконання регресійного аналізу здійснена перевірка нульової статистичної гіпотези про відсутність зв'язку ознак. Порогове значення для рівня значущості встановлено на рівні $p \leq 0,05$.

Для аналітико-математичного опрацювання використали програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати

Із контингенту осіб, яких досліджували, 447/2235 (20 %) мали ICC із рекурентним перебігом і 1788/2235 (80 %) не мали ICC, їм діагностували інші нефрологічні захворювання. Отже, в цих двох групах (з ICC – 1, без ICC – 0) вивчались потенційні фактори ризику, котрі прийняли за незалежні змінні.

Фактори X_1 – X_{14} , що включені до переліку досліджуваних (табл. 1), розглянули як бінарні змінні (1 – фактор ризику наявний, 0 – відсутній). Причому вік прийнято вивчати як фактор <1 року – 1 та фактор >1 року – 0. А стать – як жіноча – 1, чоловіча – 0, оскільки саме така категоризація має прогностичне значення за нашою попередньою оцінкою та літературними даними [1,3,5]. Результати однофакторного аналізу у вигляді оцінювання відносного ризику (RR) для кожного фактора окремо наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, із 14 взятих у дослідження показників 11 підтвердили свою прогностичну значущість при їхньому незалежному впливові на розвиток ICC ($p < 0,05$).

Наступним етапом стало вивчення спільного впливу означених факторів на розвиток ICC. У таблиці 2 наведені результати параметрів рівняння множинної логістичної регресії з їхньою оцінкою для кожної змінної X_n .

Відносний ризик ICC тим більший, чим вищим є значення експоненціального коефіцієнта в рівнянні логістичної регресії ($\text{Exp} (b) = \text{RR}$).

Як видно з таблиці 2, такі фактори, як жіноча стать, уретерогідронефроз, міхурово-сечовідний рефлюкс показали свою перевагу й у мультирегресійній моделі ($p < 0,001$).

Отримана мультирегресійна модель мала таке вираження (рівняння 2):

$$\text{odds} = \exp (0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489)), \quad (2)$$

де X_n – змінна (або фактор), що дорівнює 1 у разі наявності фактора та 0 – у разі його відсутності.

У разі підставлення в рівняння значень змінних отримуємо значення odds випадку, далі, користуючись формулою (1), отримуємо значення ймовірності.

Регресійна модель має високу статистичну значущість – за критерієм $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Перевірка моделі на таких прикладах підтвердила її придатність.

Приклад 1. Дитина М. має (тобто $X_n = 1$) такі ознаки: X_2, X_{11}, X_{12} .

Підставляючи дані в рівняння (2): $\ln (\text{odds}) = 3,808 + 0,306 + 0,196 - 3,89$, отримуємо значення $\ln (\text{odds}) = 0,42$.

Таблиця 1. Оцінювання ймовірності факторів ризику рекурентної ICC у дітей за результатами однофакторного впливу

№	Фактор ризику, X _n	Відносний ризик (RR)	95 % довірчий інтервал		Рівень значущості p
			нижня межа	верхня межа	
1	X ₁ Вік <1 року	3,734 ± 0,165	2,702	5,158	P = 0,023
2	X ₂ Жіноча стать	11,898 ± 0,252	7,255	19,514	P = 0,0002
3	X ₃ ГРВІ, ≥3 епізоди за 6 міс.	0,821 ± 0,136	0,629	1,073	P = 0,25
4	X ₄ Недиференційна дисплазія сполучної тканини	1,393 ± 0,126	1,088	1,784	P = 0,0489
5	X ₅ Кістозні утворення нирок	1,734 ± 0,349	0,875	3,438	P = 0,116
6	X ₆ Уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку	10,968 ± 0,419	4,825	24,933	p = 0,0001
7	X ₇ Міхурово-сечовідний рефлюкс	8,308 ± 0,221	5,380	12,804	p = 0,0007
8	X ₈ Нейрогенний сечовий міхур, енурез	1,186 ± 0,125	0,928	1,515	p = 0,084
9	X ₉ Синехії, фімоз	1,948 ± 0,137	1,490	2,548	p = 0,031
10	X ₁₀ Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	1,344 ± 0,133	1,037	1,744	p = 0,0467
11	X ₁₁ Закреп або синдром подразненого кишківника	1,669 ± 0,159	1,222	2,281	p = 0,008
12	X ₁₂ Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	1,558 ± 0,115	1,244	1,951	p = 0,036
13	X ₁₃ Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	1,638 ± 0,120	1,295	2,071	p = 0,027
14	X ₁₄ Наявність резистентних урологічних штамів	2,346 ± 0,162	1,708	3,225	P = 0,011

X_n: фактор ризику; p: оцінка статистичної значущості за критерієм χ² з поправкою Єйтса.

