

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Решетова Светлана Николаевна

**Неинвазивные методы наблюдения за детьми с гломеруло-
и тубулоинтерстициальными нефритами**

Специальность: 3.1.21 Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Жирнов Виталий Александрович

Самара – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
 ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР, ТРЕНДЫ В ЛЕЧЕНИИ, НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ.....	20
1.1. Гломерулонефриты у детей	20
1.1.1 Острый постстрептококковый гломерулонефрит (острый постинфекционный гломерулонефрит)	20
1.1.2 Быстро прогрессирующий гломерулонефрит и другие варианты гломерулонефритов у детей.....	27
1.1.3. Идиопатический нефротический синдром у детей как заболевание клубочкового аппарата почек и типичный представитель хронической болезни почек у детей.....	29
1.2 Тубулоинтерстициальные нефриты у детей.....	32
1.2.1 Пиелонефрит и ассоциированная с ним фебрильная инфекция мочевых путей.....	32
1.2.2 Абактериальные тубулоинтерстициальные нефриты.....	40
1.3 Ротовая жидкость - неинвазивный метод лабораторной диагностики в нефрологической практике.....	43
1.4 Анализ мочи – информативный неинвазивный метод лабораторной диагностики в нефрологической практике.....	49
 ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54

2.1	Дизайн исследования.....	54
2.2	Общая характеристика детей обследуемых групп	57
2.3	Методы исследования	62
2.4	Статистическая обработка данных.....	65

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО ТРЕНДА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2019-2023 ГОДЫ.....	67
--	-----------

ГЛАВА 4. ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА, СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ.....	75
4.1 Дети с гломерулонефритами (I-ая группа)	75
4.1.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов I-ой группы.....	75
4.1.2 Особенности анамнеза заболевания, жизни, пациентов I-ой группы	79
4.1.3 Структура сопутствующих заболеваний и осложнений основного диагноза у пациентов I-ой группы.....	83
4.1.4 Лечение острого или обострения хронического гломерулонефрита.....	84
4.2 Дети с тубулоинтерстициальными нефритами (II-ая группа)	85
4.2.1 Клинико-лабораторная характеристика детей с тубулоинтерстициальными нефритами (бактериальной и абактериальной этиологии)	85
4.2.2 Особенности анамнеза заболевания, жизни пациентов II-ой группы	88

4.2.3 Структура сопутствующих заболеваний и осложнений основного диагноза у пациентов II-ой группы.....	91
4.2.4 Лечение острого или обострения ТИН	92

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ НЕФРИТАМИ.....	94
5.1. Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у здоровых детей (группа контроля).....	94
5.2 Результаты применения неинвазивных методов диагностики у детей с гломерулонефритами (I-ая группа).....	103
5.2.1 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей I-ой группы.....	103
5.2.2 Исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка мочи у пациентов I-й группы.....	105
5.3 Результаты применения неинвазивных методов диагностики у детей с тубулоинтерстициальными нефритами (II-ая группа).....	107
5.3.1 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей II-ой группы	107
5.3.2 Исследование общего (клинического) анализа и микроскопического осадка мочи у пациентов II-ой группы.....	110
5.4 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у всех обследуемых детей с нефропатологией.....	112
5.5 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей с ХБП 1, 2 стадиями.....	113

5.6	Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и аналогичными в сыворотке крови, мочи.....	117
5.6.1	Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и сыворотки крови.....	117
5.6.2	Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и мочи.....	118
5.7	Клинические примеры.....	119
5.7.1	Клинические примеры детей с гломерулонефритами.....	119
5.7.2	Клинические примеры детей с ТИН.....	141

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ НЕИНВАЗИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ НЕФРИТАМИ НА ДИСПАНСЕРНОМ ЭТАПЕ.....	157
---	------------

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	164
------------------------	------------

ВЫВОДЫ	176
---------------------	------------

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	177
--	------------

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	178
---	------------

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	179
--------------------------------	------------

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХБП – хроническая болезнь почек

ОПП – острое повреждение почек

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПСГН - острый постстрептококковый гломерулонефрит

ПСГН - постстрептококковый гломерулонефрит

ОПИГН - острый постинфекционный гломерулонефрит

БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит

тПН – терминальная почечная недостаточность

ОГН – острый гломерулонефрит

ГН – гломерулонефрит

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит

ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит

МИА - модифицируемый ишемический альбумин

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Ст. – стадии

БМИ - болезнь минимальных изменений

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

НС – нефротический синдром

СЧНС - стероид-чувствительный нефротический синдром

ИМП - инфекцией мочевых путей

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

УЗИ – ультразвуковая исследование

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

РЖ – ротовая жидкость

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

КФК - креатинфосфокиназа

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

СРБ - С-реактивный белок

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Болезни органов мочевой системы у детей имеют значительную распространенность, не смотря на гетерогенность этиологии, многоликий клинический спектр (от манифестации с острого повреждения почек до изолированного мочевого синдрома), 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].

Хроническая болезнь почек имеет особую социальную значимость - бремя для общественного здравоохранения в любой стране мира, которое оказывает сильное влияние на качество жизни и ожидаемую продолжительность жизни [Temilola D.O. et al., 2019; Alze Pereira dos Santos Tavares et al., 2021; Karamaria S et al., 2023]. ХБП имеет беспрецедентную по своему масштабу распространенность среди хронических заболеваний. Число пациентов с ХБП постоянно увеличивается, особенно среди детей [Choi J.W. et al., 2015; R.Renda, 2017; Harada R., et al., 2022; Клинические рекомендации, 2022; Т.П. Макарова, А.В. Ишбулдина, 2021; Е.Н. Кулакова и соавт. 2023].

По данным эпидемиологических исследований ХБП нередко диагностируется только на поздних стадиях почечной недостаточности [Karamaria S. et al., 2023; Alze Pereira dos Santos Tavares et al., 2021].

Но прежде, чем заболевание может быть отнесено к ХБП, согласно современным критериям K/DIGO, оно начинается с конкретной нозологической формы. Такое понимание означает то, что и гломерулонефриты, и тубулоинтерстициальные нефриты по-прежнему представляют актуальную проблему как возможные истоки ХБП у детей.

Аналитический обзор, проведенный по изучению распространенности и существующим программам ХБП в России, показал, что помимо иных причин (кадровый дефицит, слабое междисциплинарное взаимодействие структур медико-санитарной помощи), имеется также недоучет специфических нефрологических рисков прогрессирования ХБП [К.С. Мильчаков и соавт., 2019].

В современном спектре гломерулярной патологии наблюдается эволюция [Karamaria S. et al., 2023]. Отмечается рост IgA-нефропатии, IgA-васкулита по данным биопсии почек - самых частых причин ХБП у детей [Karamaria S. et al., 2023].

Острый постстрептококковый гломерулонефрит становится более редким, но тем не менее ГН, связанный с инфекцией, остается одной из причин, вызывающей острое повреждение почек в разных странах мира [Oda T., 2021]. Имеются данные о том, что перенесенный в детстве ОПСГН или ОПИГН могут быть триггером для развития ХБП во взрослом возрасте [R. Calderon - Margalit et al., 2018]. Важное значение имеет быстро прогрессирующий гломерулонефрит [K.N. Moorani et al., 2022].

Острый пиелонефрит у детей также актуальная проблема, так как может привести к необратимому рубцеванию почек, которое вызвано в первую очередь воспалением во время острой фазы инфекции [Hussin A. et al., 2017; Meena J., Kumar J., 2021]. При ненадлежащем лечении и несвоевременной диагностике аномалий развития почек и мочевыводящих путей хронический пиелонефрит может привести к тПН [Babatunde Lawrence Ademola et al., 2020; Parente G. et al., 2021]. Пиелонефрит особое значение имеет у девочек, девушек, женщин, с учетом их социальной роли, оказывая влияние на течение беременности и родов, здоровье плода и новорожденного [Мазур Л.И. и соавт., 2010].

Требуют внимания к себе и тубулоинтерстициальные поражения почек у детей или тубулоинтерстициальная болезнь почек [Вялкова А.А., 2019]. Острый тубулоинтерстициальный нефрит является одной из причин развития ОПП в детском возрасте, заболевание считается редким у детей [S.Clave et al., 2019; S.Roy et al., 2020].

В клинике описаны синдромы ТИН у детей с увеитом, с идиопатическим саркоидозом, со стрептококковой инфекцией. Заболевание может индуцироваться приемом лекарственных препаратов, а также при лечении пациентов с онкологической патологией [R. Ramachayran et al., 2015; S.Clave et al., 2019; R.I.Ruebner, J.J. Fadrowski, 2019; И.М. Быков и А.И. Курзанов, 2021].

На ежегодных форумах «Всемирный день почки», проводимых во всем мире, подчеркивается необходимость улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями почек. В первую очередь, речь идет о бережном отношении к ребенку с нефропатологией, которого необходимо систематически наблюдать, исследуя биохимию крови для оценки функции почек. Забор крови для ребенка является травмирующей психику процедурой и дополнительным стрессовым фактором, особенно для детей младшего возраста. Поэтому внедрение неинвазивных методов обследования является особенно актуальным в данной когорте пациентов.

Классическими примерами неинвазивного метода диагностики болезни для клинициста являются: расспрос пациента, сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, изучение истории развития и манифестации заболевания в каждом конкретном случае.

Исследование анализа мочи является наиболее распространенным биологическим неинвазивным тестом у нефрологических больных. В последние десятилетия диагностические возможности исследования мочи увеличились за счет внедрения протеомики, метаболомики, уриномики, геномики и других методов уриномики [Rhee E. et al., 2018].

Применение автоматических анализаторов повышает возможности исследования клеточного состава мочи [Ходунова Т.В. И соавт., 2014]. 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]. Авторами разработан новый картридж «лаборатория на чипе» (картридж гравитационного осаждения) для автоматического анализа элементов мочи.

Однако, с нашей точки зрения незаслуженно мало уделено внимания в нефрологической практике диагностическому значению исследованию анализа мочи с помощью современных мочевых анализаторов (мочевых станций).

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].

Салива-тест с полосками с мочевиной применяется и в ветеринарной практике [M.R. Nickel 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]. Nanayakara S et al., 2022, сделали обзор и мета-анализ данных об изменении слюны при ХБП, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе (исследовались азотистые компоненты и электролиты) [Nanayakara S et al., 2022].

В педиатрической практике подобные наблюдения единичные [Olbry 1987; R. Randy, 2017]. Trocka D et al., 2023, провели первое исследование по анализу концентрации модифицируемого ишемического альбумина в слюне, сыворотке и моче у детей с ХБП. Содержание альбумина в слюне было достоверно выше у детей с ХБП, чем в контрольной группе. Уровни МИА в слюне отличали детей с терминальной стадией ХБП от детей с легкой, умеренной ХБП и здоровых детей с высокой чувствительностью и специфичностью.

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. В этом направлении исследования не проводились [Trocka D et al., 2023].

Степень разработки научной проблемы

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. Известны единичные публикации по этой проблеме у детей. F. Olbry et al., 1987, исследовали биохимический состав цельной не стимулированной слюны у 10 детей с хронической почечной недостаточностью до и после процедуры диализа.

R. Randa, 2017, 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. В исследование случай-контроль были включены 35 детей с ХБП и 28 здоровых (контроль). Автор положительно ответил на поставленный вопрос в начале исследования.

Trocka D et al., 2023, провели первое исследование концентрации модифицируемого ишемического альбумина в слюне, сыворотке и моче у детей с ХБП в поиске ранних маркеров для выявления ХБП. Однако этот показатель после всестороннего изучения не подтвердил ожидания авторов как маркер раннего развития ХБП у детей.

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. По сравнению с такими биологическими жидкостями как моча и плазма метаболические профили смешанной слюны в клинической практике изучены меньше [A. Gardner, 2020]. Saucedo Al. et al., 2018 считают, что много усилий было затрачено на идентификацию молекул, связанных с конечной стадией ХБП. [Saucedo Al. et al., 2018]. 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. Все эти предпосылки послужили основанием для проведения настоящего исследования.

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 исследования

- 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 смешанной слюны ребенка: исследован биохимический профиль ротовой жидкости 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 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-anamнестические, биохимические, микробиологические, а также инструментальные, морфологические методы исследования. Использованы современные методики статистического и математического анализа. Исследование биохимических параметров слюны выполнено 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».

Объектом исследования стали здоровые дети и дети с гломерулонефритами, тубулоинтерстициальными нефритами.

На проспективном этапе проведено: исследование метаболического профиля слюны у 106 больных детей и 51 здорового ребенка от 3-17 лет; исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопии мочевого осадка проведено у 85 детей с нефропатологией и у 51 ребенка контрольной группы.

На ретроспективном этапе произведен анализ общей и впервые выявленной

заболеваемости мочеполовой системы у детей Самарской области за период 2019 – 2023 годы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами биохимический профиль ротовой жидкости 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».

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

Автором осуществлен поиск и анализ современной научной литературы в области педиатрии. Совместно с научным руководителем сформирована тема

научного исследования, разработан дизайн исследования, поставлена цель, определены задачи. Автором проведен подбор здоровых детей, а также детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами. Автор является врачом-педиатром, имеет действующий сертификат по специальности «Педиатрия». Автором было проведено клинико-anamnestическое, физикальное обследование пациентов, анализ инструментальных и лабораторных обследований, а также исследованы метаболический профиль ротовой жидкости, общий (клинический) анализ и микроскопическое исследование осадка мочи у всех обследуемых детей в отделении нефрологии педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина». Детям из группы контроля произведен биохимический анализ ротовой жидкости, общий (клинический) анализ мочи и микроскопическое исследование мочевого осадка.

Материал, представленный в настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором. Текст диссертации написан автором.

Связь исследования с проблемным планом кафедры госпитальной педиатрии

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.

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).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 работ в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, из них 3 статьи, входящих в журнальную базу Scopus, получено 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР, ТРЕНДЫ В ЛЕЧЕНИИ, НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

1.1. Гломерулонефриты у детей

1.1.1. Острый постстрептококковый гломерулонефрит (острый постинфекционный гломерулонефрит)

Острый постстрептококковый гломерулонефрит – иммуноопосредованное заболевание, связанное со стрептококком группы А, впервые описанное как осложнение скарлатины. На его развитие влияют социально-экономические, этнические, климатические, демографические факторы. M. Sharmin et al., 2020, описывая клинический профиль и непосредственный исход детей, поступивших с ОГН в педиатрическое отделение третичного уровня, подчеркивают, что большинство детей были выходцами из сельских неграмотных, многодетных семей с низким социально - экономическим статусом. Инфекционное поражение кожи в анамнезе присутствовала у 58,3% пациентов. Результаты проведенного исследования показали, что значительная связь выявлена между продолжительностью пребывания в больнице и низким социальным статусом пациента [M. Sharmin et al., 2020]. Прослежена высокая заболеваемость детей ОПСГН на Гавайях, что связывают с уникальным расовым составом Гавайских островов [Limm-Chan B. et al., 2020]. Наибольшая частота выявления ОПСГН отмечена у аборигенов Австралии [Svasti Chaturvedi et al., 2018; James Dawler et al., 2019]; в этнической группе детей с островов Тихого океана, Майори [Wong W. et al., 2009; Alison M Vogel et al., 2019, Новая Зеландия].

У детей аборигенов Австралии распространены такие кожные инфекции как импетиго, чесотка, целлюлит, абсцессы [Davidson L. et al., 2020]. Острый ПСГН является эндемическим заболеванием французских полинезийцев. Их следует рассматривать как группу высокого риска. [Besquet O. et al., 2010]. Alison M. Vogel et al., 2019, сообщили о некотором уменьшении диспропорций этнического

характера в отношении ПСГН в Новой Зеландии. Среднегодовая частота ОПСГН в Окленде составила 15,2 на 100 000 населения у детей от 0 и до 14 лет.

Ежегодно регистрируется до 500 000 тысяч случаев заболевания ПСГН [Skrzypszuk P. et al., 2021]. Существует и иной спектр нестрептококковых организмов, вызывающих ГН: другие вирусные или бактериальные инфекции. Вирус гриппа H1N1 [Garyfallia Syridou et al., 2019]. Множественные патологические состояния почек могут быть связаны с инфекциями гепатита В и С [Hunt E.A.K. et al., 2019]. Описано развитие ПСГН у девочки с почечной карциномой [Asako Kageyama et al., 2021]; в результате заглочного абсцесса [Tsuyoshi Takashima et al., 2017]. В этих случаях ГН называют постинфекционным. Различают эпидемический ПСГН и спорадический. У эпидемического ГН прогноз лучше.

Медицинская география ПСГН велика. В настоящее время ПСГН встречается в основном в бедных странах, составляя от 9,5 до 28,5 новых случаев на 100 000 человек в год. В промышленных развитых странах наблюдается редко, составляя 0,3 на 100 000 населения в год [Rodigeus-Iturbe B. et al., 2016]. Наиболее уязвимый возраст для развития ОПСГН от 3-х и до 12 лет.

Важную роль в патогенезе острого ПСГН играют комплексы «антиген - антитело», образующиеся в кровотоке и “in situ”. Образование иммунных комплексов является характеристикой, связанной с катионными антигенами, которые проникают через полианионную базальную мембрану клубочков с облегченным зарядом [Rorigues - Iturbe B. et al., 2016].

Две антигенные фракции стрептококка (стрептококковый рецептор плазмина, ассоциированный с нефритом, и стрептококковый пирогенный экзотоксин В и его предшественник зимоген) в настоящее время исследуются как предполагаемые нефритогены на месте формирования иммунных комплексов [Rodriguez-Iturbe B., et al., 2016]. Гломерулярные отложения рецептора плазмина и ассоциированная с ним активность плазмина - ключевые диагностические биомаркеры ГН, связанного с бактериальной инфекцией [Takakiro Uchida et al., 2020].

М-белок — это универсальный поверхностный антиген стрептококка группы

А, который находится в центре молекулярного типирования и исследования вакцин [Worthing K.A. et al., 2019]. Некоторые М-белки (типы emm) с большей вероятностью вызывают острый ПСГН, чем другие. Авторы представили первый систематический обзор глобального распределения стрептококка группы А, типы emm. Среди 676 случаев острого ПСГН из 15 рецензируемых статей было 46 случаев типов emm. Теоретически только 43% случаев могли быть охвачены экспериментальной вакциной emm на основе М - Соединенном королевстве (98%) и меньше в Африке (67%), Австралии (38%). Разнообразный охват вакцинами против типов emm, связанный с острым ПСГН, показывает необходимость дальнейшего исследования этого заболевания.

Изучаются генетические факторы предрасположенности к развитию острого ПСГН. Так, у детей Египта проведены исследования аллелей HLA-DRB1 с острым ПСГН. Установили, что аллели DRB1 *03011 и, возможно, 1105 повышают чувствительность к возникновению ОПСГН. Однако, тяжесть заболевания они не определяют [Bakr A. et al., 2007]. Проводятся масштабные исследовательские стратегии такие, как полногеномное секвенирование, что позволит выявить новые данные о патогенных факторах, способствующих развитию ПСГН.

Некоторые типа М-белка (49,60 и 55) постоянно встречаются в случаях ПСГН по всему миру. Worthing K.A. et al., 2019 считают необходимым изучение геномной эпидемиологии этих типов для выявления потенциальных маркеров острого ПСГН.

Латентный период после инфекции глотки составляет 1-2 недели, после кожных инфекций - от 2-х до 6 недель.

Клиника обычно типичная и включает отеки, олигурию, макрогематурию, артериальную гипертензию, независимо от страны [Sepahi M.A. et al., 2011; Demircioglu Kılıc B et al., 2018], но в трудных случаях биопсия почек приносит четко определенные гистологические данные. Биопсия показана: при наличии атипичных признаков, прогрессирующем течении, для исключения иммуноглобулин-А нефропатии, эндокардит-ассоциированного нефрита, шунтирующего нефрита - эти формы являются подтипами ПИГН [Balasubramanian R., Marks S.D., 2017; Elizabet Hunt et al.].

Типичные патологические изменения почек у пациентов с ПСГН -эндогенная пролиферация с различной степенью инфильтрации лейкоцитами и отложением СЗ, IgG, IgM. Острый пролиферативный ГН может быть с полумесяцами или без [Vijauakumar M., 2002]. Гломерулярная гиперклеточность обусловлена пролиферацией резидентских клубочковых клеток и инфильтрацией лейкоцитов. Количество клубочковых клеток высокое на ранней стадии ПСГН уменьшается со временем [Oda T. et al., 2007]. На электронной микроскопии определяются субэпителиальные электронно-плотные отложения «горбы» [Rodriguez-Iturbe B. et al., 2016].

Течение ПИГН может быть только с микроскопической гематурией или с ОПП, требующего диализа [Ali el-TM et al., 2014; Elizabeth A.K.Hunt, 2019]. Гипоальбуминемия, гипокомplementемия, повышение воспалительных маркеров - факторы риска серьезности поражения почек при ПСГН [Demircioglu Kılıc B. et al., 2018].

По мнению экспертов ПСГН является одним из немногих нефритических заболеваний, сопровождающихся гипокомplementемией СЗ [VanDeVoorde R.G., 2015]. Снижение фракции СЗ происходит ранее, чем повышается титр антистрептолизина-О. Kozyro I. et al., 2008, отметили сильную корреляцию между обнаружением аутоантител против комплемент С1q при ПСГН и тяжестью заболевания [Kozyro I. et al., 2008].

Наибольшая активность процесса при ПСГН - первые 7-10 дней. Этот период очень ответственный и по выбору терапии [Hunt A.E.K. et al., 2019]. Эффективным методом лечения гипертензии и отеков в этот период являются петлевые диуретики и тиазиды, которые могут лечить и гиперкалиемию. Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов, ангиотензина также эффективны для контроля гипертензии, но несут риск гиперкалиемии и временного нарушения восстановления функции почек. В большинстве случаев ПСГН, ПИГН являются самоограничивающимся, самокупирующим заболеванием.

Обсуждается вопрос этиотропного лечения ПСГН. Профилактическое лечение антибиотиками рекомендуется в условиях эпидемии и при домашнем

контакте. При лечении фарингита, связанного со стрептококковой инфекцией, рекомендуется применение препарата 1-й очереди - пенициллина [van Driel M.L. et al., 2021].

Проведено рандомизированное контролируемое исследование по оценке лечения ПСГН с применением различных антибиотиков [Mako L van Driel et al., 2016]. Всего было включено 9 исследований. Не было никаких преимуществ перед пенициллином препаратов цефтибутена, цефуроксима, вводимых в течение 10 дней. Ингибиторы АПФ лучше контролировали АД (каптоприл, эналаприл). В настоящее время в тяжелых случаях прогрессирующего ГН лечат пероральными кортикостероидами, иммунодепрессантами, антикоагулянтами, импульсами высоких доз метилпреднизолона и плазмаферезом. При быстро прогрессирующим экстракапиллярном ГН с полулуниями терапия пульсами метипреда и плазмаферез снижает смертность.

Комментария современную трактовку ОГН, вызванного инфекцией, Oda T. Yoshizava N., 2021, подчеркивают, что ОГН, связанный с инфекцией, или инфекционный нефрит, по-прежнему остается одной из причин, вызывающей острое повреждение почек.

Rose M. Ayoub, 2016, описали ОПН и атипичные особенности при детском ПСГН. В статье сообщается о 17 пациентах, которые в течение года посещали третичную клинику с быстро прогрессирующим течением ГН, с гипертонической энцефалопатией, 94% детей имели повышенный уровень мочевины и снижение СКФ. У 4-х ОПН сочеталась с положительными тестами ANA или ANCA. В небольшой группе выявлена ассоциация с волчаночным нефритом, включая ОПН и гематологические аномалии.

Обзор данных об ОПСГН в Северной и Центральной Австралии за период с 2009 по 2016 год представили Svasti Chaturvedi et al., 2018; James Dauler et al., 2019. Заболеваемость составила 13,8 случаев на 100 000 населения. Самая высокая заболеваемость и частота госпитализации у детей аборигенов. Наблюдается связь с кожной инфекцией, головными вшами, чесоткой, инфекцией мочевых путей, пневмонией. Биохимические признаки ОПН выявлены у 53 пациентов. Авторы

закljučают: нужны срочные меры по улучшению жизни аборигенов.

Elena Bertola et al., 2019, провели систематический обзор литературы по внепочечным иммуноопосредованным расстройствам, связанным с ПСГН. Использованы принципы рекомендаций Совета по экономическим и социальным исследованиям для метаанализа. Было выбрано 41 оригинальных источника литературы. Выявлено, что ОПСГН, хотя и редко, но связан с ревматической лихорадкой, тромбоцитопенией, гемолитической анемией, с болезнью Шонлейна-Геноха, артритом или увеитом.

Maalej B. et al., 2018 (Тунис), представили эпидемиологию, клиническую характеристику, исходы, а также поиск предикторов серьезности прогноза за 12-летний период. Ретроспективный анализ проведен у детей с ПСГН в педиатрическом и отделении интенсивной педиатрии больниц Хеди Чакер. ПСГН остается общей нефропатией в регионе. Детекция и эффективное лечение инфекции может повлиять на снижение заболевания в регионе.

Han K.N. et al., 2021 (Корея), провели долгосрочное исследование клинических характеристик и тяжести заболевания острым ПСГН у детей. Выявлено, что гипокомплементемия С3 независимый прогностический фактор для детей с острым ПСГН. Пациенты были разделены на 2 группы - до 1998 и после 1998 года. Статистически реже после 1998 года встречаются рвота, генерализованный отек, олигурия. Уровень креатинина был одинаков в обеих группах. Вывод: ОПСГН за последние 30 лет имеет благоприятную динамику,

Limm-Chan B. et al., 2020, исследовали заболеваемость ПСГН на Гавайях. Сделан ретроспективный обзор 106 пациентов. Распространенность ПСГН на Гавайях составила 6 на 100 000 детей. В странах с высоким уровнем дохода заболеваемость составляет 0,3 на 100 000 детей.

Gunasekaran K. et al., 2015, проанализировали клинические характеристики и исход постинфекционного ГН у детей Южной Индии. Bhalla K. et al., 2019, изучили эпидемиологию и клинические результаты ОПИГН в Северной Индии. Проспективное исследование проводилось с января 2013 по 2014 годы в третичного уровня больнице на юге Индии. ПИГН включал ПСГН и ГН другой этиологии.

Вывод: ПИГН - серьезное вложение в заболеваемость детей Южной Индии. В целом, ОГН - основная причина заболеваемости в развивающихся странах таких, как Индия. Фарингит - частое предшествующее заболевание (70,2%). У 40,4% развились осложнения - ОПП со значительным отеком легких. У 6 - энцефалопатия с судорогами. У большинства полное клинико-лабораторное выздоровление, у 8 микроскопическая микрогематурия, протеинурия.

Sims Sanyahumbi, et al., 2016, описали бремя болезней, вызванных стрептококком группы А. В исследовании представлены данные о роли пиогенных форм стрептококка в глобальной заболеваемости и смертности в странах с ограниченными ресурсами. Клинические проявления стрептококка пиогенного - от кажущегося доброкачественного фарингита и кожных инфекций и до ПСГН, тяжелой ревматической болезни сердца, сепсиса, синдрома токсического шока и некротического фасциита.

Развитие терминальной почечной недостаточности в долгосрочном прогнозе у детей явление исключительное. Так, по данным Rodriguez-Iturbe B., Musser J.M., 2008, в анамнезе через 15-18 лет азотемия развилась у 1 пациента из 110 (0,9%). Тем не менее, ОПСГН может выступить триггером ХБП.

Перенесенные в детстве эпизоды острого ПСГН вследствие стрептококкового поражения кожи (чесотки) рассматривается как серьезный фактор риска ХБП в более позднем возрасте [Hoy W.E. et al., 2012].

R. Calderon – Margalit et al., 2018, исследовали долгосрочный прогноз у пациентов, в том числе у которых было заболевание почек в детстве (врожденные аномалии мочевой системы, пиелонефрит, гломерулярные болезни). Общенациональное когортное историческое популяционное исследование провели в Израиле. 1 521 501 подростков прошли обследование перед армией с 1967 по 1997 год. На основе израильского реестра почечной недостаточности выявлено, что за 30 лет наблюдения ХПН развилась у 2 490 взрослых людей. Наличие в детстве патологии почек связана с более ранним началом терминальной почечной недостаточности у взрослых - ранее 40 лет. Особенно высок риск при врожденных аномалиях. Факторами риска прогрессирования постинфекционного ГН, развития

ХБП являются персистирующие инфекции, генетические нарушения комплемента, тубулоинтерстициальные изменения, ранее существовавшие повреждения почек [T. Oda et al., 2021].

1.1.2. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит и другие варианты гломерулонефритов у детей

Продолжая обзор литературы в заданном направлении, мы обратили внимание на структуру быстро прогрессирующий гломерулонефрита. Он определяется как острый нефритический синдром с резкой потерей функции почек в течение нескольких месяцев [Nuntawan Piuaphanee et al., 2017], нередко связанный с серповидным типом патоморфологии ГН.

БПГН-редкая форма ПСГН. Manel Jellouli et al., 2015; Beth Vogt, 2016 сделали описание пациентов с тяжелым ПСГН. Ретроспективное исследование проводилось в клинике Шарль - Николь (Франция) в течение 1997 - 2009 годов. Всего под наблюдением было 27 детей, средний возраст 8,7 лет. Начало заболевания - с почечной недостаточности, средний уровень креатинина при поступлении 376,9 мкмоль/л. Биопсия почек у 24 обнаружила полулуния. 18 детей получали пульс - дозу кортикостероидов, 6 в сочетании с циклофосфамидом. У 3-х детей развилась тПН. Необходима поддерживающая терапия иммуносупрессантами. Необходимо управление дисбалансом жидкости, гипертонией до выздоровления пациента.

Распространенность БПГН составляет 1-3% [Itziar Serrano Vinuales et al., 2019]. Начальное лечение включает кортикостероиды, иммуносупрессанты. Но в этих случаях следует исключать гломерулопатии С3, имеющие сходную клинику. Необходима биопсия почек с применением иммунофлуоресценции. Fernando Caravaca-Fonten et al., 2020 показали, что С3-гломерулопатия связана с нарушениями регуляции альтернативного пути комплемента и имеет высокий риск прогрессирования. Лечение кортикостероидами + микофенолат мофетила улучшают почечные исходы. Терапевтический ответ на Экулизумаб или другие моноклональные антитела весьма гетерогенный. Необходима разработка дальнейших терапевтических стратегий.

Среди других причин БПГН у детей может быть редкая патология -

гломерулонефрит с антигломерулярной базальной мембраной [G.Dorval et al., 2017]. У детей всего зарегистрировано 31 случай этого ГН. Заболевание вызывается аутоантителами, направленными против альфа-3 субъединицы коллагена. При биопсии находят линейные антитела G вдоль базальной мембраны. В лечении используются плазмаферез, иммунодепрессанты, а также альтернативные анти-B-клеточные антитела (ритуксимаб) или специфическое внепочечное очищение - иммуноадсорбция.

Изучена этиология и исходы БПГН у детей в больнице в Джидде, Саудовская Аравия за период с 2006 по 2016 годы. Всего было 19 пациентов, средний возраст 8.52 лет. Наиболее частая причина - ПИГН (63.2 %) и волчаночный ГН. При ПИГН в целом был хороший прогноз У 4-х пациентов с иной причиной развилась тПН, у 1-го ХБП [Faisal G. Mosaad et al., 2018]. Раннее лечение - важное условие для сохранения функций почек.

Следующая патология, которая может быть причиной БПГН Ig-A нефропатия. Быстрое прогрессирование этого заболевания тоже возможно, хотя чаще протекает как медленно прогрессирующее заболевание [Posanna Corro et al., 2020]. 50% пациентов начинают заместительную почечную терапию в возрасте до 50 лет. Если представить, что Ig-A нефропатия у детей и у взрослых одно и то же заболевание, следует еще в детстве применять раннее вмешательство для профилактики прогрессирования.

Dahai Wang et al., 2015, провели ретроспективное исследование первичной Ig-A нефропатии с серповидными образованиями и /или БПГН, прошедших через отделение 2000 по 2014 годы (Китай). Всего было 265 пациентов, у 10 из них (3,8%) был БПГН, серповидная форма. Эта группа больных получала пульс-терапию метипредом значительно чаще, гемосорбцию. Группа с образованием полулуний имела более высокую гематурию, более высокий уровень креатинина, более тяжелый прогноз.

Спектр гломерулярных заболеваний подтвержденной биопсией почек изучен у подростков северо-запада Индии, возраст 13-19 лет [V. Muthu et al., 2018] в течение 2009 года. Всего 177 пациентов. Клинический профиль коррелировал с

гистопатологий повреждения гломерул использованием всех видов микроскопии. ФСГС был наиболее частым заболеванием у подростков (всего 45 пациентов, 25,4%. - с нефротическим синдромом. Далее следовал люпус-нефрит. Показаниями к биопсии был БПГН, быстрое развитие почечной недостаточности. Прогрессирующие формы ГН наблюдаются и у детей с пурпурой Шонлейна - Геноха [Beth Vogt, 2016].

Известно, что быстро прогрессирующий ГН имеет плохой прогноз. В Японии проведен общенациональный анкетный опрос, проведенный под руководством Министерства здравоохранения, труда и благосостояния по исследованию трудно излечимых прогрессирующих заболеваний почек [Mayumi Takahashi Kobayashi et al., 2020]. В общей сложности проанализированы 1766 случаев БПГН за период с 1989 по 2007 годы. Младшая группа пациентов 0-18 лет. Старшая — пожилые люди. Гломерулонефриты были связаны с антинейтрофильными цитозольными антителами (АНСА). Выживаемость среди группы молодых пациентов в течение 2-х лет составила 93,9%; среди пожилых- 68,8%. Лучший прогноз по выживаемости был при БПГН у молодых людей. Еще ранее в Японии Akio Koyama et al., 2009, провели подобное исследование, с аналогичными результатами. Проанализировала этиологию, распространенность и структуру БПГН, включая почечный васкулит.

1.1.3. Идиопатический нефротический синдром у детей как заболевание клубочкового аппарата почек и типичный представитель хронической болезни почек у детей

Идиопатический НС - болезнь минимальных изменений, наиболее частая причина гломерулярной болезни у детей. У взрослых частая причина гломерулярной болезни - фокально-сегментарный гломерулосклероз. В прошлом симптомокомплекс нефротического синдрома называли «нулевым заболеванием» или «липидным нефрозом» [Zamora G., et al., 2021]. Электронная микроскопия демонстрирует сходные аномалии в эпителиальных клетках подоцитов или клубочков как БМИ, так и при ФСГС. БМИ составляет до 70 - 90 % у детей с НС старше 1 года; и 10-15% у взрослых с НС. БМИ имеет особо хороший прогноз у детей и составляет от 2-х до 7 случаев в год на 100 000 детей [Vivarelli M, et al.,

2017; Zamora G., 2021].

НС может быть иммуноопосредованным и тогда он называется гломерулонефрит с нефротическим синдромом.

Причины НС: инфекция - туберкулез, сифилис, микоплазма, гепатит С и др., вирусы; неоплазмы - лейкемия, Ходжкинская и Неходжкинская лимфома; аллергия (различные виды); лекарства-литий, антибиотики (ампициллин, цефалоспорин), иммунизация и гаммаинфекция; другие гломерулярные болезни, ассоциированные с иммуноглобулинемией-А и др.

Практически каждая страна имеет национальные рекомендации по лечению НС.

Обновленная информация о лечении стероид-чувствительного нефротического синдрома представили Zotta F., et al., 2021. СЧНС развивается в основном у детей младшего возраста старше 1 года. С 50-х годов лечится с помощью кортикостероидов, которые имеют серьезные побочные эффекты. У 60 - 80% пациентов развиваются рецидивы и заболевание становится рецидивирующим или стероидозависимым. Выбор лечения зависит от тяжести СЧНС, возраста пациентов и переносимости препаратов. Обновленная информация о доступных в настоящее время терапевтических стратегий при СЧНС включает помимо кортикостероидов, цитостатики (с XX столетия): лейкеран и циклофосфамид, ингибитор кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), ингибиторы инозин монофосфат дегидрогеназы (микофеноловая кислота, мофетил микофенолата), моноклональные антитела к СД 20 – ритуксимаб и др., а также левамизол и другие иммуносупрессоры [Sanhu J. et al., 2021; Tasdemir M. et al., 2021].

Ravani P. et al., 2021, провели рандомизированное сравнительное исследование по применению человеческих или химерных антител – СД 20 у детей с НС. Офатумумаб полностью человеческий препарат, ритуксимаб химерный препарат. Дети и молодые люди (возраст от 2-х и до 24 лет) находились на поддерживающей терапии в стадии ремиссии с помощью преднизолона и ингибиторов кальциневрина. Были рандомизировано 140 пациентов для внутривенного введения офатумумаба или ритуксимаба. Результаты оценивались

по возникновению рецидива через 1 год, 24 месяца. Заключение: разовая доза офатумумаба не превосходит разовую дозу ритуксимаба при НС, зависимым от ингибиторов кальциневрина.

Kume Y. et al., 2021 изучили заболеваемость и триггеры рецидива детского и НС в период с 2006 по 2016 годы. Проведено популяционное исследование в Японии, в Фукусиме. Частота НС - 6,49 случаев в год. Всего было 158 детей в возрасте от 6 месяцев и до 15 лет, средний возраст 5,3 года. Максимальный возраст начала заболевания 3 года. Самая высокая частота НС в 2011, в год землетрясения на Востоке Японии и аварии на атомной электростанции. У детей был выражен психологический шок. Типичные причины рецидивов - уменьшение дозы стероидов и инфекции. В последующие годы отмечено снижение частоты НС. На этот показатель оказывают влияние социальная среда, экология, включая психологический стресс, повлекший изменение образа жизни людей.

В последние годы актуализировались поиски биомаркеров с целью более раннего определения реакции пациента на кортикостероиды и прогнозирования долгосрочной функции почек при НС, используя экскрецию с мочой эпидермального фактора роста у детей, достижения метаболический анализ образцов плазмы от нефротических пациентов.

Agraval S. et al., 2019, исследуя протеомику плазмы у детей с НС до приема кортикостероидов и после, выявили 13-потенциальных биомаркеров, которые предсказывали до лечения стероидную резистентность. Положительно оцениваются панели биомаркеров мочи для выявляющих вторичного волчаночного нефротического синдрома нефрита у детей [Abulaban K.M. et al., 2016; Smits E.M.D. et al., 2018].

Диагностическое значение экскреции биомаркеров морфологических повреждений почек при первичных гломерулопатиях исследовали Е.С. Саганова и соавт., 2021. В исследовании были включены 100 взрослых пациентов с различными морфологическими вариантам ГН. Исследовался комплекс биомаркеров в моче - цистатин С, альфа 1 микроглобулин, бета 2 микроглобулин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Авторы заключают, что

комплексная оценка клинической ситуации стандартными методами и комплекса биомаркеров может быть проведена, когда биопсия почек невозможна.

1.2. Тубулоинтерстициальные нефриты у детей

1.2.1. Пиелонефрит и ассоциированная с ним фебрильная инфекция мочевых путей

Фебрильные ИМП - наиболее частая серьезная бактериальная инфекция у детей всех возрастов, особенно грудного и раннего возраста [Ohnishi T. et al., 2021; Buettcher M. et al., 2021].

Тубулоинтерстициальный нефрит - неспецифическое заболевание с поражением (первичным, вторичным) тубулоинтерстициальной ткани почек, кровеносных, лимфатических сосудов, канальцев (проксимальных, петли Генле, дистальных, собирательных трубок), характеризующееся острым или хроническим течением. ТИН - обобщенное понятие для многих первичных и вторичных заболеваний тубулоинтерстициальной ткани почек, различных классификациях острый первичный инфекционный ТИН рассматривается как острый пиелонефрит [А.В. Папаян и соавт., 2008].

В классификации ВОЗ, 1985, пиелонефрит внесен в раздел тубулоинтерстициальных болезней. В МКБ X пересмотра, пиелонефрит рассматривается в XIV классе болезней в рубрике «Тубулоинтерстициальный нефрит». В этом заключается признание общности механизмов развития поражения интерстициальной ткани почек: в присутствие бактериального воспаления заболевание именуется как пиелонефрит. Пиелонефрит нередко описывается в ассоциации с фебрильной инфекцией мочевых путей, которая включает в себя и цистит и пиелонефрит.

Острый пиелонефрит у детей - актуальная проблема, так как может привести к необратимому рубцеванию почек, которое вызвано в первую очередь воспалением во время острой фазы инфекции [Hussin A. et al., 2017; Meena J., Kumar J., 2021]. При ненадлежащем лечении и несвоевременной диагностики аномалий развития почек и мочевыводящих путей хронический пиелонефрит может привести к

терминальной почечной недостаточности [Babatunde Lawrence Ademola et al., 2020].

В литературе анализируются эпидемиология фебрильной ИМП, а также изменения в моделях чувствительности к антибиотикам в первом эпизоде ИМП [Suh W. et al., 2021]. Авторы провели ретроспективное когортное исследование, в которое были включены дети до 19 лет, пролеченные с первым эпизодом ИМП в 2006 - 2016 годы. До года преобладал мужской пол, после года - женский. *Escherichia coli* была ведущей причиной. Наблюдалось ежегодное увеличение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Alrasheedy M. et al., 2021 сообщили о распространенности ИМП у детей Саудовской Аравии. Аналитическое перекрестное исследование проведено с апреля 2020 г и по 30 июня 2020 г. Выборка была случайным образом отобрана из больницы третичного уровня. Люди заполняли анкету из 10 пунктов. Было выбрано 1083 пациента. Средний возраст 4,4. лет, чаще болели девочки. Распространенность составила 25,8%. По клинике жалобы соответствовали уретриту. Часто встречалась пациенты с поливитаминовой недостаточностью. Авторы считают ИМП в стране недостаточно распространенной. Но у одной шестой пациентов возможно развитие тяжелой осложненной ИМП.

Peng Z. et al., 2021, провели микробиологические исследования и анализ лечения антибиотиками ИМП в общей практике (общенациональное обсервационное исследование в Австралии за период 2013 - 2018 годы), всего 132 688 случаев ИМП у детей. Авторы заключают о потенциально недостаточном использовании микробиологического анализа мочи при назначении антибиотика.

Этиологическую структуру и антибиотикорезистентность изучали у детей с ИМП И М. Вешкурцева и соавт., 2020. Основными возбудителями были представители семейства *Enterobacterobacterales*. У амбулаторных больных преобладали *Escherichia coli* (44,4%). В стационарных условиях встречались и другие штаммы. Авторы заключают о разнообразии микробного пейзажа у разных групп пациентов, высокую антибиотикорезистентность. Установлено, что вызывают развитие острого пиелонефрита, цистита особые штаммы кишечной палочки,

содержащие гены вирулентности [Firoozeh F. et al., 2014].

