

На правах рукописи

Решетова Светлана Николаевна

**НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ
С ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ НЕФРИТАМИ**

3.1.21 Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2024

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

Официальные оппоненты:

Вялкова Альбина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии.

Макарова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» декабря 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Тезиков Юрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Болезни органов мочевой системы у детей имеют значительную распространенность, не смотря на гетерогенность этиологии и многоликий клинический спектр, многие из них имеют риск эволюции в хроническую болезнь почек [О.В. Борисова и соавт., 2012; Г.А. Маковецкая и соавт., 2015; М.С. Игнатова и соавт., 2017; А.А. Вялкова, 2019; Karamaria S., et al., 2023]. Анализируются многофакторные риски, связанные с развитием и прогрессированием ХБП у детей: связь с инфекцией, дисфункция эндотелия, иммунные нарушения, генетические и иные риски [О.В. Борисова, 2012, С.А. Чеснокова, А.А. Вялкова, 2021, Т.П. Макарова, А.В. Ишбулдина, 2021, Р.З. Ахметшин и соавт., 2020].

ХБП имеет беспрецедентную по своему масштабу распространенность среди хронических заболеваний, особенно среди детей [Choi J.W. et al., 2015; R.Renda, 2017; Narada R., et al., 2022; Т.П. Макарова, А.В. Ишбулдина, 2021; Е.Н. Кулакова и соавт., 2023].

На протяжении последних лет успешно разрабатываются автоматические анализаторы для исследования мочи. Упрощение рабочего процесса и автоматизированный анализ элементов мочи являются абсолютно необходимыми [Sahu A. et al., 2024].

На современном этапе развития трансляционной медицины происходит активный поиск и внедрение неинвазивных биомаркеров, в частности в слюне, как с диагностической, так и с прогностической целью при различной патологии [И.М. Быков и А.И. Курзанов, 2021]. Исследователи отмечают, что эта биологическая жидкость значительно меньше изучена по сравнению с такими, как моча и плазма [A. Gardner, 2020], хотя ее легко собрать, метод неинвазивный, экономичный [P.V. SaiKiran et al., 2022]. Значительные нарушения биохимии слюны, схожие с сывороточными, выявлены при ХБП, преимущественно терминальной стадии у взрослых пациентов [T.G. Lasisi et al., 2016; N.Yajamnam et al., 2016; D.O.Temilola et al., 2019]. В педиатрической практике подобные наблюдения единичные [Olbry 1987; R. Randy, 2017].

Мы сочли необходимым обратить внимание не только на конечную стадию ХБП, но и на ее истоки, начиная с дебюта, как впервые развившегося острого заболевания, так и при обострении хронического почечного процесса еще до развития умеренных и тяжелых форм ХБП.

Степень разработанности темы исследования. В историческом контексте известны публикации в этом направлении еще в 80-90-е годы XX столетия [F. Obry et al., 1987; J.E. Lloud et al., 1996]. Исследование смешанной слюны было направлено на возможность ее использования в качестве альтернативы сыворотки крови.

Проведены исследования у детей с ХБП с целью ответить на вопрос: можно

ли использовать уровни креатинина и мочевины в смешанной слюне для диагностики ХБП у детей точно так же, как и уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови. Автор положительно ответил на поставленный вопрос в начале исследования [R. Randa, 2017].

В доступной литературе нам не встретились отечественные публикации по данной тематике. Однако возможности исследования ротовой жидкости, с нашей точки зрения, в поисках новых биомаркеров в полной мере в нефрологии не использованы, несмотря на такие преимущества, как простота сбора и подготовки ротовой жидкости для анализа, что особенно важно в педиатрической практике. В соответствии с международными рекомендациями клиническая диагностика ХБП основана на уровне креатинина и СКФ. Но эти параметры практически не затрагиваются на ранних стадиях развития ХБП.

Возможно, комбинация нескольких биохимических показателей ротовой жидкости и микроскопии мочевого осадка в период еще острого процесса и с учетом клинических признаков может оптимизировать поиски ранних прогностических факторов, связанных с дальнейшим течением нефропатологии.

Цель исследования - оценить диагностический потенциал неинвазивных методов исследования: метаболического профиля ротовой жидкости, клинического анализа мочи и микроскопии мочевого осадка у детей с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами.

Задачи исследования

1. Провести анализ общей и впервые выявленной заболеваемости мочеполовой системы у детей Самарской области за период 2019-2023 гг.
2. Оценить диагностическое значение выявленных биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с гломерулонефритами, тубулоинтерстициальными нефритами бактериальной и абактериальной этиологии и хронической болезнью почек 1, 2 стадиями.
3. Исследовать корреляционную связь между биохимическими параметрами сыворотки крови и показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей с патологией почек.
4. Оценить диагностический потенциал исследованных параметров мочи у пациентов с гломерулонефритами, тубулоинтерстициальными нефритами бактериальной и абактериальной этиологии.
5. Исследовать корреляционную связь между биохимическими параметрами ротовой жидкости и показателями мочи у детей с патологией почек.
6. Разработать алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе.

Научная новизна работы. Впервые исследован метаболический профиль ротовой жидкости у детей с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами в дебюте заболевания, при обострении хронического процесса, в неполной клинико-лабораторной ремиссии.

Впервые выявлены различия при исследовании метаболического профиля ротовой жидкости у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами по результатам одномоментного клинического исследования.

Впервые выявлены показатели метаболического профиля ротовой жидкости на начальных стадиях ХБП (1, 2 ст.), определяющие риск прогрессии гломерулонефритов и тубулоинтерстициальных нефритов.

По результатам исследования изучены различия в показателях микроскопии мочевого осадка у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами.

Установлена корреляционная взаимосвязь по показателю «креатинин» в ротовой жидкости и моче.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые знания о физиологии и патологии слюны ребенка: исследован биохимический профиль слюны у детей при заболеваниях почек - гломерулонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах. Повышение уровня железа в ротовой жидкости в остром периоде в дебюте болезни почек или при раннем дебюте ХБП (1,2 ст.) может косвенно указывать на возможность раннего нарушения антиоксидантной защиты уже в начале заболевания, а не только при ХБП, как это принято считать.

При исследовании показателей мочи выявлены отличия в микроскопии осадка у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами. При проведении общего (клинического) анализа мочи всех пациентов с нефропатологией выявлено изменение следующих показателей: повышение альбумина и альбумин-креатининового соотношения.