Таблиця 2. Розрахункові параметри множинної логістичної регресії для факторів ризику рекурентної ICC у дітей

Фактор ризику	Коефіцієнт b (МНК)	Exp (b)	95 % довірчий інтервал		Рівень значущості P
			нижня межа	верхня межа	
X ₁ Вік <1 року	0,712	2,038	3,170	5,351	p = 0,0005
X ₂ Жіноча стать	3,808	5,273	9,015	19,904	p = 0,0001
X ₆ Уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку	6,982	1077,61	7,125	25,003	p = 0,000
X ₇ Міхурово-сечовідний рефлюкс	2,248	9,468	6,990	14,004	p = 0,0008
X ₈ Нейрогенний сечовий міхур, енурез	0,165	1,178	1,203	2,380	p = 0,038
X ₉ Синехії, фімоз	0,300	1,349	1,780	2,81	p = 0,037
X ₁₀ Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	0,200	1,221	1,284	1,800	p = 0,041
X ₁₁ Закреп або синдром подразненого кишківника	0,306	1,357	1,322	2,396	p = 0,034
X ₁₂ Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	0,196	1,216	1,407	2,009	p = 0,009
X ₁₃ Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	0,217	1,242	1,705	2,274	p = 0,006
X ₁₄ Наявність резистентних урологічних штамів	0,440	1,552	2,008	4,003	p = 0,003
Константа b ₀	-3,489				

МНК: метод найменших квадратів; p: оцінка статистичної значущості за критерієм χ² з поправкою Єйтса.

Знаходимо його експонентне значення, exp (0,42) = 1,52 і, користуючись формулою (1) P_{вип.} = 1,52 / (1,52 + 1), отримуємо значення ймовірності реалізації ICC, що дорівнює 0,6.

Тобто дитина жіночої статі з закрепом та кристалурією, яка мала вже в анамнезі епізод ICC, має ймовірність реалізувати повторну ICC, що дорівнює 60 %.

Приклад 2. Дівчинка К., віком <1 року має всі заявлені фактори ризику (X₁, X₂, X₆-X₁₄). Результатом розрахунку буде 12,08; exp (12,8) = 176 310.

$$P_{\text{вип.}} = 176\ 310 / 176\ 311 = 0,99.$$

Приклад 3. Хлопчик >1 року із попереднім епізодом ICC страждає на уретерогідронефроз (X₆). Розрахунки за моделлю: ln (odds) = (6,982-3,489) = 3,493; exp (3,493) = 32,88. P_{вип.} = 32,88/33,88 = 0,97. Тобто в цьому випадку навіть за наявності одного такого фактора дитина має дуже високу ймовірність формування рекурентного перебігу ICC.

Обговорення

Такі фактори, як часті ГРВІ (RR < 1), кістозні утворення нирок (p > 0,05), нейрогенний сечовий міхур, енурез (p > 0,05) статистично не підтвердили свій ризик для реалізації ICC в однофакторній моделі впливу.

Максимально впливовими виявились такі фактори, як жіноча стать (RR = 11,898 ± 0,252 [7,255; 19,514], p < 0,001, майже у 12 разів підвищували ризик ICC), уретерогідронефроз (в 11 разів), міхурово-сечовідний рефлюкс (у 8 разів), вік <1 року (в 4 рази). Наявність резистентних урологічних штамів, синехій/фімозу у 2 рази і більше підвищували ймовірність ICC (RR = 2,346 ± 0,162 та RR = 1,948 ± 0,137 відповідно). Інші фактори (X₈, X₁₁₋₁₄) в 1,4-1,7 рази підвищували шанс ICC порівняно з дітьми, які не мали цих чинників.

Фактор недиференційної дисплазії сполучної тканини вилучено з переліку, оскільки не підтверджено його вірогідність (p > 0,05). Усі інші фактори, зокрема й фактор нейрогенного сечового міхура, енурезу (exp(b) = 1,178 при 95 % ДІ [1,203; 2,380], p < 0,05) у багатофакторній оцінці моделі підтвердили статистичну значущість зв'язку ICC з їхнім спільним впливом. Вік <1 року у 2 рази (p < 0,001), а наявність резистентних урופатогенів в 1,6 рази (p < 0,05) підвищували відносний ризик розвитку ICC у дітей контингенту, що досліджували.