Ранее, LuL Naboka, 2009 провели исследование микробиологических ассоциаций у 274 детей с хроническим вторичным пиелонефритом, в том числе у 34-х из них проведена нефрэктомия в связи с тПН и обструкцией. У большинства не оперированных детей была смешанная бактериальная инфекция. После проведения операций и микробиологического исследования почек было обнаружено значительно больше бактериально - вирусных микст - инфекций.

Патогенез острого пиелонефрита остается неясным, хотя он включает взаимодействие между уроэпителиальными клетками иммунной системы и местно продуцируемыми цитокинами. Реакция со стороны организма хозяина на бактериальную инвазию определяется факторами врождённого и приобретенного иммунитета, а также протеомными и генетическими факторами, принимающими участие в воспалительном процессе и его течении [М. И. Коган, 2021]. То, что у некоторых детей с предрасположенностью к ИМП развивается острый пиелонефрит и в конечном итоге рубцевание паренхимы почек предполагает наличие генетического фактора [Hussein A. et al., 2017]. Интерлейкин-6, интерлейкин-8, хемотоксиновый рецептор 1 и фактор некроза опухоли - ключевые регуляторы иммунного ответа хозяина. Эти белки контролируются генами. Полиморфизм их генов может играть роль в восприимчивости детей к острому пиелонефриту.

Экзогенные и эндогенный факторы могут вызывать пертурбации во врожденном иммунном ответе, связанном с NLRP3 воспалительными медиаторами. NLRP3, или криопирин, цитозольный белок, ключевой компонент внутриклеточных датчиков воспаления, оценивает врожденный иммунитет. Отмечено, что пиелонефрит на фоне ПМР у детей раннего возраста сопровождается высокой активностью воспалительного процесса и повышением уровня хемоаттрактного белка-1 моноцитов в сыворотке крови. Наблюдаемое увеличение трансформирующего фактора роста (TGF-бета1), которое в 2,8 раза выше, чем у детей с первичным пиелонефритом [Tokarchuk N. et al., 2019]. У детей раннего возраста с пиелонефритом на фоне ПМР и наличия генотипов C-509C T-869T гена

трансформирующего фактора роста вероятность развития пиелонефрита в 4,48 раза выше по сравнению с генотипом T509T 869C.

Считается, что дефектные или вариативные гены, связанные с врожденным иммунитетом, изменяют восприимчивость хозяина к микробной инфекции. Cheng C.H. et al., 2015, изучали генетические полиморфизмы генов, связанных с образованием инфламмасом NLRP3, CARD8 и последующим образованием цитокинов IL-1β у детей с тяжелыми паренхиматозными поражениями почек. Анализ проведенных исследований приоритетно показал, что зависимый от инфламмасом путь врожденного иммунитета связан с патогенезом тяжелых паренхиматозных инфекций почек. Предрасположенность к острому пиелонефриту связывают также с полиморфизмами промотора гена интерлейкина - 10 [Javor J. et al., 2014]. Показано, что полиморфизмы в кодирующем альфа-дефенсин DEFA1A3 связаны с риском развития ИМП у детей с ПМП [Schwarderer A. L., 2024]. Восприимчивость человека к ИМС может существенно повышаться при поломке всего лишь одного гена, регулирующего полноценность врожденного иммунного ответа [Godaly G. et al., 2015].

Гендерных различий в клинике пиелонефрита нет, но по частоте возникновения, по социальной роли - влияние на течение беременности и родов, здоровье плода и новорожденного пиелонефрит у девочек, девушек, женщин все-таки занимает особое место.

Клиническую характеристику детской фебрильной ИМП изучили в Японии на основе многоцентрового ретроспективного обсервационного исследования Ohnishi T. et al., 2021, у 2049 детей в возрасте до 15 лет, которым был выставлен диагноз ИМП за период 2008 - 2017 годы. Средний возраст составлял 5 лет. Более половины детей были в возрасте до 1 года. У японских детей до года преобладал мужской пол. Основными выделенными патогенами были *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* Авторы рекомендуют перед началом антибактериальной терапии окрашивать по Граму образцы мочи.

Ohnishi T. et al., 2021; Buettcher M. et al., 2021, рассматривают основными факторами риска рецидива после перенесенной инфекции остающийся САКУТ

синдром, а также дисфункции мочевого пузыря, кишечника. Функциональное недержание мочи часто связано с рецидивирующей ИМП, ПМР, рубцеванием почки [Cetin N. et al., 2021]. Авторы убедились в этом, проведя ретроспективное наблюдательное исследование данных о наличии ПМР, уродинамики и результатов сцинтиграфии ^{99}Tc -димеркаптоянтарной кислоты, а также эпизодов фебрильной ИМП у пациентов на протяжении 3-х лет. Перечисленные выше факторы признаны независимыми.

Следует подчеркнуть, что пиелонефрит особенно значим в пациентов с урологической патологией, в частности с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [Parente G. et al., 2021], или вторичный пиелонефрит.

Члены швейцарского общества педиатрических инфекционных болезней, нефрологов и урологов разработали для клиницистов многопрофильные рекомендации в отношении диагноза, типа и вариантов противомикробного лечения ИМП [Buettcher M. et al., 2021]. Лечение должно основываться на практических соображениях относительно возраста и клинических проявлений с корректировкой начального курса противомикробного лечения в соответствии с тестом на чувствительность к противомикробным препаратам. Всем детям независимо от возраста надо пройти УЗИ мочевой системы, как и при пиелонефрите. В целом антибиотикопрофилактика не рекомендуется. У детей с пиелонефритом обычно наблюдается повышение температуры тела. Переход на пероральные антибиотики следует рассматривать даже и у младенцев. Показания к инвазивным методам обследования должны быть строгими: пациентам с аномальными почками, с осложненной инфекцией и инфекциями, вызванными патогенами, отличными от кишечной палочки [Buettcher M. et al., 2021].

Одной антибиотикотерапии порой недостаточно для значительного уменьшения рубцевания почек, а адъювантная кортикостероидная терапия показала значительное снижение воспалительных цитокинов в моче и побудило Meena J., Kumar J., 2021 провести рандомизированное исследование. Проведены систематический обзор и метаанализ. Всего было 529 пациентов до 18 лет с острым пиелонефритом. Заключение: краткосрочная адъювантная терапия

кортикостероидами вместе с антибактериальной терапией при острой фебрильной ИМП значительно снижает риск рубцевания почек. В группе с кортикостероидами не наблюдалось значительного риска бактериемии и госпитализации.

Surmeli Doven S. et al., 2021 исследовали дефицит витамина Д как фактор риск рубцевания почек при рецидивирующих ИМП. Эта тема обсуждается в настоящее время. Исследование выполнено в группе пациентов от 1 года и до 18 лет, поступивших в отделение детской нефрологии за период 2018 - 2019 годы с рецидивирующей ИМП. Вывод: дефицит витамина Д является фактором риска рубцевания почек при рецидивах ИМП. Лечение витамином Д может способствовать предотвращению рубцевания почек.

Уровни витамина Д в сыворотке крови у детей с ИМП исследовали случай-контроль Sadeghzadeh M., et al., 2021. В исследовании было 80 детей в возрасте от 1 и 12 лет с ИМП, поступивших в педиатрическую клинику больницы Мусави, Иран. Сделан вывод: дефицит витамина Д и женский пол - факторы риска ИМП.

Mahyar A. et al., 2018, исследовали полиморфизмы гена рецептора витамина Д (VDR) у детей с ИМП (60 детей) и сравнивали с группой здоровых (60). Установлены значительные различия между двумя группами испытуемых. Так, частота генотипов VDR Bb, bb, Aa, а также аллелей b и a в группе с ИМП была выше, чем в контроле. Исследование показало, что существует значимая связь между геном VDR, Apal, BsmI полиморфизмом и ИМП у детей. Полиморфизм может играть роль в патогенезе ИМП.

Обновлены рекомендации EAU/ESPU (Европейской ассоциации по детской урологии) по ИМП у детей. ИМП как часто встречаемое заболевание у детей требуют соответствующей диагностической оценки, лечения и последующего наблюдения [Hoen L.A. et al., 2021]. Авторы обновленных рекомендаций считают, что в последние годы было выявлено больше факторов риска, которые предсказывают аномалию: такие как HE-инфекция кишечной палочкой при лечении острого эпизода, рецидивы и последующее рубцевание почек. Отмечено повышение устойчивости к антибиотикам. Нужна хорошая антибиотикотерапия. Рекомендованы альтернативные методы - пищевые добавки, управление мочевым

пузырем, и кишечником, что снизит рецидивы. И профилактика антибиотиками.

Andrade Sabogal J et al., 2021, рекомендуют для профилактики рецидивов ИМП анти-противокишечную диету. Продукты, содержащие натуральные соединения, которые показали свою эффективность против ИМП, вызванной кишечной палочкой: Д-манозу, экстракт клюквы и другие лекарственные травы. Ценный и безопасный клинический подход ограничивает пагубное влияние длительной и непрерывной антибиотикопрофилактики.

Fahimi D. et al., 2021, опубликовали два сообщения, посвященных исследованию связи между изменениями паренхимы почек при сканировании демеркаптоянтранной кислоты и демографическими, клиническими и лабораторными маркерами у детей с пиелонефритом. В период с 2012 года по 2018 год проведено ретроспективное исследование у 67 иранских младенцев и детей в возрасте от 1 месяца и до 12 лет. И клинические проявления, лабораторные маркеры и ультразвуковые исследования почек у 104 иранских детей с пиелонефритом на основе шестилетнего поперечного исследования. Отмечена значительная связь между повреждением почек при сканировании с более высоким средним уровнем креатинина, низкими уровнем гемоглобина.

С точки зрения авторов, инфекция верхних мочевых путей, или пиелонефрит, могут увеличить скорость патогенеза и риск серьезных осложнений при этом заболевании. Три четверти пациентов (помимо фебрильной лихорадки) имели клинические признаки: боли в животе, запоры, дизурию и рвоту. Отмечена высокая частота пиурии, высева кишечной палочки, лейкоцитоза, высокой СОЭ. УЗИ только у 32,7% показало признаки в пользу пиелонефрита. Большинство пациентов давали нормальную сонографию. Поэтому УЗИ не является эффективным инструментом для диагностики пиелонефрита у детей с фебрильной ИМП.

Lee T. et al., 2021 изучили изменения в клинической картине и почечных исходов у детей с фебрильной ИМП с 2005 г. по сравнению с 2015. Недавние исследования показали, что произошло снижение использования цистоуретрограммы, что привело к отсроченной диагностике ПМР. Исходы по данным авторов включали: 1) рецидивирующую ИМП; 2) наличие ПМР; 3) степень

ПМР; 4) рубцевание. Заключение: по сравнению с детьми, обратившимися в 2005 году, в 2015 году почечные рубцы встречались чаще у детей, обратившихся в 2015 году.

Parente G. et al., 2021, провели 10-летнее ретроспективное исследование одного центра по изучению пиелонефрита у педиатрических уропатических пациентов, его отличия от внебольничных форм, а также высказать соображения по поводу терапевтического протокола. Были изучены антибиотикограммы мочи у пациентов с пиелонефритом и ПМР, поступивших в отделение хирургии, и без ПМР, поступивших в педиатрическое отделение за период с 2010 по 2020 год. Был зарегистрирован 58 пациент с ПМР и 112 пациентов без ПМР. Средний возраст пациента без ПМР составил 1,3 года. Для группы с ПМР средний возраст составил 3 года. Возбудители пиелонефрита у урологических больных отличаются от внебольничных пиелонефритов, и клиницисты должны знать об их особой чувствительности к антибиотикам. Поэтому предлагается эмпирическая ассоциация ампициллин - цефтазидин. Без ПМР 96% реагировали на бета-лактамы, 99% на аминогликозиды, 80% на сульфаниламиды. По данным М.И. Коган и соавт., 2021, пиелонефрит подвергается постоянной эволюции вместе с его этиологическими агентами, характером социального поведения людей и условиями среды в целом.

В нескольких зарубежных публикациях ставится под сомнение эффективность непрерывной антибиотикопрофилактики при ПМР. Лечащий врач имеет право принять выжидательную тактику при отсутствии дисфункции мочевого пузыря и кишечника, рецидивирующих ИМП и прогрессирующего нефросклероза. Следует понимать, что нефросклероз - аутоиммунный ответ, включающий продукцию цитокинов.

Нужна ли антибиотикопрофилактика детям с ПМР? Такой вопрос задают Ф.О. Туров и соавт., 2020, высказывая современный взгляд на большую проблему. ПМР - основной провоцирующий фактор к рецидивам ИМП, и в этом вопросе много дискуссионных мнений. Непрерывную антибиотикопрофилактику широко используют в качестве консервативной терапии. Известно, что эпизоды фебрильной

ИМП способствуют образованию новых рубцов в паренхиме почек. Для новых стратегий необходима разработка патогенеза почечных рубцов. Вопросы антибиотикорезистентности, безопасности лечения инфекции мочевых путей обсуждаются в исследованиях А.Е. Еремеевой и соавт., 2021, И.С. Палагина и соавт., 2021.

Pleniseanu O. et al., 2021, провели общенациональное популяционное историческое когортное исследование, в котором участвовало 1 509 902 человека, прошедших военную службу с 1966 года по 1997 год. Участники с историей пиелонефрита были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия рубцов почек и исходного состояния почек. Данные были привязаны к Израильскому реестру ЕСКД. Использовались модели пропорциональных рисков Кокса для оценки отношения рисков лечения ЕСКД (диализ или трансплантация почек). Пиелонефрит диагностирован у 6979 человек: 479 имели нормальную функцию почек и отсутствие признаков рубцевания почек; 400 имели нормальную функцию почек при наличии рубцов в почке; 100 продемонстрировали снижение функций почек. ЕСКД развилась у 2 352 человек (0,2%) без пиелонефрита в анамнезе и у 58 (0,9%) с нормальной функцией почек с пиелонефритом в анамнезе, но без рубцевания. 14 (3,5%) с нормальной функцией почек, с пиелонефритом в анамнезе с рубцеванием. И 23 человека (23%) имели пиелонефрит в анамнезе со снижением исходной функции почек. Это позволяет заключить, что перенесенный пиелонефрит связан со значительным риском развития ЕСКД, особенно, когда связан с рубцеванием почек и снижением функции почек. Имели значение также и пол, возраст, гипертония, избыточная масса тела. Факторами риска рецидива фебрильной ИМП считают снижение экскреции с мочой липокалина, связанного с желатинозой нейтрофилов [Yamanouchi S. et al., 2021].

1.2.2. Абактериальные тубулоинтерстициальные нефриты

Острый тубулоинтерстициальный нефрит является причиной ОПН у детей [R.I.Ruebner, J.J. Fadrowski, 2019] и развивается как иммуноопосредованное заболевание, отличительной чертой которого является воспаление тубулоинтерстициальной ткани почек. Заболевание считается редким у детей. За

10 лет наблюдений S. Clave et al., 2019, описали 10 случаев развития ОТИН у детей из 306 пункционных биопсий почек. В Великобритании описана серия из 10 случаев ОТИН у детей 6 - 16 лет за 8 лет (2007 - 2014 годы), подтвержденных биопсией почек [S. Roy et al., 2020]. По данным К.С. Комиссарова и соавт., 2020, частота ТИН из 346 почечных биопсий взрослых пациентов (городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, республика Беларусь), составила 2,65% случаев.

Заболевание индуцируются чаще всего приемом лекарственных препаратов: неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов, растительных препаратов, диуретиков, рифампицина, омепразола и др. [R. Ramachayran et al., 2015; M. Ortiz et al., 2005; S. Clave et al., 2019; R.I. Ruebner, J.J. Fadrowski, 2019]. Описано развитие ОТИН при лечении пациентов с онкологической патологией [L. Martinez-Valenzuela et al., 2021]. У детей отмечена связь с инфекцией парвовирусом 19 [J.A. Ramirez et al., 2005], а также с воспалительными и генетическими заболеваниями [R. Salomon, 2009; E. Joyce et al., 2017; R.I. Ruebner J.J. Fadrowski, 2019]; с переменным иммунодефицитом [S. Sarkar et al., 2014].

Описаны синдромы ТИН у детей с увеитом, с идиопатическим саркоидозом, со стрептококковой инфекцией. Имеется серия публикаций о сочетании ТИН с увеитом [S. Ryttonen et al., 2018; S. Ryttonen et al., 2021; V. Saarela et al., 2013].

Почечные и глазные изменения могут появляться одновременно или в разное время, что затрудняет диагностику. Долгосрочные наблюдения за состоянием почек и глаз проведены в общенациональном исследовании S. Ryttonen et al., 2021. Авторы заключают о необходимости длительного наблюдения за подобными пациентами с контролем функций почек и состояния глаз. S. Ryttonen et al., 2018, обнаружили присутствие Т-клеток FOXP3 в биоптатах почек у детей с интерстициальным нефритом и увеитом.

Клиника ОТИН включает неолигурическую ОПП, а также возможно и лихорадку, высыпания на коже, эозинофилию. У детей наблюдаются боль в животе, астения, потеря веса [Clave et al., 2019]. У большинства пациентов с ОТИН наступает выздоровление, но возможен исход в ХБП. Мочевые биомаркеры такие,

как альфа1-микроглобулин, бета 2 - микроглобулин могут помочь в диагностике ТИН и мониторинге пациента.

За последние 20 лет наблюдается рост ОТИН среди сельскохозяйственных общин в ряде стран Центральной Америки, Азии. Поражает в основном молодых мужчин [С. Jayasumana et al., 2017; С.М. Orantes - Navarro et al., 2017]. Подобное сообщение сделано о заболевании фермеров Сальвадора [R.H. Valdes et al., 2020]. Биопсия почек выявляет хронический ТИН, гломерулосклероз, поражением сосудов. Предполагается многофакторный генез. Необходимо международное сотрудничество, разработка программ общественного здравоохранения для предотвращения разрушительных эпидемий [С.М. Orantes-Navarro et al., 2017]. При изучении ТИН среди фермеров в Сальвадоре было обнаружены маркеры поражения почек: альбуминурия у 80,4% пациентов, бета2-микроглобулинурия у 78,2%. Обнаружены электролитные аномалии мочи: гипермагнезурия в 100% случаев, гипернатиурия в 45,7%.

Лечение острого ТИН включает кортикостероиды, а также мофетил микофенолата [Emily Joyce et al., 2017].

В детском возрасте важное значение в развитии ХТИН имеют врожденные и наследственные факторы, к которым относятся метаболические нарушения (оксалурия, уратурия), нарушения почечной уро- и гемодинамики, дифференцировки почечной ткани, стабильности цитомембран, гипоиммунные состояния, внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная, герпес-инфекции) Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, 2008. В публикациях последних лет обсуждается роль гиперурикемии, в том числе бессимптомной гиперурикемии в развитии и прогрессировании ХБП [M. Sellmayer et al., 2020]. Кристаллы запускают интерстициальное воспаление с фиброзом с участием макрофагов. До настоящего времени существует дискуссия о правомочности постановки диагноза ТИН без биопсии почек. Идет поиск неинвазивных маркеров тубулоинтерстициального воспаления почек.

1.3 Ротовая жидкость - неинвазивный метод лабораторной диагностики в нефрологической практике

Ротовая жидкость (смешанная слюна) представляет собой вязкую жидкость с относительной плотностью 1001-1017, состоит на 98,5 - 99,5 % из воды и сухого остатка. Сухой остаток представлен неорганическими веществами и органическими соединениями (мочевина, креатинин, гормоны, пептиды, факторы роста, калликриен и другие ферменты) [Т.П. Вавилова, 2023].

Ротовая жидкость, как биологический материал, используется в научных исследованиях зарубежных авторов с 2001 и чаще именуется как «пероральная жидкость». А. Gardner et al., 2020, говоря о жидкости, образующейся при сплевывании или слюнотечении, рекомендуют пользоваться словосочетанием «слюна всего рта» (WMS). Это означает, что WMS, по существу, чистый продукт больших и малых слюнных желез, эукариотических клеток (эпителиальных и лейкоцитарных), бактерий и деснево-щелевой жидкости (фильтрат из сыворотки). Когда речь идет о слюне, вырабатываемой конкретными слюнными железами, название уточняется, например, «околоушная слюна» и т.д. В отечественной литературе чаще других применяется термины ротовая жидкость, смешанная слюна, в иностранной литературе - пероральная жидкость, слюва-тест, слюна.

Внедрение в клинику диагностики слюны, как неинвазивного метода, привело к серьезному сдвигу парадигмы в диагностическом анализе. Особенно в области геномики, микробиомики, протеомики, метаболомики, и транскриптомики [Zohaib Khurshid et al., 2021]. Современные высокочувствительные усовершенствованные нанотехнологии позволили выйти за рамки стоматологических заболеваний, проводить мониторинг общего здоровья, диагностику заболеваний и обменных процессов в организме [Gardner A. et al., 2020; Zohaib Khurshid et al., 2021; И.М. Быкова, А.Н. Курзаров, 2021].

В настоящее время в метаболическом и протеомном профилировании используются две системы-ядерно-магнитный резонанс и масс-спектрография [A. Garner et al., 2020].

В монографии И.М. Быковой и А.Н. Курзарова, 2021 «Клиническая биохимия

ротовой жидкости» представлены фундаментальные знания биохимии биологической жидкости и обзор прикладного значения исследования биологической жидкости в клинической медицине, фармакологии, а также в фармакокинетике.

Слюна содержит широкий спектр белковых ДНК и РНК-биомаркеров, которые помогают в выявлении множества заболеваний и состояний, вызываемых вирусными инфекциями в том числе и у детей: вирус иммунодефицита человека [Sherman G.G. et al., 2005], вирусного гепатита В [Villar L.M. et al., 2019; P. Buchko et al., 2015], новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Zohaid Khurshid et al., 2020]. Как серологические, так и молекулярные анализы ротовой жидкости подходят для рутинного обследования и раннего выявления. РНК вируса кори и специфических антител к коревому IgM [K. Vainio et al., 2008; V. Hutse et al., 2010; David W. Brawn et al., 2020], полиомавирусов ВК (ВКРyV) и др. Гены вируса также могут быть последовательно амплифицированы и в дальнейшем секвенированы. В слюне детей с COVID-19, обнаружена экспрессия рецептора АПФ-2, что может быть полезным образцом для диагностики SARS-CoV-2 [I. Parra-Ortega, D. Podriguez-Ortega, 2021].

Известно, что золотым стандартом диагностики COVID-19 является молекулярный анализ эпителиальных выделений из верхних дыхательных путей, взятых мазками из носоглотки или ротоглотки. F. Fronza et al., 2022, предложил в качестве альтернативы тест слюны с использованием нового устройства для безопасности. Тест со слюной оказался столь же эффективен, как и стандартный тест при выявлении бессимптомных лиц, набранных для отслеживания контактов. Подчеркивают, что тест может быть самостоятельной альтернативой при наблюдении за контактами людьми [Chee Wai Ku et al., 2021]. Метод слюноотечения одобрен в качестве высокопроизводительного образца на тестирование на COVID-19.

Выявлены новые биомаркеры в слюне для диагностики системной красной волчанки и контроля за аутоантителами. Анализ протеома слюны детей, матери которых больны СКВ, может помочь выявить новые белки - биомаркеры для

раннего выявления и мониторинга болезни [Aline Lauria P. Abrao et al., 2016].

Возможности слюва-диагностики исследованы и положительно оценены в трансплантологии при пересадке печени у детей на основе определения цитокинового профиля слюны [Davidovich E. et al., 2021].

Показано, что протеомные, углеводные, макро- и микроэлементные профили ротовой жидкости при коронавирусной инфекции могут применяться для диагностики COVID-19 [Ф.Н. Гильмияровой и соавт., 2021].

Используя тест на антиген *Helicobacter pylori* в слюне, YuceXu et al., 2018, доказали существование оральной инфекции *H. pylori*, обследовав детей дошкольного возраста. Этим объясняется потеря эффективности стандартных методов эрадикации *Helicobacter Pylori*.

Нас заинтересовали возможности использования ротовой жидкости в нефрологии. Т. П. Вавилова, 2023 описывает, что мочевины так же, как креатинин и мочевая кислота экскретируется слюнными железами в ротовую полость (наибольшее количество мочевины выделяется малыми слюнными железами). Известно, что уровень мочевины в слюне повышается при заболеваниях почек [Т.П. Вавилова, 2023].

В историческом контексте публикации в этом направлении опубликованы еще в 80-90-е годы XX столетия и чуть позже [Obry et al., 1987; J.E. Lloud et al., 1996; Tomas I. et al., 2008; Zuniga M.E. et al., 2012]. Изучение роли слюны в качестве альтернативы сыворотки крови более всего было сосредоточено на пациентах с терминальной стадией ХПН. F. Olbry et al., 1987, исследовали биохимический состав цельной не стимулированной слюны у 10 детей с хронической почечной недостаточностью и при это имеющих низкую кариозную активность. Компоненты слюны исследовались до и после проведения диализа, далее сравнивались с контролем и параметрами сыворотки крови. Средняя концентрация мочевины до диализа составляла 513 ± 210 мг/100мл и после диализа уменьшалась почти в 2 раза. Такая же тенденция была отмечена со стороны сыворотки крови. Прослежены изменения аминокислот, электролитов в слюне и крови. Это первое исследована биохимического состава слюны у детей ХПН.

Известно, что концентрация креатинина в слюне у здоровых лиц составляет 10-15% от концентрации в сыворотке крови. Lloyd J.E. et al., 1996, исследовали креатинин в слюне у 23 здоровых добровольцев и у 25 пациентов с ХПН 18-59 лет. Исследователи показали, что креатинин в слюне может быть использован для выявления субъектов с концентрацией креатинина в сыворотке крови выше 120мкмоль/л.

Can-hui Peng, 2013 проанализировали факторы, возможно влияющие на концентрацию мочевины в слюне (возраст, время сбора проб, уровень в сыворотке крови). Установили, что есть зависимость от возраста и уровня мочевины в крови.

Venkatapathy R. et al., 2014, изучали эффективность альтернативного исследования креатинина в слюне сыворотке крови. Под наблюдением было 105 больных с хронической болезнью почек и 37 здоровых людей. Уровни креатинина в слюне были значительно выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с контролем. На основе статистического анализа, проведения корреляций авторы пришли к заключению, что неинвазивный метод можно использовать на практике.

Buczko et al., 2015 в обзоре «Слюна и окислительный стресс в полости рта и при некоторых системных заболеваниях» показывают, что измерение окислительного стресса в слюнной жидкости - инструмент для диагностики и мониторинга и лечения некоторых системных заболеваний, в том числе и при ХПН. Биомаркеры слюны окислительного стресса - метаболиты триптофана, измеряемые в плазме и слюне.

Анализ слюны на креатинин и мочевины у пациентов с случай-контроль провели Lasisi T.J et al., 2016. Участвовали 50 пациентов с поздней стадией ХБП и 49 здоровых людей в качестве контроля. Приведены количественные параметры азотистых компонентов в биологической жидкости, корреляции. Авторы оценивают положительно использование слюны в качестве альтернативы.

Talita Castro et al., 2017 также примеряют новые подходы к диагностике и наблюдению за больными с ХПН. В частности, речь идет о выявлении полиомавирусов ВК (ВКРyV) JC (JCPyV) с использованием пероральной

жидкости. В норме эти вирусы инфицируют 80% здоровых людей и проживают в них латентно. В случаях иммуносупрессии они подвержены репликации, что приводит к заболеванию.

Thuy Anh Vu Pham, 2017 (Вьетнам), исследовали образцы биологических жидкостей, которые были взяты у 112 пациентов с ХБП и 108 здоровых лиц. Дана положительная оценка альтернативному методу определения азотистых компонентов на основе выявленной корреляции. Концентрация мочевины и креатинина в слюне у больных ХБП была значительно выше, чем в контроле. Авторы рекомендуют использования недорогого и доступного метода анализа в практике.

Rahime Renda, 2017, проведены аналогичные исследования у детей с ХБП, отвечая на вопрос - можно ли использовать уровни креатинина и мочевины в слюне для диагностики ХБП у детей точно так же, как и уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови? В исследование случай-контроль включены были 35 детей с ХБП и 28 здоровых (контроль). Приведены количественные показатели содержания в слюне азотистых метаболитов в норме и при ХБП. Корреляции оценены положительно, и автор заключает: слюна может быть использована в качестве альтернативы.

Timolola D.O. et al., 2019, также посвятили свое исследование с целью оценить использование слюны в качестве безопасной и неинвазивной альтернативы для выявления пациентов с ХБП. Исследование проведено в больнице Кейптауна с участием 230 пациентов с разными стадиями ХБП. Выведены количественные параметры креатинина и мочевины в слюне, СКФ. Обработка полученных данных проведена у больных по стадиям ХБП. В настоящем исследовании оптимальной пороговой точкой для диагностики ХБП была определена концентрация креатинина в слюне 8,5 мкмоль/л. Мочевина также может служить маркером ХБП по результатам анализа слюны.

Ris D.R. Evance et al., 2020, показали диагностическую эффективность тест - полосок азота мочевины слюны для скрининг-теста заболеваний почек в условиях ограниченных ресурсов, где исследование креатинина в сыворотке крови

недоступно. Скринировали 710 пациентов с повышенным риском заболевания почек. 655 прошли тест на заболевание почек. Присутствие болезни почек обнаружено у 482. Авторы заключают, что такой способ выявления патологии почек подходит как для стран с высоким уровнем доходов, так и в странах с низкими доходами особенно. В данном случае речь шла о сельских и общинных условиях стран Африки к югу от Сахары.

Tilde Kristansen et al., 2021 сообщают о проведении рандомизированного контролируемого многоцентрового слепого исследования, включающего 96 взрослых пациентов с подтверждённой биопсией болезнью минимальных изменений в больнице Дании. Пациенты рандомизированы на группы: с приемом стандартной дозы преднизолона (1 мг/кг/день); с уменьшенной дозой преднизолона (0,5 мг/кг/день) + альфакальцидол (0,5 мкг/дл). Первичным результатом ожидается частота ремиссии через 16 недель, время от постановки диагноза и время ремиссии. Исследование будет включать тест слюны, чтобы охарактеризовать фармакокинетику преднизолона и сравнить ее с генетическими вариациями конкретных ферментов печени, ответственных за метаболизм преднизолона. Ожидается, что полученные данные потенциально могут повлиять на текущие рекомендации по лечению БМИ у взрослых пациентов (предположение исследователей основано на том, что активированный витамин Д снижает альбуминурию при других гломерулярных почечных заболеваниях).

По поводу сбора ротовой жидкости. Существует несколько подходов к получению ротовой жидкости, включая использование запатентованных продуктов, например, запатентованная Sallivette, жевательные ватные тампоны, впитывающие слюну. На практике во многих исследованиях выбирают пассивный сбор слюны или слюнотечение в контейнер по мере того, как жидкость вырабатывается во рту [A. Gardner et al., 2020]. В литературе это может упоминаться как не стимулированная слюна всего рта, или ротовая жидкость.

Разработаны устройства для сбора ротовой жидкости у детей для тестирования на антитела краснухи и парвовируса [A.J. Vyse et al., 2001]. В исследовании участвовали британские дети - 143 ребенка в возрасте 3,5-5 лет после

получения соответствующей вакцины. В образцах ротовой жидкости исследованы общий IgG и IgM, а также неспецифические иммуноглобулины против краснухи и парвируса. Образцы для исследования РЖ собирались с помощью 3-х устройств и дали качественные результаты при тестировании на антитела. ORAL более доступен и предпочтительнее.

Сбор ротовой жидкости может быть произведен и без всяких специальных устройств легко и быстро [С. N. Santos et al., 2020]. Взятие пробы ротовой жидкости может выполнить даже неподготовленный человек [Н. Fabruova, P. Celec, 2014].

Ротовая жидкость функционально эквивалентна сыворотке крови в отражении физиологического состояния организма в том числе эмоциональных, гормональных, пищевых и метаболических изменений [Быков И.М, Курзанов А.И., 2021, Вавилова Т.П., 2023].

На выработку слюны влияет много факторов (циркадные и суточные ритмы, диета, возраст). Поэтому отбор ротовой жидкости должен проходить в стандартных условиях. Возраст влияет на слюнную протеомику. Отмечены большие вариации в детском и подростковом возрасте [И.М. Быкова. А.Н. Курзанов, 2021]. Но есть и противоположное мнение.

Использование слюны затруднено главным образом из-за нашего непонимания биомолекул, присутствующих в слюне, и их связи с этиологией заболевания. Препятствия для применения тестирования слюны и его продвижение в клинических условия связаны и с некоторым скептицизмом клинициста, как нам кажется, который следует преодолеть, судя по настоящему обзору. Публикации о применении этой биологической жидкости продолжаются в самых разных областях медицины.

1.4 Анализ мочи – информативный неинвазивный метод лабораторной диагностики в нефрологической практике

Клинический анализ мочи – одно из наиболее частых выполняемых методов исследования в практике врача педиатра [Захарова И.Н., Османов И.М. и соавт., 2019]. Анализ мочи является важным компонентом для диагностики заболеваний

мочевыводящих путей. Микроскопическая оценка мочи дает представление о потенциальном базовом заболевании мочевыводящих путей, которое используется для идентификации и характеристики как распространенных, так и гораздо менее распространенных сформированных элементов в образце мочи [Rastogi V., Agarwal S. et al., 2019]. Осадок мочи — это неинвазивный лабораторный тест, который может быть выполнен автоматизированным анализатором или вручную лаборантами [Navarro D. et al., 2022]. Микроскопия мочи является важным инструментом для диагностики и лечения нескольких состояний, влияющих на почки и мочевыводящие пути [Becker G.J. et al., 2016].

Hernandez-Arroyo C.F. et al., 2020 в своем исследовании микроскопии осадка мочи при остром повреждении почек, связанной с COVID-19, отмечают этот метод, как надежный клинический инструмент с диагностической и прогностической ценностью при оценке ОПП [Hernandez-Arroyo C.F. et al., 2020].

На современном этапе науки ученые проявляют интерес к поиску новых биомаркеров заболеваний почек в моче, при чем, как на этапе развития осложнений уже развившихся почечных патологий, так и на этапах доклинических проявлений заболеваний почек. В своем обзоре литературы Захарова Н.Б. и др., 2020 говорят о том, что одним из направлений совершенствования методов персонализированной медицины является клиническая протеомика, участвующая в работе по открытию биомаркеров различных заболеваний [Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х. и соавт., 2017].

В своем исследовании Coca S.G. et al., 2008 рассматривают диагностическую и прогностическую эффективность нескольких биомаркеров мочи для диагностики и определения риска острого повреждения почек. Основные типы биомаркеров мочи они разделили на три группы: воспалительные, почечные трубчатые белки (выводятся с мочой после травмы), и суррогатные маркеры трубчатого повреждения [Coca S.G., Parikh C.R. et al., 2008].

Пристальное внимание в последние годы получили следующие биологические маркеры мочи: альбумин, соотношение альбумин-креатинин, мочевины.

Georgianos P.I. et al., 2023 отмечают, что по данным недавних исследований, регулярный показатель скрининга на повышенное соотношение альбумина и креатинина в моче очень низок в повседневной клинической практике. В своем исследовании они обращают внимание на показатели «альбумин» и «креатинин» мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и считают, что большая часть пациентов высокого риска с ранней стадией ХБП остаются необследованными, упуская возможность получить своевременное лечение, которое эффективно снизит альбуминурию и риск неблагоприятных кардиоренальных результатов. Они пришли к выводу, что внедрение оценки альбуминурии в ежедневной клинической практике облегчает выявление пациентов высокого риска с ранней стадией ХБП.

Добронравов В.А. и соавт., 2009 называют альбуминурию почечным прогностическим признаком и отмечают, что в рутинной клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек уровень альбуминурии является единственным и относительно ранним показателем, позволяющим исключить или подтвердить наличие субклинического течения ХБП, особенно в условиях сохранной скорости клубочковой фильтрации [Добронравов В.А. и соавт., 2009].

О важности показателя соотношения альбумина и креатинина в моче говорит Xu X et al., 2024 и считают, что в комплексе с скоростью клубочковой фильтрации является важным маркером почечной дисфункции. Тест на соотношение альбумин/креатинин в моче (ACR) используется для скрининга пациентов с хроническими заболеваниями, такими как диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания, которые подвергают их повышенному риску развития заболеваний почек [Lim S. et al., 2018].

KDIGO в клинических практических рекомендациях рекомендует скрининг на альбуминурию пациентов с гипертонией, диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Lin C.T. et al., 2019, с 1 марта 2011 года по 31 декабря 2013 года проверили исследование альбумин/креатининового соотношения мочи и крови на высокочувствительный С-реактивный белок у 93 реципиентов трансплантированной почки и исследовали линейные корреляции этих параметров

с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации и пришли к выводам, что показатель «альбумин/креатининовое соотношение» в моче это простой и эффективный способ для прогнозирования функции трансплантата после трансплантации почки и в сравнении с сывороточным креатинином имеет независимые сильные корреляции с клиренсом креатинина без необходимости забора крови [Lin C.T., Chiang Y.J. et al., 2019].

Резюмируя данные проведенного анализа литературы, мы отметили следующее. Гломерулонефриты - патология, включенная нами в обзор, представляет очень важный срез нефропатологии у детей в настоящее время. Острый ПСГН - самый распространенный в детстве ГН, но уровень его распространения в странах мира резко отличается. На этот показатель влияют состояние депривации, расовые, демографические, сезонные условия, возраст. В течение двух предыдущих десятилетий в эпидемиологии ГН произошли серьезные сдвиги парадигмы. Заболеваемость ОПСГН у детей снизилась, в то время как случаи ОГН у взрослых увеличились особенно в связи с *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, в том числе у пожилых людей.

В современных условиях преобладает малосимптомный вариант течения. В большинстве случаев ПСГН, а также ПИГН заканчиваются выздоровлением, но может длительно наблюдаться персистирующая гематурия или протеинурия. Парадокс ОПГН, ОПИГН заключается в том эти заболевания по-прежнему остаются одной из причин, вызывающей ОПП во всем мире. ПСГН, перенесенный в детстве, может быть триггером ХБП во взрослом состоянии.

В настоящее время преобладают другие варианты гломерулонефритов: иммунокомплексные нефриты, связанные с системными заболеваниями (волчаночный нефрит, пурпурный нефрит), а также с АНСА-ассоциированные васкулиты с IgA-нефропатией, С3-гломерулопатией. В настоящее время акценты научных исследований перенесены на эти формы гломерулярной патологии.

НС остается актуальной проблемой в детской нефрологии, как вариант гломерулярной патологии и ХБП в детском возрасте. В настоящее время идет поиск биомаркеров для раннего выявления пациентов с НС, которые будут резистентные

к кортикостероидам, а также для раннего выявления повреждения почек. Поиск идет как с применением инвазивных методов лабораторного анализа, так и неинвазивных. Эти находки позволят применять методы персонализированной медицины в лечении пациентов с НС.

Активно развивается уриномика. Идет поиск маркеров, позволяющий предсказать заранее проблемы резистентности к терапии, прогноз заболевания, раннего выявления повреждения почек и формирования ХБП.

Интерес к неинвазивным методам лабораторной диагностики в клинической медицине наблюдается во всем мире.

Анализ мочи является «золотым стандартом» диагностики при заболеваниях почек, однако клинико-диагностический интерес к данному неинвазивному исследованию усиливается с каждым годом в связи с высокой тенденцией развития прогрессивных медико-технических технологий.

Ротовая жидкость функционально эквивалентна сыворотке крови в отражении физиологических событий в организме, как неинвазивный метод «салива-тест» перспективен для диагностики, прогноза, мониторинга инфекционных и неинфекционных заболеваний в детском возрасте. В детской нефрологии имеются единичные публикации об использовании этого неинвазивного метода в диагностическом процессе при хронической болезни почек. Возможности этого метода еще недостаточно изучены, необходим поиск новых биомаркеров.

Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в течение 2021-2024 гг. на базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая кафедрой д.м.н., профессор Л.И. Мазур), на базе отделения нефрологии педиатрического корпуса (заведующий отделением - к.м.н. В.Н. Баринов) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина» (главный врач - профессор С.Ю. Пушкин), на базе амбулаторно-поликлинического отделения №1, №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская городская больница №7» (главный врач – к.м.н. А.А. Дубасова).

Исследование у пациентов с нефропатологией проведено в условиях пребывания в круглосуточном стационаре, что позволило исключить влияние следующих факторов: разнообразие рациона питания (все дети в зависимости от первичной нозологии получают лечебное питание – стол 5,7), нарушение режима дня: бодрствование/отдых, физические нагрузки.

Работа выполнена в несколько этапов:

1 - этап - ретроспективный. На данном этапе проведен анализ общей и впервые выявленной распространенности заболеваний мочеполовой системы у детей на территории Самарской области за период 2019-2023 годы по данным областной статистики Министерства здравоохранения Самарской области. Эти данные мы использовали для дополнительного обоснования актуальности проведения исследования по проблемам заболеваний почек у детей;

2 - й этап - проспективный. Данный этап включал проведение исследования метаболического профиля ротовой жидкости (смешанной слюны), общего (клинического) анализа мочи, микроскопического исследования осадка мочи на анализаторе «мочевые станции» у пациентов с нефропатологией и у здоровых детей

контрольной группы.

Проспективный этап включал следующие этапы:

1. Исследовался метаболический профиль ротовой жидкости, сыворотки крови у детей 2-х клинических групп: I группа (n=46) - дети с гломерулонефритами, II группа (n=60) - дети с тубулоинтерстициальными нефритами, а также у группы контроля (n=51) - здоровые дети. Проведено сопоставление параметров метаболического профиля ротовой жидкости детей I и II группы с данными в группе контроля.
2. Был исследован метаболический профиль, смешанный слюны у детей с ХБП 1 и 2 стадий независимо от первичной нозологии (n=34).
3. Проведено сопоставление биохимических параметров смешанной слюны всех обследованных нефрологических больных с аналогичными в сыворотке крови с целью анализа корреляционных связей.
4. Исследованы показатели общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка у детей на анализаторе «мочевые станции» у 42 детей I группы (дети с гломерулонефритами) и 43 детей из II группы (дети с тубулоинтерстициальными нефритами), а также у 51 здорового ребенка (группа контроля). Проведено сопоставление полученных параметров мочи у детей с гломерулонефритами, тубулоинтерстициальными нефритами с аналогичными в группе контроля.
5. Осуществлен поиск корреляционных связей между биохимическими параметрами мочи и ротовой жидкости.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика групп обследованных детей

В проспективное исследования было включено 106 детей с различной нефропатологией в возрасте от 5 и до 17 лет, из них: мальчиков 42 (39,6%) и 64 девочки (60,4%) и 51 здоровый ребенок (контрольная группа) в возрасте от 3 лет до 17 лет: 21 мальчик (41,2%), 30 девочек (58,8%). Всего обследовано 157 детей.