Результаты настоящего исследования позволяют предложить современные неинвазивные методы: определение метаболического профиля ротовой жидкости, исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка мочи на анализаторе «мочевые станции» для динамического контроля за мочевым синдромом и ренальной функцией, а также для раннего выявления прогрессирования болезней почек.

Методология и методы исследования. Выполнен тематический обзор научных публикаций по избранной теме диссертационного исследования для получения современных профессиональных знаний. Диссертационное исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины и научными программами СамГМУ. В работе применен комплекс: клинико-

анамнестические, биохимические, микробиологические, а также инструментальные, морфологические методы исследования. Используются современные методики статистического и математического анализа.

Диссертационная работа проводилась поэтапно по плану, соответствующему её цели и задачам. На ретроспективном этапе произведен анализ общей и впервые выявленной заболеваемости мочеполовой системы у детей Самарской области за период 2019 – 2023 годы. На проспективном этапе проведено: исследование метаболического профиля ротовой жидкости у 106 больных детей и 51 здорового ребенка; исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопии мочевого осадка проведено у 85 детей с нефропатологией и у 51 ребенка контрольной группы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами биохимический профиль слюны имеет различия. При сравнении с группой контроля у детей с гломерулонефритами отмечено статистически значимое повышение следующих показателей: глюкозы, кальция, магния, С-реактивного белка. При тубулоинтерстициальных нефритах повышено содержание глюкозы, кальция, железа, мочевины. У пациентов с ХБП 1,2 стадий статистически значимое повышение отмечено в отношении: мочевины, кальция, глюкозы, магния.
2. При сравнении биохимических параметров ротовой жидкости нефрологических пациентов с аналогичными в сыворотке крови корреляционная связь выявлена по показателю «мочевина», а в моче по показателю «креатинин».
3. У пациентов с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами в клиническом анализе мочи, проведенном на анализаторе «мочевые станции», выявлено статистически значимое повышение альбумина и альбумин-креатининового соотношения. При сравнении микроскопии осадка мочи детей с гломерулонефритом и группой контроля отмечено статистически значимое повышение показателей: белка (г/л), эритроцитов (1/поле зр.; 1/мкл), цилиндров гиалиновых (1/поле зр.), цилиндров патологических (1/поле зр.; 1/мкл), дрожжевых клеток (1/поле зр.; 1/мкл), у пациентов с тубулоинтерстициальными нефритами - повышение креатинина мочи (мг/дл).
4. Разработан «Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, п. 1 (Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста); п. 3 (Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности).

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность научных выводов и положений диссертационной работы основана на достаточном по количеству клиническом материале, что подтверждается всесторонним анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования, применением современных методов исследования и статистической обработки данных и соответствием принципу верификации, то есть отсутствием противоречий по объекту и предмету исследования.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на конгрессах: XXI Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2022), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Аспирантские чтения – 2022 (Самара, 2022), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Аспирантские чтения – 2023, XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику. Использование метода «исследование метаболического профиля ротовой жидкости» внедрено в практическую деятельность ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ СО «Самарская городская больница №7».

Основные научные положения используются в научной и педагогической работе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Осуществлен поиск и анализ современной научной литературы в области педиатрии, проведено распределение детей на группы, клиничко-anamнестическое, физикальное обследование пациентов, анализ инструментальных и лабораторных обследований, а также метаболический

профиль ротовой жидкости, общий (клинический) анализ и микроскопическое исследование осадка мочи. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой «Механизмы коморбидности и сочетанной патологии органов и систем в детском возрасте». Номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119102390077-0.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 3 статьи, входящих в международную базу Scopus, оформлено 2 патента.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 201 странице машинописного текста, иллюстрирована 60 таблицами, 19 рисунками. Приводятся 10 клинических примеров. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных исследований и наблюдений, представленных в 4 главах, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 199 наименований, из которых 33 отечественных авторов.

Основное содержание работы

Материалы и методы. Диссертационная работа выполнена на базах отделения нефрологии педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», амбулаторно-поликлинического отделения №1, №2 ГБУЗ «Самарская городская больница №7».

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациентов от 3 до 17 лет, дети с диагнозами: гломерулонефрит (острый, хронический), идиопатический нефротический синдром, наследственный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит (абактериальной и бактериальной этиологии) в период обострения, неполной клинико-лабораторной ремиссии, дебюте впервые возникшего заболевания почек, здоровые дети, согласие родителей и законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с остро развившимся повреждением почек, гемолитико-уремическим синдромом, острым повреждением почек преренального генеза на фоне острых кишечных и иных инфекций, ХБП 3, 4, 5 степени, с острым инфекционным заболеванием, заболеваниями полости рта и зубов, отказ от участия в исследовании.

Обследование всех нефрологических больных детей проведено в соответствии с клиническими рекомендациями. Применен клинико-анамнестический комплекс обследования, проведена лабораторная и инструментальная диагностика. Всем детям проведено исследование биохимических параметров ротовой жидкости на биохимическом анализаторе «Hitachi-902» («Roch-Diagnostics», Япония). Исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопическое исследование мочевого осадка проведено на аппарате Sysmex, UC-3500, UF-4000/5000, UD-10 - «мочевые станции».

На первом этапе проведен анализ общей и впервые выявленной распространенности заболеваний мочеполовой системы у детей на территории Самарской области за период 2019-2023 годы. На втором этапе (проспективный этап) исследовался метаболический профиль ротовой жидкости, сыворотки крови у детей 2-х групп с нефропатологией и здоровых детей, проведено сопоставление параметров метаболического профиля ротовой жидкости детей I и II группы с данными в группе контроля. Был исследован метаболический профиль, смешанной слюны у детей с ХБП 1 и 2 стадий независимо от первичной нозологии. Проведено сопоставление биохимических параметров смешанной слюны обследованных нефрологических больных с аналогичными в сыворотке крови с целью анализа корреляционных связей. Исследованы показатели общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка у детей на анализаторе «мочевые станции» у 42 детей I группы (дети с ГН) и 43 детей из II группы (дети с ТИН), а также у 51 здорового ребенка (группа контроля), проведено сопоставление полученных параметров.