Результати, що одержали, не суперечать сучасним науковим літературним даним стосовно чільної ролі уроджених аномалій розвитку сечової системи, як-от: уретерогідронефроз, міхурово-сечовідний рефлюкс тощо – у формуванні рекурентного перебігу ICC [5,6]

так само, як і належність до жіночої статі [1–3]. Однак нами вперше розроблена й прогностично оцінена множинна логістична модель регресії за участю інших, менш вагомих за однофакторним впливом факторів ризику.

Багатофакторна модель чітко показала коефіцієнт внеску кожного окремого чинника в комплексний прогноз реалізації ІСС у конкретного пацієнта. Вона дала можливість статистично оцінити другорядні фактори, котрі раніше не вивчалась у подібних дослідженнях, як-от: антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці (X_{13}), закрп або синдром подразненого кишківника (X_{11}), відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. (X_{10}) – і дійти висновку про їхній внесок у сукупний результат шансу повторної ІСС. Підтверджена роль і виведені математичні коефіцієнти ризику факторів, які нині не мають однозначної позиції щодо впливу на розвиток ІСС та її рекурентний характер, а саме: наявність синехії, фімозу (X_9), кристалурії, сольових утворень (X_{12}), резистентних урологічних штамів (X_{14}), нейрогенного сечового міхура, енурезу (X_8).

Виявлені залежності спільного впливу досліджених факторів на ризик формування рекурентного характеру ІСС свідчать про необхідність їхнього активного виявлення лікарем: педіатром, дитячим нефрологом – та вчасного інформування батьків. У диспансеризації цього контингенту пацієнтів може бути необхідною участь таких спеціалістів, як уролог, гінеколог, гастроентеролог, імунолог. Своєчасне виявлення та корекція заявлених факторів ризику дасть можливість зменшити кількість повторних епізодів ІСС у більшості дітей і загалом сприятливо впливати на прогноз захворювання та самоточуття пацієнта.

Висновки

1. Однофакторний і багатофакторний аналізи чинників, що призводять до повторної ІСС, дали можливість розробити статистично вірогідну логістичну модель для персонального прогнозу захворювання в дитини.

2. Такі фактори, як часті ГПВІ ($RR = 0,821 \pm 0,136$; $p > 0,05$), недиференційна дисплазія сполучної тканини ($RR = 1,393 \pm 0,126$, $p > 0,05$), кістозні утворення нирок ($RR = 1,734 \pm 0,349$; $p > 0,05$) не показали вірогідного впливу на ризик ІСС.

3. Чільне місце в реалізації ІСС посіли жіноча стать ($p < 0,001$), вік < 1 року ($p < 0,05$), наявність уретерогідронефрозу ($p < 0,001$), міхурово-сечовідного рефлюксу ($p < 0,05$).

4. Під час однофакторного впливу жіноча стать підвищувала шанс ІСС у дитини майже у 12 разів ($RR = 11,898 \pm 0,252$ [7,255; 19,514], $p < 0,001$), уретерогідронефроз – в 11 разів ($RR = 10,968 \pm 0,419$ [4,825; 24,933], $p < 0,001$), міхурово-сечовідний рефлюкс – у 8 разів ($8,308 \pm 0,221$ [5,380; 12,804], $p < 0,05$), вік < 1 року – в 4 рази ($RR = 3,73 \pm 0,165$ [2,702; 5,158], $p < 0,05$).

5. При сукупному впливові другорядні чинники вірогідно ($p < 0,05$) підвищували ризик повторної ІСС: наявність синехії, фімозу – в 1,3 раза, кристалурії, сольових утворень – в 1,2, резистентних урологічних штамів – в 1,6, нейрогенного сечового міхура, енурезу – в 1,2, антибактеріальної терапії в найближчі 3 місяці – в

1,24 раза, закрпу або синдрому подразненого кишківника – в 1,4, відсутність дегельмінтизації за останні 6 місяців – в 1,2 раза.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок», № 0114U002216, термін виконання – 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», № 0119U101718, термін виконання 2019–2023 рр.