Далее нефрологические пациенты были расформированы на 2-е группы:

I-я группа включала детей с гломерулонефритами – 46 пациентов. Из них 17 детей с острым гломерулонефритом (постстрептококковым, постинфекционным, с гломерулонефритом неуточненным, с нефритическим синдромом, с нефротическим синдромом) и 29 детей с хроническими гломерулонефритами (с нефротическим, нефритическим синдромами, с гематурической формой, с наследственным нефритом, идиопатическим нефротическим синдромом). У детей с хроническими гломерулонефритами на момент обследования отмечалась активная стадия у 2 детей, у 8 детей - стадия обострения, у 19 - период ремиссии.

II-я группа – 60 пациентов с тубулоинтерстициальными нефритами, а именно дети с абактериальными тубулоинтерстициальными нефритами: смешанного генеза – 25 детей, ТИН поствирусный – 1 ребенок, ТИН дизметаболический – 4, ТИН токсико-аллергический – 1, ТИН на фоне ППР – 1; дети с бактериальным тубулоинтерстициальным нефритом или пиелонефритом: 6 с острым пиелонефритом, 19 с хроническим (из них 18 с вторичным), оксалурия – 2, токсическая нефропатия у 1 ребенка. В острой стадии в данной группе было 17 человек (дети с острым тубулоинтерстициальным нефритом, острым пиелонефритом), в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии – 43 человека.

Данные детей с нефропатологией и контрольной группы были проверены на соответствие нормальному закону по признаку «Возраст». Так как в группах закон распределения отличный от нормального (по результатам теста Шапиро-Уилка), то для описания возраста использовались медиана и квартили Me (Q1; Q3). Расчеты по критерию Манна-Уитни показали, что данные в контрольной и основной группах сопоставимы по возрасту ($p=0,064$) (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов основной и контрольной групп при исследовании биохимических параметров крови и показателей метаболического профиля ротовой жидкости по возрасту

	Основная (n=106)	Контрольная (n=51)	Р-значение
Возраст	13 (10; 14)	7 (5; 10)	0,064

По результатам критерия Пирсона данные в контрольной и основной группах сопоставимы по полу ($p=0,942$) (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов основной и контрольной групп при исследовании биохимических параметров крови и показателей метаболического профиля ротовой жидкости по полу.

Пол	Основная (n=106)		Контрольная (n=51)		Р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Мальчик	42	39,6	21	41,2	0,942
и					
Девочки	64	60,4	30	58,8	

В таблице 3 представлены расчеты абсолютных и относительных частот нозологий у обследованных детей с нефропатологией с учетом гендерной принадлежности.

Таблица 3 - Распределение по нозологиям пациентов с нефропатологией с учетом гендерной принадлежности

Заболевание	Мальчики (n=43)		Девочки (n=63)	
	Абс.	%	Абс.	%
Острый ТИН	3	7,1	5	7,9
Хронический ТИН	13	30,2	13	20,6
Острый пиелонефрит	0	0,0	6	9,5
Хронический пиелонефрит	2	4,6	17	27
Острый гломерулонефрит	9	20,9	8	12,7
Хронический гломерулонефрит	16	37,2	10	15,9
Токсическая нефропатия	0	0,0	1	1,6
Идеопатический нефротический синдром	0	0,0	1	1,6
Наследственный нефрит	0	0,0	2	3,2
Итого	43	100	63	100

Наибольшее число случаев у мальчиков приходится на гломерулонефрит (всего 25 случаев или 58,1%), а у девочек на пиелонефрит (всего 19 случаев или 30,6 %). По большинству из рассматриваемых заболеваний число случаев у девочек

больше, чем у мальчиков. Исключение составляет острый и хронический гломерулонефрит - хронический гломерулонефрит на 6 случаев больше, чем у девочек, а острого на 1.

Большинство детей, участвующих в исследовании, проживает в городе (76/106 или 71,7%). По каждому из рассматриваемых заболеваний почек число случаев больше для городских жителей. У жителей городов наибольшее число случаев приходится на острый гломерулонефрит (18/76 или 23,7%). В сельской местности наиболее часто встречающимся заболеванием является тубулоинтерстициальный нефрит (13/30 или 43,3%).

Возраст детей основной группы составил от 5-ти до 17-ти лет. Медианный возраст составил 13 (10; 14) лет. В таблице 4 представлены данные по количеству заболеваний почек в зависимости от возраста.

Таблица 4 - Распределение заболеваний почек с учетом возраста у всех обследуемых пациентов с нефропатологией

Возраст	Число пациентов	Основное заболевание					
		ТИН	Острый пиелонефрит	Хронический пиелонефрит	Острый гломерулонефрит	Хронический гломерулонефрит	Другие заболевания*
5-7 лет	11	2	0	0	6	2	1
8-10 лет	21	4	3	2	6	6	0
11-13 лет	39	13	3	7	8	5	3
14-17 лет	35	11	4	7	3	6	4
Р-значение	0,310						

**Другие заболевания: токсическая нефропатия, идиопатический нефротический синдром, наследственный нефрит.*

Наибольшее число заболеваний почек приходится на возраст 11-13 лет (39/106 или 36,8%). На данный возраст приходится и наибольшее число случаев по конкретному заболеванию (частота случаев заболеваний ТИН в возрасте 11-13 лет составила 13/30 или 43%). По результатам расчетов критерия Пирсона не выявлено

статистически значимой взаимосвязи между возрастом детей и числом случаев заболеваний почек ($p=0,310$) (таблица 4).

Всем 106 детям с нефропатологией 51 здоровому ребенку был проведен специальный анализ: исследование метаболического профиля ротовой жидкости.

Исследование параметров мочи на анализаторе «мочевые станции» выполнено у 85 детей с заболеваниями почек (исследование мочи проводилось 42 детям из I-ой группы (ГН) и 43 из II-ой группы (ТИН), из них 36 мальчиков (43%) и 49 девочек (57%). В контрольной группе по аналогичным показателям 51 пациент: 21 мальчик (41,2%) и 30 девочек (58,8%).

Средний возраст пациентов из I-ой группы, у которых исследовалась моча, составил 11 (3,1) лет (p -значение теста Шапиро-Уилка составило $p=0,093$). Из 42-х пациентов данной группы мальчики составили 23 человека (54,8%), девочки – 19 человек (45,2%). Расчеты по критерию Манна-Уитни показали, что данные контрольной и I-ой групп сопоставимы по возрасту ($p=0,103$) (таблица 5). По результатам теста Пирсона данные в группах сопоставимы по полу ($p=0,211$) (таблица 6).

Таблица 5 - Распределение по возрасту пациентов I-ой и контрольной группах при исследовании параметров мочи

	I-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=86)	P-значение
Возраст	11 (9;13)	7 (5; 10)	0,103

Таблица 6 - Распределение по полу пациентов I-ой и контрольной группах при исследовании параметров мочи

Пол	I-я группа (n=42)		Контрольная группа (n=51)		P-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Мальчики	23	54,8	21	41	0,211
Девочки	19	45,2	30	59	

Средний возраст пациентов второй группы, у которых исследовалась моча, составил 13 (2,7) лет (p -значение теста Шапиро-Уилка составило $p=0,078$). Из 43-х пациентов данной группы мальчиков - 13 человек (30,2%), девочек – 30 человек (69,8%).

Расчеты по критерию Манна-Уитни показали, что данные контрольной и II-ой группах сопоставимы по возрасту ($p=0,061$) (таблица 7). По результатам теста Пирсона данные в группах сопоставимы по полу ($p=0,271$) (таблица 8).

Таблица 7 - Распределение по возрасту пациентов II-ой и контрольной групп при исследовании параметров мочи

	II-я группа (n=43)	Контрольная группа (n=51)	P-значение
Возраст	12(11;15)	7 (5; 10)	0,061

Таблица 8 - Распределение по полу пациентов II-ой и контрольной групп при исследовании параметров мочи

Пол	II-я группа (n=43)		Контрольная группа (n=51)		P-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Мальчики	13	30,2	21	41	0,271
Девочки	30	69,8	30	59	

Критерии включения пациентов в исследование:

- гломерулонефриты: острый, хронический гломерулонефрит, идиопатический нефротический синдром, наследственный нефрит;
- тубулоинтерстициальные нефриты (абактериальной и бактериальной этиологии) в период обострения, неполной клинико-лабораторной ремиссии, дебюте впервые возникшего заболевания почек;
- здоровые дети;
- возраст пациентов на момент исследования от 3 до 17 лет;
- согласие родителей и законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пациенты с остро развившимся повреждением почек, с гемолитико-уремическим синдромом, острым повреждением почек прerenального генеза на фоне острых кишечных и иных инфекций;
- ХБП 3, 4, 5 степени;
- острое инфекционное заболевание;
- заболевания полости рта и зубов;
- отказ от участия в исследовании.

2.3 Методы исследования

Обследование всех нефрологических больных детей проведено в соответствии с клиническими рекомендациями. Применен клиничко-анамнестический комплекс обследования: осмотр, тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни. Проведена лабораторная, инструментальная диагностика. Лабораторная диагностика в зависимости от предполагаемого диагноза включала следующие обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, общий белок в суточной моче, оксалаты суточной мочи, посев мочи на флору, микральный-тест, а инструментальная диагностика: УЗИ органов брюшной полости, УЗИ мочеполовой системы, цистография, нефросцинтиграфия, экскреторная урография, магнитно-резонансная и компьютерная томография почек.

Ультразвуковая диагностика проводилась на аппарате «Logiq E9» производителя «General Electric». Визуализирующие методы диагностики включали при необходимости: экскреторную урографию, магнитно-резонансную и компьютерную томографию почек, а также статическую и динамическую нефросцинтиграфию с фармпрепаратом, меченным ^{99m}Tc -пентатех на сцинтиляционной γ -камере «MB-9200» («Гамма», Венгрия) с оценкой обработки данных по программе «SCINTIPRO-2».

Комплекс исследований осуществлялся в отделении лабораторной диагностики (заведующая - Потякина Е.Е.), в отделении функциональной диагностики (заведующий - Балаклеец С.В.), в рентгенологическом отделении (заведующий - Юдин А.Е.) ГБУЗ «СОКБ им В.Д. Середавина».

У некоторых пациентов с нефротическим синдромом, хроническим интерстициальным нефритом, при наследственном нефрите по показаниям проведена биопсия почек в Федеральных клинических центрах.

Пациентам рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по методу Schwartz G.J. et al., 2009 с учетом возраста: у детей до 2 лет: $\text{СКФ} = 40 \times \text{длина тела}$

(см)/креатинин плазмы (мкмоль/л); у пациентов старше 2 лет: СКФ = $k \times \text{длина тела (см)} \times 80 / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$, где «к» = 0,55 (у детей от 2 до 12 лет), $k = 0,55$ (для девушек от 13 до 18 лет), $k = 0,77$ (для юношей от 13 до 18 лет).

Стадии ХБП определялись в соответствии с системной классификацией Инициативы Качества Исходов Заболеваний Почек (NFK-K/DOQI). О формировании ХБП свидетельствовали патологические изменения анализов крови или мочи, аномалии результатов визуализирующих методов исследования почек и биопсии почек, а также снижение СКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м².

Специальные методы

1. Определение показателей метаболического профиля ротовой жидкости (смешанной слюны).

Всем детям было проведено исследование метаболического профиля смешанной слюны. Взятие ротовой жидкости у пациента осуществлялось в утренние часы натощак, за один час до сбора пациентам необходимо было прополоскать рот теплой, кипяченой водой. Ротовая жидкость собиралась в стерильную, пластиковую пробирку, без стимуляции, методом сплевывания. Процесс сплевывания повторялся пока не скапливалось 4 мл слюны. После окончания сбора пробирка закрывалась крышкой и транспортировалась в лабораторию Клиник СамГМУ, помещались в морозильную камеру на сутки. Далее ротовая жидкость подвергалась постепенной разморозке и последующему центрифугированию в течение 10 мин (величина центробежной силы – 3000 об/мин) до образования прозрачного супернатанта. После чего исследование показателей осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitiach-902» (Roch-Diagnostics, Япония).

Исследуемый метаболический профиль ротовой жидкости включал следующие биохимические параметры: общий белок (г/л), аланинаминотрансфераза (Ед/л), аспартатаминотрансфераза (Ед/л), молочная кислота (ммоль/л), креатинфосфокиназа (Ед/л), щелочная фосфатаза (Ед/л), лактатдегидрогеназа (Ед/л), мочевины (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), глюкоза (ммоль/л), С-реактивный белок (мг/л), фосфор (ммоль/л), магний (ммоль/л), калий

(ммоль/л), кальций (ммоль/л), железо (мкмоль/л).

Благодаря достижениям в лабораторных технологиях ротовая жидкость может быть диагностическим образцом. Однако, как диагностическая среда слюна имеет недостатки: суточные и циркадные колебания биомолекул, что не всегда достоверно отражает их концентрацию в сыворотке крови. Во избежание возможных погрешностей нами было предусмотрено одномоментное проведение забора ротовой жидкости и сыворотки крови в стандартных условиях.

2. Общий (клинический) анализ мочи и микроскопическое исследование мочевого осадка на анализаторе «мочевые станции».

В день сбора ротовой жидкости производился сбор утренней порции мочи. Сбор осуществлялся после туалета наружных половых органов в одноразовый аптечный контейнер. Объем образца составлял не менее 50 мл. Затем контейнер завинчивался крышкой и транспортировался в лабораторию Клиник СамГМУ.

Исследование мочи у наблюдаемых пациентов проводили с использованием инновационного высокоинформативного метода на анализаторе Sysmex, UC-3500, UF-4000/5000, UD-10 - «мочевые станции». Анализатор позволяет расширить спектр биохимических исследований мочи: исследовать микроскопию осадка, рассчитывать количество клеточных и неклеточных соединений в 1 мкл/мочи.

Исследуемые параметры общего (клинического) анализа мочи были следующие: глюкоза (г/л), белок (г/л), билирубин (мкмоль/л), уробилиноген (мкмоль/л), реакция (рН), относительная плотность, эритроциты (1/мкл), кетоновые тела (ммоль/л), нитритразлагающие бактерии, лейкоциты (1/мкл), цвет, прозрачность, белок общий/креатинин (мг/г креатинина), альбумин мочи (мг/л), креатинин (мг/дл), кроль (мг/дл), альбумин/креатинин (мг/г креатинина). Исследуемые параметры микроскопического осадка мочи включали: эпителий (1/мкл), эпителий переходный, эпителий плоский (1/поле зр.), эпителий почечный (1/поле зр.), кристаллы (1/поле зр.), эритроциты (1/поле зр.), лейкоциты (1/поле зр.), скопления лейкоцитов (1/поле зр. низ. ув.), слизь (1/поле зр.), цилиндры (1/поле зр.), цилиндры гиалиновые (1/поле зр.), цилиндры патологические (1/поле зр.), дрожжевые клетки (1/поле зр.), сперматозоиды (1/поле зр.), бактерии, эритроциты

(1/мкл), кристаллы (1/мкл), лейкоциты (1/мкл), скопления лейкоцитов (1/мкл), слизь (1/мкл), сперматозоиды (1/мкл), бактерии (1/мкл), цилиндры патологические (1/мкл), цилиндры (1/мкл), эпителий плоский (1/мкл), эпителий переходный (1/мкл), эпителий почечный (1/мкл), дрожжевые клетки (1/мкл), эпителий (1/поле зр.).

Исследование ротовой жидкости, а также общего анализа мочи с микроскопией осадка на анализаторе «мочевые станции» проводились на кафедре фундаментальной химии и лабораторной диагностики, в клинической лаборатории Клиник СамГМУ (заведующая лабораторией - профессор О. А. Гусякова).

2.4 Статистическая обработка данных

Для хранения, обработки и анализа данных использовались пакет прикладных программ Excel программа SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).

Для проверки соответствия количественных признаков нормальному распределению использовались критерий Шапиро–Уилка (при объеме совокупности не более 50) и критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при объеме совокупности более 50). Для описания количественных признаков использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M(SD)$) в случае соответствия признака нормальному распределению, в противном случае использовались медиана, первый и третий квартили ($Me (Q1; Q3)$).

Для описания номинальных признаков использовались абсолютное число случаев и процент от размера совокупности.

Проверка однородности двух независимых групп проводилась с использованием t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения признаков и с использованием критерия U Манна-Уитни в остальных случаях. Для определения однородности нескольких независимых групп использовался дисперсионный анализ для признаков, распределенных нормально, и критерий Краскела-Уоллиса в остальных случаях.

Сравнение долей для номинальных признаков проводилось на основе анализа таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона.

Для оценки тесноты взаимосвязи количественных признаков, имеющих нормальный закон распределения, рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, статистическая значимость данного коэффициента проверялась с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях закона распределения, отличного от нормального, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а его статистическая значимость также проверялась с помощью t-критерия Стьюдента.

Все статистические расчеты проводились для уровня значимости 0,05.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО ТРЕНДА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2019-2023 ГОДЫ

Анализ проведен по данным областной статистики Министерства здравоохранения Самарской области и статистического сборника «Здравоохранение в России», 2023, размещенного на официальном сайте Федеральной службы государственной статистики.

В 2019 году в Самарской области на 100 000 детского населения в возрасте от 0 и до 14 лет общая распространённость заболеваний мочеполовой системы составила – 4802,6 (абс. 25249), а от 15-17 лет – 10823,9 (абс. 9525) (таблица 9). Этот же показатель по ПФО от 0 до 14 лет 5553,6 на 100 000 детского населения (абс. 287485), от 15 до 17 лет – 12116,0 (абс. 105242). По РФ общая распространённость в 2019 году составила: 0-14 лет – 5031,7 на 100 000 (абс. 1305219), 15-17 лет – 10659,2 на 100 000 (абс. 464018) (таблица 9).

Так же за 2019 год проанализирована впервые выявленная заболеваемость мочеполовой системы у детей по Самарской области, ПФО и Российской Федерации. Впервые выявленная патология мочеполовой системы у детей от 0 до 14 лет составила 3265,4 на 100 000 детского населения (абс. 17167), от 15-17 лет – 6653,4 (абс. 5855) (таблица 10). По ПФО впервые выявленная патология на 100 000 детского населения составила: от 0-14 лет – 2831,8 (абс. 146591), от 15-17 лет – 5909,1 (абс. 51328), а по РФ: от 0-14 лет – 2551,1 (абс. 661739), 15-17 лет – 5526,1 (абс. 240563) (таблица 10).

**Таблица 9 - Общая заболеваемость МПС у детей в 2019 году
в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	4802,6	10823,9	25249	9525
ПФО	5553,6	12116,0	287485	105242
РФ	5031,7	10659,2	1305219	464018

**Таблица 10 - Впервые выявленная заболеваемость МПС у детей в 2019 году
в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	3265,4	6653,4	17167	5855
ПФО	2831,8	5909,1	146591	51328
РФ	2551,1	5526,1	661739	240563

Далее была проанализирована общая распространённость заболеваний мочеполовой системы у детского населения в 2020 году. В Самарской области этот показатель на 100 000 детского населения в возрасте от 0 и до 14 лет составил – 4016,4 (абс. 21107), а от 15-17 лет – 8478,8 (абс. 7657) (таблица 11). Этот же показатель по ПФО от 0 до 14 лет 4943,1 на 100 000 детского населения (абс. 255282), от 15 до 17 лет – 10898,3 (абс. 96170). По РФ общая распространённость в 2020 году составила: 0-14 лет – 4471,7 на 100 000 (абс. 1159831), 15-17 лет – 9421,5 на 100 000 (абс. 417700) (таблица 11).

**Таблица 11 - Общая заболеваемость МПС у детей в 2020 году
в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	4016,4	8478,8	21107	7657
ПФО	4943,1	10898,3	255282	97170
РФ	4471,7	9421,5	1159831	417700

Впервые выявленная заболеваемость мочеполовой системы в 2020 году у детей по Самарской области, ПФО и Российской Федерации распределилась следующим образом: 0-14 лет на 100 000 по Самарской области – 2688, 4, по ПФО – 2271,2, по РФ – 2142,0; в возрастной группе 15-17 лет: по Самарской области 5067,1, по ПФО – 4949,9, по РФ – 4600,3. Так же приводим за 2020 год абсолютные показатели впервые выявленной заболеваемости мочеполовой системы у детского населения в двух возрастных категориях. От 0 до 14 лет: Самарская область – 14128, ПФО – 117294, РФ – 555562 человек, от 15 до 17 лет: Самарская область – 4576, ПФО – 43680, РФ – 203954 человек (таблица 12).

**Таблица 12 - Впервые выявленная заболеваемость МПС у детей в 2020 году
в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	2688,4	5067,1	14128	4576
ПФО	2271,2	4949,9	117294	43680
РФ	2142,0	4600,3	555562	203954

В 2021 году общая заболеваемость в нашем регионе от 0-14 лет составила 3679,3 на 100 000 детей (абс. 19230), по ПФО – 5035,4 (абс. 256427), по РФ – 4620,2 (абс.1194580), этот же показатель в нашем регионе 5-17 лет – 8846,3 на 100 000 (абс. 8064), по ПФО – 11468,5 на 100 000 (абс. 100583), по РФ – 9909,7 на 100 000 (абс. 445545) (таблица 13).

**Таблица 13 - Общая заболеваемость МПС у детей в 2021 году
в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	3679,3	8846,3	19230	8064
ПФО	5035,4	11468,5	256427	100583
РФ	4620,2	9009,7	1194580	445545

Впервые выявленная патология в 2021 году 0-14 лет в Самарской области составила - 2276,1 на 100 000 (абс. 11896), по ПФО – 2339,9 на 100 000 (абс. 119159) по РФ – 2273,0 на 100 00 (абс. 587698); 15-17 лет: в нашем регионе – 5294,2 на 100 000 (4826), по ПФО – 5332,3 на 100 000 (абс. 46766), по РФ – 5092,9 на 100 000 (абс. 228980) (таблица 14).

**Таблица 14 - Впервые выявленная заболеваемость МПС у детей в 2021 году
в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	2276,1	5294,2	11896	4826
ПФО	2339,9	5332,3	119159	46766
РФ	2273,0	5092,9	587698	228980

Общая распространённость заболеваний мочеполовой системы в 2022 году в Самарской области на 100 000 детского населения в возрасте от 0 и до 14 лет общая

распространённость заболеваний мочеполовой системы составила – 3525,6 (абс. 18400), а от 15-17 лет – 8650,7 (абс. 7888). Этот же показатель по ПФО от 0 до 14 лет 5016,8 на 100 000 детского населения (абс. 253191), от 15 до 17 лет – 10842,8 (абс. 94396) (таблица 15). По РФ общая распространённость патологии мочеполовой системы в 2022 году составила: 0-14 лет – 4604,2 на 100 000 (абс. 1188928), 15-17 лет – 9894,7 на 100 000 (абс. 444910) (таблица 15).

В 2022 году в Самарской области на 100 000 детского населения в возрасте от 0 и до 14 лет распространённость впервые выявленных заболеваний мочеполовой системы составила – 2072,6 (абс. 10815), а от 15-17 лет – 5244,4 (абс. 4782) (таблица 16). Этот же показатель по ПФО от 0 до 14 лет 2340,1 на 100 000 детского населения (абс. 118101), от 15 до 17 лет – 5110,9 (абс. 44495). По РФ распространённость впервые выявленное патологии мочеполовой системы в 2022 году составила: 0-14 лет – 2305,9 на 100 000 (абс. 595447), 15-17 лет – 5133,9 на 100 000 (абс. 230840) (таблица 16).

**Таблица 15 - Общая распространённость заболеваний МПС у детей
в 2022 году в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	3525,6	8650,7	18400	7888
ПФО	5016,8	10842,8	253191	94396
РФ	4604,2	9894,7	1188928	444910

**Таблица 16 - Впервые выявленная заболеваемость МПС у детей
в 2022 году в Самарской области, ПФО, РФ**

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область	2072,2	5144,4	10815	4782
ПФО	2340,1	5110,9	118101	44495
РФ	2305,9	5133,9	595447	230840

За 2023 год пока что известны показатели только по Самарской области. Общая заболеваемость в 2023 году в Самарской области у детей от 0 до 14 лет составила 3766,2 (абс. 19400) на 100 000 населения, а у детей от 15 до 17 лет 9050,1 (абс. 8370) (таблица 17). Впервые выявленная патология мочеполовой системы у

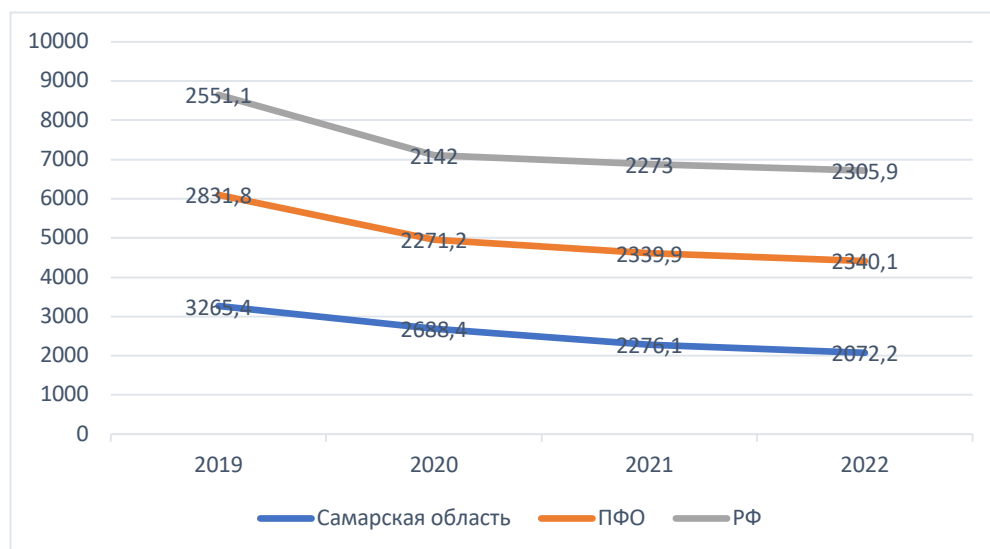
детей в нашем региона в 2023 году составила 2486, 3 на 100 000 (абс. 12807) у детей от 0 до 14 лет, 5006,2 на 100 000 (4630) у детей от 15 до 17 лет (таблица 17).

Таблица 17 - Общая заболеваемость и впервые выявленная патология МПС у детей в 2023 году в Самарской области

	На 100 000 детей		Абсолютные показатели	
	0-14 лет	15-17 лет	0-14 лет	15-17 лет
Самарская область (общая распространённость)	3766,2	9050,1	19400	8370
Самарская область (впервые выявленные заболевания)	2486,3	5006,2	12807	4630

Чтобы проследить наглядно динамику впервые выявленной патологии мочеполовой системы, мы изобразили графики, используя показатель распространённости на 100 000 населения для детей от 0 до 14 лет (рисунок 2) и от 15 до 17 лет за анализируемый период (рисунок 3).

Рисунок 2. Впервые выявленная патология заболеваний МПС у детей Самарской области в возрасте 0-14 лет (на 100 000 детского населения).

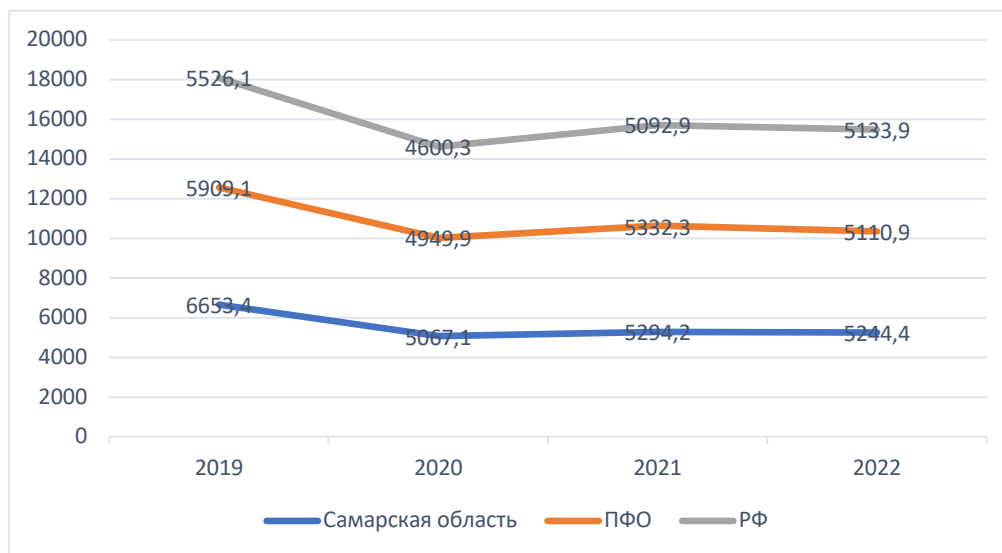


В возрастной группе от 0 до 14 лет по РФ в 2020 году отмечается снижение показателя впервые выявленной патологии мочеполовой системы на 100 000 с последующей его небольшим ростом в 2021 и стабилизацией в 2022 гг. По ПФО данный показатель так же снижался в 2020, в 2021 и 2022 году отмечено постепенное повышение.

По Самарской области отмечено снижение впервые выявленной патологии

МЧС с 2020 года. Однако в 2023 году данный показатель составил – 2486,3, что в сравнении с 2021 и 2022 выше, но по-прежнему ниже, чем в 2019 и 2022 году.

Рисунок 3 - Впервые выявленная патология заболеваний МЧС у детей Самарской области в возрасте 15-17 лет (на 100 000 детского населения).

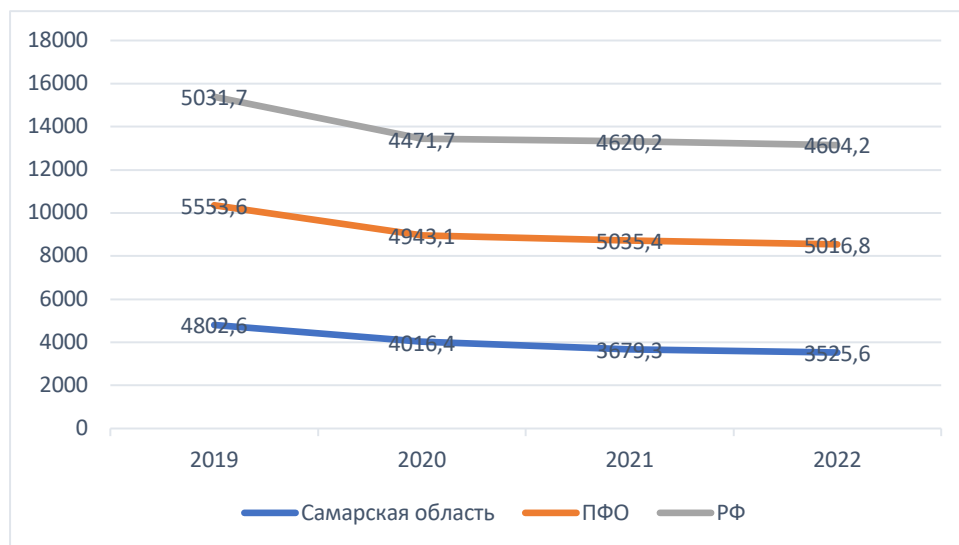


В возрастной группе от 15 до 17 лет по всем исследуемым субъектам отмечено снижение впервые выявленной патологии МЧС в 2020 году, особенно сильное снижение отмечается в нашем регионе – в 1,3 раза. В 2021 этот показатель немного увеличился так же по всем субъектам, ПО Самарской области в меньшей степени. В 2022 и 2023 гг. по РФ продолжается рост впервые выявленной патологии в то время, по ПФО рост выявлен лишь в 2022 году, а в 2023 этот показатель начал снижаться.

По Самарской области показатель впервые выявленной заболеваемости МЧС на 100 000 детского населения стал постепенно снижаться с 2022 года. В 2023 году этот показатель у подростков составил – 5006,2, что в 1,3 раза ниже, чем в 2019 году.

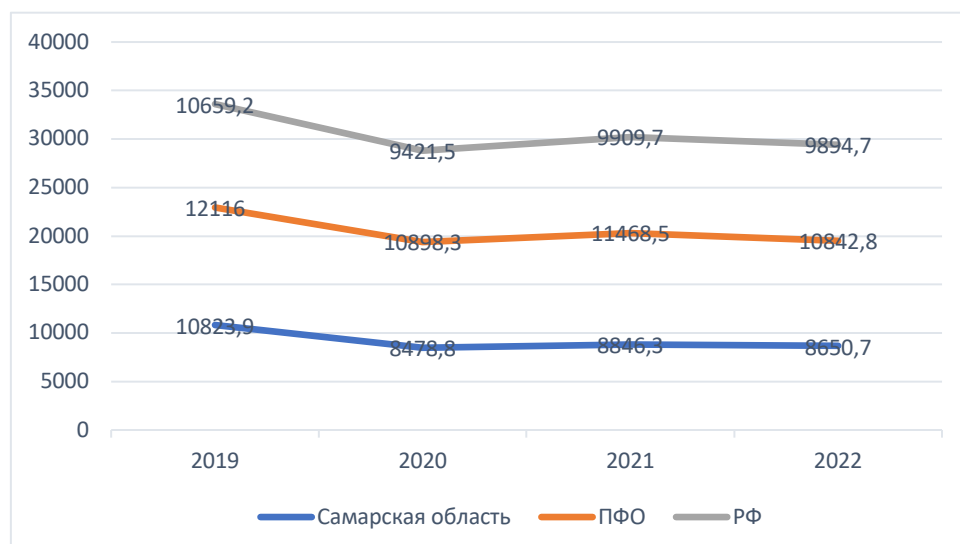
Далее в графиках представлена динамика общей заболеваемости МЧС у детей от 0 до 14 лет (рисунок 4)., от 15-17 лет (рисунок 5). за период 2019-2023 гг.

**Рисунок 4 - Общая заболеваемость МПС у детей
Самарской области в возрасте 0-14 лет (на 100 000 детского населения)**



Показатель общей заболеваемости в возрастной группе от 0 до 14 лет по анализируемым субъектам в 2020 году заметно снизился, однако по РФ и ДФО в 2021 отмечено увеличение этого показателя, в 2022 году стабилизация показателя. В Самарской области прослеживается четкий тренд снижения общей заболеваемости на 100 000 детского населения. В 2022 году этот показатель снизился в 1,9 раз. Однако в 2023 году общая заболеваемость составила 3766,2 на 100 000, что в 1,1 раз выше, чем в 2022.

**Рисунок 5 - Общая заболеваемость МПС у детей
Самарской области в возрасте 15-17 лет (на 100 000 детского населения)**



В возрастной группе от 15 до 17 лет в 2020 году во всех субъектах отмечено снижение общей заболеваемости МЧС: по РФ в 1,1 раз, по ПФО в 1,1, по Самарской области в 1,3 раза. В 2021 году отмечен подъем этого же показателя во всех субъектах: в РФ в 1,1, в ПФО в 1,1 раз, в меньшей степени в нашем регионе - в 1,0 раз. В 2022 отмечено снижение общей заболеваемости МЧС по всем анализируемым регионам. В 2023 году по Самарской области общая заболеваемость составила 9050,1 на 100 000 детского население, что выше в 1,0 раз.

Проведенный анализ показал: по сравнению с 2019 годом в последующие годы произошло некоторое снижение распространенности болезней мочеполовой системы как у детей от 0 и до 14 лет, так и у подростков 15-17 лет. Снижение произошло также и впервые выявленной заболеваемости. Особенное снижение общей и впервые выявленной заболеваемости МЧС отмечено в 2020 году, мы склонны думать, что это связано с эпидемией новой коронавирусной инфекции, так как в тот период на систему здравоохранения была колоссальная нагрузка, так же были введены ограничительные меры при посещении общественных мест, отмечалась повышенная тревожность среди населения (люди могли избегать посещения больниц, если клинические симптомы не были яркими и не сильно беспокоили). В 2021 году мы увидели ожидаемый подъем заболеваемости и впервые выявленных болезней МЧС у детей по всем исследуемым субъектам, в обеих возрастных группах. Это так же мы связываем с COVID-19, так как отмечались дебюты заболеваний и рецидивы после перенесенной инфекции.

По сравнению со среднероссийскими показателями и аналогичными показателями нашего региона, болезни мочеполовой системы в нашей области не превышают и, а наоборот имеют более выраженную тенденцию к снижению. Мы склонны считать, что в Самарской области хорошо поставлена первичная выявляемость нефрологической патологии, а также профилактика.

Проведенный анализ показал, что болезни почек у детей в Самарской области, хотя и снижаются, их социальная значимость сохраняется, что подтверждает значимость исследований в этом направлении.

4 ГЛАВА. ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА, СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

4.1 Дети с гломерулонефритами (I-ая группа)

4.1.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов I-й группы

Первая группа включала 46 пациентов - 25 мальчиков (54,3%) и 21 девочка (45,7%). Распределение по полу практически равномерное. Средний возраст пациентов I-ой группы составляет 11 (3,4) лет (р-значение теста Шапиро-Уилка составило 0,080) (рисунок 6).

Рисунок 6 - Распределение обследованных детей по полу I-ой группы



В I-ую группу были отнесены дети с острым и хроническим гломерулонефритами (n= 46).

С острым гломерулонефритом было обследовано 17 детей, из них 6 с нефротическим синдромом, 9 с нефритическим, у 2-х пациентов отмечено сочетание нефритического и нефротического синдромов в клинике (рисунок 7). На момент исследования острый гломерулонефрит у 9 детей был в стадии разгара, у 2-х в период обратного развития, острая стадия у 1-го ребенка, активная стадия отмечена у 3-х детей, в период начальных проявлений было обследовано 2 ребенка.

С хронической гломерулярной патологией в данную группу было отобрано 29 детей, из них 23 ребенка с хроническим гломерулонефритом, 3 с вторичным хроническим (2 на фоне системной красной волчанки, 1 на фоне геморрагического васкулита). Из 26 детей с хроническим гломерулонефритом 14 детей с нефротическим синдромом, 4 с нефритическим, у 1 ребенка сочетание нефротического синдрома и гематурической формы (рисунок 8).

Дети наблюдались в период обострения почечного процесса разной степени активности: 2 ребенка поступили в активной стадии заболевания, 8 в периоде обострения, 10 в стадии ремиссии. Рецидивирующее течение хронического гломерулонефрита диагностировано у 8 детей, непрерывно-рецидивирующее у 1-го ребенка, латентное течение у 1-го.

Рисунок 7 - Распределение острого гломерулонефрита с учетом синдрома

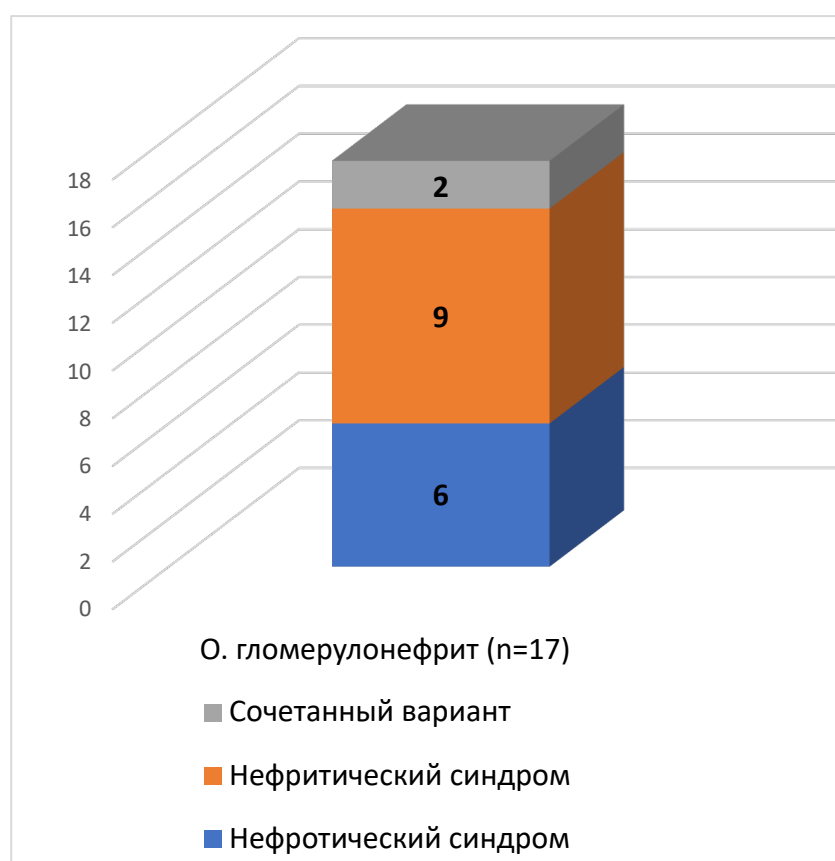
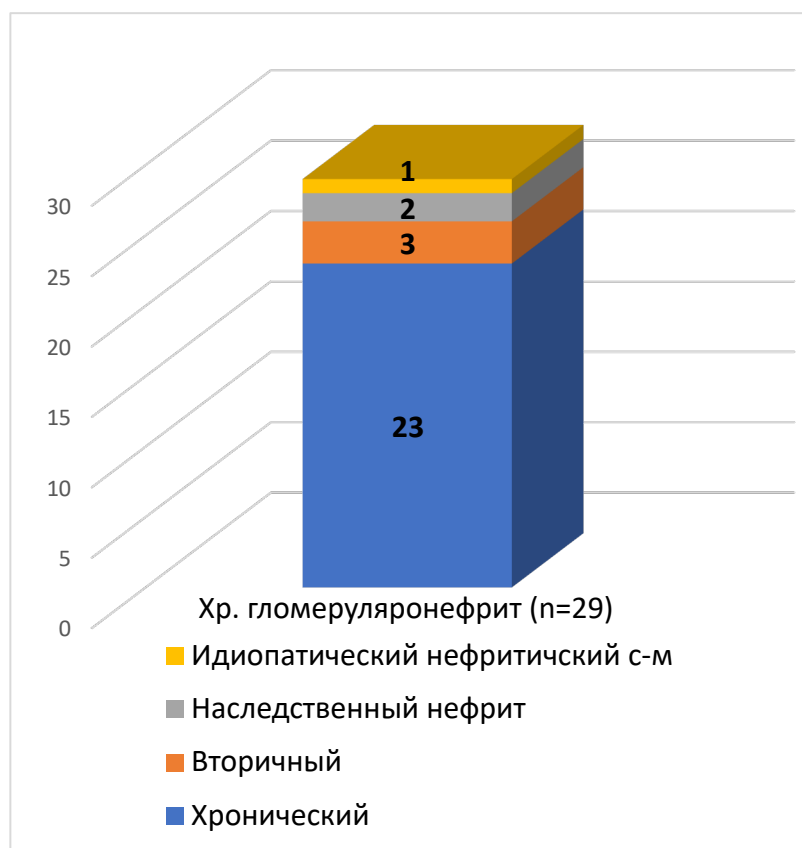


Рисунок 8 - Распределение хронического гломерулонефрита по нозологиям



Дети при поступлении чаще всего предъявляли жалобы на изменения в анализах мочи: эритроцитурия (n=11; 23,9%), протеинурия (n=14; 30,4 %), кристаллурия (n=1, 2,2%), изменение цвета и прозрачности мочи: моча цвета мясных помоев (n=2, 4,3%), мутная моча (n=1, 2,2%), а также на изменения в биохимическом анализе крови, а именно - повышение мочевины (n=7, 15,2%). У 21 ребенка (45,7%) были жалобы на отеки: на лице (n=11; 23,9%), пастозность век (n=4, 8,7%) на нижних конечностях (n=5; 10,9%), на верхний конечностях (n=1; 2,2%). Повышение артериального давления отметили 2 поступивших ребенка (4,3%), повышение температуры – 1 (2,2%), слабость – 2 (4,3%), тошноту – 1 (2,2%). С болями в поясничной области поступили 2 ребенка (4,3%), так же, как и с болями в животе (n=2, 4,3%) (таблица 18).