Объект исследования. Набор пациентов осуществлялся в период с IX 2021 по II 2023 (рис.1). Всего обследовано 157 детей. В проспективное исследование было включено 106 детей с различной нефропатологией в возрасте от 5 и до 17 лет, из них: мальчиков 42 и 64 девочки, со средним возрастом - 13 лет и 51 здоровый ребенок (контрольная группа) в возрасте от 3 лет до 17 лет: 21 мальчик, 30 девочек, средний возраст – 7 лет. Дети с нефропатологией были расформированы на 2 группы, в зависимости от нозологии: I группа – дети с ГН (46 пациентов), II группа – дети с ТИН (60 пациентов). Так же была выделена дополнительная группа пациентов с ХБП 1 и 2 стадий независимо от первичной нозологии (34 пациента).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая и впервые выявленная распространённость заболеваний мочеполовой системы у детей Самарской области, начиная с 2019 года имеет тенденцию к снижению. Общая распространённость заболеваний МПС у детей в 2019 году от 0 – 14 лет составила: 4802,6 на 100 000, в 2023 - 3766,2 (снижение в 1,3 раза); от 15 – 17 лет: в 2019 году - 10823,9, в 2023 - 9050,1 на 100 000 (снижение в 1,2 раза). Впервые выявленная распространённость за анализируемый период снизилась в 1,3 раза в обеих возрастных группах. В 2019 году впервые выявленная распространённость заболеваний МПС у детей от 0 до 14 лет составила - 3265,4 на 100 000, а в 2023 году – 2486,3 на 100 000.

Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей I-ой группы

По результатам сравнения данных метаболического профиля ротовой жидкости детей с гломерулонефритами (I группа) с аналогичными в группе контроля, статистически значимыми оказались различия по глюкозе, кальцию, магнию, С-реактивному белку (по результатам теста Манна-Уитни). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение показателей метаболического профиля ротовой жидкости у детей I-ой группы (n=46) и контрольной группы.

Показатель	I-ая группа (n=46)	Контрольная группа (n=51)	p-значение
АЛАТ	3,9(1,5;16,5)	7,6(1,5;18,6)	0,789
АСАТ	24,4(12,8;38,9)	19,2(10,2;39,7)	0,483
ЩФ	5,0(3,0;10,3)	8(3;14)	0,651
ЛДГ	98(27,5;260,5)	75(18;196)	0,285
КФК	10(4;17)	11(5;25)	0,230
Глюкоза	0,3(0,3;0,4)	0,3(0,2;0,3)	<0,001
Молочная кислота	0,06(0,02;0,25)	0,03(0,01;0,11)	0,055
Мочевина	3,5(0;4,5)	4,0(3,0;4,9)	0,069
Кальций	0,46(0,35;0,65)	0,26(0,17;0,43)	<0,001
Фосфор	3,96(1,3)	3,7(2,67;4,29)	0,243
Железо	2,0(0,0;2,1)	2,0(1,8;2,0)	0,540
Магний	0,21(0,12;0,28)	0,17(0,11;0,22)	0,048
СРБ	0,3(0,1;0,43)	0,7(0,5;1,0)	<0,001

Исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка мочи у пациентов I-й группы

Из I-ой группы с гломерулонефритами моча была исследована у 42 детей. При сравнении полученных данных общего (клинического) анализа мочи пациентов с

гломерулонефритами с показателями группы контроля выявлены статистически значимые отличия по белку (г/л) - $p < 0,001$. Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни.

При сравнении микроскопического исследования осадка мочи статистически значимые отличия выявлены по следующим показателям: эритроциты (1/поле зр.; 1/мкл), слизь (1/поле зр.), цилиндры (1/поле зр.; 1/мкл), цилиндры гиалиновые (1/поле зр.), цилиндры патологические (1/поле зр.; 1/мкл), дрожжевые клетки (1/поле зр.; 1/мкл).

Сравнительный анализ таких важных показателей, как альбумин мочи и альбумин-креатининовое соотношение представлен в таблицах 2, 3. Сравнение уровня альбумина мочи показало статистически значимые различия у детей анализируемых групп ($p < 0,001$) (таб. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ альбумина мочи у детей контрольной группы и I-ой группы.

		Норма	Сплошь	Выше нормы
I-я группа (n=42)	Абс	18	10	14
	%	42,9	23,8	33,3
Контрольная (n=51)	Абс	42	8	1
	%	82,4	15,7	2,0
Р-значение		<0,001		

При исследовании показателя «Альбумин/креатинин» у детей с гломерулонефритами выявлено статистически значимое расхождение по данному показателю ($p < 0,001$) (таб. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ показателя «Альбумин/креатинин» у детей контрольной группы и I-ой группы.

		Норма	Выше нормы
I-я группа (n=42)	Абс	23	19
	%	54,8	45,2
Контрольная группа (n=51)	Абс	49	2
	%	96,1	3,9
Р-значение		<0,001	

Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей II-ой группы

В результате сопоставления показателей метаболического профиля смешанной слюны детей II-ой группы с группой здоровых детей выявлены статистически значимые различия по показателям: глюкоза, мочевины, кальций, железо (таб. 4).

Таблица 4. Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей II-ой группы с группой контроля.

Показатель	ТИН (n=60)	Контрольная группа (n=51)	p-значение
АЛАТ	3,8 (1,8;12,7)	7,6 (1,5;18,6)	0,389
АСАТ	18,9 (7,3;33,4)	19,2 (10,2;39,7)	0,568
ЩФ	5 (3;11,8)	8 (3;14)	0,669
ЛДГ	82 (25;204,8)	75 (18;196)	0,560
КФК	10 (4,3;22,8)	11 (5;25)	0,292
Глюкоза	0,3 (0,3;0,4)	0,3 (0,2;0,3)	0,004
Молочная кислота	0,07 (0,01;0,14)	0,03 (0,01;0,11)	0,338
Мочевина	3,1 (2,3;4,3)	4,0 (3,0;4,9)	0,011
Кальций	0,41 (0,29;0,63)	0,26 (0,17;0,43)	<0,001
Фосфор	3,4 (2,9;4,2)	3,7 (2,67;4,29)	0,615
Железо	2,1 (1,8;2,2)	2,0 (1,8;2,0)	0,026
Магний	0,19 (0,12;0,28)	0,17 (0,11;0,22)	0,113
СРБ	0,3 (0,1;0,5)	0,7 (0,5;1,0)	0,474

Исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка мочи у пациентов II-й группы

Параметры общего (клинического) анализа и микроскопического осадка мочи были исследованы у 43 пациентов с тубулоинтерстициальными нефритами. Данные детей с нефропатологией сравнивались с группой контроля по показателям общего анализа мочи и исследования микроскопического осадка мочи. Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни.

Статистически значимые отличия параметров общего анализа мочи выявлены по показателям: креатинин мочи (мг/дл) и относительная плотность. По данным микроскопического осадка мочи статистически значимых показателей у детей с ТИН не выявлено.