Подяки

Автори висловлюють подяку завідувачці дитячого нефрологічного відділення ДМКЛ №1, м. Київ Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення: Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградовій Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олегівні за допомогу в обстеженні та курації пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Буднік Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. нефрології та нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-3956-3903](https://orcid.org/0000-0003-3956-3903)

Квашніна Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Budnik T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Kidney Substitution Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Kvashnina L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of the Problems of Healthy Child and Premorbid Conditions, "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Будник Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. нефрологии и почечно-заместительной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина.

Квашнина Л. В., д-р мед. наук, профессор, зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний, ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Рецидивующий цистит у детей: резервы профилактики / Т. О. Крючко, Н. В. Кузьменко, В. П. Харшман, Н. Г. Козяр. *Семейная медицина*. 2019. № 2. С. 43-48.
- [2] Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ clinical evidence*. 2015. Vol. 2015. P. 0306.
- [3] Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data / N. Shaikh et al. *JAMA Pediatrics*. 2014. Vol. 168. Issue 10. P. 893-900. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>

- [4] Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring / N. Shaikh et al. *JAMA Pediatrics*. 2016. Vol. 170. Issue 9. P. 848-854. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1181>
- [5] Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence*. 22 August 2007. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>
- [6] EAU Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*. March 2018. URL : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>
- [7] Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring / R. Keren et al. *Pediatrics*. 2015. Vol. 136. Issue 1. P. e13-e21. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
- [8] Acute pyelonephritis in children / W. Morello, C. La Scola, I. Alberici, G. Montini. *Pediatrics Nephrology*. 2016. Vol. 31. Issue 8. P. 1253-1265. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3168-5>
- [9] Okarska-Napierala M., Wasilewska A., Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *Journal of pediatric urology*. 2017. Vol. 13. Issue 6. P. 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>
- [10] Modern diagnostic methods for urinary tract infections / M. Fritzenwanker, C. Imirzalioglu, T. Chakraborty, F. M. Wagenlehner. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016. Vol. 14. Issue 11. P. 1047-1063. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1236685>
- [11] Dimercaptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management / S. Roupakias et al. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 2017. Vol. 69. Issue 2. P. 144-152. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02509-1>
- [12] Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review / I. K. Hewitt et al. *Pediatrics*. 2017. Vol. 139. Issue 5. P. e20163145. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3145>
- [13] Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children (2010, amended 2017). *American Urological Association*. 2010. URL : <https://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline>
- [14] Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial / T. K. Mattoo et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. Vol. 11. Issue 1. P. 54-61. <https://doi.org/10.2215/CJN.05210515>
- [15] Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 4th ed. Oxford University Press, 2015. 464 p.

References

- [1] Kryuchko, T. O., Kuzmenko, N. V, Harshman, V. P., & Kozar, N. G. (2019). Retsydyvuiuchiy tsystyt u ditei: rezervy profilaktyky [Recurrent cystitis in children: preventiv interventions]. *Simeina medytsyna*, (2), 43-48. [in Ukrainian].
- [2] Larcombe, J. (2015). Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ clinical evidence*, 2015, Article 0306.
- [3] Shaikh, N., Craig, J. C., Rovers, M. M., Da Dalt, L., Gardikis, S., Hoberman, A., Montini, G., Rodrigo, C., Taskinen, S., Tuerlinckx, D., & Shope, T. (2014). Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatrics*, 168(10), 893-900. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>
- [4] Shaikh, N., Mattoo, T. K., Keren, R., Ivanova, A., Cui, G., Moxey-Mims, M., Majd, M., Ziessman, H. A., & Hoberman, A. (2016). Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatrics*, 170(9), 848-854. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1181>
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. (2007, August 22). *Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>
- [6] European Association of Urology. (2018, March). *EAU Guidelines on Urological Infections*. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>
- [7] Keren, R., Shaikh, N., Pohl, H., Gravens-Mueller, L., Ivanova, A., Zautis, L., Patel, M., deBerardinis, R., Parker, A., Bhatnagar, S., Haralam, M. A., Pope, M., Kearney, D., Sprague, B., Barrera, R., Viteri, B., Egigueron, M., Shah, N., & Hoberman, A. (2015). Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*, 136(1), Article e13-e21. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
- [8] Morello, W., La Scola, C., Alberici, I., & Montini, G. (2016). Acute pyelonephritis in children. *Pediatrics Nephrology*, 31(8), 1253-1265. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3168-5>
- [9] Okarska-Napierala, M., Wasilewska, A., & Kuchar, E. (2017). Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *Journal of pediatric urology*, 13(6), 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>