Таблица 18 - Жалобы при поступлении детей I-ой группы

	Число случаев	% от объема выборки (n=46)
Повышение АД	2	4,3
Повышение Т	1	2,2
Боли в поясничной области	2	4,3
Боли в животе	2	4,3
Эритроцитурия	11	23,9
Слабость	2	4,3
Протеинурия	14	30,4
Отеки на лице	11	23,9
Отеки на верхних конечностях	1	2,2
Отеки на нижних конечностях	5	10,9
Пастозность век	4	8,7
Повышение мочевины	7	15,2
Мутная моча	1	2,2
Кристаллурия	1	2,2
Тошнота	1	2,2
Моча цвета мясных помоев	2	4,3

При поступлении состояние детей оценивалось как тяжелое при развернутой клинической картине с нефритическим, нефротическим синдромами (n=15); со средней степенью тяжести пациентов поступило 9 пациентов. У остальных детей состояние при поступлении оценивалось, как удовлетворительное (n=22).

В общем анализе крови: анемия легкой степени (снижение гемоглобина до 97 - 109 г/л) отмечалась у 4 детей, снижение числа эритроцитов до 2,96 - 3,74 $10^{12}/л$ (реф. значения 3,9-5,0 $10^{12}/л$), повышение лейкоцитов у 7 пациентов выше 13,5 $10^9/л$, максимально до 23,9 $10^9/л$ (реф. значения 4,0-13,5 $10^9/л$), эозинофилия отмечена у 2-х детей. СОЭ была повышена - у 10 детей обследуемой группы при поступлении.

Мочевой синдром у детей в дебюте острого или обострением хронического гломерулонефрита (при исследовании мочи обычным способом): белок мочи в общей группе колебался от 1,0 и до 10 г/л (при нефритическом синдроме - от 1 до 3,5 г/л при нефротическом синдроме от 3,5 до 10,0 г/л; эритроциты в большом

количестве до изменения цвета мочи (макрогематурия) или в виде микрогематурии. Лейкоциты не обнаружены или единичные в поле зрения.

В биохимическом анализе крови в остром периоде были следующие особенности: общий белок снижен у 12 пациентов, максимально до 35,2 г/л (реф. значения: 57-80 г/л), у 3-х выявлена гиперхолестеринемия выше 6,0 ммоль/л) у 3-х с нефротическим синдромом. Повышение мочевины до 17, 2 ммоль/л (реф. значения 2,5 - 6,0 ммоль/л) отмечено у 9 пациентов, в то время, как повышение креатинина выше 105 мкмоль/л (реф. значения 45 - 105 мкмоль/л) не фиксировалось в данной группе пациентов. С-реактивный белок был увеличен до 8,1 и более (норма <2,8 мг/л) у большинства детей в острой фазе болезни. Титр антистрептолизина-О был повышен в диапазоне 163 - 652 МЕ/л у 8 больных с острым гломерулонефритом и у 5 с хроническим (норма 0-150 МЕ/л).

При исследовании иммунограммы отмечено повышение IgM у 13 пациентов, повышение IgG у 7, снижение IgA у 2-х. Повышение титра антител ДНК у 3-х детей, а также титра ЦИК у 1 ребенка.

По данным УЗИ почек признаки диффузного поражения паренхимы почек вывалены у 12 детей. Увеличение почек у 2-х детей. У остальных детей по заключению специалиста по УЗИ диагностике признаков патологии не выявлено. Биопсия была выполнена единственным больным с нефротическим синдромом (болезнь тонких базальных мембран, мезанглиопролиферативный вариант).

4.1.2 Особенности анамнеза заболевания, жизни пациентов I-й группы

Учитывая, что гломерулонефриты являются второй по значимости причиной развития ХБП у детей после САКУТ, мы в поисках ранних прогностически-неблагоприятных факторов риска обратили внимание на анамнестические данные, которые подробно будут проанализированы далее.

В анамнезе заболевания при гломерулонефритах отмечена связь с перенесенной респираторно-вирусной инфекцией неясной этиологии (n=13, 28,3%), с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 (n=5, 10,9%), с

острым гастроэнтероколитом ($n=1$, 2,2%), с ангиной ($n=1$, 2,2%) - через 2 недели появились жалобы на боли в поясничной области, изменения в анализах мочи. Слабость в анамнезе отмечал 1 (2,2%) пациент, а повышение температуры – 2 (4,3%). После перенесенных вирусных инфекций патологические признаки болезни появлялись несколько раньше (через 7-10 дней).

У детей с нефротическим синдромом начало болезни чаще было постепенным, иногда без определенной связи с внешней причиной. появлялись отеки под глазами, снижалось выделение мочи.

В I-ую клиническую группу были отобраны 3 пациента с вторичным хроническим гломерулонефритом, первичной нозологией у которых являются системная красная волчанка с поражением почек, кожи ($n=1$, 2,2%), системная красная волчанка с поражением почек, кожи, суставов ($n=1$, 2,2%) и геморрагический васкулит смешанная форма (кожный, суставной, абдоминальный синдромы), волнообразное течение ($n=1$, 2,2%).

Лидирующую позицию в анамнезе заболевания у обследуемой группы занимают различные изменения в анализах мочи ($n=45$, 94,6%), а именно: эритроцитурия, протеинурия, кристаллурия, лейкоцитурия, микрогематурия. В начале заболевания было отмечено изменение цвета мочи: темный цвет ($n=3$, 6,5%) цвет мясных помоев ($n=2$, 4,3%). Изменение в биохимическом анализе крови (повышение уровня мочевины) отметил 1 пациент (2,2%). 11 (19,6%) детей из данной группы первым проявлением болезни считают появление отеков: у 6-ых (23,0%) детей появились отеки на лице, у 2 (4,3%) на нижних конечностях, у 1 (2,2%) ребенка зафиксированы отеки по всему телу, и 1 (2,2%) ребенок отметил одновременное появление отеков на нижних конечностях и лице. Повышение артериального давления в самом начале дебюта заболевания отмечалось у 3 (6,5%) пациентов.

Изменения при проведении УЗИ (признаки дисметаболической нефропатии) в сочетании с иными симптомами при дебюте заболевания по данным

проанализированных историй болезни были зафиксированы у 1 ребенка из группы (2,2%). 4 (8,7%) ребенка отметили болевой синдром: боли в животе (n=2, 4,3%), боли в поясничной области (n=1, 2,2%), боли при мочеиспускании (n=1, 2,2%). У 1 ребенка (2,2%) дебют начался с острой почечной недостаточности.

Семейный анамнез отягощен у 25 детей (54,3%) обследуемой группы. Семейный анамнез отягощен по линии матери (n=17, 36,9%). По линии отца семейный анамнез отягощен всего лишь у 10,9% (n=5), обследуемых детей с гломерулярной патологией. Одновременно по линии матери и отца наследственный анамнез оказался отягощен у 3 (6,5%) детей.

Лидирующую позицию среди диагнозов по которым отягощен анамнез детей с гломерулярной патологией заняли заболевания мочевыделений системы - 18 диагнозов (26,1%), из них: хронический пиелонефрит (n=10, 21,7), хронический гломерулонефрит (n=3, 6,5%), мочекаменная болезнь (n=2, 4,3%), нефроптоз (n=1, 2,2%), множественные кисты на почках (n=1, 2,2%), расширение ЧЛС (n=1, 2,2%) (таблица 19). Среди диагнозов, отягощающих наследственный анамнез зафиксировано еще 12 нозологий, из них 2 (4,3%) онкологического профиля, 2 (4,3%) сердечно-сосудистой системы, 2 (4,3%) эндокринной системы, 2 (4,3%) аутоиммунных заболевания, а также псориаз (n=1, 2,2%), эпилепсия (n=1, 2,2%), гепатит В (n=1, 2,2%), панкреатит (n=1, 2,2%) (таблица 19).

Таблица 19 - Перечень заболеваний, по которым отягощен семейный анамнез пациентов I-ой группы

Диагноз	Число случаев	% от объема выборки (n=46)
Заболевания мочевыделений системы:	18	26,1
Хронический пиелонефрит	10	21,7
Хронический гломерулонефрит	3	6,5
Мочекаменная болезнь	2	4,3
Нефроптоз	1	2,2
Множественные кисты на почках	1	2,2
Расширение ЧЛС	1	2,2

Онкология:	2	4,3
Опухоль спинного мозга	1	2,2
Онкология молочной железы	1	2,2
Сердечно-сосудистые заболевания:	2	4,3
Артериальная гипотензия	1	2,2
Инфаркт миокарда	1	2,2
Заболевания эндокринной системы:	2	4,3
Сахарный диабет I типа	1	2,2
Сахарный диабет II типа	1	2,2
Аутоиммунные заболевания:	2	4,3
Артрит	1	2,2
Склеродермия	1	2,2
Кожные заболевания	1	2,2
Псориаз	1	2,2
Инфекционные заболевания:	1	2,2
Гепатит В	1	2,2
Заболевания нервной системы:	1	2,2
Эпилепсия	1	2,2
Заболевания органов пищеварения:	1	2,2
Панкреатит	1	2,2

Далее был проанализирован анамнез жизни детей обследуемой группы. У 16 детей (34,8%) беременность протекала на фоне токсикоза (n=1, 2,2%), хронического пиелонефрита (n=2, 4,3%), угрозы прерывания (n=3, 6,5%), гипертонуса матки (n=1, 2,2%), хронического гломерулонефрита (n=1, 2,2%), гестационного сахарного диабета (n=1, 2,2%), резус-конфликта (n=1, 2,2%), гипоксии (n=1, 2,2%), гестоза (n=3, 6,5%), эрозии шейки матки (n=1, 2,2%), хронической фетоплацентарной недостаточности (n=1, 2,2%). Осложнения в родах было у 4-х (8,7%) детей – обвитие пуповиной, асфиксия, бронхолёгочная дисплазия, гипоксия. С срок родилось 35 (89,1%) детей, недоношенными родилось 23,9% (n=11). Нормальная масса тела при рождении была у 41 (89,1%), а 5 (10,9%) детей родилось с недостаточным весом.

В первые сутки к груди было приложены 33 (71,7%) ребенка, на 2-3 сутки 5 (10,9%) детей, не прикладывались вообще 7 (15,2%). Грудное вскармливание

удалось сохранить у 32 (69,6%) будущих пациентов, на искусственном находилось 14 (30,4%) детей.

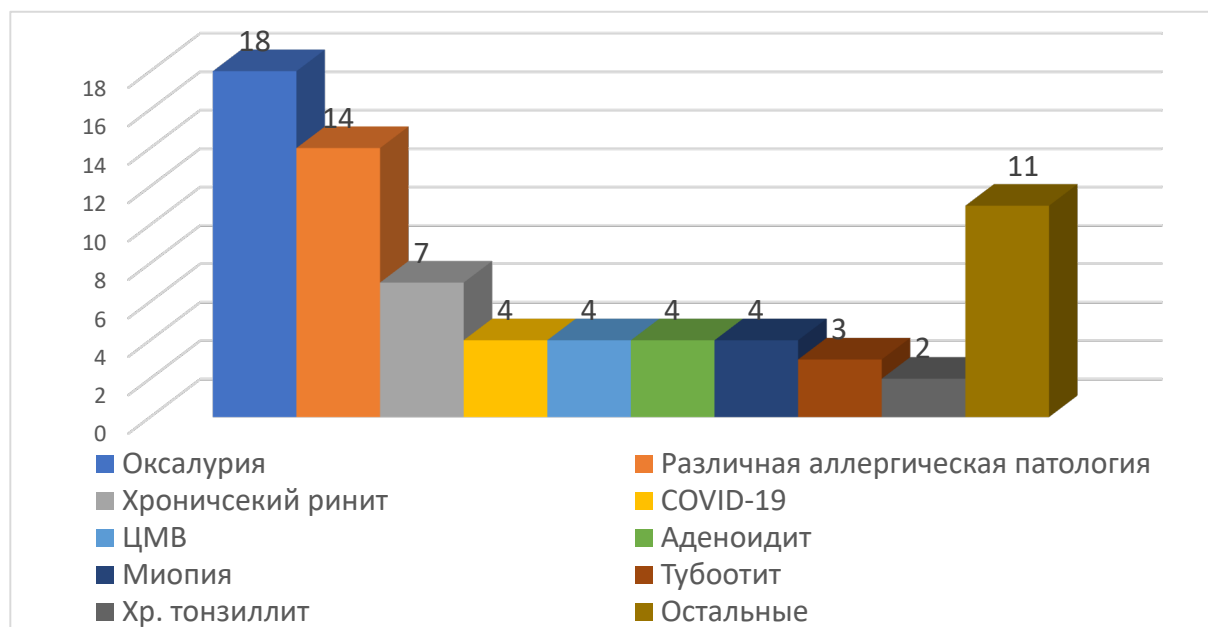
Вакцинация по графику у 69,6 % (n=32) детей в соответствии с. Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок.

4.1.3 Структура сопутствующих заболеваний и осложнений основного диагноза у пациентов I-й группы

Анализируя сопутствующие диагнозы у детей с гломерулонефритами, было выявлено 70 диагнозов. Больше всего из сопутствующих диагнозов пришлось на оксалурию (n=18), различные аллергические заболевания у 12 детей (n=14), хронический ринит (n=7) (рисунок 9). У части пациентов диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19 (n=4), рецидивирующая цитомегаловирусная инфекция (n=4), аденоидит (n=4), миопия (n=4), двусторонний тубоотит (n=3). В меньшем количестве отмечалось сочетание гломерулярной патологии обследуемой группы с следующими нозологиями: хронический тонзиллит (n=2) (рисунок 9). На графике имеется раздел: «остальные», туда вошло 11 нозологий, которые встречались единично: хроническая герпесвирусная инфекция (n=1), синдром соединительно-тканной дисплазии (n=1), пиелозктазия слева (n=1), киста правой почки (n=1), подковообразная почка (n=1), фетальная кольчатость почек (n=1), синдром нарушения всасывания кишечника (n=1), белково-энергетическая недостаточность (n=1), спаечная болезнь (n=1), астигматизм (n=1), аллергический ринит (n=1), медикаментозный гиперкортицизм (n=1) (рисунок 9).

Среди осложнений у детей обследованной группы выявлены следующие диагнозы: ХБП 1 степени у 17 детей, ангиопатия сетчатки у 11 пациентов, вторичный иммунодефицит у 3-х детей, анемия легкой степени тяжести у 2-х, остеопороз у 3-х.

Рисунок 9 - Распределение сопутствующих диагнозов у детей с гломерулонефритами



4.1.4 Лечение острого или обострения хронического гломерулонефрита

При установленной связи со стрептококковой инфекцией применением антибактериальных препаратов (Пенициллин, Цефтриаксон, Хлоропирамин и др). Патогенетическое, симптоматическое лечение включало: инфузионную терапию, Каптоприл, Кордафлекс, Дипиридамола, Гепарин и Преднизолон (в единичных случаях). Опыт показывает, что ингибиторы АПФ лучше контролировали АД (Каптоприл, Эналаприл).

В настоящее время в тяжелых случаях прогрессирующего ГН применяли пероральные кортикостероиды, иммунодепрессанты, антикоагулянты. При быстро прогрессирующем ГН применяли пульс-терапию Метилпреднизолоном.

При ГН с нефротическим синдромом доступные в настоящее время терапевтические стратегий при СЧНС включает помимо кортикостероидов, цитостатики (с XX столетия): Лейкеран и Циклофосфамид, ингибитор кальциневрина (Циклоспорин А, Такролимус), инозин-5'-монофосфат дегидрогеназы (Микофеноловая кислота, Микофенолата мофетил), моноклональные антитела анти-CD20 – Ритуксимаб.

4.2 Дети с тубулоинтерстициальными нефритами (II-ая группа)

4.2.1 Клинико-лабораторная характеристика детей с тубулоинтерстициальными нефритами (бактериальной и абактериальной этиологии)

Во вторую группу вошло 60 детей со следующими нозологиями: тубулоинтерстициальный нефрит смешанного генеза – 24 (43,3%) человек; ТИН на фоне ППР – 1 (1,7%); ТИН дизметаболический – 4 (6,7%); ТИН поствирусный - 1 (1,7%); ТИН токсико-аллергический – 1 (1,7%).

Так же в 2 клиническую группу были включены дети с токсической нефропатией - 1 (1,7%), оксалурией – 2 (3,3%).

Острый и хронический пиелонефриты в МКБ X пересмотра рассматриваются в XIV классе болезней в рубрике «тубулоинтерстициальный нефрит» [Л.И. Мазур и соавт., 2010], поэтому в эту же клиническую группу были включены дети с пиелонефритом, из них с острым пиелонефритом – 6 (9,5%); хронический пиелонефрит – 1 (1,7%); хронический вторичный пиелонефрит – 18 (30%).

Исследуемая группа включала 60 пациентов, из них 18 мальчиков (32,1%) и 42 девочки (67,9%) (рисунок 10).

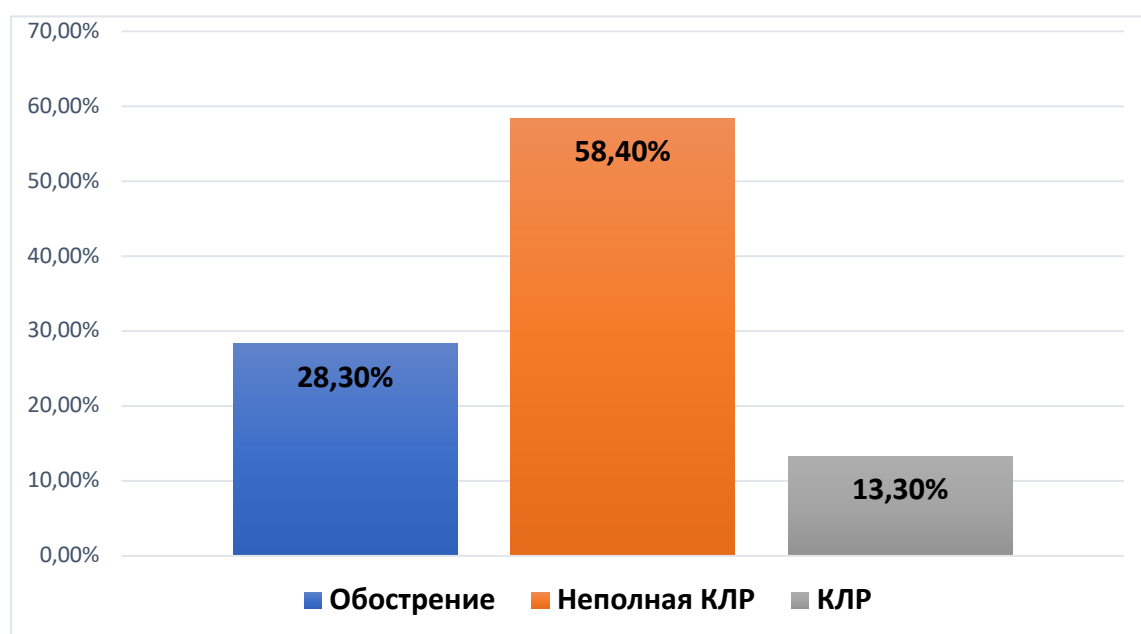
Средний возраст пациентов детей II-ой группы составляет 12 (3,1) лет (р-значение теста Шапиро-Уилка составило 0,103). Мы наглядно видим, что заболевания данной категории чаще встречаются у девочек.

Рисунок 10 - Распределение детей II-ой группы по полу



Из всех детей, включенных во II-ю клиническую группу в острый период заболевания и обострении хронического процесса поступило – 17 пациентов (28,3 %), в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии – 35 (58,4 %), то есть были зафиксированы изменения в лабораторных анализах, у 8 (13,3 %) детей отмечена полная КЛР (рисунок 11).

Рисунок 11 - Распределение детей II-ой группы по стадиям

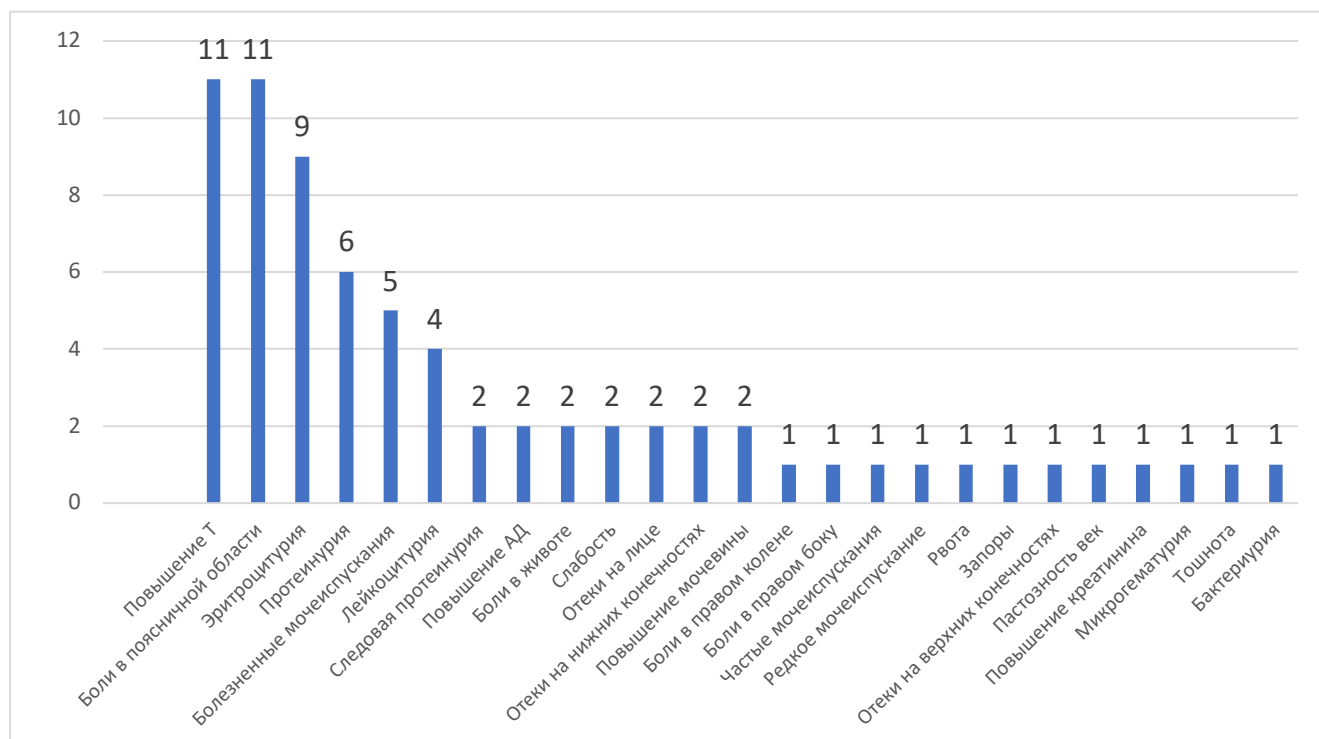


Далее мы приводим снова общие данные по всей описываемой группе.

Дети поступали с жалобами на повышение температуры (n=11), боли в поясничной области (n=11), болезненные мочеиспускания (n=5), боли в животе (n=2), повышение артериального давления (n=2), слабость (n=2), отеки на лице (n=2), отеки на нижних конечностях (n=2), отеки на верхних конечностях (n=1), пастозность век (n=1), боли в правом боку (n=1), частые мочеиспускания (n=1), редкие мочеиспускания (n=1), рвоту (n=1), запоры (n=1), тошноту (n=1) (рисунок 12). 25 детей при поступлении предъявляли жалобы на изменения в лабораторных анализах. В моче появлялись лейкоциты в большом количестве (n=4), моча становилась мутной, нередко эритроцитурия (n=9), микрогематурия (n=1), бактериурия (n=1), протеинурия (n=6) и следовая протеинурия (n=2) с последующим повышением белка на этом фоне в моче максимально до 3,3 г/л с

быстрой положительной динамикой. Один ребенок поступил с жалобами на изменения в биохимическом анализе крови: повышение креатинина и мочевины (рисунок 12).

Рисунок 12 - Жалобы при поступлении у обследованных детей II-ой группы



В общем анализе крови отмечен лейкоцитоз у половины детей от $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ до $20,21 \cdot 10^9/\text{л}$ (реф. значения $4,50 - 13 \cdot 10^9/\text{л}$), снижение гемоглобина у 7 детей до 115 г/л (реф. значения $120 - 150 \text{ г/л}$), СОЭ 15 до 64 мм/ч фиксировалась у 6 детей.

Были отмечены небольшие изменения в биохимическом анализе крови: у 2 детей креатинин выше 110 мкмоль/л (реф. значения $45 - 105 \text{ мкмоль/л}$), у 3 детей отмечалось повышение мочевины в пределах от $7,0 - 10,1 \text{ ммоль/л}$ (реф. значения $2,5 - 6,0 \text{ ммоль/л}$). С-реактивный белок крови максимально увеличивался до $112,7 \text{ мг/л}$, что значительно выше нормы (реф. значения $>2,8 \text{ ммоль/л}$) у 5 детей из всех обследованных. Уровень АСЛ-О в диапазоне $250 - 757 \text{ МЕ/л}$ фиксировался у 11 детей. Белок в моче от 0,0 и до $10,0 \text{ г/л}$ зарегистрирован у 9 пациентов. Эритроцитурия у 13 детей от 10 в п/з до значения «сплошь», лейкоцитурия отмечена у 13 детей выше 16,5 до 500 1/мкл .

При посеве мочи на стерильность основными микробными факторами у больных с первичным необструктивным или при обострении хронического пиелонефрита были *E. Coli.*, *Kl. pneumonia*, *Proteus spp.*, *Staphiloccocus spp.*, *Enterococcus*, другие возбудители герпетические вирусы. Неосложненная инфекция чаще всего вызывается одним микроорганизмом. Чувствительность *E.Coli* к Амикацину, ципрофлоксацину, Эртапинеу, Имипинеу, нитрофурантоину, Амоксиклаву, Цефепиму, Цефтазидиму.

При поступлении состояние оценивалось как среднетяжелое при фебрильной лихорадке, признаках интоксикации (утомляемость, слабость, снижение аппетита).

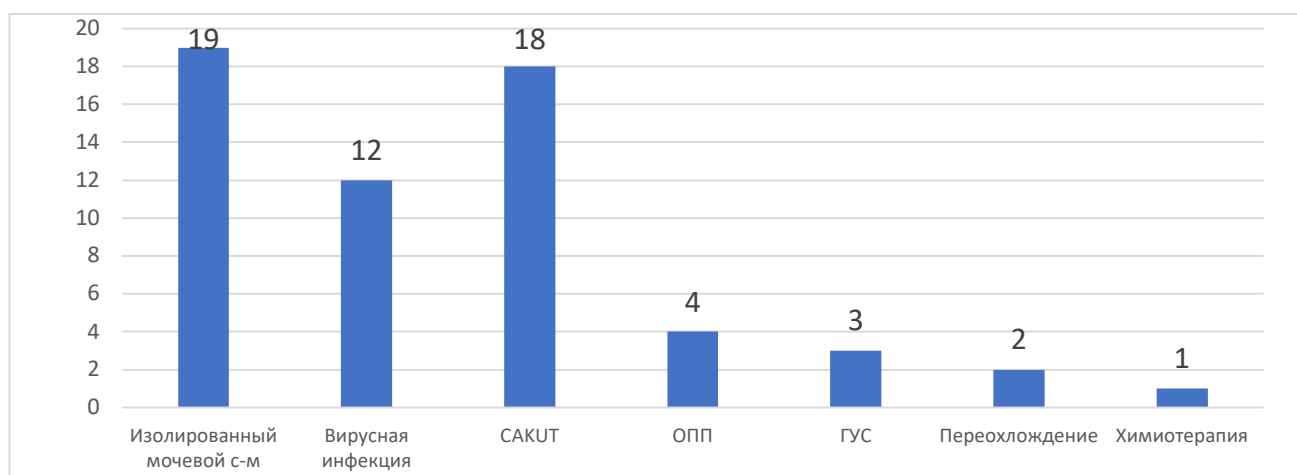
4.2.2 Особенности анамнеза заболевания, жизни пациентов II-й группы

У детей из II-й группы дебют или обострение тубулоинтерстициального нефрита развиваются нередко в конце или после интеркуррентных респираторно-вирусных заболеваний: у 6 детей после перенесенной острой вирусной инфекции неуточненной этиологии, у 6 детей на фоне подверженной коронавирусной инфекции COVID-19. У 2-х детей предшествовал фактор охлаждения. В целом у 15 детей анализируемой группы отмечаются обострения на фоне ОРВИ (рисунок 13).

В анамнезе заболевания у пациентов с вторичным пиелонефритом (n=18) встречались следующие патологии, большинство из них было диагностировано при проведении УЗИ органов мочевыделительной системы: удвоение левой почки - 4, левой почки - 1, поликистоз - 2, гидронефроз - 2, пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева – 3, справа - 2, подвздошная дистопия правой почки - 1, пиелоектазия - 1, нефроптоз справа – 2, слева – 2. У некоторых детей встречалась сочетание различных вариантов САКУТ (рисунок 13). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит у большинства детей (n=19), включенных в данную группу, дебютировал с возникновения изолированного мочевого синдрома: у 7 детей фиксировалась эритроцитурия, у 4-х протеинурия, следовая протеинурия у 1 ребенка. У 4 детей была зафиксирована эритроцитурия и протеинурия, у 3-х кристаллурия в сочетании с эритроцитурией или протеинурией. Так же в данную

группу включены 2 ребенка с диагностированной стойкой оксалурией. У 1 ребенка в анамнезе диагностирована нефробластома справа, проведена нефрэктомия справа. На фоне химиотерапии развился ТИН токсикоаллергический, ХБП 2 степени. У 4-х детей в анамнезе острая почечная недостаточность, у 3-х из них перенесенный гемолитико-уремический синдром (рисунок 13).

Рисунок 13 - Данные анамнеза о причинных факторах развития ТИН



Был проанализирован семейный анамнез у детей с тубулоинтерстициальными нефритами. В данной группе у 50,0 % (n=30) детей семейный анамнез отягощен: у 13 детей по линии матери и отца одновременно, по линии матери у 8 детей, по линии отца у 4. В 5,0% (n=3) случаев заболеваниями почек страдал брат обследуемого ребенка, в 3,3% (n=2) - сестра.

Диагнозы, встречающиеся у родственников обследованных детей представлены в таблице 23. Из приведенной таблицы мы видим, что лидирующую позицию – 25,0% занимают хронические пиелонефриты (таблица 20).

Таблица 20 - Диагнозы, по которым отягощен семейный анамнез пациентов с ТИН

Вид семейного анамнеза	Число случаев	% от объема выборки (n=60)
Хронический пиелонефрит	15	25,0
Гипертоническая болезнь	4	6,7
Мочекаменная болезнь	3	5,0
Поликистоз почек	2	3,3

Хронический гломерулонефрит	2	3,3
Поликистоз почек	2	3,3
ВИЧ	2	3,3
Тубулоинтерстициальный нефрит	1	1,7
Удвоение почки	1	1,7
Язвенная болезнь желудка	1	1,7
Сердечная недостаточность	1	1,7
Псориаз	1	1,7
Артрит	1	1,7
Инфаркт миокарда	1	1,7
Поллиноз	1	1,7
Остеохондроз	1	1,7
Хронический гастрит	1	1,7
Рак печени	1	1,7

Далее изучен анамнез жизни детей с тубулоинтерстициальными нефритами. 3 (5,4%) ребенка рождены от матерей, беременность которых протекала на фоне гестоза. 15 (26,8%) детей были рождены от матерей, во время беременности которых фиксировалась ОРВИ. Роды осложнены были в 3 случаях: кефалогематома (n=1, 1,7%), асфиксия (n=2, 3,6%). Масса при рождении у 89,3% была в пределах нормы, у 4 (7,1%) меньше 2500 гр., у 2 (3,6%). Недоношенными детьми родились 3 ребенка. В первые сутки груди приложены 45 (80,4%) детей. На грудном вскармливании находилось 30 детей (53,6%). Профилактические прививки по возрасту у 91,1 % детей в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок (таблица 21).

Таблица 21 - Анамнез жизни пациентов с ТИН

Вид анамнеза	Число случаев	% от объема выборки (n=60)
Беременность с осложнениями:		
Гестоз	3	5,4
Обострения на фоне ОРВИ	15	26,8
Масса при рождении:		
норма	50	89,3
ниже нормы	4	7,1

выше нормы	2	3,6
Роды в срок:		
доношенный	53	94,6
недоношенный	3	5,4
К груди приложен:		
в первые сутки	45	80,4
не прикладывался	2	3,6
на 2-3 сутки	4	7,1
нет данных	5	8,9
Родовая травма:		
кефалогематома	1	1,8
асфиксия	2	3,6
Профилактические прививки:		
по нац. календарю	51	91,1
по индивидуальному календарю	4	7,1
отказ	1	1,8
Вскармливание:		
грудное	30	53,6
искусственное	26	46,4

4.2.3 Структура сопутствующих заболеваний у пациентов II-й группы

При анализе сопутствующих заболеваний у детей с тубулоинтерстициальными нефритами различной этиологии выявлено, что самое распространённое сопутствующее заболевание – это оксалурия, она диагностирована у 23 (41,1%) детей данной группы, хронический ринит у 7 пациентов (11,9%), нефроптоз справа у 5 (8,9%), удвоение левой почки у 5 (8,9%). У меньше количества детей выявлена следующая сопутствующая патология: диспластическая Spina bifida (n=4), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (n=7), миопия слабой степени (n=4), персистирующая Эпштейна-Барр вирусная инфекция (n=3).

Из осложнений наиболее часто встречалась хроническая болезнь почек 1 степени у 12 человек (21,4 %), хроническая болезнь почек 2 степени у 5 человек (8,9%), ангиопатия сетчатки у 3-х детей – самое редкое осложнения в данной группе.

4.2.4 Лечение острого или обострения ТИН

Этиотропное лечение ТИН включает уменьшение репликации вируса, уменьшение токсического влияния на интерстиций, коррекцию метаболических и микроэлементных нарушений. Особенно перспективна этиотропная терапия ТИН вирусного генеза. Наиболее оправдано применение рекомбинантных интерферонов, в частности, Виферона, обладающего противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Патогенетическим лечением ТИН является ликвидация или уменьшение абактериального воспаления почечной ткани; уменьшение гипоксии почечной ткани, коррекция микроциркуляторных нарушений; снижение активности калликреин-кининовой системы, перекисного окисления липидов и повышение активности антиокислительной активности плазмы крови, ликвидация нестабильности цитомембран. Используются Лизоцим, Димефосфон, другие иммуномодуляторы, например, Левамизол.

Важную роль играют мембраностабилизаторы: витамин В6, витамин А, витамин Е, препараты магния. По показаниям назначают дезагреганты: дипиридамола (Курантил), эсцин (Эскузан).

В периоде стихания процесса назначались ингибиторы АПФ (Эналаприл), фитотерапия.

В данной главе нами представлен клинико-анамнестический блок дебюта, обострения исследуемой нефропатологии, исследована структура сопутствующих заболеваний и осложнений. При таком подробном анализе мы увидели анамнестические и клинические изменения за последние годы, в особенности ТИН. Классическая картина, известная ранее, в основном вызванная антибиотиками и сопровождающаяся проявлениями гиперчувствительности (кожная сыпь, лихорадка), сменилась малосимпатичными проявлениями, в основном, изолированным мочевым синдромом, что требует более пристального внимания к данной патологии. В структуре анамнеза появилась новая коронавирусная

инфекция COVID-19.

Подробное исследование и описание нами сделано для поиска ранних клинико-anamnestических маркеров возможного дебюта или обострения хронического процесса, а так прогрессии заболевания у конкретного ребенка с тубулоинтерстициальными нефритами и гломерулонефритами.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ НЕФРИТАМИ

5.1 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у здоровых детей (группа контроля)

В научных публикациях по нефрологии авторы при сравнении параметров ротовой жидкости нефрологических пациентов с группой контроля используют свои данные, полученные в результате обследования здоровых детей. Все изученные нами исследования были выстроены по принципу «больные-контроль», выборка, как правило, небольшая. Стоит так же отметить, что при выполнении любых биохимических исследований (ротовой жидкости, сыворотки крови) на разных биохимических анализаторах, при использовании различных реактивов и тест-полосок референтные значения могут незначительно отличаться, поэтому для чистоты исследования мы выполнили забор ротовой жидкости в группе здоровых детей и полученные данные использовали в качестве контроля для сравнения с параметрами пациентов с нефропатологией.

Подбор здоровых детей осуществлялся на базе амбулаторно-поликлинического отделения №1, амбулаторно-поликлинического отделения №2 ГБУЗ «Самарская городская больница №7». В группу контроля были включены дети с I группой здоровья по итогам ежегодного профилактического осмотра, согласно приказу №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Все дети в день сбора ротовой жидкости были осмотрены врачом-исследователем утром натощак. Осуществлен сбор анамнеза и жалоб, произведена термометрия, осмотрен зев и ротовая полость для исключения катаральных явлений, кариозных поражений и иных заболеваний полости рта, произведена аускультация. Соматически здоровые дети с хорошим самочувствием были

включены в исследование, при согласии родителей на обследование. После осмотра осуществлялся сбор смешанной слюны и биоматериал транспортировался в Клиники СамГМУ.

Группа здоровых детей включила 51 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. В ротовой жидкости было исследовано 13 биохимических параметров, которые мы распределили на следующие комплексы:

1. Протеомный комплекс ротовой жидкости: общий белок, мочевины, креатинин в нашем исследовании был обнаружен в ничтожных количествах (0,000 мкмоль/л).

По мнению Ф.Н. Гильмиевой и соавт., 2021, около 90% белков слюны и пептидов секретируются слюнными железами. Отмечено, что возраст влияет на протеомику слюны, особенно вариативность выражена у детей и подростков [Быков И.М, и соавт., 2021].

По данным Микаэляна и соавт., 2017 у здоровых детей до 14 лет содержание белка в слюне 2,5 - 3 г/л; от 14 и до 20 6-7 г/л. В зрелом возрасте содержание белка снова снижается до 3 г/л. Это объясняется интенсивным синтезом белка слюнными железами. В состав белка слюны входят муцин, белки иммуноглобулинов - в основном секреторный IgA, ферменты (лизоцим, каталаза, пероксидаза, витамины, низкомолекулярные органические соединения - мочевины, свободные аминокислоты и др.

По данным Вавиловой Т.П., 2023, креатинин в слюне содержится в количестве 2,0-10,0 мкмоль/л. Значение креатинина в слюне варьирует от 3 мкмоль/л до 400 мкмоль/л, в среднем 11 мкмоль/л, по данным Temilola D.O. et al., 2019.

Единообразие в количествах показателей креатинина, как и других азотистых компонентов в ротовой жидкости здоровых лиц по данным литературы нет.

2. Ферментный комплекс: аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза.

Активность трансаминаз тесно связана с показателями белкового обмена, а также с интенсивностью цитолитических процессов [Ф.Н. Гильмиярова и соавт., 2021]. Фермент АСАТ является митохондриальным катализатором. Он входит в состав малат-аспартатной челночной системы, обеспечивающей окислительные процессы в митохондриях. Этот процесс связан с образованием энергии.

Щелочная фосфатаза ротовой жидкости - важный регулятор минерального обмена, обеспечивает в полости рта гидролиз органических фосфатов, инициирует кальцификацию. Этот фермент способствует связыванию ионов кальция и фосфатов на поверхности эмали.

3. Комплекс показателей минерального обмена: кальций, фосфор, магний, железо.

Важно отметить, что железо - мощный прооксидант и стимулятор свободно-радикального окисления. Повышение его уровня свидетельствует об усилении свободнорадикального окисления в тканях ротовой полости, ротовой жидкости, при антиоксидантной недостаточности организма.

Изменение градиента соотношения железо/магний в ротовой жидкости - свидетельство оксидативного стресса, сдвигов кислотно-основного равновесия в щелочную сторону, что усиливает элементный дисбаланс в смешанной слюне, что является предрасположенностью к иммунопатологическим процессам [Ф.Н. Гильмиярова и соавт., 2021].

4. Углеводный комплекс: включает лактатдегидрогеназу (ЛДГ), глюкозу, молочная кислота.

ЛДГ - цитозольный фермент, участник обратимых реакций анаэробного окисления глюкозы. Этот процесс происходит путем взаимопревращения пирувата в молочная кислота. Углеводы в смешанной слюне в основном связаны с белком. В ротовой жидкости как здоровых лиц, так и пациентов содержится сопоставимое количество глюкозы. Глюкоза - результат гидролиза полисахаридов, гликопротеинов ферментами бактерий слюны и альфа-амилазы ротовой жидкости.

Часть глюкозы поступает с секретами слюнных желез из плазмы крови. Однако глюкоза и другие моносахара быстро утилизируются микробами полости рта и превращаются в органические кислоты ротовой жидкости. Особенно в условиях высокой активности ЛДГ.

Кроме того, в ротовой жидкости определяется С-реактивный протеин. Исследование ротовой жидкости у здоровых детей проведено нами с учетом возраста. Метаболический профиль ротовой жидкости изначально сравнивался в 2-х возрастных группах: от 3 до 6 лет (дошкольный возраст), от 7 до 17 лет (школьный возраст) (таблица 22). Сравнения по критерию Манна-Уитни, где Р – это вероятность нулевой гипотезы.