Сравнение уровня альбумина мочи показало статистически значимые различия у детей анализируемых групп ($p=0,001$) (таб. 5).

Таблица 5. Сравнительный анализ альбумина мочи у детей контрольной группы и II-ой группы.

		Норма	Сплошь	Выше нормы
II группа (n=43)	Абс.	28	6	9
	%	65,1	14,0	20,9
Контрольная группа (n=51)	Абс.	42	8	1
	%	82,4	15,7	2,0
P-значение		<0,001		

При исследовании показателя «Альбумин/креатинин» получено статистически значимое расхождение по данному показателю во II группе с группой контроля ($p < 0,012$) (таб. 6).

Таблица 6. Сравнительный анализ показателя «Альбумин/креатинин» у детей контрольной группы и II-ой группы.

Показатель		Норма	Выше нормы
II группа (n=43)	Абс.	35	8
	%	81,4	18,6
Контрольная группа (n=51)	Абс.	49	2
	%	96,1	3,9
Р-значение		0,012	

Степень альбуминурии – дополнительный дифференциально-диагностический маркер при гломерулонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах у детей. Коэффициент «альбумин/креатинина» (мг/г) в разовой порции мочи – важный фактор для определения активности процесса, функции и риска прогрессии снижения функции почек при хронической болезни почек.

Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у всех обследуемых детей с нефропатологией

Дополнительно мы сравнили параметры метаболического профиля ротовой жидкости здоровых детей со всеми обследуемыми нами пациентами с нефропатологией (n=106), не смотря на разный нозологический спектр. Мы рассмотрели группу в целом, независимо от первичной нозологии, ориентируясь на общий признак болезней почек - наличие патологического анализа мочи (гематурия, протеинурия разной степени, лейкоцитурия), чтобы понять есть ли, какие-либо отличия в показателях ротовой жидкости, характерные для заболеваний почек в целом.

Статистически значимые различия между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей в контрольной и основной группах обнаружены по кальцию - 0,42 (0,31; 0,62 ммоль/л) по сравнению с контролем 0,27 (0,18; 0,27 ммоль/л), р-значение критерия Манна-Уитни составило $p < 0,001$. По железу у больных - 2,1 (2; 2,2 ммоль/л) по сравнению с контролем - 2 (1,8; 2,025 ммоль/л), $p < 0,001$. По магнию у больных - 0,22 (0,12 ммоль/л), в контроле - 0,17 (0,09 ммоль/л), $p = 0,017$ по результатам критерия Стьюдента и С-реактивному белку - $p < 0,001$.

Этот скрининг показал, что возможными патогенетическими маркерами болезни почек в ротовой жидкости являются С-реактивный белок, кальций, магний и железо.

Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 стадиями

Предварительные исследования сделали важное открытие, что, использование неинвазивного метода лабораторного анализа ротовой жидкости для определения креатинина, мочевины у взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью могут быть альтернативой сыворотке крови. У детей подобные сообщения единичные. Так, значительные нарушения биохимии слюны, схожие с сывороточными, выявили при ХБП терминальной стадии у взрослых пациентов [T.G. Lasisi et al., 2016; N.Yajamnam et al., 2016; D.O.Temilola et al., 2019].

Из 106 обследованных пациентов нами были выделены 34 ребенка на начальных стадиях ХБП, из них 29 с ХБП 1 стадии и 5 детей с ХБП 2 стадии. Таким образом все обследуемые нами пациенты с нефропатологией находились в функционально компенсированной стадии болезни почек.

Мы провели сравнение ротовой жидкости данных 34 детей, предполагая, что таким образом сможем определить возможно ранние маркеры или комплекс биохимических маркеров ротовой жидкости, неспецифического характера указывающих на патологические процессы в почках еще до развития ХБП 3,4,5 степеней. У 34 детей с ХБП в сравнении с группой контроля статистически значимые различия обнаружены по показателям глюкоза (рис. 2), мочевины (рис. 3), кальций (рис. 4), магний (рис. 5).

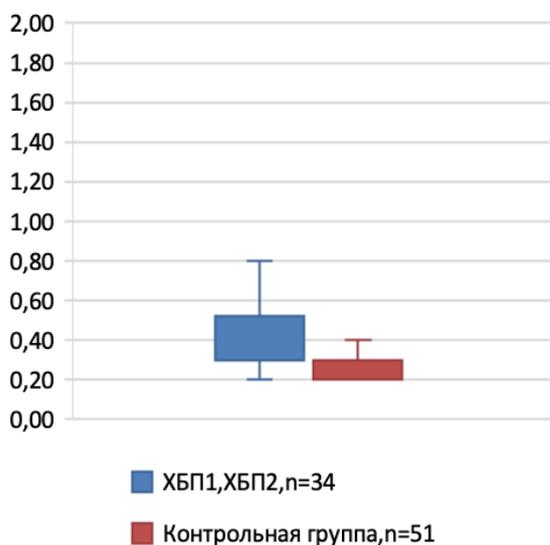


Рисунок 2. Сравнение метаболизма ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени основной группы и контрольной группы (глюкоза)

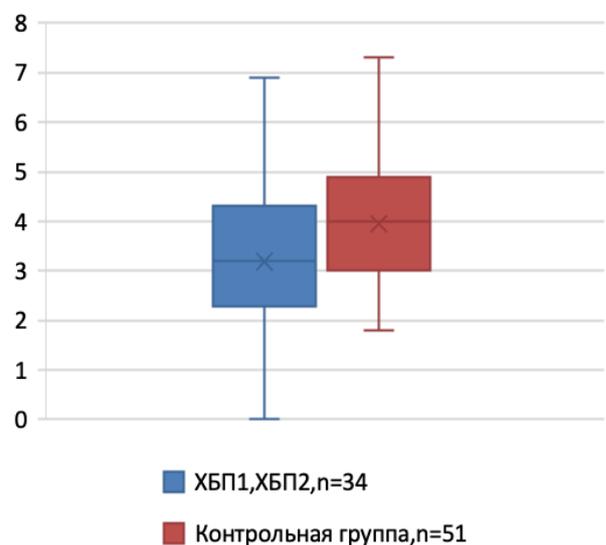


Рисунок 3. Сравнение метаболизма ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени основной группы и контрольной группы (мочевина)