Таблица 22 - Исследование метаболитов ротовой жидкости в возрасте 3-6 лет и 7-17 лет

Показатель	3-6 лет	7-17 лет	р
АЛАТ	5,30 (1,40–16,80)	8,05 (2,20–18,63)	0,568
АСАТ	13,80 (6,90–39,70)	19,70 (13,13–40,18)	0,245
ЩФ	4,00 (2,00–11,50)	9,00 (3,00–16,00)	0,156
ЛДГ	30,00 (11,00–63,00)	148,00 (69,00–215,00)	0,005
КФК	7,00 (3,00–25,00)	19,00 (9,00–26,00)	0,102
Глюкоза	0,30 (0,20–0,30)	0,30 (0,20–0,30)	0,950
Молочная кислота	0,07 (0,02–0,18)	0,01 (0,01–0,09)	0,021
Мочевина	4,00 (3,10–4,80)	4,30 (3,00–4,90)	0,793
Кальций	0,28 (0,19–0,41)	0,26 (0,17–0,51)	0,907
Фосфор	3,67 (2,67–4,65)	3,75 (2,67–4,16)	0,984
Железо	2,00 (1,90–2,10)	1,80 (1,70–2,00)	0,027
Магний	0,15 (0,10–0,19)	0,18 (0,12–0,25)	0,290
СРБ	0,60 (0,28–1,00)	0,80 (0,50–1,10)	0,507

Достоверно значимые различия касаются ЛДГ, молочной кислоты, железа. Мы наглядно видим, что с возрастом достоверно увеличивается активность ЛДГ и молочной кислоты, что может свидетельствовать об увеличении анаэробного окисления глюкозы. Так же с возрастом наблюдается тенденция к снижению железа в ротовой жидкости, можно предположить, что повышение его уровня в дошкольном возрасте свидетельствует об антиоксидантной недостаточности в

данной возрастной группе.

Далее были рассчитаны максимальные и минимальные значения для каждого показателя в каждой возрастной группе (таблица 23).

Таблица 23 - Исследование минимальных и максимальных показателей метаболитов ротовой жидкости в возрасте 3-6 лет и 7-17 лет

Показатель	3-6 лет		7-17 лет	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
АЛАТ	0,20	28,00	0,20	40,30
АСАТ	0,90	82,70	1,20	97,30
ЩФ	0,00	40,00	0,00	24,00
ЛДГ	1,00	335,00	1,00	401,00
КФК	1,00	65,00	2,00	68,00
Глюкоза	0,20	14,60	0,20	0,40
Молочная кислота	0,00	1,50	0,00	0,92
Мочевина	2,00	7,30	1,80	6,50
Кальций	0,09	1,51	0,08	1,35
Фосфор	0,63	7,34	2,05	6,93
Железо	0,30	12,60	1,40	2,10
Магний	0,03	0,39	0,03	0,40
СРБ	0,00	1,70	0,00	1,70

Далее в контрольной группе было проведено сравнение показателей метаболического профиля ротовой жидкости с еще более тонким разделением групп по возрасту – 4 возрастные группы: до 3 лет, включительно; от 3 до 6 лет; 7-12 лет; 13-17 лет. Закон распределения отличается от нормального, описательные статистики представлены медианами и квартилями.

Для сравнения 4-х групп использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна-Уитни.

По результатам сравнения статистически значимые различия обнаружены по показателю ЛДГ (таблица 24).

При проведении парных межгрупповых сравнений по критерию Манна-

Уитни в контрольной группе были обнаружены статистически значимые различия по следующим метаболитам: ЛДГ, КФК, АСАТ, железо, молочная кислота (таблица 25, рисунок 14).

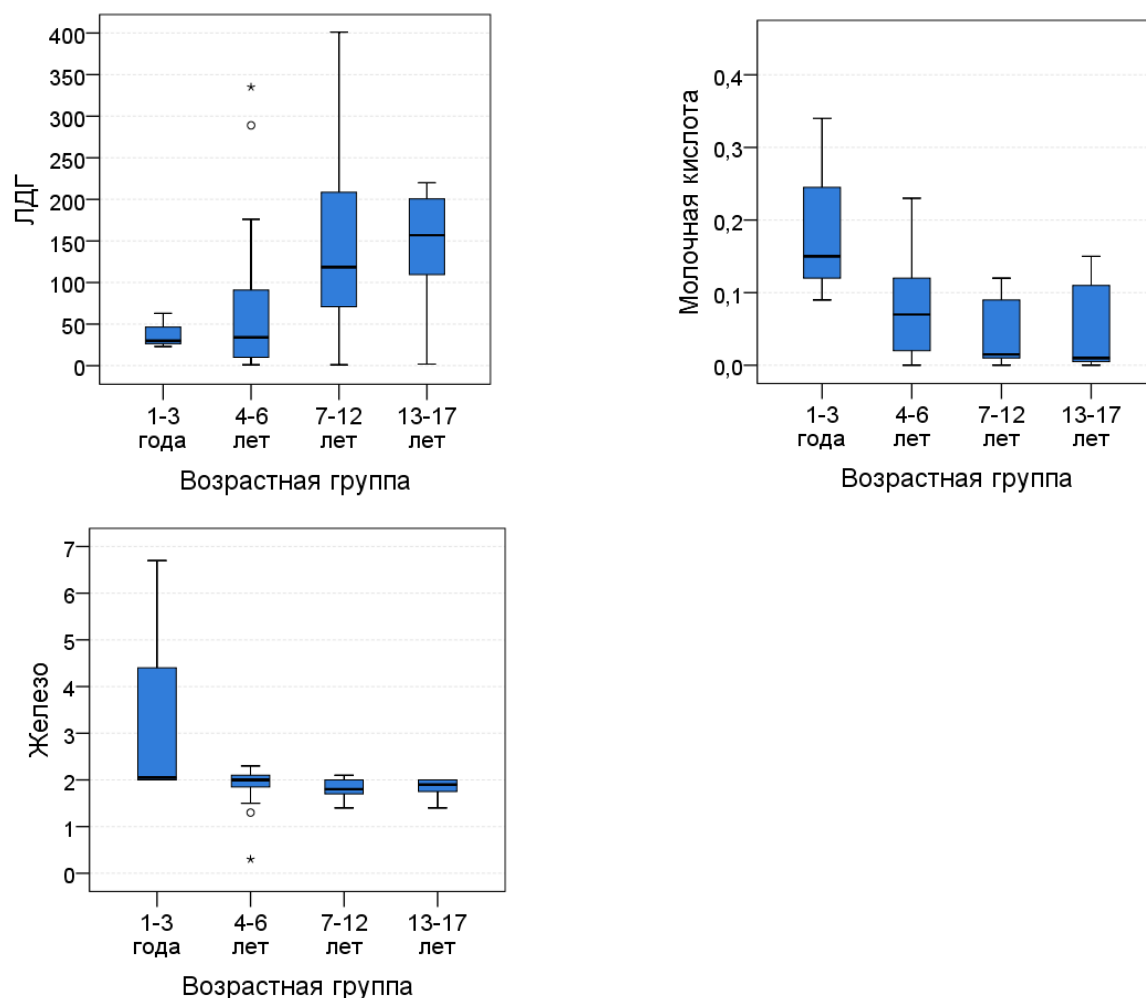
Таблица 24 - Сравнительный анализ показателей метаболического профиля ротовой жидкости 4-х возрастных групп у детей контрольной группы

Показатель	1-3 года Me (Q1-Q3)	4-6 лет Me (Q1-Q3)	7-12 лет Me (Q1-Q3)	13-17 лет Me (Q1-Q3)	p К-У
АЛАТ	1,70 (1,10–21,43)	8,40 (1,40–16,80)	7,60 (1,50–18,60)	8,50 (2,60–22,20)	0,773
АСАТ	7,35 (2,03–12,68)	19,20 (7,80–46,50)	19,50 (13,50–39,60)	19,90 (12,60–49,70)	0,168
ЩФ	2,50 (0,50–21,75)	4,50 (2,00–11,50)	8,50 (3,00–15,75)	9,00 (3,00–19,00)	0,498
ЛДГ	30,00 (24,75–54,75)	34,00 (9,00–139,00)	118,50 (70,00–214,25)	157,00 (64,00–215,00)	1471
КФК	4,00 (2,25–5,75)	8,00 (4,00–27,00)	18,50 (6,75–30,75)	19,00 (11,00–26,00)	0,109
Глюкоза	0,25 (0,20–11,03)	0,30 (0,20–0,30)	0,30 (0,20–0,30)	0,30 (0,20–0,30)	0,995
Молочная кислота	0,15 (0,09–0,15)	0,07 (0,02–0,14)	0,02 (0,01–0,09)	0,01 (0,00–0,15)	0,068
Мочевина	4,20 (3,48–5,23)	4,00 (2,60–4,80)	3,90 (2,78–4,78)	4,90 (3,80–5,00)	0,380
Кальций	0,42 (0,27–0,84)	0,24 (0,16–0,38)	0,29 (0,16–0,53)	0,26 (0,22–0,45)	0,449
Фосфор	4,09 (3,95–4,96)	3,46 (2,30–4,65)	3,8 (2,70–4,15)	3,45 (2,67–5,33)	0,542
Железо	2,05 (2,00–5,55)	2,00 (1,83–2,10)	1,80 (1,70–2,00)	1,90 (1,70–2,00)	0,086
Магний	0,20 (0,16–0,35)	0,14 (0,10–0,18)	0,18 (0,12–0,25)	0,19 (0,07–0,24)	0,244
СРБ	0,05 (0,00–1,23)	0,75 (0,53–1,00)	0,75 (0,50–1,08)	0,90 (0,70–1,20)	0,383

**Таблица 25 - Парные межгрупповые сравнения показателей
метаболического профиля ротовой жидкости 4-х возрастных группах у детей
контрольной группы**

	p1-2	p1-3	p1-4	p2-3	p2-4	p3-4
АЛАТ	0,745	0,465	0,256	0,953	0,506	0,452
АСАТ	0,088	0,023	0,038	0,737	0,665	0,977
ЩФ	0,508	0,310	0,448	0,290	0,292	0,636
ЛДГ	0,808	0,053	0,058	0,027	0,088	0,890
КФК	0,081	0,024	0,023	0,448	0,354	0,803
Глюкоза	0,832	0,832	0,919	0,952	0,903	0,855
Молочная кислота	0,158	0,020	0,168	0,057	0,377	1,000
Мочевина	0,570	0,416	0,570	0,944	0,174	0,091
Кальций	0,105	0,201	0,507	0,683	0,506	0,599
Фосфор	0,224	0,163	0,257	0,633	0,729	0,956
Железо	0,237	0,030	0,029	0,132	0,216	0,910
Магний	0,068	0,372	0,571	0,155	0,318	0,956
С-реактивный белок	0,101	0,186	0,216	0,935	0,419	0,454

**Рисунок 14 - Метаболические показатели ротовой жидкости здоровых детей с
учетом возрастных групп**



Так же для 4-х возрастных групп были рассчитаны максимальные и минимальные значения показателей (таблица 25).

Таблица 26 - Парные сравнения показателей метаболического профиля ротовой жидкости 4-х возрастных группах у детей контрольной группы

Показатель	1-3 года		4-6 лет		7-12 лет		13-17 лет	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
АЛАТ	0,90	28,00	0,20	26,00	0,20	38,20	1,60	40,30
АСАТ	0,90	13,80	3,40	82,70	1,20	97,30	12,40	62,80
ЩФ	0,00	28,00	1,00	40,00	0,00	24,00	0,00	24,00
ЛДГ	23,00	63,00	1,00	335,00	1,00	401,00	2,00	220,00
КФК	2,00	6,00	1,00	65,00	2,00	68,00	4,00	66,00
Глюкоза	0,20	14,60	0,20	3,00	0,20	0,40	0,20	0,40
Молочная кислота	0,09	0,34	0,00	1,50	0,00	0,12	0,00	0,92
Мочевина	3,30	5,50	2,00	7,30	1,80	5,80	2,90	6,50
Кальций	0,22	0,98	0,09	1,51	0,08	0,60	0,17	1,35
Фосфор	3,93	5,22	0,63	7,34	2,05	6,93	2,55	6,92
Железо	2,00	6,70	0,30	12,60	1,40	2,10	1,40	2,00
Магний	0,15	0,39	0,03	0,33	0,03	0,40	0,04	0,30
СРБ	0,00	1,60	0,10	1,70	0,00	1,70	0,10	1,20

Далее мы исследовали взаимосвязи между возрастом (полных лет) и биохимическими показателями ротовой жидкости. Для этого использовали коэффициент корреляции Спирмена (таблица 27).

Таблица 27 - Парные сравнения показателей метаболического профиля ротовой жидкости 4-х возрастных группах у детей контрольной группы

Показатель		Возраст, годы
АЛАТ	r*	0,182
	p*	0,212
	n	49
АСАТ	r	0,265
	p	0,065
	n	49
ЩФ	r	0,239
	p	0,091
	n	51
ЛДГ	r	0,358*
	p	0,011
	n	50
КФК	r	0,302*
	p	0,033

	n	50
Глюкоза	r	0,010
	p	0,943
	n	51
Молочная кислота	r	-0,357*
	p	0,013
	n	48
Мочевина	r	0,064
	p	0,659
	n	50
Кальций	r	0,077
	p	0,597
	n	50
Фосфор	r	-0,115
	p	0,425
	n	50
Железо	r	-0,353*
	p	0,011
	n	51
Магний	r	0,079
	p	0,581
	n	51
СРБ	r	0,135
	p	0,346
	n	51

**R – коэффициент корреляции; P – статистическая значимость*

Из полученных данных мы видим, что с возрастом растет активность ЛДГ и креатинфосфокиназы и падает концентрация лактата и железа.

Нас заинтересовала публикация, посвященная метаболическому составу смешанной слюны у детей: младенцев и раннего возраста, выполненная с использованием иной технологии. L.B. Freitas-Fernandes et al., 2023, проведено исследование с целью определения метаболического профиля ротовой жидкости здоровых младенцев, детей раннего возраста и его корреляция с возрастом, созреванием слюнных желез и состоянием зубов. 48 детей были отобраны после клинического обследования, в ходе которого были исследованы все внутриродовые структуры. Собирали всю не стимулированную слюну помощью аппарата и метаболиты слюны анализировали с помощью ¹H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) при 25°C.

Метаболический профиль смешанной слюны является результатом изменений в возрасте и прорезывании зубов, и эти данные могут быть полезны для мониторинга физиологических изменений, происходящих в младенчестве.

Ротовая жидкость детей в период до прорезывания зубов имела иной профиль метаболитов, чем у детей после прорезывания зубов. Особенность -креатинин обнаруживается в смешанной слюне детей старше 30 месяцев или 2,5 года. Однако более выраженные изменения наблюдались в профиле ротовой жидкости детей старше 30 месяцев. Молочная кислота и глюкоза были обнаружены в более высоких уровнях у пациентов в возрасте до 30 месяцев. Последнее совпадает с нашими данными.

5.2 Результаты применения неинвазивных методов диагностики у детей с гломерулонефритами (I-группа)

5.2.1 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей I-ой группы

Данные метаболического профиля ротовой жидкости детей с гломерулонефритами были сопоставлены 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 28.

Таблица 28 - Сравнение показателей метаболического профиля ротовой жидкости у детей I-ой группы (n=46) и контрольной группы

Показатель	1-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

Внутри I-ой группы дети были поделены на подгруппы, в зависимости от характера течения заболевания: 1 подгруппа – 27 детей ребенка (включены дети с острым гломерулонефритом и обострением хронического гломерулонефрита клиническая картина однотипная); 2 подгруппа – 19 детей в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии (сохранились проявления мочевого синдрома).

Сначала мы произвели анализ взаимосвязей 1 подгруппы с группой контроля и были получены следующие данные: по результатам применения критерия Манна-Уитни статистически значимые различия обнаружены по показателям - глюкоза, кальций и С-реактивный белок (Таблица 29).

Таблица 29 - Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей 1-ой подгруппы (ОГН) и контрольной группы

Показатель	1-я подгруппа (n=27)	Контрольная группа (n=51)	р-значение
АЛАТ	3,9 (1,4;22,6)	7,6 (1,5;18,6)	0,950
АСАТ	25,0 (12,8;37,2)	19,2 (10,2;39,7)	0,682
ЩФ	5 (2;10)	8 (3;14)	0,480
ЛДГ	99 (25;259)	75 (18;196)	0,498
КФК	10 (5;13)	11 (5;25)	0,298
Глюкоза	0,3 (0,2;0,4)	0,3 (0,2;0,3)	0,032
Молочная кислота	0,05 (0,01;0,19)	0,03 (0,01;0,11)	0,605
Мочевина	3,5 (0,0;5,3)	4,0 (3,0;4,9)	0,198
Кальций	0,44 (0,32;0,60)	0,26 (0,17;0,43)	0,004
Фосфор	4,09 (3,03;4,67)	3,7 (2,67;4,29)	0,275
Железо	2,0 (0,0;2,2)	2,0 (1,8;2,0)	0,531
Магний	0,2 (0,1;0,3)	0,17 (0,11;0,22)	0,159
СРБ	0,3 (0,1;0,8)	0,7 (0,5;1,0)	0,009

Далее с группой контроля была сопоставлена 2 подгруппа и получены следующие статистически значимые по следующим показателям: глюкоза,

молочной кислоты, кальций. В остальных случаях статистически значимые различия не выявлены (таблица 30).

Таблица 30 - Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей 2 подгруппы (ХГН)

Показатель	II-я подгруппа (n=19)	Контрольная группа (n=51)	p-значение
АЛАТ	3,8 (1,6;16,0)	7,6 (1,5;18,6)	0,682
АСАТ	23,8 (12,8;49,9)	19,2 (10,2;39,7)	0,444
ЩФ	5 (3;15)	8 (3;14)	0,952
ЛДГ	97 (33;334)	75 (18;196)	0,270
КФК	12 (2;28)	11 (5;25)	0,376
Глюкоза	0,3 (0,3;0,5)	0,3 (0,2;0,3)	<0,001
Молочная кислота	0,12 (0,03;0,61)	0,03 (0,01;0,11)	0,004
Мочевина	3,4 (0,0;4,1)	4,0 (3,0;4,9)	0,088
СА	0,48 (0,38;0,74)	0,26 (0,17;0,43)	<0,001
Фосфор	3,82 (2,86;4,79)	3,7 (2,67;4,29)	0,448
Железо	2,0 (0,0;2,1)	2,0 (1,8;2,0)	0,738
Магний	0,23 (0,12;0,27)	0,17 (0,11;0,22)	0,064
СРБ	0,3 (0,1;0,4)	0,7 (0,5;1,0)	0,287

5.2.2 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 (n=42) с показателями группы контроля (n=51) выявлены следующие статистически значимые отличия по белку (г/л) - $p < 0,001$. Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни (таблица 31).

Таблица 31 - Сравнительный анализ биохимических параметров мочи у детей контрольной группы и II-ой группы

Показатели	Единица измерения	1-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=51)	P-значение
Общий (клинический) анализ мочи				
Белок	г/л	0,0 (0,0;0,3)	0,0 (0,0;0,0)	<0,001
Реакция	Безразмерная ед.	6 (5,5;7,0)	6,0 (5,5;6,5)	0,210

Относительная плотность	Безразмерная ед.	1,02 (1,01;1,02)	1,02 (0,006)	0,057
Лейкоциты	1/мкл	0,0 (0,0;6,25)	0,0 (0,0;0,0)	0,591
Креатинин мочи	мг/дл	100 (50;100)	100 (50;100)	0,746
Микроскопическое исследование осадка мочи				
Эпителий	1/поле зр.	2,25 (0,28;6,95)	0,9 (0,3;1,9)	0,006
Эпителий плоский	1/поле зр.	0,75 (0,0;4,60)	0,3 (0,1;1,0)	0,176
Эпителий почечный	1/поле зр.	0,25 (0,00;0,77)	0,2 (0,3;0,7)	0,342
Кристаллы	1/поле зр.	0,00 (0,00;4,25)	3,7 (0,0;6,6)	0,008
Эритроциты	1/поле зр.	1,00 (0,20;5,28)	0,3 (0,1;0,5)	<0,001
Лейкоциты в п/з	1/поле зр.	0,45 (0,00;1,10)	0,3 (0,1;0,6)	0,592
Слизь	1/поле зр.	0,04 (0,00;0,11)	0,0 (0,0;0,0)	<0,001
Цилиндры	1/поле зр.	0,25 (0,09;0,72)	0,04 (0,00;0,14)	<0,001
Цилиндры гиалиновые	1/поле зр.	0,17 (0,04;0,43)	0,04 (0,0;0,09)	<0,001
Цилиндры патологические	1/поле зр.	0,04 (0,00;0,20)	0,00 (0,00;0,02)	<0,001
Дрожжевые клетки	1/поле зр.	0,310 (0,00;2,58)	0,0 (0,0;0,1)	<0,001
Эритроциты	1/мкл	5,60 (1,38;29,83)	1,9 (0,9;3,3)	<0,001
Кристаллы	1/мкл	0,00 (0,00;23,88)	20,7 (0,0;37,1)	0,008
Лейкоциты	1/мкл	2,75 (0,20;6,75)	2,1 (1,1;3,5)	0,691
Слизь	1/мкл	0,26 (0,00;0,65)	0,0 (0,0;0,0)	<0,001
Бактерии	1/мкл	585,5 (14,25;329,25)	87 (36;386)	0,189
Цилиндры патологич.	1/мкл	0,26 (0,00;1,14)	0,0 (0,0;0,13)	<0,001
Цилиндры	1/мкл	1,43 (0,49;4,04)	0,26 (0,0;0,78)	<0,001
Цилиндры гиалиновые	1/мкл	0,22 (0,04;1,10)	0,26 (0,0;0,52)	0,265
Эпителий	1/мкл	5,80 (0,65;27,35)	5,0 (1,9;11,1)	0,883
Эпителий плоский	1/мкл	4,25 (0,50;25,29)	2,1 (0,7;5,6)	0,176
Эпителий переходный	1/мкл	0,00 (0,00;0,10)	0,0 (0,0;0,1)	0,267
Эпителий почечный	1/мкл	1,70 (0,35;4,50)	2,2 (1,2;3,9)	0,358
Дрожжевые клетки	1/мкл	1,85 (0,50;14,65)	0,4 (0,1;0,9)	<0,001

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

(1/мкл), цилиндры патологические (1/мкл), цилиндры (1/мкл), дрожжевые клетки (1/мкл).

Сравнительный анализ таких важных показателей, как альбумин мочи и альбумин-креатининовое соотношение представлен в таблицах 32, 33.

Таблица 32 - 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		

Сравнение уровня альбумина мочи показало статистически значимые различия у детей анализируемых групп ($p < 0,001$) (таблица 32).

При исследовании показателя «Альбумин/креатинин» получено статистически значимое расхождение по данному показателю в I-ой и контрольной группах ($p < 0,001$) (таблица 33).

Таблица 33 - 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	

5.3 Результаты применения неинвазивных методов диагностики у детей с тубулоинтерстициальными нефритами (II-ая группа)

5.3.1 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у детей II-ой группы

Произведено сопоставление показателей метаболического профиля смешанной слюны детей II-ой группы с группой здоровых детей. По полученным

данным статистически значимые различия выявлены по показателям глюкоза, мочевины, кальция, железа. По остальным показателям статистически значимых различий нет (таблица 34).

Таблица 34 - Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей II-ой группы с группой контроля (ТИН)

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

Далее внутри II-ой группы дети были поделены на подгруппы, в зависимости от стадии воспалительного процесса:

1 подгруппа - 17 детей (28,3%) в стадии дебюта или обострения хронического заболевания.

2 подгруппа (71,7%) – 43 ребенка в стадии минимальной активности с сохранением мочевого синдрома.

Данные 2-х подгрупп были сопоставлены с группой контроля. По результатам сопоставления 1-ой подгруппе обнаружены статистически значимые различия по показателям: КФК, железо (таблица 35).

Таблица 35 - Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей 1 подгруппы с группой контроля

Показатель	ТИН острый (n=17)	Контрольная группа (n=51)	р-значение
АЛАТ	5,3 (1,8;16,9)	7,6 (1,5;18,6)	0,343
АСАТ	25,9 (6,95;51,5)	19,2 (10,2;39,7)	0,331
ЩФ	7,0 (2,0;13,5)	8 (3;14)	0,204
ЛДГ	76,0 (19,5;274,0)	75 (18;196)	0,113
КФК	12 (3;18)	11 (5;25)	0,047
Глюкоза	0,3 (0,2;0,4)	0,3 (0,2;0,3)	0,901
Молочная кислота	0,05 (0,01;0,19)	0,03 (0,01;0,11)	0,144
Мочевина	3,3 (2,15;4,65)	4,0 (3,0;4,9)	0,405
Кальций	0,41 (0,28;0,51)	0,26 (0,17;0,43)	0,814
Фосфор	3,19 (2,88;4,35)	3,7 (2,67;4,29)	0,944
Железо	2,1 (1,85;2,2)	2,0 (1,8;2,0)	0,001
Магний	0,17 (0,12;0,27)	0,17 (0,11;0,22)	0,394
СРБ	0,3 (0,1;0,6)	0,7 (0,5;1,0)	0,804

По результатам сопоставления 2-ой подгруппы обнаружены статистически значимые различия по показателям: глюкоза, кальций, мочевина (таблица 36).

Таблица 36 - Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей 2 подгруппы с группой контроля

Показатель	ТИН хронический (n=43)	Контрольная группа (n=51)	р-значение
АЛАТ	3,1(1,8;9,9)	7,6(1,5;18,6)	0,253
АСАТ	16,3(7,3;32,1)	19,2(10,2;39,7)	0,345
ЩФ	5,0(3,0;11,0)	8(3;14)	0,648
ЛДГ	92(38;201)	75(18;196)	0,534
КФК	9(5;24)	11(5;25)	0,380
Глюкоза	0,3(0,3;0,4)	0,3(0,2;0,3)	0,002
Молочная кислота	0,07(0,01;0,15)	0,03(0,01;0,11)	0,310
Мочевина	3,1(2,4;4,3)	4,0(3,0;4,9)	0,013
Кальций	0,39(0,29;0,63)	0,26(0,17;0,43)	0,002
Фосфор	3,45(2,79;4,25)	3,7(2,67;4,29)	0,676
Железо	2,1(1,7;2,2)	2,0(1,8;2,0)	0,087
Магний	0,2(1,2;0,29)	0,17(0,11;0,22)	0,083
СРБ	0,2(0,1;0,4)	0,7(0,5;1,0)	0,779

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

Из II-ой группы с тубулоинтерстициальными нефритами моча была исследована у 43 детей. 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 (таблица 37).

Таблица 37 - Сравнительный анализ биохимических параметров мочи у детей контрольной группы и II-ой группы

Показатели		II-я группа (n=43)	Контрольная группа (n=51)	P- значение
Общий (клинический) анализ мочи				
Белок	г/л	0,00 (0,00;0,00)	0,0 (0,0;0,0)	0,280
Реакция	Безразмерная ед.	5,50 (5,50;7,00)	6,0 (5,5;6,5)	0,857
Относительная плотность	Безразмерная ед.	1,02 (1,01;1,02)	1,02 (0,006)	<0,001
Лейкоциты	1/мкл	0,00 (0,00;0,00)	0,0 (0,0;0,0)	0,244
Креатинин мочи	мг/дл	10,00 (1,00;100,00)	100 (50;100)	<0,001
Микроскопическое исследование осадка мочи				
Эпителий	1/поле зр.	2,80 (0,60;12,60)	0,9 (0,3;1,9)	0,004
Эпителий плоский	1/поле зр.	0,80 (0,20;5,10)	0,3 (0,1;1,0)	0,028
Эпителий почечный	1/поле зр.	0,30 (0,00;1,40)	0,2 (0,3;0,7)	0,819
Кристаллы	1/поле зр.	0,00 (0,00;3,80)	3,7 (0,0;6,6)	0,003
Эритроциты	1/поле зр.	0,40 (0,20;0,70)	0,3 (0,1;0,5)	0,213
Лейкоциты в п/з	1/поле зр.	0,20 (0,00;0,80)	0,3 (0,1;0,6)	0,545
Слизь	1/поле зр.	0,00 (0,00;0,11)	0,0 (0,0;0,0)	0,014
Цилиндры	1/поле зр.	0,11 (0,02;0,32)	0,04 (0,00;0,14)	0,028
Цилиндры гиалиновые	1/поле зр.	0,09 (0,02;0,25)	0,04 (0,0;0,09)	0,054
Цилиндры патологические	1/поле зр.	0,02 (0,00;0,07)	0,00 (0,00;0,02)	0,021
Дрожжевые клетки	1/поле зр.	0,10 (0,00;0,30)	0,0 (0,0;0,1)	0,019
Эритроциты	1/мкл	2,30 (1,40;4,40)	1,9 (0,9;3,3)	0,245
Кристаллы	1/мкл	0,00 (0,00;21,30)	20,7 (0,0;37,1)	0,003
Лейкоциты	1/мкл	1,50 (0,20;4,60)	2,1 (1,1;3,5)	0,391
Слизь	1/мкл	0,00 (0,00;0,65)	0,0 (0,0;0,0)	0,014
Бактерии	1/мкл	89 (13;288)	87 (36;386)	0,730
Цилиндры патологические	1/мкл	0,13 (0,00;0,39)	0,0 (0,0;0,13)	0,021
Цилиндры	1/мкл	0,65 (0,13;1,82)	0,26 (0,0;0,78)	0,028

Цилиндры гиалиновые	1/мкл	0,09 (0,02;0,37)	0,26 (0,0;0,52)	0,692
Эпителий	1/мкл	4,00 (0,80;17,00)	5,0 (1,9;11,1)	0,779
Эпителий плоский	1/мкл	4,60 (0,90;28,80)	2,1 (0,7;5,6)	0,077
Эпителий переходный	1/мкл	0,10 (0,00;0,40)	0,0 (0,0;0,1)	0,217
Эпителий почечный	1/мкл	1,90 (0,50;8,30)	2,2 (1,2;3,9)	0,727
Дрожжевые клетки	1/мкл	0,80 (0,20;1,8)	0,4 (0,1;0,9)	0,042

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 ($p=0,001$) (таблица 38).

Таблица 38 - 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
Р-значение		<0,001		

При исследовании показателя «Альбумин/креатинин» получено статистически значимое расхождение по данному показателю во II группы с группой контроля ($p<0,012$) (таблица 39).

Таблица 39 - 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	

5.4 Исследование метаболического профиля ротовой жидкости у всех обследуемых детей с нефропатологией

Дополнительно мы сравнили параметры метаболического профиля ротовой жидкости здоровых детей с 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. Сравнительный анализ представлен в таблице 40.

Таблица 40 - Сравнительный анализ показателей метаболического профиля ротовой жидкости у детей контрольной и всех обследуемых детей с нефропатологией

Показатель	Контрольная группа (n=51)	Основная группа (n=106)	р- значение
АЛАТ	7,6 (1,6; 17,7)	3,8(1,7; 4,2)	0,468
АСАТ	16,9 (9,8;39,7)	22,5(9,5;32,3)	0,980
ЩФ	8 (3; 14,5)	5 (3;11)	0,444
ЛДГ	71 (17,5;178,5)	90(27,5; 236,8)	0,176
КФК	11(5; 25)	10 (5; 19)	0,205
Глюкоза	0,3 (0,2; 0,3)	0,3(0,3; 0,4)	0,9439
Молочная кислота	0,07(0,01; 0,11)	0,08 (0,03;0,24)	0,117
Мочевина	4,06(1,24)	3,9(2,75; 4,6)	0,349
Кальций	0,27(0,18; 0,27)	0,42(0,31; 0,62)	<0,001
Фосфор	3,74(1,34)	3,63(2,91; 6,1)	0,908
Железо	2(1,8; 2,025)	2,1(2; 2,2)	<0,001
Магний	0,17(0,09)	0,22(0,12)	0,017
СРБ	0,83(0,42)	0,3(0,2; 0,55)	<0,001

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; 0,27ммоль/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 - $p < 0,001$. По остальным показателям статистически значимых различий между показателями основной и контрольной групп не выявлено.

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

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

Предварительные исследования сделали важное открытие, что, использование неинвазивного метода лабораторного анализа ротовой жидкости для определения креатинина, мочевины у пациентов преимущественно с терминальной почечной недостаточностью и у взрослых 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 с на начальных стадиях ХБП, из них 29 с ХБП 1 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.

Данные статистически значимых различий между показателями метаболического профиля у детей с ХБП 1,2 степени и здоровых детей представлены в таблице 41. У 34 детей с ХБП в сравнении с группой контроля статистически значимые различия обнаружены по показателям глюкоза (рисунок 15), мочевины (рисунок 16), кальций (рисунок 17), магний (рисунок 18).

Таблица 41 - Взаимосвязь между показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей 3-ей группы «ХБП»

Показатель	ТИН хронический (n=34)	Контрольная группа (n=51)	р-значение
АЛАТ	3,15 (1,50;7,98)	7,6 (1,5;18,6)	0,183
АСАТ	22,9 (8,6;29,9)	19,2 (10,2;39,7)	0,816
ЩФ	5 (3;12,3)	8 (3;14)	0,646
ЛДГ	117,5 (35,5;213,3)	75 (18;196)	0,264
КФК	11 (4;19,75)	11 (5;25)	0,399
Глюкоза	0,3 (0,3;0,525)	0,3 (0,2;0,3)	0,004
Молочная кислота	0,09 (0,01;0,31)	0,03 (0,01;0,11)	0,084
Мочевина	3,2 (2,3;4,3)	4,0 (3,0;4,9)	0,034
Кальций	0,52 (0,33;0,64)	0,26 (0,17;0,43)	<0,001
Фосфор	3,87 (2,50;4,69)	3,7 (2,67;4,29)	0,686
Железо	2,1 (1,7;2,1)	2,0 (1,8;2,0)	0,246
Магний	0,21 (0,14;0,31)	0,17 (0,11;0,22)	0,037
СРБ	0,3 (0,1;0,4)	0,7 (0,5;1,0)	0,706

Рисунок 15 - Сравнение метаболитов ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени и контрольной группы (глюкоза)

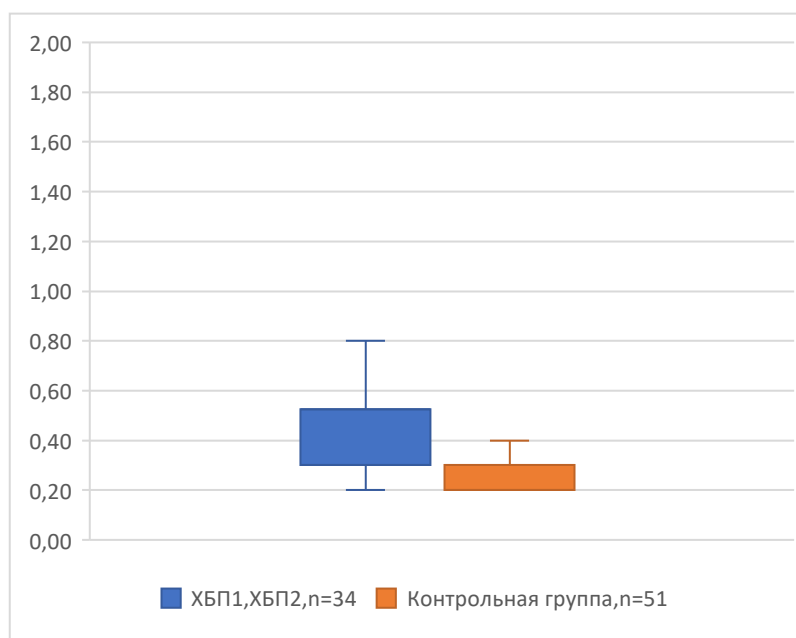


Рисунок 16 - Сравнение метаболитов ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 и контрольной группы (мочевина)

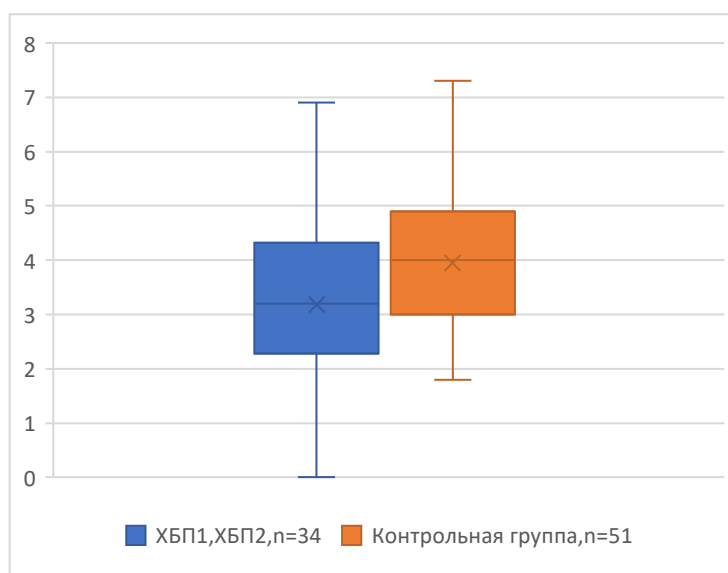


Рисунок 17 - Сравнение метаболитов ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени и контрольной группы (кальций)

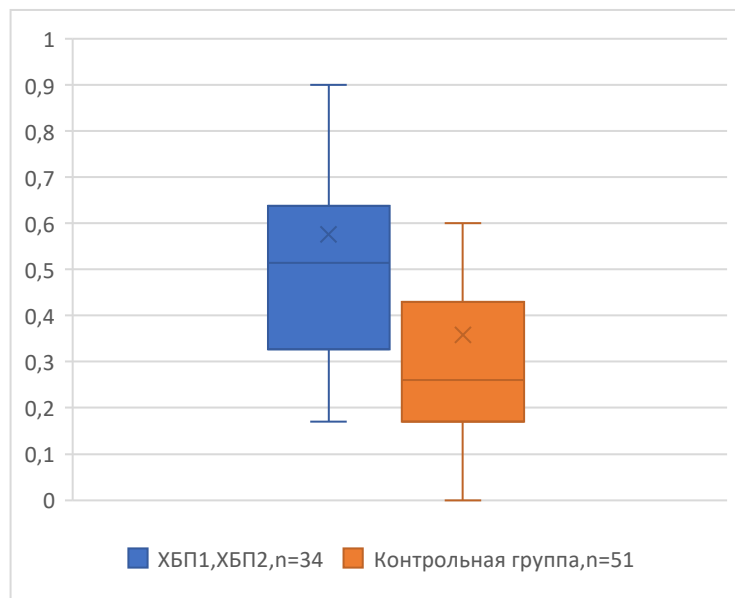
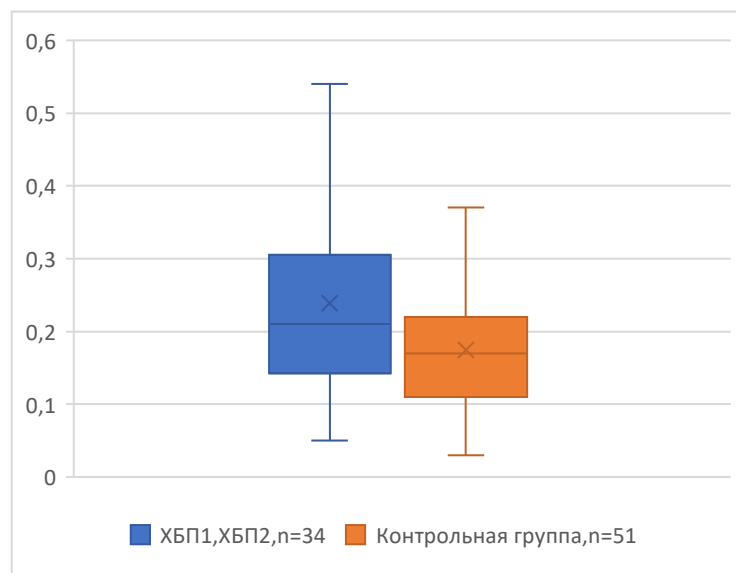


Рисунок 18 - Сравнение метаболитов ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 степени и контрольной группы (магний)



5.6 Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и аналогичными в сыворотке крови, мочи

5.6.1 Исследование корреляционных связей между биохимическими параметрами ротовой жидкости и сыворотке крови

Далее был проведен анализ взаимосвязи между биохимическими параметрами крови и показателями метаболического профиля ротовой жидкости у детей с заболеванием почек, результаты представлены в таблице 42.

Основные биохимические параметры сыворотки крови у всех детей с нефропатологией на момент проведения анализа метаболитов смешанной слюны были следующие: креатинин 69,2 (60,8;80,7) мкмоль/л; мочевины 4,1 (3,4;4,7), ммоль/мл; общий белок 70 (63,1;73,7, г/л).

Таблица 42 - 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

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

показателям в крови и ротовой жидкости. В остальных случаях корреляционная зависимость между соответствующими параметрами оказалась статистически незначимой.

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).

5.6.2 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 (таблица 43), так и в II клинических группах (таблица 44).

Таблица 43 - 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 44 - 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

5.7 Клинические примеры

5.7.1 Клинические примеры детей с гломерулонефритами

Клинический пример 1

Мальчик Р., 5 лет. Диагноз основной: Острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом, период начальных проявлений. ФПС. Диагноз сопутствующий: Коронавирусная инфекция COVID-19, легкое течение. Острый трахеит.

Мальчик Р., 5 лет. На фоне ОРИ 06.11.2021 появились отеки (на лице, голеньях), изменения мочи (мутная, темная). 08.11.2021 обратился в поликлинику по месту жительства. В ОАМ – протеинурия (3,0 г/л), назначена антибиотикотерапия. 09.11.2021 в ОАМ – сохраняется протеинурия, направлен в «СОКБ им. В.Д. Середавина» на консультацию к нефрологу. 10.11.2021 госпитализирован в отделение детской нефрологии по экстренным показаниям в состоянии средней степени тяжести с жалобами на мутную, темную мочу, отеки на лице и нижних конечностях.

Из анамнеза жизни больного известно, что ребенок от III беременности, II родов в 38 недель. Течение беременности и родов: без патологии. Рожден с массой 2850 кг, ростом 54 см. К груди приложен сразу, вскармливание грудное до 12 месяцев. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок).

Перенесенные заболевания: анемия легкой степени. Аллергологический анамнез отягощен – аллергическая реакция на укусы насекомых. Из семейного анамнеза известно: у матери – миома, у отца – артериальная гипотензия, сестра – здорова.

Ребенку были проведены лабораторные обследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма, мазок из носа и глотки методом ПЦР на РНК COVID-19 от 01.12.2021: обнаружено; суточная моча на белок от 12.11.2021: 3.3 г/л, сут. диурез – 980,0 мл.

В общем анализе крови от 10.11.2021 выявлено повышение тромбоцитов ($515 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфоцитов (56.2 %) и СОЭ (16 мм/ч), а также снижение нейтрофилов (34.6%). В общем анализе мочи от 12.11.2021 отмечена протеинурия - 6,6 г/л, повышение лейкоцитов (10-15 в п/зр), выявлены цилиндры гиалиновые (2-4 в п/зр.), выявлена слизь в большом количестве и бактериурия. В биохимическом анализе крови от 11.11.2021 выявлено снижение альбумина – 19.0 г/л, общего белка 42.4 г/л, повышение мочевины до 6.1 ммоль/л и холестерина – 11,10 ммоль/л, отмечены нарушение электролитного состава: снижение кальция (общего) – 2.13 ммоль/л, повышение хлора – 2.13 ммоль/л. Остальные показатели в пределах нормы: глюкоза – 3.97 ммоль/л, креатинин – 47.4 мкмоль/л, С-реактивный белок – 0.2 мг/л, антистрептолизин-О – 3.0 МЕ/мл, калий – 4.96 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, фосфор – 1.56 ммоль/л, АЛАТ – 16.7 U/L, АСАТ - 32.4 U/L. СКФ при расчетах составило - 129.8 на $1,73 \text{ м}^2$, что соответствует норме. При анализе коагулограммы от 11.11.2021 выявлены нарушения в виде снижения МНО (0.94), повышение фибриногена – 7.09 г/л.