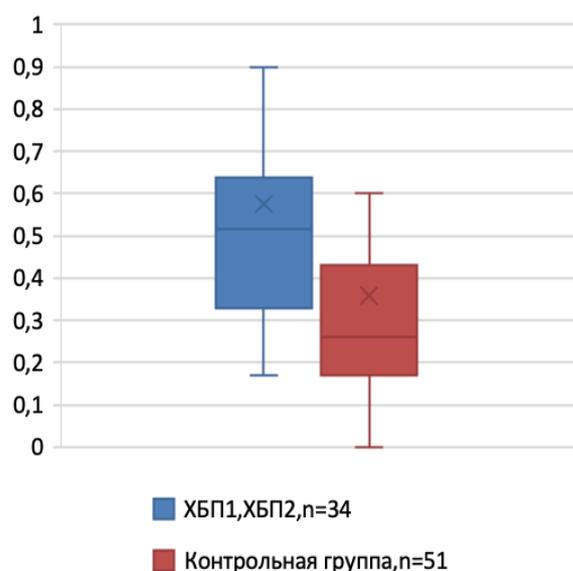


Рисунок 4. Сравнение метаболизма ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени основной группы и контрольной группы (кальций)

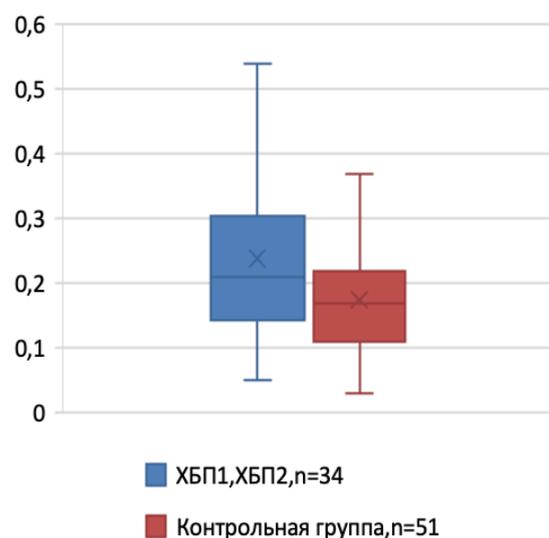


Рисунок 5. Сравнение метаболизма ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени основной группы и контрольной группы (магний)

Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и сыворотки крови

Далее был проведен анализ взаимосвязи между биохимическими параметрами крови и показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей с заболеваниями почек (таб. 7).

По результатам расчетов статистически значимая взаимосвязь обнаружена только по показателю «мочевина». Уровень мочевины в крови - 4,1 (3,4;4,7 ммоль/л), в ротовой жидкости у 106 пациентов с заболеваниями почек был равен - 3,9 (2,75;4,6 ммоль/л). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, равный 0,418, говорит о прямой и достаточно тесной корреляционной зависимости между данным показателем в крови и ротовой жидкости. В остальных случаях корреляционная зависимость между соответствующими параметрами оказалась статистически незначимой.

Таблица 7. Взаимосвязь между биохимическими параметрами крови и показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей с заболеванием почек.

Показатель	Биохимические параметры крови	Биохимические параметры РЖ	Значение коэффициента корреляции	р-значение
АЛАТ	13,1 (10,1; 17,9)	3,8 (1,7; 4,2)	-0,095	0,3390
АСАТ	20,2 (16,3; 25,4)	22,5 (9,5;32,3)	-0,177	0,0737
Глюкоза	4,3 (3,9; 4,8)	0,3 (0,3; 0,4)	0,4499	0,061
Мочевина	4,1 (3,4; 4,7)	3,9 (2,75; 4,6)	0,418	<0,001
Кальций	2,4 (2,2; 2,4)	0,4 (0,3; 0,6)	-0,047	0,678

Фосфор	1,67 (0,29)	3,63 (2,91; 6,1)	-0,057	0,678
СРБ	0,9 (0,6; 10,1)	0,3 (0,2; 0,55)	0,491	0,063
Общий белок	70 (63,1; 73,7)	1,02 (0,58)	-0,127	0,695
Креатинин	69,2 (60,8; 80,7)	20,8 (16,9; 23,3)	-0,178	0,124

Стоит отметить, что из-за ничтожного количества креатинина в ротовой жидкости здоровых детей, никакого статистического сравнительного анализа по показателю «креатинин» не проводилось. В то же время, креатинин у нефрологических больных определялся, но в меньшем количестве и не коррелировал с аналогичным параметром сыворотки крови. Концентрация креатинина в ротовой жидкости у больных детей составила - 20,8 (16,9;23,3 мкмоль/л), что почти в 3 раза меньше, чем в сыворотке крови 69,2 (60,8;80,7 мкмоль/л).

Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и мочи

Было проведен анализ взаимосвязи между биохимическими параметрами смешанной слюны и мочи у детей с гломерулонефритами (I-ая группа) и тубулоинтерстициальными нефритами (II-ая группа). Провести анализ удалось только по показателю «креатинин». По данному показателю отмечена корреляционная взаимосвязь, как в I (таб. 8), так и во II клинических группах (таб. 9).

Таблица 8. Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости и мочи у детей I-ой группы.

Показатели мочи	Биохимические параметры РЖ	Значение коэффициента корреляции	р-значение
Креатинин 100 (50;100)	Креатинин 19,05 (0,00;21,8)	0,266	0,043

Таблица 9. Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости и мочи у детей II-ой группы.

Показатели мочи	Биохимические показатели РЖ	Значение коэффициента корреляции	р-значение
Креатинин 10 (1;100)	Креатинин 18,4 (0;23)	0,304	0,010

Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе

Алгоритм разработан по результатам анализа клинических, клиничко-анамнестических данных в совокупности с изученными биохимическими параметрами ротовой жидкости, особенностями данных параметров общего анализа мочи и микроскопического исследования мочевого осадка, полученных на анализаторе «мочевые станции».

Алгоритм включает в себя следующие блоки:

I. «Клиничко-анамнестический блок» включает обобщенные данные анамнеза жизни, заболевания, характера клинической манифестации заболевания, сопутствующие заболевания (рис. 6).