По результатам УЗИ от 29.11.21: Почки. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая 96,5 x 46 мм, паренхима 19 мм. Левая 96 x 44,5 мм, паренхима 21 мм. Полостная система не расширена. Эхогенность обычная. КМД сохранна. Мочевой пузырь: контуры ровные. Четкие.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка был исследован метаболический профиль ротовой жидкости (таблица 45).

Таблица 45 - Ротовая жидкость от 11.11.2021

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	3	Е/л	N
ЛДГ	304	Е/л	N

Глюкоза	0.3	ммоль/л	N
Мочевина	2.0	ммоль/л	N
Молочная кислота	0.24	ммоль/л	↑
С-реактивный белок	0.2	мг/л	N
КФК	7	Е/л	N
Магний	0.14	ммоль/л	N
Кальций общий	0.32	ммоль/л	↑
Железо	2.0	ммоль/л	↑
Фосфор	3.68	ммоль/л	N
АЛТ	1.3	Е/л	N
АСТ	12.9	Е/л	N

Заключение по исследованию ротовой жидкости: отмечено повышение молочной кислоты, кальция, железа.

Проведено лечение: стол № 7, внутрь: Аспаркам, Дипиридамол, Эналаприл, сироп корня солодки; внутривенно: Сульфасин, раствор Натрия Хлорида, раствор Пентоксифиллина, Гепарин, Эуфиллин, Альбумин 10: 100,0 № 4; ректально: свечи Виферон. Выписан домой 03.12.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: типичный случай нефротического синдрома с гипопроteinемией, гипоальбуминемией и гиперхолестеринемией, протеинурией. Нефротический синдром развился на фоне коронавирусной инфекции. В сравнении с контролем в смешанной слюне повышен уровень кальция, железа и молочной кислоты.

Клинический случай 2

Девочка Е., 12 лет. Диагноз основной: Системная красная волчанка, острое течение с поражением суставов, кожи, почек 2 степени активности. Вторичный гломерулонефрит, активная стадия. ФПС. ХБП1 Диагноз сопутствующий: COVID-19, легкое течение. Острый ринофарингит. Функциональные нарушения пищеварения. Постпрандиальный синдром. Оксалурия.

Из анамнеза заболевания. Больна с июля 2020 года, когда появились боли в суставах, затем геморрагическая сыпь на коже, эритема на лице. Позже появилась лимфаденопатия, изменения в анализах мочи: белок - 1,5 г/л. В феврале - марте 2021

года сначала обследовалась в отделении нефрологии СОКБ имени В.Д. Середавина, затем в Москве в НИИ НЦЗД МЗ РФ. Был выставлен клинический диагноз.

На фоне начавшейся вирусной инфекции наступило обострение вторичного волчаночного гломерулонефрита (протеинурия - 2.6 г/л), и пациентка была направлена в отделение детской нефрологии «СОКБ им. В.Д. Середавина». Госпитализирована 15.11.2021 с жалобами на изменения в общем анализе мочи в состоянии средней тяжести.

Ребенку был проведен стандартный комплекс лабораторных анализов: ОАК (16.11.2021), ОАМ (16.11.2021), биохимический анализ крови (16.11.2021), коагулограмма (16.11.2021), кровь на антитела к ДНК (17.11.2021) - больше 299 ЕД/мл, ЦИК (30.11.2021) - 0.023 г/л г/л, суточная моча на белок (16.11.2021): 3.3 г/л, сут. диурез – 700.0 мл, мазок из носа и глотки методом ПЦР на РНК COVID-19 от 03.12.2021: обнаружено.

В общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина (111 г/л), эритроцитов ($3.78 \cdot 10^{12}/л$), гематокрита (30.2%), лимфоцитопения (28.1 %), повышение нейтрофилов (65.6%). В общем анализе мочи: протеинурия - 3,3 г/л, повышение лейкоцитов (8-10 в п/зр), эритроцитурия – до 100 в п/зр., слизь.

В биохимическом анализе крови повышена мочевины - 8.3 ммоль/л, снижение общего белка – 54.9 г/л, повышение антистрептолизина-О - 494 МЕ/мл, снижение общего кальция – 2.11 ммоль/л, иные исследованные показатели – без патологии (креатинин – 58.0 мкмоль/л, АЛАТ – 6.2 U/L, АСАТ – 16.5 U/L, натрий – 141 ммоль/л, кальций общий – 2.11 ммоль/л, калий – 3.99 ммоль/л, фосфор – 1.09 ммоль/л). СКФ в пределах нормы – 126.0 на 1,73 м².

Показатели коагулограммы - без патологии (АЧТВ – 22.6 сек., протромбиновое время – 13.4 сек., МНО – 1.00. фибриноген – 2,62 г/л).

Так же проведено УЗИ (16.11.2021): Почки. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая почка 11 x 50 мм, паренхима до 20 мм; левая почка 112 x 53 мм, паренхима до 21 мм. Полостная

система не расширена. Эхогенность обычная. КМД сохранена с 2-х сторон. В ЦЭК паренхиматозная перегородка. Осмотрена печень, желчный пузырь, поджелудочная железа – патологии не выявлено. Селезенка: добавочная долька в диаметре 16 мм.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 46).

Таблица 46 - Ротовая жидкость от 16.11.2021

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	1	Е/л	↓
ЛДГ	8	Е/л	↓
Глюкоза	0.2	ммоль/л	N
Мочевина	3.1	ммоль/л	N
Молочная кислота	0.06	ммоль/л	N
С-реактивный белок	0.3	мг/л	↓
КФК	2	Е/л	↓
Магний	0.03	ммоль/л	↓
Кальций общий	0.35	ммоль/л	↑
Железо	2.3	ммоль/л	↑
Фосфор	1.92	ммоль/л	↓
АЛТ	3.7	Е/л	↓
АСТ	1.2	Е/л	N

Заключение по биохимии смешанной слюны. Снижены - трансаминазная активность, активность ЩФ, КФК, ЛДГ, участвующих в метаболизме белков, углеводного, минерального, а также в энергетических процессах. По-видимому, это отражает транзиторное «замирание» метаболизма на молекулярном уровне в результате иммуносупрессии. Повышены уровни железа и кальция, отмечен низкий уровень С-реактивного протеина, снижен уровень фосфора.

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Медрол, Азатиоприн; внутривенно: раствор Натрия Хлорид, раствор Дексаметазона, Гепарин, Пентоксифиллин. Выписана домой 03.12.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога, ревматолога.

Резюме по истории болезни: ребенок с вторичным волчаночным нефритом рассмотрен в общей группе ХГН, так как для него также характерна клубочковая

(гломерулярная) протеинурия. На момент проведения исследования биохимии смешанной слюны девочка находилась в активной подострой фазе заболевания, о чем свидетельствовали проведенные клинические и лабораторные исследования. Функция почек по геморенальным пробам сохранена (ХБП 1). Обострение связано с коронавирусной инфекцией.

Клинический случай 3

Мальчик М., 13 лет. Диагноз основной: Хронический гломерулонефрит, нефритический синдром, период обострения. ФПС. ХБП 1. Диагноз, сопутствующий: дизметаболическая нефропатия. Оксалурия.

В 2017 году пролечен в «СОКБ им. В.Д. Середавина» с диагнозом: острый гломерулонефрит. Обострения отмечает 1 раз в год, в зимний период. С 20.01.22 появились жалобы на изменение цвета мочи, боли в поясничной области. Госпитализация экстренная в профильное отделение «СОКБ им. В.Д. Середавина» 30.01.2023.

Из анамнеза жизни больного известно, что мальчик от IX беременности, II родов в 34 недель. Течение беременности на фоне гестационного сахарного диабета. Масса при рождении - 3880 кг, рост - 58 см. К груди приложен не был, вскармливание искусственное. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок).

Перенесенные заболевания: бронхолегочная дисплазия в период новорожденности, COVID-19 в 2021 году. Аллергологический анамнез отягощен – прием парацетамола вызывает (отек Квинке). Семейный анамнез отягощен по линии матери - сахарный диабет, II типа; хронический пиелонефрит.

Из лабораторных обследований проведены: ОАК (30.01.2023), ОАМ (30.01.2023), биохимический анализ крови (31.01.2023), коагулограмма

(31.01.2023), суточная моча на белок (01.02.2023) – 0.066 г/л, сут. диурез – 800.0 мл, суточная моча на оксалаты (06.02.2023) – оксалаты 132.7 мг/л, сут. диурез – 800.0 мл.

В общем анализе крови отмечены следующие отклонения: повышение гемоглобина (164 г/л), эритроцитов ($5.02 \cdot 10^{12}/л$), нейтрофилов (62.60%), повышение СОЭ до 41 мм/ч. В общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови нарушения выявлены по следующим показателям: повышение общего белка – 81.9 г/л, общего билирубина – 22.3 мкмоль/л и антистрептолизина-О (403 МЕ/мл), остальные показатели в пределах нормы (альбумин – 54.7 г/л, креатинин – 66.5 мкмоль/л, мочевины – 3.9 ммоль/л, АЛАТ – 13.1 U/L, АСАТ – 25.6 U/L, глюкоза – 5.46 ммоль/л, натрий – 142.6 ммоль/л, кальций общий – 2.46 ммоль/л, калий – 4.19 ммоль/л, холестерин – 3.94 ммоль/л). При расчетах СКФ составило - 120.3 на 1,73 м².

Показатели коагулограммы - без патологии (АЧТВ – 29.8 сек., протромбиновое время – 15.4 сек., МНО – 1.1, фибриноген – 2.13 г/л).

Проведено УЗИ (31.01.2023). Почки: положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры четкие, ровные. Размеры: правая 123 x 54 мм, паренхима 22 мм; левая 121 x 51 мм, паренхима 22 мм. Полостная система не расширена. КМД сохранена.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 47), а также произведен клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции (таблица 48).

Таблица 47 - Ротовая жидкость от 31.01.2023

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	9	Е/л	N
ЛДГ	449	Е/л	↑
Глюкоза	0.4	ммоль/л	↑
Креатинин	16.4	мкмоль/л	N
Молочная кислота	0.05	ммоль/л	N

С-реактивный белок	0.2	мг/л	↓
КФК	10	Е/л	N
Магний	0.29	ммоль/л	↑
Кальций общий	0.59	ммоль/л	↑
Фосфор	4.98	ммоль/л	N
АЛТ	32.9	Е/л	N
АСТ	57.2	Е/л	↑

Заключение по ротовой жидкости: повышены ЛДГ, глюкоза, кальций, магний и АСАТ.

Таблица 48 - Клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции от 31.01.2023

Наименование	Результат	Единица измерения	Референтные значения	Интерпретация
Общий (клинический) анализ мочи				
Глюкоза	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Белок	Не обнаружено	г/л	Не обнаружено	N
Билирубин	Не обнаружено	мкмоль/л	<0,05 мг/л (0,85 мкмоль/л)	N
Уробилиноген	Нормально	мкмоль/л	0,5 – 16,4 мг/л	N
Реакция	6.50	pH	4,50 – 7,50	N
Относительная плотность	1.024	Безрасмер. ед.	1.002 – 1.030	N
Эритроциты	Не обнаружено	1/мкл	Не обнаружено	N
Кетоновые тела	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Нитритразлагающие бактерии	Не обнаружено		Не обнаружено	N
Лейкоциты	Не обнаружено	1/мкл	<12/мкл	N
Цвет	Соломенно-желтый	безрасмер. ед.	Безразмер. Ед.	N
Прозрачность	Слабо-мутная	безрасмер. ед.	Безразмер. Ед.	Патология
Белок общий/креатинин в моче	normalC-P/C	мг/г креатинина	0 – 150	N
Альбумин мочи	10.00	мг/л	0,00 – 23,80	N
Креатинин мочи	100.00	мг/дл	500 – 1500 мг/сут	↓
Кровь	Отрицательный	мг/дл	Не обнаружено	N
Альбумин/креатинин в моче	normalC-P/C	мг/г креатинина	0 – 30	N
Микроскопическое исследование осадка мочи				
Эпителий	56.4	1/поле зр.		↑

Эпителий переходный	3.0	безразмер. ед.		↑
Эпителий плоский	43.5	1/поле зр.		↑
Эпителий почечный	12.0	1/поле зр.		↑
Кристаллы	0.00	1/поле зр.		N
Эритроциты	1.0	1/поле зр.		N
Лейкоциты в п/з	1.0	1/поле зр.		N
Скопления лейкоцитов	0.0	1/поле зр. низ. ув.		N
Слизь	0.04	1/поле зр.		N
Цилиндры	0.25	1/поле зр.		N
Цилиндры гиалиновые	0.23	1/поле зр.		N
Цилиндры патологические	0.02	1/поле зр.		N
Дрожжевые клетки	0.2	1/поле зр.		N
Сперматозоиды	0.0	1/поле зр.		N
Бактерии	-			N
Эритроциты	5.6	1/мкл		↑
Кристаллы	0.00	1/мкл		N
Лейкоциты	6.1	1/мкл		↑
Скопления лейкоцитов	0.0	1/мкл		N
Слизь	0.26	1/мкл		N
Сперматозоиды	0.0	1/мкл		N
Бактерии	282	1/мкл		↑
Цилиндры патологические	0.13	1/мкл		N
Цилиндры	1.43	1/мкл		↑
Эпителий плоский	241.9	1/мкл		↑
Эпителий переходный	4.7	1/мкл		↑
Эпителий почечный	66.7	1/мкл		↑
Дрожжевые клетки	1.6	1/мкл		↑
Эпителий	313.4	1/мкл		↑

Заключение: при микроскопии выявлена микрогематурия. Показатели «альбумин/креатинин», креатинин нормальные.

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Фурагин; внутривенно: Пентоксифиллин, Преднизолон. Выписан домой 07.02.2023 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: типичный пример постинфекционного гломерулонефрита у ребенка с оксалурией, с отягощенной наследственностью по обменной патологии и по заболеваниям почек по линии мамы. Явного обострения не случилось. Микрогематурия сохраняется (ХБП 1).

Клинический случай 4

Девочка А., 15 лет. Диагноз основной: наследственный нефрит (болезнь тонких базальных мембран). ХБП 1 ст. Синдром соединительно-тканной дисплазии. Диагноз, сопутствующий: E74.8 Другие уточненные нарушения обмена углеводов. Оксалатная нефропатия. Миопия слабой степени ОУ.

С рождения отмечались изменения в анализах мочи – эритроцитурия. В 2010 году обследована в отделении детской нефрологии «СОКБ им. В.Д. Середавина», выставлен диагноз: «Хронический гломерулонефрит, гематурическая форма», далее направлена в «РДКБ» (г. Москва) для уточнения диагноза. По результатам электронной микроскопии выставлен диагноз: «Наследственный нефрит. Болезнь тонких базальных мембран». У отца пациентки «Хронический гломерулонефрит, гематурическая форма, ФПН». Нарушений зрения и слуха не наблюдается. Регулярное лечение и обследование в отделении детской нефрологии «СОКБ им. В.Д. Середавина», в 2017 году проведена экскреторная урография - выделительная функция почек не изменена. В отделение поступила планово 25.05.2022 для оценки функции почек. Активных жалоб при поступлении не предъявляла.

Из анамнеза жизни пациентки известно, что девочка от II беременности, II родов в 39 недель. Течение беременности на фоне эрозии шейки матки, гипертонуса. Масса при рождении - 3670 кг, рост - 54 см. К груди приложена сразу, вскармливание грудное до 24 месяцев. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. От вакцинации оформлен медицинский отвод.

Аллергологический анамнез – не отягощен. Семейный анамнез отягощен по линии отца – «Хронический гломерулонефрит, гематурическая форма».

Ребенку были проведены лабораторные обследования ОАК (26.05.2022), ОАМ (26.05.2022), биохимический анализ крови (26.05.2022), суточная моча на белок (27.05.2022) - 0.07 г/л, а также из инструментальных обследований проведено УЗИ от 26.05.2022.

В общем анализе крови патологии не выявлено. В общем анализе мочи: повышение белка – 0.198 г/л, повышение лейкоцитов (10-12 в п/зр), эритроцитов большое количество.

Биохимический анализ крови – без патологии (белок общий – 65 г/л, альбумин – 41.3 г/л, мочевины - 3.80 ммоль/л, антистрептолизин-О - 51 МЕ/мл, общий кальций – 2.32 ммоль/л, глюкоза – 4.15 ммоль/л, креатинин – 66.20 мкмоль/л, АЛАТ – 9.3 U/L, АСАТ – 13.9 U/L, натрий – 141.5 ммоль/л, калий – 4.51 ммоль/л, фосфор – 1.28 ммоль/л, холестерин – 3.94 ммоль/л). СКФ в пределах нормы – 121.0 на 1,73 м².

УЗИ: положение обычное. Подвижность при дыхании сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая – 113 x 46, паренхима 20 мм; левая – 108 x 45, паренхима 19 мм. Полостная система не расширена. Паренхима обычной эхогенности с сохраненной КМД. Уплотнение ЦЭК с 2-х сторон. Кровоток регистрируется - норма.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 49), а также произведен клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции (таблица 50).

Таблица 49 - Ротовая жидкость от 26.05.2022

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	5	Е/л	N
ЛДГ	174	Е/л	N
Глюкоза	0.3	ммоль/л	N
Мочевина	4.4	ммоль/л	N
Креатинин	25.0	мкмоль/л	N
Молочная кислота	0.19	ммоль/л	N

С-реактивный белок	0.2	мг/л	↑
КФК	15	Е/л	↓
Магний	0.21	ммоль/л	↑
Кальций общий	0.48	ммоль/л	↑
Железо	2.1	ммоль/л	↑
Фосфор	4.73	ммоль/л	↑
АЛТ	3.6	Е/л	↓
АСТ	22.1	Е/л	N

Заключение по ротовой жидкости: повышены уровни кальция, железа, фосфора, магния лактата, снижена активность АЛАТ, КФК.

Таблица 50 - Клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции от 26.05.2022

Наименование	Результат	Единица измерения	Референтные значения	Интерпретация
Общий (клинический) анализ мочи				
Глюкоза	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Белок	Не обнаружено	г/л	Не обнаружено	N
Билирубин	Не обнаружено	мкмоль/л	<0,05 мг/л (0,85 мкмоль/л)	N
Уробилиноген	Нормально	мкмоль/л	0,5 – 16,4 мг/л	N
Реакция	6.50	pH	4,50 – 7,50	N
Относительная плотность	1.007	безразмер. ед.	1.002 – 1.030	N
Эритроциты	25	1/мкл	Не обнаружено	↑
Кетоновые тела	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Нитритразлагающие бактерии	Не обнаружено		Не обнаружено	N
Лейкоциты	Не обнаружено	1/мкл	<12/мкл	N
Цвет	Соломенно-желтый	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	N
Прозрачность	Прозрачная	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	N
Белок общий/креатинин в моче	normalC-P/C	мг/г креатинина	0 – 150	N
Альбумин мочи	30.00	мг/л	0,00 – 23,80	↑
Креатинин мочи	50.00	мг/дл	500 – 1500 мг/сут	↓
Кровь	0.6	мг/дл	Не обнаружено	↑
Альбумин/креатинин в моче	80	мг/г креатинина	0 - 30	↑
Микроскопическое исследование осадка мочи				

Эпителий	51.4	1/поле зр.		↑
Эпителий переходный	0.0	безрасмер. ед.		N
Эпителий плоский	8.6	1/поле зр.		↑
Эпителий почечный	0.5	1/поле зр.		N
Кристаллы	0.00	1/поле зр.		N
Эритроциты пов.	4.5	1/поле зр.		↑
Лейкоциты в п/з	0.6	1/поле зр.		N
Скопления лейкоцитов	0.0	1/поле зр. низ. ув.		N
Слизь	0.00	1/поле зр.		N
Цилиндры	0.09	1/поле зр.		N
Цилиндры гиалиновые	0.02	1/поле зр.		N
Цилиндры патологические	0.07	1/поле зр.		N
Дрожжевые клетки	0.7	1/поле зр.		N
Сперматозоиды	0.0	1/поле зр.		N
Бактерии	-			N
Эритроциты	25.0	1/мкл		↑
Кристаллы	0.00	1/мкл		N
Лейкоциты	3.8	1/мкл		↑
Скопления лейкоцитов	0.0	1/мкл		N
Слизь	0.00	1/мкл		N
Сперматозоиды	0.0	1/мкл		N
Бактерии	125	1/мкл		↑
Цилиндры патологические	0.39	1/мкл		N
Цилиндры	0.52	1/мкл		N
Эпителий плоский	48.0	1/мкл		↑
Эпителий переходный	0.0	1/мкл		N
Эпителий почечный	3.3	1/мкл		↑
Дрожжевые клетки	4.3	1/мкл		↑
Эпителий	9.2	1/мкл		↑

Комментарии к анализу мочи: показатель «Альбумин/креатинин» повышен (80 мг/г креатинина - тревожный признак прогрессии).

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Эналаприл, Нефростен, Аевит,

Дипиридамола. Выписана домой 01.06.2022 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: типичный пример наследственного нефрита. Наблюдается микрогематурия. При отсутствии протеинурии отмечено увеличение показателя «альбумин/креатинин» в моче, что может свидетельствовать о прогрессии нарушений функций почек. Однако сохраняется нормальный уровень СКФ (ХБП 1).

Клинический случай 5

Мальчик А., 12 лет. Диагноз основной: Хронический гломерулонефрит с нефротическим синдромом, гормоночувствительный, гормонозависимый вариант, рецидивирующее течение, период КЛР. ФПС. ХБП1 Осложнение: Медикаментозный гиперкортицизм.

Анамнез заболевания: мальчик А. болен с мая 2020 года, наблюдается с диагнозом: хронический гломерулонефрит, нефротическая форма. Отмечены обострения заболевания в декабре 2020 года на фоне снижения дозы преднизолона, затем в мае 2021 года через 2 недели после отмены преднизолона. В июне 2021 года с обострением заболевания лечился в «СОКБ им. В.Д. Середавина», выписан с рекомендациями по приему преднизолона. В настоящее время получает 1/4 таблетки метилпреднизолона. В ОАМ без патологии. Направлен на плановое лечение, обследование для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

Из анамнеза жизни больного известно, что ребенок от III беременности, III родов в 40 недель. Течение беременности и родов: без патологии. Рожден с массой 3680 кг, ростом 52 см. К груди приложен сразу, вскармливание грудное до 2,5 лет. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по

эпидемическим показаниям. Аллергологический и семейный анамнезы - без особенностей.

Ребенку проведены лабораторные обследования: ОАК (17.12.2021), ОАМ (17.12.2021), биохимический анализ крови (17.12.2021).

В общем анализе крови отмечено незначительное снижение нейтрофилов - 42.7% и повышение лимфоцитов - 47.4%. В общем анализе мочи бактериурия.

Биохимический анализ крови – без патологии: белок общий – 71.2 г/л, альбумин – 48.5г/л, мочевины - 4.1 ммоль/л, креатинин – 68.3 мкмоль/л, антистрептолизин-О - 74 МЕ/мл, общий кальций – 2.61 ммоль/л, АЛАТ – 10.7 U/L, АСАТ – 20.7 U/L, калий – 4.36 ммоль/л, холестерин – 4.18 ммоль/л. СКФ соответствует норме.

Проведена ультразвуковая диагностика: УЗИ (17.12.21) - Почки. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая 85х 43 мм, паренхима 16мм. Левая 93х 48 мм, паренхима 16мм. Полостная система не расширена. Эхогенность обычная. КМД сохранена. ЦЭК неравномерно уплотнен слева. Мочевой пузырь: контуры ровные, четкие. Содержимое однородное.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 51), а также произведен клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции (таблица 52).

Таблица 51 - Ротовая жидкость от 17.12.2021

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Общий белок	1.6	г/л	N
Щелочная фосфатаза	17	Е/л	↑
ЛДГ	504	Е/л	↑
Глюкоза	0.3	ммоль/л	N
Мочевина	7.6	ммоль/л	↑
Молочная кислота	0.03	ммоль/л	↑
С-реактивный белок	0.2	мг/л	↓
КФК	54	Е/л	↑
Магний	0.25	ммоль/л	↑

Кальций	0.48	ммоль/л	↑
Железо	1.8	ммоль/л	N
Фосфор	4.79	ммоль/л	↑
АЛТ	150.2	Е/л	↑
АСТ	187.8	Е/л	↑

Заключение по ротовой жидкости: повышены кальций, магний, фосфор, мочевины, молочная кислота, КФК. С-реактивный белок снижен. Очень высокие трансаминазы.

Таблица 52 - Клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции от 17.12.2021

Наименование	Результат	Единица измерения	Референтные значения	Интерпретация
Общий (клинический) анализ мочи				
Глюкоза	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Белок	Не обнаружено	г/л	Не обнаружено	N
Билирубин	Не обнаружено	мкмоль/л	<0,05 мг/л (0,85 мкмоль/л)	N
Уробилиноген	Нормально	мкмоль/л	0,5 – 16,4 мг/л	N
Реакция	5.50	pH	4,50 – 7,50	N
Относительная плотность	1.028	безразмер. ед.	1.002 – 1.030	N
Эритроциты	Не обнаружено	1/мкл	Не обнаружено	N
Кетоновые тела	2.8	ммоль/л	Не обнаружено	↑
Нитритразлагающие бактерии	Не обнаружено		Не обнаружено	N
Лейкоциты	Не обнаружено	1/мкл	<12/мкл	N
Цвет	Другой	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	Патология
Прозрачность	Мутная	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	Патология
Белок общий/креатинин в моче	normalC-P/C	мг/г креатинина	0 – 150	N
Альбумин мочи	10.00	мг/л	0,00 – 23,80	N
Креатинин мочи	200.00	мг/дл	500 – 1500 мг/сут	↓
Кровь	Отрицательный	мг/дл	Не обнаружено	N
Альбумин/креатинин в моче	normalC-A/C	мг/г креатинина	0 - 30	N
Микроскопическое исследование осадка мочи				
Эпителий	12.4	1/поле зр.		↑
Эпителий переходный	0.0	безразмер. ед.		N
Эпителий плоский	11.2	1/поле зр.		↑

Эпителий почечный	1.0	1/поле зр.		N
Кристаллы	0.00	1/поле зр.		N
Эритроциты	0.1	1/поле зр.		N
Лейкоциты в п/з	5.2	1/поле зр.		↑
Скопления лейкоцитов	0.0	1/поле зр. низ. ув.		N
Слизь	0.06	1/поле зр.		N
Цилиндры	1.20	1/поле зр.		↑
Цилиндры гиалиновые	0.81	1/поле зр.		N
Цилиндры патологические	0.39	1/поле зр.		N
Дрожжевые клетки	41.6	1/поле зр.		↑
Сперматозоиды	0.0	1/поле зр.		N
Бактерии	2+			↑
Эритроциты	0.7	1/мкл		N
Кристаллы	0.00	1/мкл		N
Лейкоциты	29.3	1/мкл		↑
Скопления лейкоцитов	0.0	1/мкл		N
Слизь	0.36	1/мкл		N
Сперматозоиды	0.0	1/мкл		↑
Бактерии	7091	1/мкл		↑
Цилиндры патологические	2.17	1/мкл		↑
Цилиндры	6.71	1/мкл		↑
Цилиндры гиалиновые	4.54	1/мкл		↑
Эпителий плоский	62.4	1/мкл		↑
Эпителий переходный	0.7	1/мкл		N
Эпителий почечный	6.0	1/мкл		↑
Дрожжевые клетки	231.2	1/мкл		↑
Эпителий	69.1	1/мкл		↑

Проведено лечение: Стол № 5, внутрь: Метилпреднизолон, Курантил, Аспаркам, Аквадетрим, Майфортик. Выписан домой 21.12.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: типичный вариант хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом, гормоночувствительного, гормонозависимого с рецидивирующим течением. В настоящее время находится в ремиссии на фоне продолжающейся иммуносупрессии. Это нашло отражение в результатах биохимического исследования ротовой жидкости (возможно и гепатотропное

влияние иммуносупрессии - нарушения трансаминазой активности отчасти и углеводного комплекса, повышение мочевины). Другое проявление этой же терапии - медикаментозный гиперкортицизм. Изменены и постоянно встречающиеся у нефрологических больных метаболиты - электролиты.

Клинический случай 6

Мальчик Н., 12 лет. Диагноз основной: острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом, активная стадия. ФПС. Сопутствующие: оксалурия.

Анамнез заболевания: мальчик Н. в декабре 2022 года перенес ангину. 19 января 2023 года появились жалобы на одышку, темный цвет мочи, отеки на нижних конечностях, отеки на лице, повышение АД до 150/100 мм.рт.ст. Скорой помощью доставлен в ЦРБ с. Пестровка. В ОАМ белок 0,17 г/л, эритроциты – большое количество. Биохимический анализ крови: мочевина 11,4 мкмоль/л, креатинин 67 мкмоль/л. Экстренно госпитализирован в отделение нефрологии «СОКБ им. В.Д. Середавина» на обследование и лечение с жалобами на темную мочу, повышение АД (150/100мм.рт. ст.), отеки на нижних конечностях.

Из анамнеза жизни больного известно, что ребенок от I беременности, I родов в 40 недель. Течение беременности на фоне гестоза и угрозы прерывания беременности. Роды: без патологии. Рожден с массой 3180 кг, ростом 53 см. К груди приложен на 5 сутки, вскармливание грудное до 3 лет. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок). Перенесенные инфекции: ветряная оспа, ОРВИ. Аллергологический и семейный анамнезы - без особенностей.

Ребенку были проведены лабораторные обследования: ОАК (23.03.2023), ОАМ (23.03.2023), биохимический анализ крови (23.03.2023); суточная моча на

белок от 23.03.2023 - 0.07 г/л.

В общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина (108 г/л) и эритроцитов ($3.5 \cdot 10^{12}/л$). В общем анализе мочи эритроцитурия (неизмененные эритроциты – 20-25 в п/зр, измененные эритроциты – 30-35 в п/зр). В биохимическом анализе крови – снижен альбумин (34 г/л) и кальций общий (2.15 ммоль/л), незначительно повышена мочеви́на (6.2 ммоль/л), повышен антистрептолизин-О - 435 МЕ/мл, по остальным показателям без патологии: белок общий – 61 г/л, креатинин – 72.7 мкмоль/л, АЛАТ – 8.6 U/L, АСАТ – 14.1 U/L, калий – 4.53 ммоль/л, натрий – 142.2 ммоль/л, фосфор – 1.29 ммоль/л, билирубин общий – 6.1 мкмоль/л. СКФ в пределах нормы – 95.5 на 1,73 м².

Инструментальная диагностика включала следующие обследования: УЗИ (20.01.23): Почки. Положение обычное. Подвижность при дыхании сохранена. Контуры четкие, ровные. Размеры: правая 100 × 48,5 мм, паренхима 18-19 мм, левая 101,5 × 56 мм, паренхима 19-20 мм. Полостная система без расширения с 2-х сторон. Эхогенность паренхимы обычная. КМД сохранена. ЦЭЖ неравномерно уплотнен. Кровоток при ЦДК достаточный, прослеживается до капсулы. Надпочечники: в их проекции дополнительных образований не выявлено. Мочевой пузырь: Заполнен слабо. Контуры ровные, четкие. Стенки не утолщены. Содержимое однородное. Мочеточники не расширены. В н/отделах живота определяется слой жидкости макс. Толщиной 29 мм, под н/краем печени свободная жидкость толщиной до 16,0 мм. В перикарде выпота нет. Справа в плевральной полости выпот толщиной 6,0 мм, слева толщиной 7,0 мм. УЗИ брюшной полости: Заключение: УЗ-признаки полипов желчного пузыря. Гидроперитонеум. Выпот в плевральных синусах. Полисерозит. УЗИ от 06.02.23: Почки: положение обычное. Подвижность при дыхании сохранена. Контуры четкие, ровные. Размеры: правая 88x54 мм, паренхима 19 мм; левая 88x52 мм, паренхима 18 мм. Полостная система без расширения с двух сторон. ЦЭЖ не изменены. Паренхима обычной эхогенности с сохраненной КМД. Мочевой пузырь: Объем на момент осмотра 120 мл. Контуры

ровные, четкие. Толщина стенки - 2,0 мм. Содержимое однородное.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 53), а также произведен клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции (таблица 54).

Таблица 53 - Ротовая жидкость от 23.03.2023

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	6	Е/л	N
ЛДГ	235	Е/л	N
Глюкоза	0.6	ммоль/л	↑
Мочевина	19.6	ммоль/л	↑
Молочная кислота	0.27	ммоль/л	↑
С-реактивный белок	0.9	мг/л	N
КФК	10	Е/л	N
Магний	0.20	ммоль/л	↑
Кальций	0.9	ммоль/л	↑
Фосфор	3.77	ммоль/л	N
АЛТ	3.9	Е/л	↓
АСТ	26.2	Е/л	↑

Заключение по ротовой жидкости: повышены глюкоза и молочная кислота (нарушения углеводного комплекса), повышены кальций, магний (электролитные нарушения), повышены мочевина, креатинин.

Таблица 54 - Клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции от 23.03.2023

Наименование	Результат	Единица измерения	Референтные значения	Интерпретация
Общий (клинический) анализ мочи				
Глюкоза	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Белок	0.3	г/л	Не обнаружено	↑
Билирубин	Не обнаружено	мкмоль/л	<0,05 мг/л (0,85 мкмоль/л)	N

Уробилиноген	Нормально	мкмоль/л	0,5 – 16,4 мг/л	N
Реакция	5.50	pH	4,50 – 7,50	N
Относительная плотность	1.012	безразмер. ед.	1.002 – 1.030	N
Эритроциты	250	1/мкл	Не обнаружено	↑
Кетоновые тела	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Нитритразлагающие бактерии	Не обнаружено		Не обнаружено	N
Лейкоциты	75	1/мкл	<12/мкл	↑
Цвет	с/ж	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	N
Прозрачность	Слабо-мутная	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	Патология
Белок общий/креатинин в моче	≥0.50С-Р/С	мг/г креатинина	0 – 150	↑
Альбумин мочи	150.00	мг/л	0,00 – 23,80	↑
Креатинин мочи	50.00	мг/дл	500 – 1500 мг/сут	↓
Кровь	0.75	мг/дл	Не обнаружено	↑
Альбумин/креатинин в моче	≥300С-А/С	мг/г креатинина	0 - 30	↑
Микроскопическое исследование осадка мочи				
Эпителий	7.7	1/поле зр.		↑
Эпителий переходный	0.0	безразмер. ед.		N
Эпителий плоский	5.5	1/поле зр.		↑
Эпителий почечный	2.1	1/поле зр.		↑
Кристаллы	0.00	1/поле зр.		N
Эритроциты	89.1	1/поле зр.		↑
Лейкоциты в п/з	0.4	1/поле зр.		N
Скопления лейкоцитов	0.0	1/поле зр. низ. ув.		N
Слизь	0.00	1/поле зр.		N
Цилиндры	0.02	1/поле зр.		N
Цилиндры гиалиновые	0.00	1/поле зр.		N
Цилиндры патологические	0.02	1/поле зр.		N
Дрожжевые клетки	0.5	1/поле зр.		N
Сперматозоиды	0.0	1/поле зр.		N
Бактерии	-			N
Эритроциты	495.0	1/мкл		↑
Кристаллы	0.00	1/мкл		N
Лейкоциты	2.3	1/мкл		↑
Скопления лейкоцитов	0.0	1/мкл		N
Слизь	0.00	1/мкл		N

Сперматозоиды	0.0	1/мкл		N
Бактерии	69	1/мкл		↑
Цилиндры патологические	0.13	1/мкл		N
Цилиндры	0.13	1/мкл		N
Эпителий плоский	30.9	1/мкл		↑
Эпителий переходный	0.0	1/мкл		N
Эпителий почечный	11.8	1/мкл		↑
Дрожжевые клетки	3.2	1/мкл		↑
Эпителий	42.8	1/мкл		↑

Заключение по моче: протеинурия, микрогематурия, почечная глюкозурия, высокая альбуминурия, высокий коэффициент показателя «альбумин/креатинин», креатинина.

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Каптоприл, Линекс, Спиронолактон, Хилак форте; внутривенно: раствор Натрия хлорид, Пентоксифиллин, Преднизолон, Гепарин, Лазикс, Цефтриаксон (20.01 - 01.02).

Выписан домой 06.02.2023 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: типичный случай острого постстрептококкового гломерулонефрита, развившегося после ангины с высоким титром АСЛО, наличием общих отеков: периферических, повышения артериального давления, нарушением функции почек: водовыделительной, клубочковой (повышение креатинина в сыворотке крови, гиперальбуминурия), канальцевых нарушений (почечная глюкозурия за счет нарушения проксимальных канальцев). Острое повреждение (ОПП). Однако СКФ 95,5 мл/мин 1,73 м², не нарушена. Этот пример демонстрирует широкий спектр поражения почек, биомаркеров почечного происхождения. Ротовая жидкость, по-видимому, косвенно отражает стресс, испытываемый организмом ребенка (повышения глюкозы, молочная кислота).

5.7.2 Клинические примеры детей с ТИН

Клинический случай 1

Девочка С., 14 лет. Диагноз основной: Вторичный пиелонефрит, период обострения. ПМР слева. ФПС. ХБП1. Диагноз сопутствующий: Анемия легкой степени, смешанного генеза.

Впервые вторичный пиелонефрит выявлен на фоне ППР 1 степени в сентябре 2021 года. Обследовалась и лечилась в «СОКБ им. В.Д. Середавина». Рекомендованное противорецидивное лечение выполнялось частично. 04.04.2022 общее состояние ухудшилось, появились боли в спине, 06.04.2022 повышение температуры до 39 С. В ОАМ – лейкоцитурия, по УЗИ – пиелозктазия слева, экстренно направлена на обследование и лечение в «СОКБ им. В.Д. Середавина». Девочка С. поступила с жалобами на повышение температуры и боли в спине.

Из анамнеза жизни больной известно, что девочка от II беременности, II родов в 40 недель. Течение беременности и родов: без патологии. Рождена с массой 2890 кг, ростом 52 см. К груди приложена сразу, вскармливание грудное до 3 лет. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок).

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, острый бронхит. Аллергологический анамнез отягощен – аллергическая реакция на пыльцу трав. Из семейного анамнеза известно: у матери – хронический пиелонефрит, у отца – бронхиальная астма, хронический гломерулонефрит, сестра – поллиноз.

Ребенку были проведены лабораторные инструментальные методы обследования. Лабораторные: ОАК (08.04.2022); ОАМ (08.04.2022); биохимический анализ крови (08.04.2022); посев мочи на флору от 11.04.2022 – E. Coli 10³, чувствителен к Амикацину, Эртапимеу, Имипинему, Нитрофурантоину,

Амоксиклаву, Цефипиму, Цефтазидиму; суточная моча на белок от 11.04.2022: не обнаружено; суточная моча на белок от 13.04.2022: не обнаружено.

В общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина (99 г/л), гематокрита (29.9 %), лимфоцитов (19%), а также повышение моноцитов (10%) и нейтрофилов – палочкоядерных (6%); сегментоядерных (65%). В общем анализе мочи увеличены эритроциты (6-8 в п/зр), лейкоциты (15-20 в п/зр), слизь в большом количестве. В биохимическом анализе крови – увеличение С-реактивного белка до 19.8 мг/л, по остальным показателям без патологии: мочевины - 3.2 ммоль/л, белок общий – 75.1 г/л, креатинин – 81.8 мкмоль/л, АЛАТ – 10.2 U/L, АСАТ – 16.3 U/L, антистрептолизин-О – 175 (МЕ/мл), билирубин общий – 8.8 мкмоль/л. СКФ при расчетах в пределах нормы и составила - 98.6 на 1,73 м².

Инструментальные методы обследования:

УЗИ от 07.04.2022. Почки. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая 120 x 56 мм, паренхима 20 мм. Левая 163 x 55 мм, паренхима 20 мм. Лоханка 29 x 19 мм, чашки до 11 мм. в/з мочеточника 3,5 мм. Эхогенность обычная. КМД сохранена. Мочевой пузырь: контуры ровные, четкие. Объем – 544 мл, стенка 3,0 мм, гиперэхогенная взвесь в небольшом количестве, остаточная моча 11 мл.

Экскреторная урография от 08.04.22. Ээд - 0,32: на экскреторных урограммах на 5' (стоя) и 25 (лежа) костно-деструктивных изменений, дополнительных теней конкрементов не визуализируется. Расположение почек обычное. Контрастирование ЧЛС своевременное. Форма и размеры не изменены. ЧЛС не деформированы. Мочеточники без особенностей. Выделительная функция почек не изменена.

Цистография от 12.04.22. Ээд - 1.0: на уретроцистограмме при тугом наполнении и при микции мочевого пузыря без особенностей. Отмечается заброс контрастного вещества (более выражен при тугом наполнении) в нижнюю треть левого мочеточника на высоту 93,3 мм. Уретра без особенностей.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 55), а также произведен клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции (таблица 56).

Таблица 55 - Ротовая жидкость от 08.04.2022

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	1	Е/л	↓
ЛДГ	17	Е/л	↓
Глюкоза	0.3	ммоль/л	N
Мочевина	2.4	ммоль/л	N
Креатинин	23.0	мкмоль/л	N
Молочная кислота	0.05	ммоль/л	N
С-реактивный белок	0.8	мг/л	N
КФК	0	Е/л	↓
Магний	0.15	ммоль/л	N
Кальций общий	0.45↑	ммоль/л	↑
Железо	2.2↑	ммоль/л	↑
Фосфор	4.68↑	ммоль/л	↑
АЛТ	3.9	Е/л	N
АСТ	0.1	Е/л	↓

Таблица 56 - Клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции от 08.04.2022

Наименование	Результат	Единица измерения	Референтные значения	Интерпретация
Общий (клинический) анализ мочи				
Глюкоза	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Белок	Не обнаружено	г/л	Не обнаружено	N
Билирубин	Не обнаружено	мкмоль/л	<0,05 мг/л (0,85 мкмоль/л)	N
Уробилиноген	Нормально	мкмоль/л	0,5 – 16,4 мг/л	N
Реакция	6.00	pH	4,50 – 7,50	N
Относительная плотность	1.015	безразмер. ед.	1.002 – 1.030	N
Эритроциты	Не обнаружено	1/мкл	Не обнаружено	N
Кетоновые тела	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено	N
Нитритразлагающие бактерии	Обнаружено		Не обнаружено	Патология
Лейкоциты	25	1/мкл	<12/мкл	↑
Цвет	Желтый	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	N
Прозрачность	Прозрачная	безразмер. ед.	Безразмер. Ед.	N

Белок общий/креатинин в моче	normalC-P/C	мг/г креатинина	0 – 150	N
Альбумин мочи	10.00	мг/л	0,00 – 23,80	N
Креатинин мочи	100.00	мг/дл	500 – 1500 мг/сут	↓
Кровь	Отрицательны й	мг/дл	Не обнаружено	N
Альбумин/креатинин в моче	normalC-A/C	мг/г креатинина	0 - 30	N
Микроскопическое исследование осадка мочи				
Эпителий	94.9	1/поле зр.		
Эпителий переходный	0.0	безрасмер. ед.		
Эпителий плоский	16.4	1/поле зр.		
Эпителий почечный	0.6	1/поле зр.		
Кристаллы	0.00	1/поле зр.		
Эритроциты	0.3	1/поле зр.		
Лейкоциты в п/з	0.7	1/поле зр.		
Скопления лейкоцитов	0.0	1/поле зр. низ. ув.		
Слизь	1.26	1/поле зр.		
Цилиндры	1.19	1/поле зр.		
Цилиндры гиалиновые	1.10	1/поле зр.		
Цилиндры патологические	0.09	1/поле зр.		
Дрожжевые клетки	0.7	1/поле зр.		
Сперматозоиды	0.0	1/поле зр.		
Бактерии	-			
Эритроциты	2.0	1/мкл		
Кристаллы	0.00	1/мкл		
Лейкоциты	3.9	1/мкл		
Скопления лейкоцитов	0.0	1/мкл		
Слизь	7.04	1/мкл		
Сперматозоиды	0.0	1/мкл		
Бактерии	27	1/мкл		
Цилиндры патологические	0.52	1/мкл		
Цилиндры	6.64	1/мкл		
Цилиндры гиалиновые	6.12	1/мкл		
Эпителий плоский	91.4	1/мкл		
Эпителий переходный	0.0	1/мкл		
Эпителий почечный	3.5	1/мкл		
Дрожжевые клетки	4.0	1/мкл		

Эпителий	17.0	1/мкл		
----------	------	-------	--	--

Проведено лечение: стол № 5; внутрь: Фурагин, Парацетамол, Дротаверин; внутривенно: Амоксиклав, раствор Натрия хлорида, раствор Эуфиллина, раствор аскорбиновой кислоты. Выписана домой 15.04.2022 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: Хронический вторичный пиелонефрит, ХБП 1. Дополнительные неблагоприятные факторы: семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям и болезням почек (по линии матери и отца). По полученным данным ротовой жидкости при данном варианте клинической патологии видим сниженную активность ферментов, и повышение уровня кальция, железа, фосфора. В данных, полученных при исследовании мочи на анализаторе «мочевые станции» мы увидели важные изменения в отличие от данных рутинного общего анализа мочи: лейкоцитов больше (ОАМ 15-20 в п. зр, «мочевые станции» 25 1/мкл), так же при исследовании микроскопии осадка мы обнаружили эпителий – 17,0 1/мкл, за счет плоского и почечного эпителия, цилиндры в количестве 6, 64 1/мкл. В ОАМ ни цилиндров, ни эпителия обнаружено не было, так же, как и бактерий (при исследовании микроскопии осадка – 27 1/мкл). Появление цилиндров и эпителия говорит о воспалительном процессе в мочевом тракте.

Клинический случай 2

Девочка Е., 12 лет. Диагноз основной: Вторичный пиелонефрит, активная стадия. ФПС. ХБП 1. Диагноз, сопутствующий: Оксалурия, удвоение левой почки.

С мая 2022 года появились жалобы на боли в животе, повышение температуры тела до 39 С. В ОАМ белок – 0,33 г/л, лейкоциты сплошь, бактерии +++, по УЗИ: признаки удвоения левой почки. Взвесь в мочевом пузыре. В августе 2010 г. обследована в отделении детской нефрологии в «СОКБ им. В.Д. Середавина», поставлен диагноз: «Удвоение левой почки. Инфекция мочевыводящих путей». Экстренно госпитализирована в отделение детской

нефрологии «СОКБ им. В.Д. Середавина» в связи с обострением инфекции для обследования и лечения.

Из анамнеза жизни больной известно, что девочка от I беременности, I родов в 40 недель. Течение беременности на фоне маловодия. Масса при рождении – 3250 кг, рост – 52 см. К груди приложена сразу, вскармливание грудное до 3 месяцев, далее искусственное. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н).

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, COVID-19 в декабре 2022 года. Аллергологический анамнез – не отягощен. Семейный анамнез – не отягощен.

Ребенку были проведены следующие лабораторные обследования ОАК (06.05.2022), ОАМ (06.05.2022), биохимический анализ крови (06.05.2022); посев мочи на флору от 11.04.2022: *E. Coli* 10³, чувствителен к Амикацину, Эртапинеми, Имипинеми, Нитрофурантоину, Амоксиклаву, Цефипиму, Цефтазидиму; суточная моча на белок от 11.04.2022: не обнаружено; суточная моча на белок от 13.04.2022: не обнаружено.

В общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина (99 г/л), гематокрита (32.4 %), гемоглобина (114 г/л), лимфоцитов (12.5%), а также повышение лейкоцитов (10*9/л), нейтрофилов (92.7%), тромбоцитов (188 10*9/л). В общем анализе мочи: эритроциты неизмененные (2-4 в п/зр), лейкоциты (10-15 в п/зр), слизь в большом количестве. В биохимическом анализе крови – повышен антистрептолизин-О – 313 (МЕ/мл), по остальным показателям без нарушений: мочевины - 3.8 ммоль/л, белок общий – 69.4 г/л, креатинин – 77.4 мкмоль/л, АЛАТ – 10.1 U/L, АСАТ – 21.5 U/L, натрий – 142.2 ммоль/л, калий – 4.32 ммоль/л, кальций общий – 2.2 ммоль/л, фосфор – 1.26 ммоль/л, холестерин - 2.74 ммоль/л. СКФ при расчетах в пределах нормы (98.6 на 1,73 м2).

Из инструментальных обследований ребенку было проведено УЗИ от 06.05.2022. Почки. Правая почка 125 x 46 мм, паренхима до 15.5 мм. Левая почка

116 x 46 мм, паренхима до 18 мм. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуров ровные, четкие. Полостная система не расширена. Эхогенность обычная. КМД сохранена. При ЦДК удвоение левой почки. ЦЭК незначительно уплотнен. Мочевой пузырь: контуры ровные. Содержимое: неоднородное, эхопозитивная взвесь. Заключение: УЗ-признаки удвоения левой почки. Наличие солевого диатеза.

Помимо стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 57), а также произведен клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции (таблица 58).

Таблица 57 - Ротовая жидкость от 06.04.2022

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	4	Е/л	N
ЛДГ	53	Е/л	↓
Глюкоза	0.3	ммоль/л	N
Мочевина	2.1	ммоль/л	N
Креатинин	21.7	мкмоль/л	N
Молочная кислота	0.00	ммоль/л	↓
С-реактивный белок	0.1	мг/л	N
КФК	8	Е/л	↓
Магний	0.14	ммоль/л	↑
Кальций общий	0.30	ммоль/л	↑
Железо	2.1	ммоль/л	↑
Фосфор	2.91	ммоль/л	N
АЛТ	0.1	Е/л	↓
АСТ	17.5	Е/л	↓

Заключение по ротовой жидкости: снижена активность ферментов, отсутствует молочная кислота, повышен уровень магния кальция и железа.

Таблица 58- Клинический анализ и микроскопическое исследование осадка мочи на анализаторе – мочевые станции от 06.04.2022

Наименование	Результат	Единица измерения	Референтные значения
Общий (клинический) анализ мочи			
Глюкоза	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено
Белок	Не обнаружено	г/л	Не обнаружено
Билирубин	Не обнаружено	мкмоль/л	<0,05 мг/л (0,85 мкмоль/л)
Уробилиноген	Нормально	мкмоль/л	0,5 – 16,4 мг/л
Реакция	7.00	pH	4,50 – 7,50
Относительная плотность	1.005	безрасмер. ед.	1.002 – 1.030
Эритроциты	Не обнаружено	1/мкл	Не обнаружено
Кетоновые тела	Не обнаружено	ммоль/л	Не обнаружено
Нитритразлагающие бактерии	Не обнаружено		Не обнаружено
Лейкоциты	Не обнаружено	1/мкл	<12/мкл
Цвет	Светло-желтый	безрасмер. ед.	Безразмер. Ед.
Прозрачность	Прозрачная	безрасмер. ед.	Безразмер. Ед.
Белок общий/креатинин в моче	diluteC-P/C	мг/г креатинина	0 – 150
Альбумин мочи	10.00	мг/л	0,00 – 23,80
Креатинин мочи	10.00	мг/дл	500 – 1500 мг/сут
Кровь	Отрицательный	мг/дл	Не обнаружено
Альбумин/креатинин в моче	Dilute C	мг/г креатинина	0 - 30
Микроскопическое исследование осадка мочи			
Эпителий	0.7	1/поле зр.	
Эпителий переходный	0.0	безрасмер. ед.	
Эпителий плоский	0.1	1/поле зр.	
Эпителий почечный	0.0	1/поле зр.	
Кристаллы	0.00	1/поле зр.	
Эритроциты	0.2	1/поле зр.	
Лейкоциты в п/з	0.0	1/поле зр.	
Скопления лейкоцитов	0.0	1/поле зр. низ. ув.	
Слизь	0.00	1/поле зр.	
Цилиндры	0.04	1/поле зр.	
Цилиндры гиалиновые	0.04	1/поле зр.	
Цилиндры патологические	0.00	1/поле зр.	
Дрожжевые клетки	0.0	1/поле зр.	
Сперматозоиды	0.0	1/поле зр.	
Бактерии	-		
Эритроциты	1.4	1/мкл	
Кристаллы	0.00	1/мкл	
Лейкоциты	0.0	1/мкл	
Скопления лейкоцитов	0.0	1/мкл	

Слизь	0.00	1/мкл	
Сперматозоиды	0.0	1/мкл	
Бактерии	0	1/мкл	
Цилиндры патологические	0.00	1/мкл	
Цилиндры	0.26	1/мкл	
Цилиндры гиалиновые	0.26	1/мкл	
Эпителий плоский	0.7	1/мкл	
Эпителий переходный	0.0	1/мкл	
Эпителий почечный	0.0	1/мкл	
Дрожжевые клетки	0.1	1/мкл	
Эпителий	0.1	1/мкл	

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Сульфасин, Хилак форте, Фурагин; внутривенно: пентоксифиллин. Выписана домой 17.05.2022 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: хронический вторичный пиелонефрит ХБП 1. Дополнительные неблагоприятные факторы: семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям и болезням почек (по линии матери) и отца.

Клинический случай 3

Девочка В., 12 лет. Диагноз основной: хронический ТИН смешанного генеза поствирусный, дизметаболический, волнообразное течение, период обострения. ФПС. ХБП 1. Диагноз, сопутствующий: COVID-19, легкое течение, острый ринофарингит. Оксалурия.

С рождения в общем анализе мочи отмечается следовая протеинурия. В 2010 г. обследована в отделении детской нефрологии «СОКБ им. В.Д. Середавина», выставлен диагноз - ТИН. В 2014 году была проведена нефробиопсия в Федеральном центре в Москве в связи с подозрением на амилоидоз, Данных за амилоидоз не получено, выявлены изменения канальцевого аппарата. Неоднократно на фоне ОРВИ отмечаются обострения заболевания. В течение последних 6 месяцев регистрировалась протеинурия до 1,6 г/л, эритроцитурия. Направлена для обследования и лечения в «СОКБ им. В.Д. Середавина».

09.12.2021 с жалобами на изменения в анализах мочи поступила в отделение детской нефрологии.

Из анамнеза жизни больной известно, что девочка от I беременности, I родов в 40 недель. Течение беременности и родов – без осложнений. Масса при рождении - 3450 кг, рост - 52 см. К груди приложена сразу, вскармливание грудное до 4 месяцев, далее искусственное. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа. Аллергологический анамнез – не отягощен. Семейный анамнез – не отягощен.

Ребенку были проведены лабораторные обследования ОАК (01.12.2021), ОАМ (01.12.2021), биохимический анализ крови (01.12.2021); посев мочи на флору от 12.11.2021: контаминация; моча на микроальбуминурию от 25.11.2021: более 300 мг/л.; суточная моча на аммиак от 11.11.2021: 14.4 мг/сут., сут. диурез – 800.0 мл; суточная моча на белок от 11.11.2021: 0.33 г/л, сут. диурез – 800.0 мл; суточная моча на белок от 22.11.2021: 0.66 г/л, сут. диурез – 700.0 мл; суточная моча на белок от 29.11.2021: 0.13 г/л, сут. диурез – 1200.0 мл.; суточная моча на оксалаты от 17.11.2021: оксалаты 98.4 г/л, сут. диурез – 500.0 мл.; проба по Зимницкому от 12.11.2021: относительная плотность 1002-1004.

В общем анализе крови выявлено повышение лейкоцитов ($16.21 \cdot 10^9/\text{л}$), и снижение лимфоцитов (22.4 %). В общем анализе мочи эритроциты измененные в небольшом количестве (в п/зр), лейкоциты: 5-6 в п/зр. В биохимическом анализе крови повышен антистрептолизин-О – 586.0 МЕ/мл, креатинин – 86.8 мкмоль/л и повышена мочевины – 10.1 ммоль/л, по остальным показателям без патологии: белок общий – 71.6 г/л, альбумин – 43.1 г/л, АЛАТ – 35.2 U/L, АСАТ – 26.4 U/L, ЛДГ – 158.7 Е/л, КФК – 68.3 Е/л. СКФ в пределах нормы – 83.9 на 1,73 м².

Из инструментальных обследований проведено УЗИ, цистография, экскреторная урография. По результатам УЗИ от 10.11.2021:

Почки. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая 98 x 49 мм, паренхима 21 мм. Левая 96 x 46 мм, паренхима 19 мм. Полостная система не расширена. Эхогенность обычная. КМД сохранна с 2-х сторон. Мочеточники не расширены. Мочевой пузырь: контуры ровные. Четкие. Содержимое однородное. На цистографии от 2010 г. - рефлюксов нет, экскреторная урография от 2018 г. без патологии.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 59).

Таблица 59 - Биохимия ротовой жидкости от 01.12.2021

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	12	Е/л	N
ЛДГ	76	Е/л	N
Глюкоза	0.3	ммоль/л	N
Мочевина	6.5	ммоль/л	↑
Молочная кислота	0.03	ммоль/л	N
С-реактивный белок	0.5	мг/л	N
КФК	8	Е/л	↓
Магний	0.10	ммоль/л	↓
Кальций общий	0.35	ммоль/л	↑
Железо	2.2	ммоль/л	↑
Фосфор	3.17	ммоль/л	N
АЛТ	4.7	Е/л	N
АСТ	18.9	Е/л	N

Заключение: повышен уровень железа, небольшое увеличение кальция, магния и КФК. Наблюдается повышение уровня мочевины, что так же отображено в биохимическом анализе крови.

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Курантил, Преднизолон, Медрол, Эналаприл, Омепразол; внутривенно: Сульфасин, раствор Натрия хлорида, раствор Пентоксифиллина; внутримышечно: Бициллин-5 однократно; ректально: Виферон. Выписана домой 03.12.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме. Диагноз хронического ТИН подтвержден биопсией почек. Есть и клинические признаки канальцевых нарушений: гипостенурия, нарушения аммиониогенеза. Одновременно есть признаки вторичной вовлеченности гломерулярных структур: высокий тест на микроальбуминурию. СКФ 83,9 мл/мин на 1,73 м², повышен уровень мочевины в сыворотке крови и ротовой жидкости (ХБП 2).

Клинический случай 4

Девочка В., 6 лет. Диагноз основной: Фебрильная инфекция мочевыводящих путей с геморрагическим циститом. Диагноз, сопутствующий: Вирусная инфекция. Катаральный ринит. Оксалурия.

Девочка больна с 13.11.2021, когда было отмечено повышение температуры тела до 39-40 С. Лечилась амбулаторно. На фоне лечения сохраняется гипертермия, однократно рвота. С 17.11.2021 появились боли при мочеиспускании, сгустки крови после мочеиспускания. По результатам УЗИ патологии не выявлено. В анализах мочи – эритроцитурия, лейкоцитоз. По экстренным показаниям направлена на стационарное лечение и обследование. 18.11.2021 поступила в отделение детской нефрологии в «СОКБ им. В.Д. Середавина» с жалобами на температуру – 40 С, боли при мочеиспускании, изменения в анализах мочи.

Из анамнеза жизни ребенка известно, что девочка от I беременности, I родов в 40 недель. Течение беременности и родов без особенностей. Масса при рождении - 3800 кг, рост - 57 см. К груди приложена сразу, вскармливание грудное до 3 месяцев, далее искусственное. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Профилактические прививки по возрасту (в соответствии с Приказом от 6 декабря 2021 г. N 1122н).

Перенесенные заболевания: ветряная оспа. Аллергологический анамнез – не отягощен. Семейный анамнез – не отягощен.

Ребенку были проведены ОАК (19.11.2021), ОАМ (19.11.2021), биохимический анализ крови (19.11.2021), посев мочи на флору от 19.11.2021 –

стерильный; суточная моча на оксалаты от 23.11.2021 – оксалаты: 184.5 мг/сут., ураты: 770.0 мг/сут., суточный диурез – 2500 мл.

По ОАК - лейкоцитоз нейтрофильного характера: снижение гематокрита (29.3 %), лимфоцитов (8.3%), а также повышение лейкоцитов ($20.21 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилов (82.2%), незрелых гранулоцитов (1.2%), повышение СОЭ до 40 мм/ч. В общем анализе мочи увеличены эритроциты свежие – сплошь, эритроциты (измененные) до 50 в п/зр, лейкоциты: 10-15 в п/зр. В биохимическом анализе крови – отмечено снижение креатинина – 39.5 мкмоль/л, по остальным показателям без патологии: мочевины - 4.4 ммоль/л, белок общий – 60.5 г/л, АЛАТ – 20.5 U/L, АСАТ – 19.7 U/L, антистрептолизин-О – 124 (МЕ/мл), натрий – 141 ммоль/л, калий – 4.64 ммоль/л, кальций общий – 2.38 ммоль /л, фосфор – 0.95 ммоль/л. СКФ в пределах нормы – 160.1 на 1,73 м².

Из инструментальных методов обследования было проведено следующие УЗИ (от 19.11.2021): Почки. Положение обычное. Подвижность сохранена. Контуры ровные, четкие. Размеры: правая 96 x 49 мм, паренхима 20 мм. Левая 93 x 48 мм, паренхима 19,5 мм. Полостная система не расширена. Эхогенность обычная. КМД сохранена. ЦЭК уплотнен с 2-х сторон. Мочевой пузырь: контуры ровные, четкие. Содержимое однородное.

Кроме стандартных методов обследования у ребенка была взята ротовая жидкость и исследован метаболический профиль (таблица 60).

Таблица 60 - Ротовая жидкость от 19.11.2021

Наименование	Результат	Единица измерения	Интерпретация
Щелочная фосфатаза	1	Е/л	↓
ЛДГ	3	Е/л	↓
Глюкоза	0.4	ммоль/л	↑
Мочевина	4.0	ммоль/л	N
Молочная кислота	0.26	ммоль/л	↑
С-реактивный белок	0.6	мг/л	N
КФК	2	Е/л	↓
Магний	0.24	ммоль/л	↑
Кальций общий	0.31	ммоль/л	↑

Железо	2.4	ммоль/л	↑
Фосфор	3.20	ммоль/л	N
АЛТ	3.4	Е/л	N
АСТ	2.5	Е/л	↓

Заключение по ротовой жидкости: ЩФ, АСАТ и ЛДГ снижены, глюкоза и молочная кислота повышены. КФК низкая. Магний, кальций и железо повышены. Нарушения углеводного комплекса связаны, вероятно, со стрессовым состоянием на фоне гипертермии.

Проведено лечение: Стол № 5; внутрь: Курантил, Линекс; внутривенно: раствор натрия хлорида, раствор пентоксифиллина, раствор дексаметазона; внутримышечно: Цефтриаксон, Амикацин, Церукал, Дексаметазон. Выписана домой 26.11.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача-педиатра, нефролога.

Резюме: типичный случай фебрильной инфекции мочевыводящих путей с нейтрофильным лейкоцитоз, с лейкоцитурией и гематурией, вследствие присоединения геморрагического цистита вирусной этиологии.

В данной главе представлены результаты исследования метаболического профиля ротовой жидкости 106 детей с заболеваниями почек и 51 здорового ребенка, так же представлены данные общего (клинического) анализа мочи и исследования микроскопического мочевого осадка, полученные на анализаторе «мочевые станции» у 85 детей с заболеваниями почек и 51 здорового ребенка. Осуществлен поиск корреляционных связей между биохимическими показателями ротовой жидкости с аналогичными в сыворотке крови, а также между биохимическими показателями ротовой жидкости и мочи по креатинину.

Метаболический профиль ротовой жидкости, полученный у 51 здорового ребенка, имеет некоторые возрастные статистически значимые различия по биохимическим параметрам: ЛДГ, АСАТ, железо, молочная кислота. Представлены минимальные и максимальные значения для каждого метаболита во всех возрастных группах.

Для поиска корреляционных связей между биохимическими показателями ротовой жидкости и показателями сыворотки крови мы сравнили метаболический профиль ротовой жидкости всех обследуемых пациентов с нефропатологией (n=106) с аналогичными показателями сыворотки крови. По результатам статистических расчетов взаимосвязь обнаружена по показателю «мочевина».

При сравнении показателей ротовой жидкости детей с ХБП 1,2 степени (n=34), отобранных из 106 обследованных детей с нефропатологией и показателями группы контроля статистически значимыми оказались показатели: глюкоза, мочевина, кальций, магний.

По результатам сравнения параметров ротовой жидкости I-ой группы с гломерулонефритами и группой контроля выявлена статистически значимая взаимосвязь между следующими показателями: глюкоза, кальций, магний, С-реактивный белок. При сравнении подгруппы в стадии обострения или дебюта гломерулонефрита с группой контроля статистически значимые различия выявлены по показателям: глюкоза, кальций и С-реактивный белок. При сравнении подгруппы в стадии ремиссии гломерулонефрита с группой контроля статистически различия значимы по параметрам: глюкоза, кальций, молочная кислота.

При проведении сравнительного анализа данных общего анализа мочи детей из I-ой группы, полученных на анализаторе «мочевые станции» статистически значимые отличия выявлены по белку (г/л), альбумину (мг/л), «альбумин/креатинин» (мг/г креатинина) при сравнении данных исследования микроскопического осадка мочи по следующим показателям: эритроциты (1/поле зр.), цилиндры (1/поле зр.), цилиндры гиалиновые (1/поле зр.), цилиндры патологические (1/поле зр.), дрожжевые клетки (1/поле зр.), эритроциты (1/мкл), цилиндры патологические (1/мкл), цилиндры (1/мкл), дрожжевые клетки (1/мкл).

В результате сравнения параметров метаболического профиля ротовой жидкости II-ой группы с группой контроля выявлена статистически значимая

взаимосвязь между следующими показателями: глюкоза, мочеви́на, кальций, железо. В I подгруппе с острым процессом статистически значимые показатели выявлены по параметрам: КФК, железо, а во II подгруппе в стадии ремиссии по индикаторам: глюкоза, кальций, мочеви́на.

При сопоставлении данных мочи детей из II-ой группы, полученных на анализаторе «мочевые станции» статистически значимые отличия выявлены по показателям общего (клинического) анализа мочи: креатинин мочи (мг/дл), альбумин, «альбумин/креатинин».

Сравнительный анализ взаимосвязи между биохимическими параметрами смешанной слюны и показателями мочи детей 1-ой группы (ГН) показал корреляционную взаимосвязь по показателю «креатинин». Аналогичный анализ, проведенный у детей 2-ой группы (ТИН), выявил статистически значимые взаимосвязи между креатинином мочи и креатинином ротовой жидкости.

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.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ НЕИНВАЗИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ГЛОМЕРУЛО- И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ НЕФРИТАМИ НА ДИСПАНСЕРНОМ ЭТАПЕ

Алгоритм разработан по результатам анализа клинических, клинико-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».

- I. Клинический блок включает обобщенные данные анамнеза жизни, заболевания, характера клинической манифестации заболевания, сопутствующие заболевания.

При анализе анамнеза жизни обследуемых больных отмечены следующие особенности:

- при гломерулонефритах отягощенный семейный анамнез (в основном по заболеваниям почек), недоношенность, осложнения во время беременности (гестоз, токсикоз, угроза прерывания, резус-конфликт, нефропатология матери) и родов (обвитие пуповиной, асфиксия);
- при тубулоинтерстициальных нефритах так же отягощен семейный анамнез, преимущественно за счет заболеваний мочеполовой системы, осложнения во время беременности (беременность проткала на фоне ОРВИ, гестоза), родов (асфиксия, кефалогематома).

Из анамнеза заболевания обследуемых больных в алгоритм были включены следующие наиболее часто встречающиеся особенности:

- при гломерулонефритах у обследованных нами пациентов чаще всего отмечена манифестация или рецидив заболевания на фоне респираторно-вирусной инфекции различной этиологии, COVID-19, цитомегаловирусной инфекции, Эпштейн-Барр вирусной инфекции, стрептококковой инфекции. Так же вторичный гломерулонефрит развивался, как осложнение основного

заболевания: системной красной волчанки, геморрагического васкулита.

- при тубулоинтерстициальных нефритах дебют заболевания первично или вторично начинался с респираторно-вирусной инфекция неясного генеза, COVID-19, бактериальной инфекции (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas spp.*), переохлаждения, иногда первоначальными были находки на УЗИ: удвоение почки, поликистоз, гидронефроз, ППР, подвздошная дистопия почки, пиелоектазия, нефроптоз или сочетание различных вариантов САКУТ.

Характер клинических проявлений так же был различен между двумя группами больных:

- при гломерулонефритах: изменения в анализе мочи - мочевого синдром в виде лейкоцитурии, микрогематурии, эритроцитурии, протеинурии, кристаллурии (или сочетаний); изменение цвета мочи: темный цвет, цвет мясных помоев; олигурия; изменение прозрачности мочи: мутная моча; слабость; отеки: на лице, нижних и/или верхних конечностях, пастозность век, отеки по всему телу; повышение АД; боли в поясничной области.
- при тубулоинтерстициальных нефритах: часто отмечается изолированный мочевого синдром: следовая протеинурия, эритроцитурия, протеинурия, кристаллурия; болезненные мочеиспускания; повышение температуры (фебрильная, субфебрильная лихорадка); изменение прозрачности мочи: мутная моча; слабость; отеки: на лице, нижних и/или верхних конечностях, пастозность век, отеки по всему телу; повышение АД; боли в поясничной области, животе.

Были проанализированы сопутствующие заболевания, отягощающие дальнейшее течение, диагностируемых заболеваний почек. Стоит отметить, что количество сопутствующих заболеваний и их разнообразие более выражено при тубулоинтерстициальных заболеваниях, среди них: оксалурия, САКУТ, хронический ринит, миопия, *Spina bifida*, персистирующая Эпштейн-Бар вирусная

инфекция. Так же в данной группе пациентов чаще встречается осложнение в виде ХБП 1,2 стадий. Среди сопутствующих диагнозов при гломерулонефритах в I блок включены следующие: аллергические заболевания, хронический ринит, аденоидит, миопия. В первом клинико-anamнестическом блоке определяются, так называемые, «мягкие маркеры», прогнозирующие дальнейшее течение заболевания.

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:

1. Общий (клинический) анализ мочи:

- При гломерулонефритах: эритроцитурия, протеинурия, кристаллурия, микрогематурия.
- При тубулоинтерстициальных нефритах: эритроцитурия, протеинурия, следовая протеинурия, оксалурия, лейкоцитурия, бактериурия.

2. Метаболический профиль ротовой жидкости у детей имел следующие особенности:

- При гломерулонефритах: повышение выше нормы следующих показателей – глюкозы, кальция, магния, С-реактивного белка, молочной кислоты.
- При тубулоинтерстициальных нефритах почек: повышение выше нормы следующих показателей – глюкозы, кальция, железа, мочевины, КФК.

3. Особенности микроскопии осадка на анализаторе «мочевые станции»:

- При гломерулонефритах: повышение выше нормы показателей - белок (г/л); эритроциты (1/поле зр.); цилиндры (1/поле зр.); цилиндры гиалиновые (1/поле зр.); цилиндры патологические (1/поле зр.); эритроциты (1/мкл);

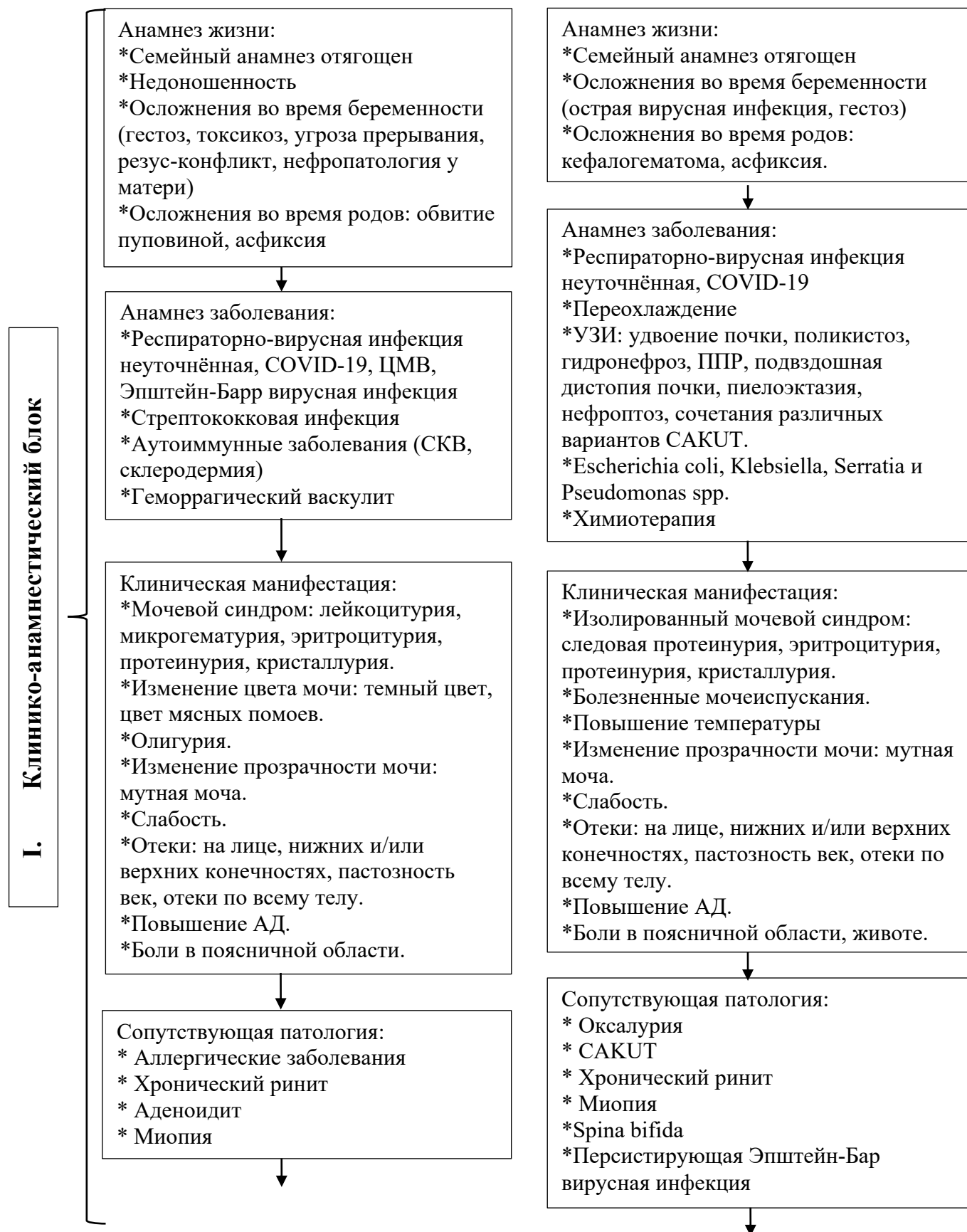
цилиндры патологические (1/мкл); цилиндры (1/мкл); альбумин мочи - $\uparrow$ 23.8 (мг/л); «альбумин/креатинин» - $\uparrow$ 30 (мг/г креатинина).

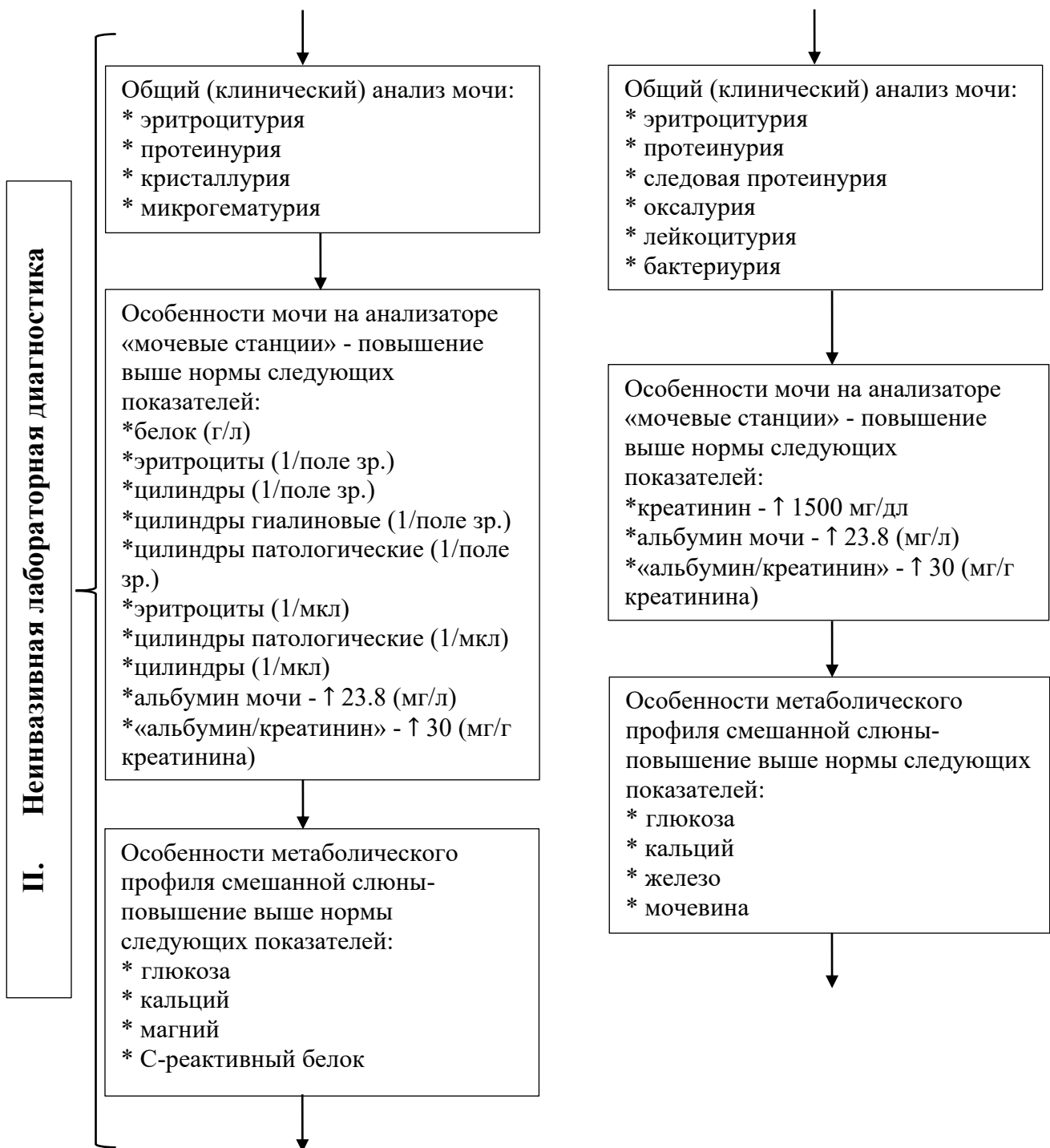
- При тубулоинтерстициальных нефритах: повышение выше нормы показателей - креатинин - $\uparrow$ 1500 (мг/дл); альбумин мочи - $\uparrow$ 23.8 (мг/л); «альбумин/креатинин» - $\uparrow$ 30 (мг/г креатинина).

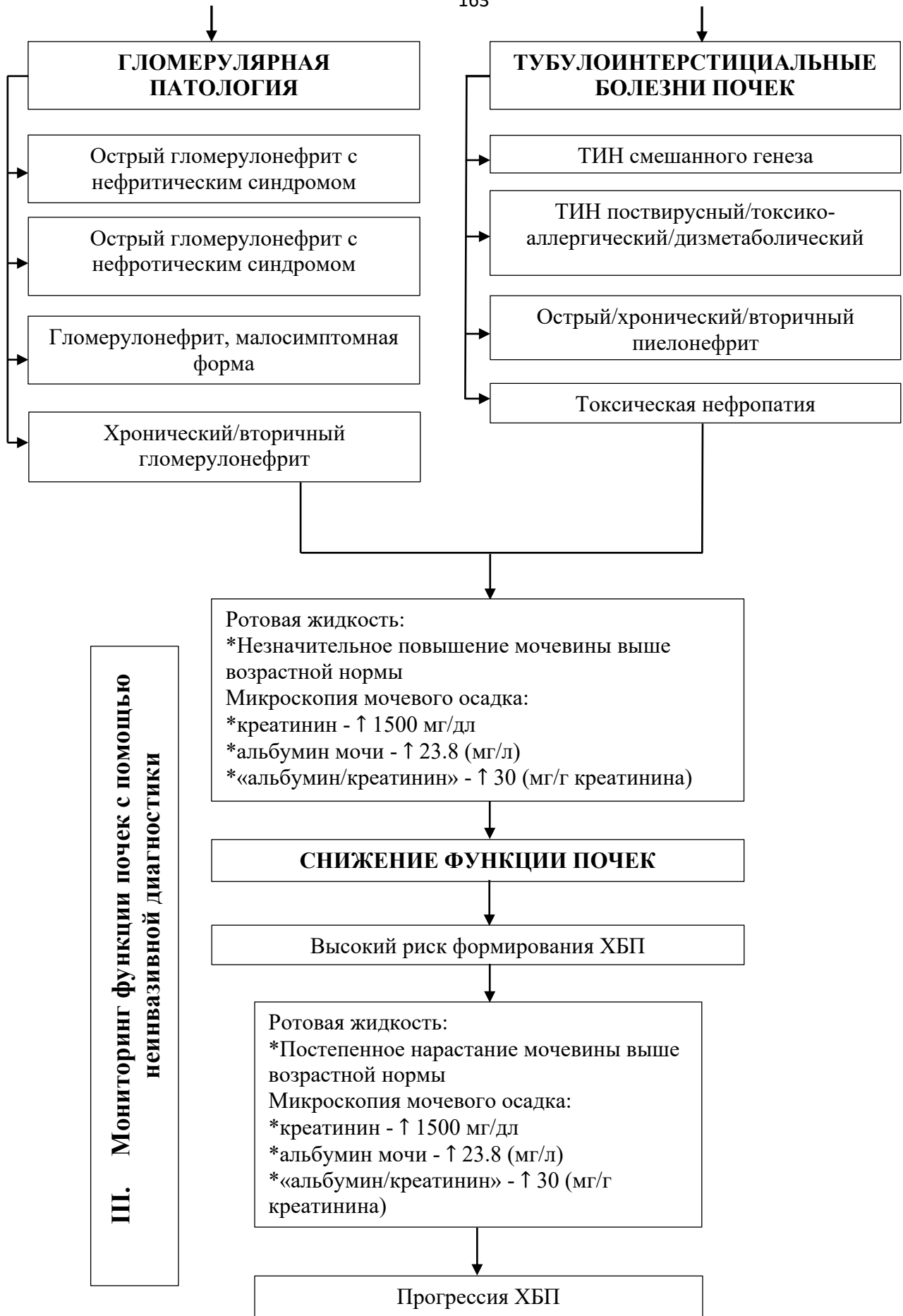
В III блоке представлена неинвазивная лабораторная панель мониторинга риска снижения функции почек и контроля развития прогрессии хронической болезни почек на ранних стадиях, позволяющая еще до снижения СКФ выявить снижение почечных функций, так как СКФ при впервые развившихся заболеваниях почек у большинства пациентов в пределах нормы, хотя функциональные возможности почек уже снижены (СКФ при ХБП 1: 90-145 мл/мин 1,73 м², СКФ при ХБП 2: 75-86 мл/мин 1,73 м²). Поэтому СКФ не может быть ранним прогнозом снижения функции почек, признаком прогрессии. Данный блок был основан на выявлении маркера в ротовой жидкости – мочевины (статистически достоверно коррелирует с сывороткой крови). Мочевина при сравнении с группой контроля статистически достоверно была выявлена в группе с ТИН (II-ая группа) и у детей с осложнением в виде ХБП 1, 2 степенями. Это связано с тем, что именно во II-ой группе чаще встречается ХБП. Так же были выявлены «тревожные маркеры» снижения функции почек при исследовании мочевого осадка на анализаторе «мочевые станции». Данные открытия были положены в формирование III блока данной модели. При снижении функции почек в ротовой жидкости отмечается незначительное повышение мочевины выше возрастной нормы, а в микроскопии мочевого осадка отмечается стабильное повышение креатинина ($\uparrow$ 1500 мг/дл), альбумина мочи – ($\uparrow$ 23.8 мг/л) и показателя «альбумин/креатинин» ($\uparrow$ 30 мг/г креатинина), при формировании ХБП и ее прогрессии вышеуказанные показатели будут иметь тенденцию к еще большему увеличению, что будет являться тревожными признаками прогрессирования ХБП.

Алгоритм представлен на рисунке 19.

Рисунок 19 - Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе.







ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезни органов мочевой системы у детей имеют значительную распространенность, многие из них имеют риск эволюционирования в ХБП [О.В. Борисова и соавт., 2012; Г.А. Маковецкая и соавт., 2015; М.С. Игнатова и соавт., 2017; А.А. Вялкова, 2019; Karamaria S, at al., 2023]. По своему масштабу ХБП одно из распространенных хронических заболеваний детского возраста [Harada R, at al., 2022]. Поэтому существует острая необходимость в новых биомаркерах для раннего распознавания ХБП [Saucedo Alat al., 2018]. Нужны новые медицинские практики по управлению профилактикой ХБП.

В связи с этим, гломерулонефриты и тубулоинтерстициальные нефриты почек по-прежнему представляют актуальную проблему в педиатрии как возможные истоки ХБП у детей.

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. Быкова и А.И. Курзанова, 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 at al., 2022]. Салива-тест с полосками с мочевиной применяется и в ветеринарной практике [M.R. Nickel at al., 2022].