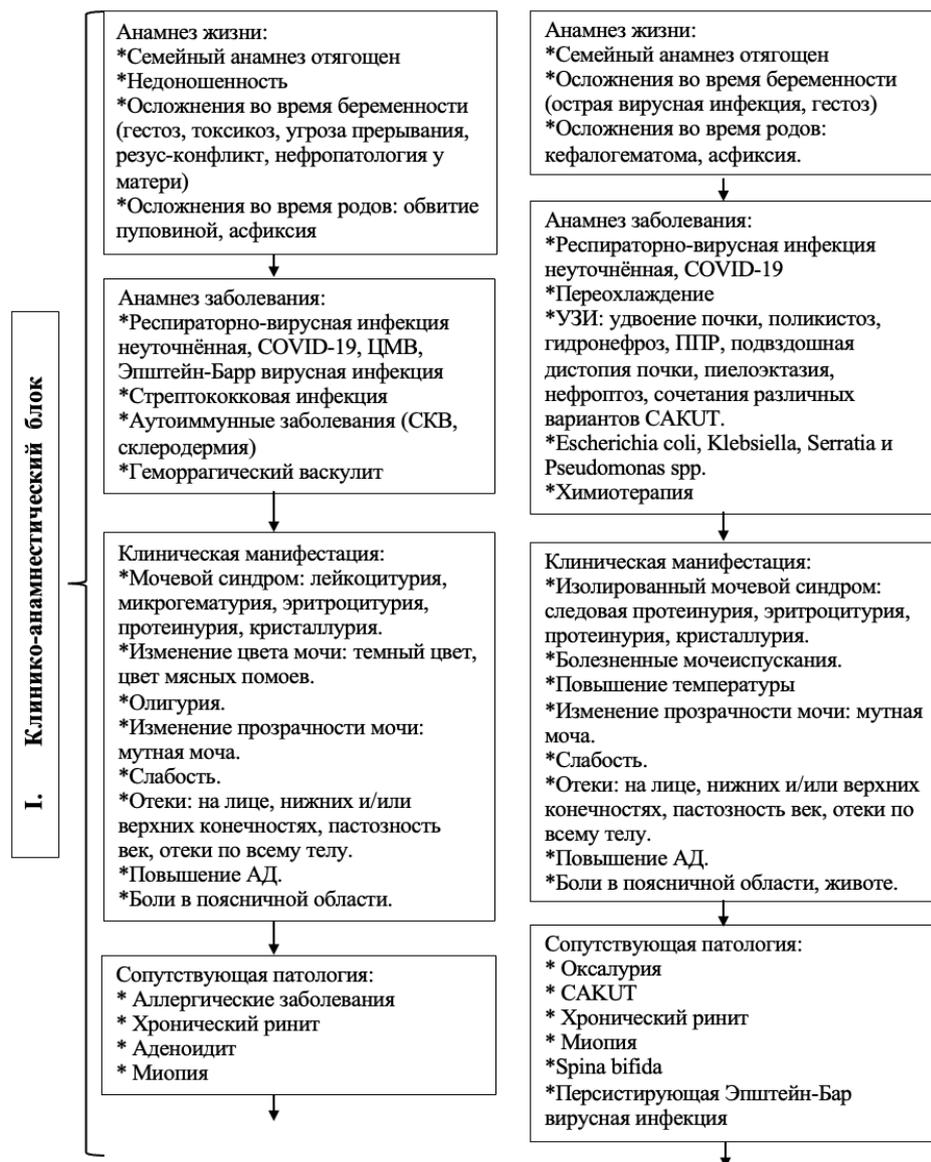


Рисунок 6. I. Клиничко-анамнестический блок.

II. Блок «Неинвазивная лабораторная диагностика» включил данные, полученные при неинвазивной лабораторной диагностике: общий анализ мочи, проведенный рутинным методом, исследование метаболического профиля ротовой жидкости (смешанной слюны) обследуемых детей, исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопического исследования мочевого осадка на анализаторе «мочевые станции». В данном блоке представлены полученные данные, помогающие поставить предполагаемый диагноз неинвазивными способами на амбулаторном этапе (рис. 7).

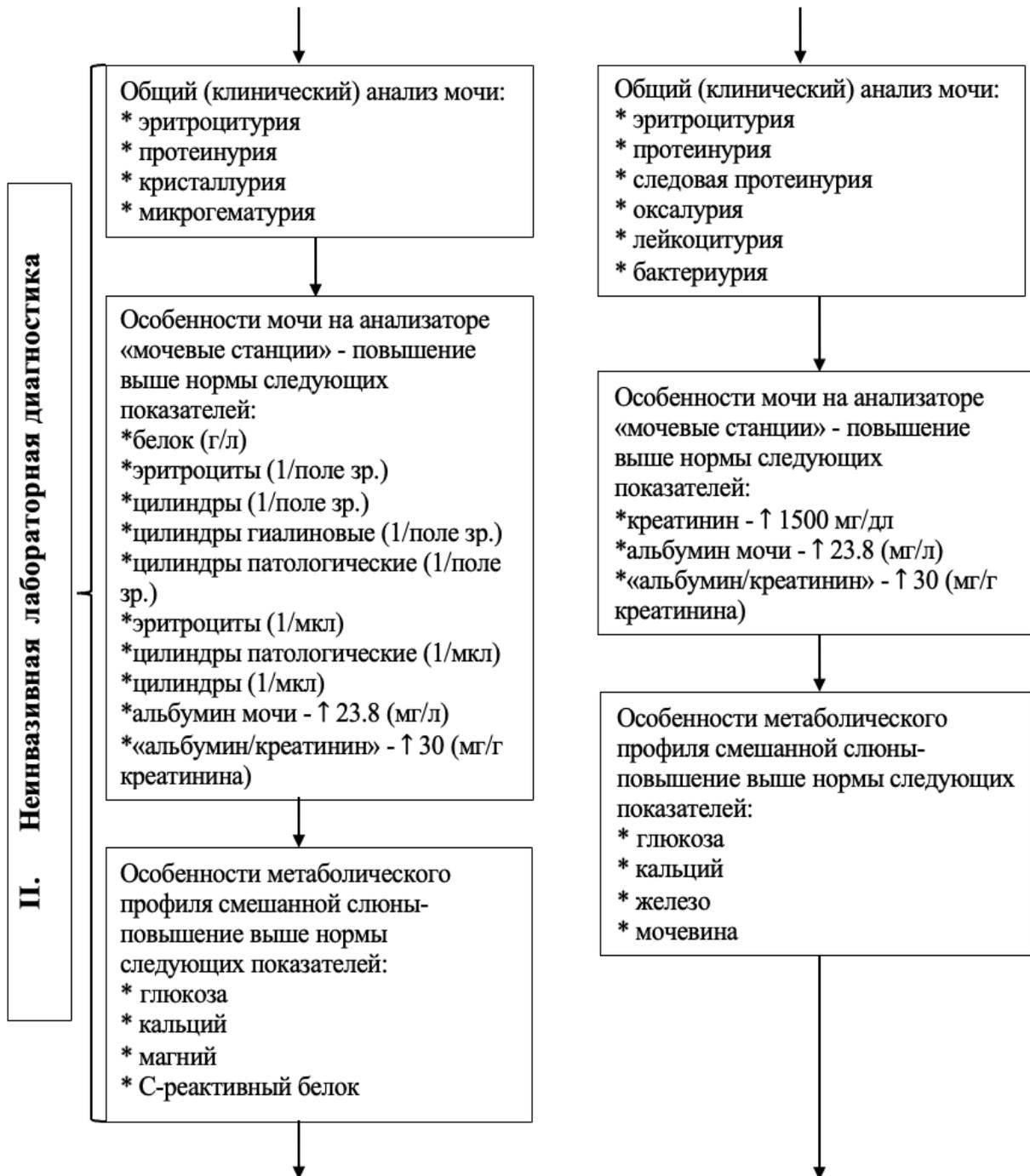


Рисунок 7. II блок. Неинвазивная лабораторная диагностика.

III. Блок «Мониторинг функции почек с помощью неинвазивной диагностики». В данном блоке представлена неинвазивная лабораторная панель мониторинга риска снижения функции почек и контроля прогрессии ХБП на ранних стадиях, позволяющая еще до снижения СКФ выявить снижение почечных функций. Данный блок был основан на выявленных статистически значимых маркерах в ротовой жидкости у детей с ГН и ТИН. Так же были выявлены «тревожные маркеры» снижения функции почек при исследовании мочевого осадка. Данные открытия были положены в формирование III блока данной модели (рис. 8).

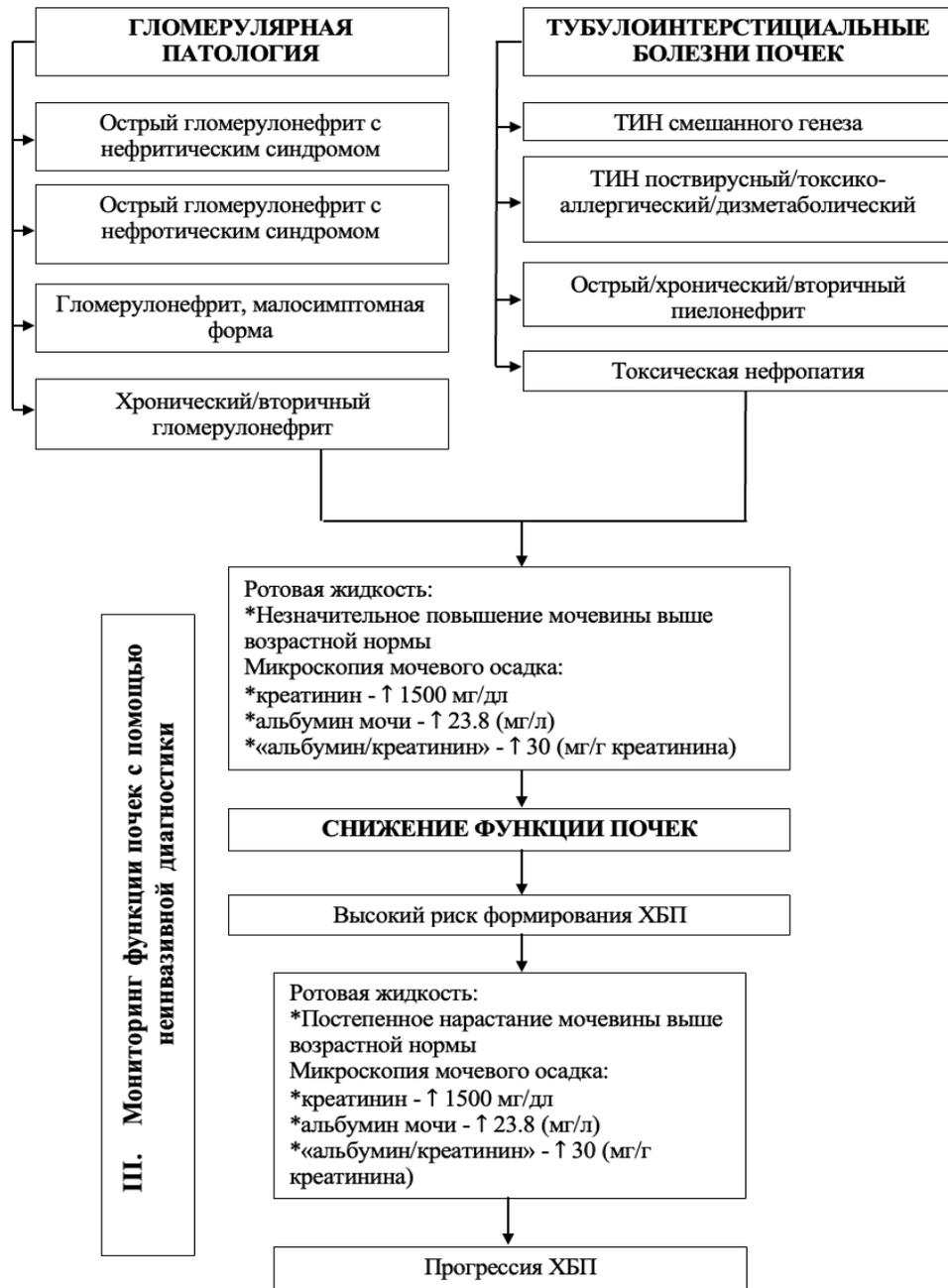


Рисунок 8. III Блок. Мониторинг функции почек с помощью неинвазивной диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ общей и впервые выявленной заболеваемости мочеполовой системы у детей Самарской области за период 2019-2023 гг. Распространённость заболеваний мочеполовой системы у детей Самарской области, начиная с 2019 года имеет тенденцию к снижению.
2. Выявлены и оценены биомаркеры ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп. Во всех обследуемых группах выявлены общие статистически значимые изменения показателей ротовой жидкости: повышение глюкозы и кальция ($p < 0,05$), однако в каждой обследуемой группе отмечены различия: статистически значимое повышение магния ($p = 0,048$), С-реактивного белка ($< 0,001$) у пациентов с гломерулонефритами и повышение железа ($p = 0,026$), мочевины ($p = 0,011$) у пациентов с тубулоинтерстициальными нефритами, у пациентов с ХБП 1, 2 стадии - статистически значимое повышение отмечено по показателям: мочевины ($p = 0,034$), магний ($p = 0,037$).
3. Исследована корреляционная связь между биохимическими параметрами сыворотки крови и показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей с патологией почек, определена взаимосвязь по показателю «мочевина» - в ротовой жидкости - 3,9 (22,75; 4,6 ммоль/л), в крови - 4,1 (3,4; 4,7 ммоль/л).
4. При сравнении параметров мочи на анализаторе «мочевые станции» у пациентов с гломерулонефритами и показателями группы контроля выявлены статистически значимые отличия по белку (г/л) ($p < 0,001$), у пациентов с ТИН по креатинину мочи (мг/дл) ($p < 0,001$) и микроскопии осадка.
5. Выявлена корреляционная взаимосвязь по показателю «креатинин» в моче и ротовой жидкости у пациентов с ГН и ТИН.
6. Разработан «Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с заболеваниями почек на амбулаторном этапе необходимо включить для динамического контроля за мочевым синдромом и ренальной функцией новые неинвазивные методы лабораторной диагностики.
2. Для раннего выявления прогрессирования болезней почек в клинической практике необходимо применение современных неинвазивных метод-тестов для определения метаболического профиля ротовой жидкости в комплексе с анализатором «мочевые станции».
3. Внедрить в амбулаторное звено практического здравоохранения «Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломеруло- и

тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования метаболического профиля ротовой жидкости возможны с использованием газовой и лазерной хроматографии, масспектроскопии, ядерно-магнитной резонансной спектроскопии, что усложняет и расширяет молекулярный профиль ротовой жидкости, повышают ее диагностический потенциал.

Дальнейшее исследование метаболитов ротовой жидкости связано с протеомикой, метаболомикой, транскриптомикой, микро-РНК, кодирующих белки с определением количества каждой индивидуальной микро-РНК, что позволит углубить фундаментальность исследований, определять закономерности экспрессии генов.

Смешанную слюну можно использовать для определения «зрелости» скелета, роста костей и иных многообразных целей, для определения аутоантител при системных заболеваниях и др.

Исследование метаболитов ротовой жидкости с помощью биохимического анализатора, использованного нами при выполнении настоящего исследования, сохранит свою значимость, как первый этап неинвазивного скрининга, начала исследования «здоровой» и «больной» слюны.

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Г.А. Маковецкая. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей – актуальная проблема в педиатрии / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, М.В. Куршина, С.А. Пыркова, С.Н. Решетова // **Практическая медицина.** – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 38–42.
2. О.В. Борисова. Современный взгляд на клиническую ценность исследования ротовой жидкости в практике врача-педиатра / О.В. Борисова, Г.А. Маковецкая, Ф.Н. Гильмиярова, И.А. Селезнева, Л.И. Мазур, В.А. Жирнов, С.Н. Решетова // **Медицинский совет.** – 2022. – Т. 16, № 19. – С. 139–143.
3. Г.А. Маковецкая. Клиническая оценка исследования метаболического профиля ротовой жидкости у детей в норме и при заболеваниях почек патологией / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Ф.Н. Гильмиярова, И.А. Селезнева, В.А. Жирнов, И.В. Горбачева, С.Н. Решетова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии (вопросы охраны материнства и детства), г. Москва.** – 2022. - Т. 67, №4. - С. 330.
4. Г.А. Маковецкая. Клиническая значимость применения инновационного метода исследования — высокопроизводительные мочевые станции / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Ф.Н. Гильмиярова, И.А. Селезнева, В.А. Жирнов, И.В. Горбачева, С.Н. Решетова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии (вопросы охраны материнства и детства), г. Москва.** – 2022. - Т. 67, №4. - С. 329-330.

5. О.В. Борисова. Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения / О.В. Борисова, Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Н.М. Бочкарева, В.Н. Баринов, О.Н. Яшкина, С.А. Колесников, С.Н. Решетова // **Медицинский совет**. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 134–141.
6. С.Н. Решетова. Метаболический профиль ротовой жидкости у здоровых детей и детей с хронической болезнью почек на примере ребенка с терминальной почечной недостаточностью / С.Н. Решетова // **Аспирантские чтения - 2022: Молодые ученые - медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 23 ноября 2022 года – Самара: ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2023. – С. 204-206.**
7. Г.А. Маковецкая. Ребенок с впервые выявленным заболеванием почек и его семья: определение факторов прогрессирования болезни и особенности нефро-протекции / Г.А. Маковецкая, Г.Ю. Порецкова, Л.И. Мазур, О.А. Седашкина, В.Н. Баринов, С.Н. Решетова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2023. – № 68(3). – С. 99–106.
8. Г.А. Маковецкая. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей — реальность и парадоксы / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, М.В. Куршина, С.Н. Решетова // **Практическая медицина**. - 2023. – Т. 21, № 4. – С. 16–22.
9. С.Н. Решетова. Анализ заболеваемости мочеполовой системы у детей Самарской области за период 2017-2021 годы/ С.Н. Решетова // **Аспирантские чтения - 2023: Молодые ученые - медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 01 ноября 2023 года – Самара: ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2024. – С. 238-241.**
10. С.Н. Решетова. Биохимическое исследование показателей слюны у детей с гломерулонефритами / С.Н. Решетова // **Сборник тезисов XXV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 1–3 марта 2024 г., г. Москва. – 2024, - С. 141.**

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Свидетельство Российской Федерации о государственной регистрации базы данных № 2024622225 «Метаболический профиль ротовой жидкости, клиничко-анамнестические, лабораторные показатели детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами в Самарской области». Дата государственной регистрации в Реестре базы данных 22.05.2024 / С.Н. Решетова, В.А. Жирнов, Л.И. Мазур, Г.А. Маковецкая; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный

медицинский университет» Минздрава здравоохранения Российской Федерации.

2. Свидетельство Российской Федерации о государственной регистрации базы данных № 2024622393 «Данные биохимических параметров и микроскопии осадка мочи, исследованных на анализаторе - мочевые станции, клинико-anamnestические, лабораторные показатели детей с заболеваниями почек Самарской области» Дата государственной регистрации в Реестре базы данных 30.05.2024 / С.Н. Решетова, В.А. Жирнов, Л.И. Мазур, Г.А. Маковецкая; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХБП – хроническая болезнь почек

ОПП – острое повреждение почек

МПС – мочеполовая система

ГН – гломерулонефрит

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Ст. – стадии

РЖ – ротовая жидкость

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

КФК - креатинфосфокиназа

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

СРБ - С-реактивный белок