Значительные нарушения биохимии слюны, схожие с сывороточными, выявлены при ХБП, преимущественно терминальной стадии у взрослых пациентов [T.G. Lasisi at al., 2016; N. Yajamnam al., 2016; D.O. Temilola at al., 2019; Nanayakara S. at al., 2022]. Nanayakara S. at al., 2022, сделали обзор и метаанализ данных об изменении слюны при ХБП в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе (исследовались азотистые компоненты и электролиты). В педиатрической практике подобные наблюдения единичные (F. Olbry, 1988; R. Randy, 2017). Trocka D at al., 2023, провели первое исследование по анализу концентрации модифицируемого ишемического альбумина (ИМА) в слюне,

сыворотке и моче у детей с ХБП. Содержание альбумина в слюне было достоверно выше у детей с ХБП, чем в контрольной группе. Уровни ИМА в слюне отличали детей с терминальной стадией ХБП от детей с легкой и умеренной ХБП и здоровых детей с высокой чувствительностью и специфичностью. Однако ИМА не стал ранним биомаркером ХБП.

Исследование анализа мочи является наиболее распространенным биологическим неинвазивным тестом у нефрологических больных. В последние десятилетия диагностические возможности исследования мочи увеличились за счет внедрения протеомики, метаболомики, уриномики, геномики и других методов уриномики [Rhee E. et al., 2018].

Применение автоматических анализаторов повышает возможности исследования клеточного состава мочи (Ходунова Т.В. И соавт., 2014). 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).

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. В этом направлении исследования не проводились.

Все эти предпосылки послужили основанием для проведения настоящего исследования, целью которого стало: определить диагностический потенциал неинвазивных методов диагностики: исследование метаболического профиля ротовой жидкости, общего анализа мочи и микроскопического осадка на анализаторе «мочевые станции» при гломерулонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах у детей.

Полученные результаты

На ретроспективном этапе был проведен анализ распространенности заболеваний мочеполовой системы у детей в Самарской области за период 2019 –

2023 годы. Анализ показал, что начиная с 2020 года произошло снижение, как распространенности болезней мочеполовой системы, так и впервые выявленной заболеваемости у детей от 0 и до 14 лет и у подростков от 15 до 17 лет в сравнении с 2019 годом. Выраженное снижение общей и впервые выявленной заболеваемости мочеполовой системы отмечено в 2020 году, мы думаем, что это связано с эпидемией новой коронавирусной инфекцией, так система здравоохранения была перестроена на борьбу с COVID-19, а профильные отделения были перегружены, так же введены ограничительные меры при посещении общественных мест, отмечалась повышенная тревожность среди населения (пациенты могли избегать посещения больниц, если клинические симптомы не были яркими и не сильно беспокоили). В 2021 году мы увидели ожидаемый подъем впервые выявленных болезней и, как следствие, рост общей заболеваемости МЧС у детей по всем исследуемым субъектам, в обеих возрастных группах. Мы это так связываем с COVID-19, так как отмечались дебюты заболеваний и рецидивы после перенесенной инфекции.

По сравнению со среднероссийскими показателями и аналогичными показателями нашего региона, болезни мочеполовой системы у детей в нашей области не превышают, а наоборот имеют более выраженную тенденцию к снижению по анализируемому периоду.

Проведенный анализ показал тенденцию к снижению общей заболеваемости и впервые выявленных заболеваний мочеполовой системы у детей Самарской области, однако социальная значимость данной нозологической группы по-прежнему сохраняется, что подтверждает значимость исследований в этом направлении.

Далее на проспективном этапе были определены метаболические профили ротовой жидкости у 51 здоровых ребенка (контрольная группа) в возрасте от 3 до 17 лет; у детей с заболеваниями почек (106 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет). Выполнено обсервационное кросс-секционное исследование с ноября 2021 года по апрель 2023 года.

Сбор ротовой жидкости проходил в стандартных условиях путем сплевывания в стерильную пластиковую пробирку с параллельным исследованием сыворотки крови. Перед сбором ротовой жидкости проводился клинический осмотр ребенка, полости рта. Метаболический профиль ротовой жидкости определялся на биохимическом анализаторе «Hitiach-902» (Roch-Diagnostics, Япония). Так же при выполнении диссертационной работы нами проанализирована информативность исследования общего (клинического) анализа мочи и исследование микроскопического мочевого осадка с помощью высокопроизводительного анализатора «мочевые станции». Использовался анализатор Sysmex, UF-4 000, UC-3500.

Результаты исследования смешанной слюны у здоровых детей (группа контроля). Биохимические параметры ротовой жидкости включали четыре комплекса: протеомный, ферментный, углеводный, минеральный и С-реактивный белок. Для выявления возрастных различий дети были поделены на две группы: дети дошкольного возраста (3 - 7 лет) и школьного возраста (7 - 17 лет). Достоверно значимые различия касаются ЛДГ ($p=0,005$), молочной кислоты ($p=0,021$), железа ($p=0,027$). С возрастом увеличивается активность ЛДГ и молочной кислоты, что может свидетельствовать об увеличении анаэробного окисления глюкозы. Так же с возрастом наблюдается тенденция к снижению железа в ротовой жидкости, можно предположить, что повышение его уровня в дошкольном возрасте свидетельствует об антиоксидантной недостаточности в данной возрастной группе.

Далее было произведено разделение на 4 возрастные группы: 1-3 лет, 4-6 лет, 7-12 лет, 13-17 лет. При сравнении 4-х возрастных групп статистически значимые различия обнаружены по показателю ЛДГ ($p=0,049$). При проведении парных межгрупповых сравнений по критерию Манна-Уитни в контрольной группе были обнаружены статистически значимые различия по следующим метаболитам: ЛДГ, АСАТ, КФК, железо, молочная кислота ($p<0,05$).

При исследовании взаимосвязей между возрастом и биохимическими показателями ротовой жидкости (при расчетах использовали коэффициент

корреляции Спирмена), были получены следующие данные: с возрастом растет активность ЛДГ и креатинфосфокиназы и падает концентрация лактата и железа ($p < 0,05$).

ЛДГ (цитозольный фермент) - один из участников обратимых реакций анаэробного окисления глюкозы, осуществляющего взаимопревращения пирувата в молочная кислота. Мы обнаружили достоверное увеличение общей активности данного фермента и молочной кислоты в смешанной слюне детей дошкольного возраста. Это может свидетельствовать об увеличении анаэробного окисления глюкозы. Так же с возрастом наблюдается тенденция к снижению железа в смешанной слюне у детей школьного возраста. Железо – мощный прооксидант, и можно предположить, что повышение его уровня в дошкольном возрасте свидетельствует об антиоксидантной недостаточности в данной возрастной группе.

Мы сопоставили насколько можно наши данные с зарубежными: о метаболическом профиле ротовой жидкости здоровых младенцев и детей раннего возраста, представленными группой авторов. L.B. Freitas-Fernandes et al., 2023 исследовали корреляцию метаболитов смешанной слюны с возрастом, созреванием слюнных желез и состоянием зубов. Забор ротовой жидкости осуществлялся с помощью аппарата. 48 детей были отобраны после клинического обследования. Метаболиты смешанной слюны анализировали с помощью ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) при 25°C . Ротовая жидкость детей в период до прорезывания зубов имела ряд особенностей, в том числе - креатинин обнаруживался у детей старше 30 месяцев.

В нашем исследовании креатинин в смешанной слюне у здоровых детей практически отсутствовал ($0,00$ мкмоль/л), а молочная кислота и глюкоза были обнаружены в более высоких уровнях в ротовой жидкости пациентов в возрасте до 30 месяцев.

Из-за малочисленности детей в возрасте до 7 лет (всего - 11 человек) мы посчитали возможным объединить здоровых детей в одну общую группу и использовать в качестве контроля.

Далее на проспективном этапе мы сделали подробный анализ клинического спектра болезней почек у 106 детей. Нами отмечено многообразие клинической картины гломерулонефритов у детей, в том числе дебюта заболевания от острого повреждения почек до изолированного мочевого синдрома. Отмечено преобладание постинфекционных поствирусных гломерулонефритов, постстрептококковый гломерулонефрит развился лишь у 1-го ребенка из 46 случаев заболевания. Это соответствует общемировым тенденциям о снижении частоты постстрептококковых гломерулонефритов в развитых странах. Особенность современных причинных факторов - связь с коронавирусной инфекцией, способствующей как возникновению заболевания почек, так и его обострению в случае хронического течения, утяжелению течения болезни при наложении уже развившегося гломерулонефрита.

Мы обратили внимание на то, что в настоящее время пиелонефрит хронический исключительно вторичный, связанный с САКУТ синдромом, реже с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Увеличивается частота абактериальных ТИН, связанных с разными причинами – поствирусные, токсико-аллергические, дизметаболические, но в основном смешанного генеза. Преобладают хронические формы, начало которых, как это уже известно, трудно определить. Течение малосимптомное, но ТИН таят в себе опасность прогрессировать при латентном течении, вызывают на практике серьезные дифференциально-диагностические трудности, особенности в отсутствии биопсии почек.

Отмечено большое количество сопутствующей патологии (при хроническом пиелонефрите, тубулоинтерстициальном нефрите, гломерулонефритах). Чаще всего встречается оксалурия - у 41 (38,7%) пациента.

Следует подчеркнуть, что наше исследование имело несколько важных особенностей. Во-первых, дети были примерно на одном пищевом режиме, лечебном питании в связи с болезнями почек, что исключало влияние пищевого фактора на различия в качестве и количестве ротовой жидкости. Во-вторых, дети были сопоставимы по возрасту и полу, с санированными зубами и полостью рта. В-

третьих, среди сопутствующей патологии не было других системных заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета и иных эндокринных болезней.

Первоначально мы сделали подробный клинико-anamнестический анамнез каждого случая с желанием найти ранние риски прогрессии в семейном анамнезе и анамнезе жизни ребенка с патологией почек. Далее мы перешли непосредственно к исследованию ротовой жидкости у детей с болезнями почек.

Далее мы перешли к анализу 2-х групп, выделенных в этом исследовании:

I-я группа включала 46 детей с гломерулонефритами: с острым гломерулонефритом с нефритическим, нефротическим синдромом, хроническим гломерулонефритом с гематурической, протеинурической формами. В группу так же вошли дети с наследственным нефритом, вторичным волчаночным нефритом, хроническим нефритом на фоне геморрагического васкулита. Вторичные нефриты были включены в связи с тем, что при этих патологиях также страдает гломерулярный аппарат почек.

II-я группа включала 60 больных детей с тубулоинтерстициальными нефритами: с острым и хроническим пиелонефритом, абактериальным тубулоинтерстициальным нефритом с острым и хроническим течением.

Сначала мы обследовали сформированные группы. В смешанной слюне у больных I-ой группы обнаружены следующие статистически значимые показатели, по сравнению с группой контроля: по глюкозе ($p < 0,001$), кальцию ($p < 0,001$), магнию ($p = 0,048$), С-реактивному белку ($p < 0,001$) – по результатам теста Манна-Уитни. У детей II-й группы статистически значимые отличия по сравнению с контролем выявлены по следующим показателям: глюкоза ($p = 0,004$), кальций ($p < 0,001$), железо ($p = 0,026$) и мочевины ($p = 0,011$). Как мы видим, несмотря на схожие изменения в 2-х группах (глюкоза, кальций), в каждой из них были и свои отличия.

Далее мы поставили перед собой следующую задачу: определить метаболический профиль ротовой жидкости у детей с ХБП 1,2 стадиями,

независимо от первичной нозологии. Из всех обследуемых детей с нефропатологией нами выделена группа с ХБП 1,2 стадии – 34 ребенка. При сравнении биохимических показателей ротовой жидкости больных детей с ХБП и аналогичных показателей ротовой жидкости у детей из группы контроля, статистически значимыми отличиями оказались: глюкоза, кальций, магний и мочевины - очень сходные данные с хронической формой тубулоинтерстициальных нефритов.

Далее мы сравнили биохимические параметры смешанной слюны всех обследованных пациентов с нефропатологией без учета нозологии и характера течения заболевания с аналогичными в группе контроля. Статистически значимые различия обнаружены по С-реактивному белку и электролитному комплексу: кальцию, железу и магнию.

На этом же большом клиническом материале при сопоставлении биохимических параметров ротовой жидкости с аналогичными в крови, мы ответили на вопрос - может ли ротовая жидкость служить альтернативой сыворотке крови. Нами был получен ответ, что такое возможно только для показателя – мочевины (коэффициент ранговой корреляции Спирмена - 0,418 говорит о тесной корреляционной связи между показателем в крови и ротовой жидкости). Это показало и то, что мочевина ротовой жидкости информативна не только при терминальной стадии ХБП, как это известно из литературы. Но еще и до развития ХБП 3,4,5 стадий.

Так же нами был проведен общий (клинический) анализ мочи и исследование микроскопического осадка у 85 детей с нефропатологией (42 с гломерулонефритами и 43 с ТИН) на анализаторе «мочевые станции». При сравнении полученных данных общего (клинического) анализа мочи пациентов с гломерулонефритами (n=42) с показателями группы контроля (n=51) выявлены следующие статистически значимые отличия по белку (г/л). При сравнении микроскопического исследования осадка мочи статистически значимые отличия выявлены по следующим показателям: белок (г/л), эритроциты (1/поле зр.),

цилиндры (1/поле зр.), цилиндры гиалиновые (1/поле зр.), цилиндры патологические (1/поле зр.), дрожжевые клетки (1/поле зр.), эритроциты (1/мкл), цилиндры патологические (1/мкл), цилиндры (1/мкл), дрожжевые клетки (1/мкл). Так же мы сравнили показатели креатинина ротовой жидкости с креатинином мочи. Отмечена корреляционная взаимосвязь по показателю «креатинин» в моче и ротовой жидкости.

При сравнении полученных данных общего (клинического) анализа мочи пациентов с ТИН (n=42) с показателями группы контроля (n=51) выявлены следующие статистически значимые отличия параметров общего анализа мочи по показателям: креатинин мочи (мг/дл) и относительная плотность. Было произведено сравнение показателя «креатинин» мочи с креатинином ротовой жидкости. Отмечена корреляционная взаимосвязь между креатинином мочи и креатинином в ротовой жидкости.

Альбумин-креатининовое соотношение и альбумин мочи статистически значимы при сравнении показателей мочи с группой здоровых у всех обследованных нефрологических пациентов, у которых была исследована моча на анализаторе «мочевые станции».

Нами был проведен индивидуальный анализ биохимии ротовой жидкости у пациентов с разной нозологической патологией для выяснения некоторых индивидуальных особенностей этой биологической жидкости. Анализ показал следующее: общий признак при всех вариантах нефропатологии - повторяемость увеличения уровня кальция и железа. Магний тоже изменен, но изменения имели разнонаправленный характер.

Коморбидность влияет на биохимию ротовой жидкости. Так, сочетание нефротического синдрома с инфекционным гепатитом, хроническим тонзиллитом нашло отражение в увеличении трансаминазной активности, что способствует развитию синдрома цитолиза. Большие изменения в углеводном комплексе отмечаются при хроническом ТИН, связанном с нефробластомой и химиотерапией. Появление мочевины в смешанной слюне при хронических

тубулоинтерстициальных нефритах, так же, как и у больных с ХБП 1, 2 стадиями является свидетельством раннего признака прогрессии ХБП при данной нозологии.

Изменения углеводного комплекса наблюдается при стрессовых ситуациях, в частности, при гипертермии в случае фебрильной инфекции мочевыводящих путей. Возможно, что на изменения углеводного комплекса в ротовой жидкости, наблюдаемое у детей с нефротическим синдромом, волчаночным нефритом, связаны с иммуносупрессией. Можно было встретить в ротовой жидкости снижение активности всех ферментов: трансаминаз, ЩФ, КФК, ЛДГ, участвующих в метаболизме белков, углеводного, минерального обменов, а также в энергетических процессах, что, вероятно, также связано с длительной иммуносупрессией. Среди представленных клинических наблюдений нередко встречается упоминание о перенесенной коронавирусной инфекции.

Мы считаем, что индивидуальный анализ ротовой жидкости несет информацию о молекулярных процессах, идущих в организме ребенка с заболеваниями почек. Наиболее часто встречаемый биохимические параметры: железо, кальций.

Некоторые рассуждения по этому поводу. Железо является наиболее распространенным переходным металлом в организме человека и важным элементом, необходимым для роста и выживания. Наше понимание молекулярного контроля метаболизма железа резко возросло за последние 20 лет, благодаря открытию гепсидина, который регулирует поглощение пищевого железа и его мобилизацию из макрофагов и печеночных депо. Важное значение имеет метаболизм железа в популяции пациентов с ХБП, включая новые биомаркеры статуса железа (эритроферон, гепсидин) [Glogowski T. et al., 2021]. Повышение уровня железа отражает нарушения антиоксидантной защиты при болезнях почек даже в отсутствии ХБП, где этот факт был ранее установлен [A. Scholze, et al., 2016; K. Daenen et al., 2019]. Почки являются органом высокой степени метаболизма, богатыми окислительными реакциями в митохондриях, что делает их весьма уязвимыми к повреждениям. У детей с ХБП выявлено снижение скорости

слюноотделения (гипосаливация), снижение секреции слюнных белков. Повреждение почек у детей с ХБП приводит к нарушению функций слюны [Trocka D et al., 2023]. Выявлено снижение антиоксидантного барьера и усиление гликооксидативных изменений в биомолекулах слюны [Trocka D et al., 2023]. Обычно в слюне основное влияние на уровень кальция оказывает активность щелочной фосфатазы, которая выполняет свою традиционную функцию в полости рта – гидролиз органических фосфатов, а также выступает в роли инициатора кальцификации.

У наших пациентов активность щелочной фосфатазы была в пределах нормы, у наблюдаемых нами пациентов полость рта была здорова.

Таким образом, наши исследования подтвердили следующее высказывание, сделанное Zonaib Z.S., Safar M.S., 2021. Несмотря на аналитические проблемы, связанные с интерпретацией данных, полученных в результате исследования ротовой жидкости, во многих исследованиях были выявлены новые биомаркеры полости рта для диагностики не только заболеваний полости рта, но и системных заболеваний.

Мы использовали неинвазивные методы лабораторной диагностики для поиска новых биомаркеров, характеризующих разные стороны патологического процесса, функционального состояния почек при нефропатологии у детей.

По результатам нашего исследования можно также выявлять клинико-анамнестические ранние «мягкие» риски прогрессирования начавшегося заболевания почек. Мы уверены в том, что диагностическое и прогностическое значение комплекс метаболитов ротовой жидкости имеет значение только в совокупности с клиническими и клинико-анамнестическими данными, СКФ, мочевыми маркерами (степенью альбуминурии, показателем «альбумин/креатинин» в моче).

В основе улучшения медицинских практик по профилактике прогрессивная заболевания почек в центре должен быть пациент с почечной патологией, с его индивидуальными факторами риска. Каждый человек обладает уникальными

характеристиками на молекулярном уровне, физиологическом, экологическом. Индивидуализация лечебной практики во многих случаях неизбежна [И.С. Долгополов, М.Ю. Рыков, 2022].

В крупномасштабном национальном многоцентровом исследовании педиатрической сети США, проведенного для выявления большой группы детей с ХБП, дана оценка роли клинических факторов риска снижения функции почек [Cariline A. et al., 2023]. К ним относятся и более высокие медицинские сложности в начале наблюдения. Именно в начале у истоков заболевания контроль биохимии ротовой жидкости может дать врачу первые «мягкие» маркеры раннего прогрессирования заболевания. Ориентируясь на такое понимание, мы представили: «Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами на диспансерном этапе».

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.

Исследования 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брещенко, Е. Е. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкости: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов стоматологического факультета / Е. Е. Брещенко, И. М. Быков. – Краснодар, 2018. – 63 с.
2. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта : учебное пособие / Т. П. Вавилова. – 3–е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2003. – 208 с. : ил.
3. Влияние микробного пейзажа на характер анти- бактериальной терапии у новорожденных с некротизирующим энтероколитом / И. М. Вешкурцева, М. А. Аксельров, С. В. Минаев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 492–495.
4. Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол / И. С. Палагин, Т. С. Перепанова, Д. Ю. Пушкар [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 44–53.
5. Гистопатологический спектр болезней почек по данным нефробиопсий, выполненных в Минске, Республика Беларусь / К. С. Комиссаров, К. С. Комиссарова, М. В. Дмитриева [и др.] // Клиническая нефрология. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 26–30.
6. Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях / Е. С. Саганова, И. М. Зубина, Е. О. Богданова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 6. – С. 699–705.
7. Дислипидемия как фактор формирования тубулоинтерстициальной болезни почек у детей / А. А. Вялкова, Е. Н. Лебедева, С. Н. Афонина [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, прил. 1. – С. 130–154.

8. Добронравов, В. А. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения / В. А. Добронравов, А. В. Смирнов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 33–38.
9. Здоровоохранение в России. 2021 : Стат. сб. / Росстат. – Москва, 2021. – 171 с.
10. Здоровоохранение в России. 2023 : Стат. сб. / Росстат. – Москва, 2023. – 179 с.
11. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы) / Н. Б. Захарова, Л. Х. Пастушкова, И. М. Ларина [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 22–29.
12. Клиническая биохимия ротовой жидкости : монография / И. М. Быков, А. Н. Курзанов, Е. Ф. Филиппов [и др.]. – Москва : изд. дом Академии Естествознания, 2021. – 735 с.
13. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаяна, Н. Д. Савенковой. – Санкт–Петербург : Левша. Санкт-Петербург, 2008. – 600 с.
14. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек / ред. Е. В. Захаровой, пер. с англ. Е. С. Камышовой // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 22–206.
15. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек / перевод на русский язык: А. Ю. Земченков, К. А. Вишневский, А. Ш. Румянцев ; под ред. Е. В. Захаровой // Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 141–221.
16. Клинический анализ мочи: историческое значение для развития медицины / И. Н. Захарова, И. М. Османов, Е. Б. Мачнева [и др.] // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2019. – № 1. – С. 83–88.

17. Коган, М. И. Актуальные вопросы эпидемиологии, этиологии, а также факторы риска и предрасполагающие состояния острого пиелонефрита (часть 1) / М. И. Коган, С. Н. Иванов, Ю. Л. Набока // Урология. – 2021. – № 2. – С. 109–115.
18. Коровина, Н. А. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 86–90.
19. Куйбышев к вопросу о нефропатиях у детей / А. И. Милосердова, Г. А. Маковецкая, З. В. Прохорова [и др.] // Труды второго Всероссийского съезда детских врачей (19-21 октября 1964 года. г. Ленинград). – Москва : Медицина, 1966.
20. Мазур, Л. И. Болезни почек у детей и репродуктивная система / Л. И. Мазур, Г. А. Маковецкая. – Самара : Типография, 2010. – 253 с.
21. Макарова, Т. П. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, А. В. Ишбулдина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 25–31.
22. Макарова, Т. П. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, А. В. Ишбулдина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 25–31.
23. Микробиологическая характеристика патогенной флоры у детей с острым и хроническим пиелонефритом / А. В. Еремеева, В. В. Длин, Д. А. Кудлай [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 5. – С. 131–137.
24. Мильчаков К. С. Профилактическая помощь больным хронической болезнью почек в Российской Федерации: аналитический обзор распространенности и существующих программ / К. С. Мильчаков, М. И. Габаев, Е. М. Шилов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 24–28.

25. Молекулярный профиль ротовой жидкости при новой коронавирусной инфекции / Ф. Н. Гильмиярова, О. А. Гусякова, Д. Ю. Константинов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 133–138.
26. Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы / Е. Н. Кулакова, Т. Л. Настаушева, И. В. Кондратьева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. Т. 20, № 1. – С. 38–50.
27. Провоспалительный статус ротовой жидкости при COVID-19 / И. А. Бородина, О. А. Гусякова, И. А. Селезнева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 1171–1176.
28. Сравнительная характеристика полиморфизма генов ренин–ангиотензивной системы у детей с хронической болезнью почек различных стадий / Р. З. Ахметшин, Р. М. Шигапов, И. З. Латыпов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 65–68.
29. Ходунова, Т. В. Современные возможности исследований клеточного состава мочи / Т. В. Ходунова, Е. Л. Семикина, Е. А. Копыльцова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. – С. 60–63.
30. Хроническая болезнь почек у детей / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова [и др.] // Нефрология. – 2029. – Т. 23, № 5. – С. 29–46.
31. Чеснокова, С. А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 62–69.
32. Эпидемиология первичного гломерулонефрита по данным нефробиопсий в г. Минске, Республика Беларусь / К. С. Комиссаров, О. Е. Валовик, М. В. Дмитриева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 358.
33. Эффективность эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса высокой степени у детей / С. Н. Зоркин, Д. С. Шахновский, Ф. О. Туров [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 292–296.

34. A Clinical Trial on Oral H. pylori Infection of Preschool Children / Y. Xu, Y. Song, X. Wang [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2018. – Nov., vol. 48(6). – P. 751–756.
35. A Community Study of SARS-CoV-2 Detection by RT-PCR in Saliva: A Reliable and Effective Method / F. Fronza, N. Groff, A. Martinelli [et al.] // *Viruses.* – 2022. – Feb. 2, vol. 14(2). – 313.
36. A Markov Multi-State model of lupus nephritis urine biomarker panel dynamics in children: Predicting changes in disease activity / E. M. D. Smith, A. Eleuteri, B. Goilav [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2019. – Jan., vol. 198. – P. 71–78.
37. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity / A. Koyama, K. Yamagata, H. Makino [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2009. – Dec., vol. 13(6). – P. 633–650.
38. A rare adult case of poststreptococcal acute glomerulonephritis with a retropharyngeal abscess / T. Takashima, S. Hirata, M. Nonaka [et al.] // *CEN Case Rep.* – 2017. – May, vol. 6(1). – P. 118–123.
39. A saliva urea test strip for use in feline and canine patients: a pilot study / M. R. Nickel, H. M. Sweet, A. Lee [et al.] // *J. Vet. Diagn. Invest.* – 2022. – May, vol. 34(3). – P. 496–503.
40. Acute glomerulonephritis: a 7 years follow up of children in center of Iran / M. A. Sepahi, A. Shajari, M. Shakiba [et al.] // *Acta Med. Iran.* – 2011. – Vol. 49(6). – P. 375–378.
41. Acute post-streptococcal glomerulonephritis - immune-mediated acute kidney injury - case report and literature review / P. Skrzypczyk, A. Ofiara, A. Zacharzewska [et al.] // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2021. – Vol. 46(4). – P. 516–523.
42. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study / O. Becquet, J. Pasche, H. Gatti [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Feb., vol. 25(2). – P. 275–280.

43. Acute pyelonephritis in children and the risk of end-stage kidney disease / O. Pleniceanu, G. Twig, D. Tzur [et al.] // J. Nephrol. – 2021. – Oct., vol. 34(5). – P. 1757–1765.
44. Acute tubulointerstitial nephritis in children and chronic kidney disease / S. Clavé, C. Rousset-Rouvière, L. Daniel [et al.] // Arch. Pediatr. – 2019. – Jul., vol. 26(5). – P. 290–294.
45. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Clinical Oncology: A Comprehensive Review / L. Martínez-Valenzuela, J. Draibe, X. Fulladosa [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Feb. 26, vol. 22(5). – 2326.
46. Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly / M. Takahashi-Kobayashi, J. Usui, S. Kaneko [et al.] // PLoS One. – 2020. – Jul. 13, vol. 15(7). – e0236017.
47. AI Driven Lab-on-Chip Cartridge for Automated Urinalysis / A. Sahu, S. Kandaswamy, D. V. Singh [et al.]. – Text : electronic // SLAS Technol. – 2024. – Vol. 29(3). – 100137. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=AI+Driven+Lab-on-Chip+Cartridge+for+Automated+Urinalysis>. (date of access: 10.09.2024).
48. An integrated microfluidic system for the determination of microalbuminuria by measuring the albumin-to-creatinine ratio / C. C. Lin, J. L. Hsu, C. C. Tseng [et al.] // Microfluid Nanofluidics. – 2011. – Vol. 10. – P. 1055–1067.
49. Andrassy, K. M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' / K. M. Andrassy // Kidney Int. – 2013. – Sep., vol. 84(3). – P. 622–623.
50. Applicability of Oral Fluid and Dried Blood Spot for Hepatitis B Virus Diagnosis / L. M. Villar, C. S. Bezerra, H. M. Cruz [et al.] // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Apr. 1, vol. 2019. – 5672795.

51. Assessment of the etiologies and renal outcomes of rapidly progressive glomerulonephritis in pediatric patients at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia / F. G. Mosaad, O. M. Saggaf, K. T. Aletwady [et al.] // Saudi Med. J. – 2018. – Apr., vol. 39(4). – P. 354–360.
52. Association of Demographic and Socioeconomic Factors with Risk Factors for Chronic Kidney Disease / J. W. Choi, T. H. Kim, M. J. Lee [et al.] // J. Prev. Med. Public Health. – 2015. – May., vol. 48(3). – P. 170–177.
53. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to acute pyelonephritis in children / J. Javor, K. Králinský, E. Sádová [et al.] // Folia Microbiol. (Praha). – 2014. – Jul., vol. 59(4). – P. 307–313.
54. Association of Ischemia-Modified Albumin (IMA) in Saliva, Serum, and Urine with Diagnosis of Chronic Kidney Disease (CKD) in Children: A Case-Control Study / D. Trocka, J. Szulimowska, A. Zalewska [et al.] // Med. Sci Monit. – 2023. – Dec. 14, vol. 29. – e942230.
55. Autoantibodies against complement C1q in acute post-streptococcal glomerulonephritis / I. Kozyro, L. Korosteleva, D. Chernoshej [et al.] // Clin. Immunol. – 2008. – Sep., vol. 128(3). – P. 409–414.
56. Ayoob, R. M. Acute Kidney Injury and Atypical Features during Pediatric Poststreptococcal Glomerulonephritis / R. M. Ayoob, A. L. Schwaderer // Int. J. Nephrol. – 2016. – Vol. 2016. – 5163065.
57. Balasubramanian, R. Post-infectious glomerulonephritis / R. Balasubramanian, S. D. Marks // Paediatr. Int. Child Health. – 2017. – Nov., vol. 37(4). – P. 240–247.
58. Becker, G. J. Advances in Urine Microscopy / G. J. Becker, G. Garigali, G. B. Fogazzi // Am. J. Kidney Dis. – 2016. – Vol. 67(6). – P. 954–964.
59. Biochemical analysis of oral fluids for disease detection / Z. Khurshid, I. Warsi, S. F. Moin [et al.] // Adv. Clin. Chem. – 2021. – Vol. 100. – P. 205–253.
60. Biochemical study of whole saliva from children with chronic renal failure / F. Obry, A. B. Belcourt, R. M. Frank [et al.] // ASDC J. Dent. Child. – 1987. – Nov.-Dec., vol. 54(6). – P. 429–332.

61. Buczko, P. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders / P. Buczko, A. Zalewska, I. Szarmach // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Feb., vol. 66(1). – P. 3–9.
62. Cetin, N. The risk factors for recurrence of febrile urinary tract infection and renal scarring in children with functional urinary incontinence / N. Cetin, A. Kavaz Tufan, B. Tokar // *Low Urin. Tract. Symptoms.* – 2021. – Jan., vol. 13(1). – P. 160–167.
63. Changes in Clinical Presentation and Renal Outcomes among Children with Febrile Urinary Tract Infection: 2005 vs 2015 / T. Lee, B. K. Varda, A. Venna [et al.] // *J. Urol.* – 2021. – Jun., vol. 205(6). – P. 1764–1769.
64. Changes in salivary composition in patients with renal failure / I. Tomás, J. S. Marinho, J. Limeres [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2008. – Jun., vol. 53(6). – P. 528–532.
65. Chaturvedi, S. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in the Northern Territory of Australia: A Review of Data from 2009 to 2016 and Comparison with the Literature / S. Chaturvedi, R. Boyd, V. Krause // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2018. – Dec., vol. 99(6). – P. 1643–1648.
66. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants / C. Jayasumana, C. Orantes, R. Herrera [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Feb. 1, vol. 32(2). – P. 234–241.
67. Chronic interstitial nephritis of nontraditional causes in Salvadoran agricultural communities / R. Herrera Valdés, M. Almaguer López, C. M. Orantes Navarro [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2020. – Supplement-Jan., vol. 93(1). – P. 60–67.
68. Chronic Kidney Disease and the Search for New Biomarkers for Early Diagnosis / A. L. Saucedo, M. M. Perales-Quintana, D. Paniagua-Vega [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 25(31). – P. 3719–3747.

69. Chronic tubulo-interstitial nephritis in common variable immunodeficiency: a rare association / S. Sarkar, R. Mondal, M. Nandi [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2014. – Mar., vol. 25(2). – P. 394–397.
70. Clinical characteristics of pediatric febrile urinary tract infection in Japan / T. Ohnishi, Y. Mishima, N. Matsuda [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Mar., vol. 104. – P. 97–101.
71. Clinical Profile and Immediate Outcome of Children Admitted with Acute Glomerulonephritis in Pediatrics Department of a Tertiary Level Hospital / M. Sharmin, A. M. Chowdhury, M. A. Ali [et al.] // Mymensingh Med. J. – 2020. – Jan., vol. 29(1). – P. 5–15.
72. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review / B. L. Ademola, A. T. Atanda, S. A. Aji [et al.] // Niger. Postgrad. Med. J. – 2020. – Jan.-Mar., vol. 27(1). – P. 37–41.
73. Clinicopathological Spectrum of Glomerular Diseases in Adolescents: A Single-center Experience over 4 Years / V. Muthu, R. Ramachandran, R. Nada [et al.] // Indian J. Nephrol. – 2018. – Jan.-Feb., vol. 28(1). – P. 15–20.
74. Coca, S. G. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation / S. G. Coca, C. R. Parikh // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Mar., vol. 3(2). – P. 481–490.
75. Colorenal fistula and urinary tract infection in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia / J. Andrade Sabogal, I. García Moreno, C. Blanco González [et al.] // Cir. Pediatr. – 2021. – Oct. 1, vol. 34(4). – P. 215–218.
76. Coppo, R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance / R. Coppo // Pediatr. Nephrol. – 2021. – Mar., vol. 36(3). – P. 491–496.
77. Davidson, L. Skin infections in Australian Aboriginal children: a narrative review / L. Davidson, J. Knight, A. C. Bowen // Med. J. Aust. – 2020. – Mar., vol. 212(5). – P. 231–237.

78. DEFA1A3 DNA gene-dosage regulates the kidney innate immune response during upper urinary tract infection / J. J. Canas, S. W. Arregui, S. Zhang [et al.] // *Life Sci Alliance*. – 2024. – Apr. 5, vol. 7(6). – e202302462.
79. Demographic, clinical, and laboratory factors associated with renal parenchymal injury in Iranian children with acute pyelonephritis / D. Fahimi, L. Khedmat, A. Afshin [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Oct. 24, vol. 21(1). – 1096.
80. Detection of measles- and mumps-specific IgG antibodies in paired serum and oral fluid samples from Norwegian conscripts / K. Vainio, H. H. Samdal, G. Anestad [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Jun., vol. 27(6). – P. 461–465.
81. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis / F. Firoozeh, M. Saffari, F. Neamati [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Dec., vol. 29. – P. 219–222.
82. Diagnostic performance of a point-of-care saliva urea nitrogen dipstick to screen for kidney disease in low-resource settings where serum creatinine is unavailable / R. D. R. Evans, U. Hemmila, H. Mzinganjira [et al.] // *BMJ Glob. Health*. – 2020. – May, vol. 5(5). – e002312.
83. Dialysis in Israeli Children between 1990 and 2020: Trends and International Comparisons / L. C. Regev-Epstein, Y. Frishberg, M. Davidovits [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2023. – Mar 1, vol. 18(3). – P. 363–373.
84. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis / M. L. van Driel, A. I. De Sutter, S. Thorning [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Mar. 17, vol. 3(3). – CD004406.
85. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis / M. L. van Driel, A. I. De Sutter, H. Habraken [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Sep. 11, vol. 9(9). – CD004406.
86. Dowler, J. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in Central Australia / J. Dowler, A. Wilson // *Aust. J. Rural. Health*. – 2020. – Feb., vol. 28(1). – P. 74–80.

87. Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens / R. Ramachandran, K. Kumar, R. Nada [et al.] // Indian J. Nephrol. – 2015. – Sep.-Oct., vol. 25(5). – P. 281–286.
88. Epidemiology and clinical outcomes of acute glomerulonephritis in a teaching hospital in North India / K. Bhalla, A. Gupta, S. Nanda [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2019. – Mar., vol. 8(3). – P. 934–937.
89. Epidemiology and clinicopathological characteristics of native kidney disease in children in Flanders, Belgium / S. Karamaria, D. Deleersnijder, N. Knops [et al.]; FCGG collaborative group // Pediatr. Nephrol. – 2023. – May., vol. 38(5). – P. 1533–1545.
90. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies / R. Harada, Y. Hamasaki, Y. Okuda [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2022. – Jun., vol. 37(6). – P. 1215–1229.
91. Evaluation of the URiSCAN 2 ACR Strip to estimate the urine albumin/creatinine ratios / S. Lim, H. J. Yu, S. Lee [et al.]. – Text : electronic // J. Clin. Lab. Anal. – 2018. – Mar., vol. 32(3). – e22289. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Evaluation+of+the+URiSCAN+2+ACR+Strip+to+estimate+the+urine+albumin%2Fcreatinine+> (date of access: 10.09.2024).
92. Extrarenal Immune-Mediated Disorders Linked with Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: a Systematic Review / E. A. Bertola, G. D. Simonetti, R. Del Giorno [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2019. – Oct., vol. 57(2). – P. 294–302.
93. Fábryová, H. On the origin and diagnostic use of salivary RNA / H. Fábryová, P. Celec // Oral Dis. – 2014. – Mar., vol. 20(2). – P. 146–152.
94. Febrile urinary tract infection in children: changes in epidemiology, etiology, and antibiotic resistance patterns over a decade / W. Suh, B. N. Kim, H. M. Kang [et al.] // Clin. Exp. Pediatr. – 2021. – Jun., vol. 64(6). – P. 293–300.

95. Fibrotic markers in infants with pyelonephritis / N. Tokarchuk, Y. Vyzhga, V. Tokarchuk [et al.] // Georgian Med. News. – 2019. – Mar., vol. (288). – P. 44–48.
96. FOXP3⁺ T cells are present in kidney biopsy samples in children with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome / S. H. Rytönen, P. Kulmala, H. Autio-Harmainen [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Feb., vol. 33(2). – P. 287–293.
97. Gardner, A. Salivary Metabolomics: From Diagnostic Biomarker Discovery to Investigating Biological Function / A. Gardner, G. Carpenter, P. W. So // *Metabolites*. – 2020. – Jan. 26, vol. 10(2). – 47.
98. Genetic Polymorphisms in Inflammasome-Dependent Innate Immunity among Pediatric Patients with Severe Renal Parenchymal Infections / C. H. Cheng, Y. S. Lee, C. J. Chang [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Oct. 7, vol. 10(10). – e0140128.
99. Georgianos, P. I. Albuminuria and cardiorenal risk / P. I. Georgianos, E. Dounousi, V. Liakopoulos // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2023. – Vol. 38(4). – P. 331–336.
100. Global Disease Burden of Group A Streptococcus / A. Sims Sanyahumbi, S. Colquhoun, R. Wyber [et al.]. – Text : electronic // *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet] / eds J. J. Ferretti, D. L. Stevens, V. A. Fischetti. – Oklahoma City (OK) : University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866218/> (date of access: 09.06.2024).
101. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico [Postinfectious rapidly progressive glomerulonephritis in a pediatric patient] / I. Serrano Viñuales, I. Ruiz Del Olmo Izuzquiza, Y. Romero Salas [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2019. – Aug. 1, vol. 117(4). – P. e363–e367.
102. Godaly, G. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility / G. Godaly, I. Ambite, C. Svanborg // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2015. – Feb., vol. 28(1). – P. 88–96.

103. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference / N. H. Lameire, A. Levin, J. A. Kellum [et al.] // *Kidney Int.* – 2021. – Sep., vol. 100(3). – P. 516–526.
104. Has oral fluid the potential to replace serum for the evaluation of population immunity levels? A study of measles, rubella and hepatitis B in rural Ethiopia / D. J. Nokes, F. Enquselassie, W. Nigatu [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2001. – Vol. 79(7). – P. 588–595.
105. Hemanth Kumar, M. K. Profile and primary treatment outcomes in membranous nephropathy / M. K. Hemanth Kumar, J. Sandhu, J. S. Sandhu // *Saudi Med. J.* – 2022. – Sep., vol. 43(9). – P. 1051–1056.
106. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease / R. Calderon-Margalit, E. Golan, G. Twig [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Feb. 1, vol. 378(5). – P. 428–438.
107. HLA-DRB1* alleles in Egyptian children with post-streptococcal acute glomerulonephritis / A. Bakr, L. A. Mahmoud, F. Al-Chenawi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Mar, vol. 22(3). – P. 376–379.
108. Human or Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies for Children with Nephrotic Syndrome: A Superiority Randomized Trial / P. Ravani, M. Colucci, M. Bruschi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2021. – Oct., vol. 32(10). – P. 2652–2663.
109. Hunt, E. A. K. Infection-Related Glomerulonephritis / E. A. K. Hunt, M. J. G. Somers // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2019. – Feb., vol. 66(1). – P. 59–72.
110. Hypocomplementemia (C3) as an independent predictor for children with acute post-streptococcal glomerulonephritis: a long-term observation / K. H. Han, K. H. Lee, S. J. Park [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2021. – Sep., vol. 25(18). – P. 5674–5683.
111. Immunoabsorption in Anti-GBM Glomerulonephritis: Case Report in a Child and Literature Review / G. Dorval, M. Lion, S. Guérin [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Nov, vol. 140(5). – e20161733.

112. Impact of cytokine genetic polymorphisms on the risk of renal parenchymal infection in children / A. Hussein, E. Askar, A. Badawy [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2017. – Dec., vol. 13(6). – P. 593.e1–593.e10.
113. Incidence and Relapse Triggers of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome between 2006 and 2016: A Population-Based Study in Fukushima, Japan / Y. Kume, Y. Kawasaki, K. Suyama [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2021. – Feb., vol. 253(2). – P. 125–134.
114. Incidence of Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Hawai'i and Factors Affecting Length of Hospitalization / B. Limm-Chan, J. Musgrave, R. Lau [et al.] // *Hawaii J. Health Soc. Welf.* – 2020. – May 1, vol. 79(5). – P. 149–152.
115. Influencing factors for saliva urea and its application in chronic kidney disease / C. H. Peng, Y. C. Xia, Y. Wu [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2013. – Feb., vol. 46(3). – P. 275–257.
116. Influenza a H1N1 associated acute glomerulonephritis in an adolescent / G. Syridou, I. Drikos, A. Vintila [et al.] // *IDCases.* – 2019. – Oct. 15, vol. 19. – e00659.
117. Khurshid, Z. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV) / Z. Khurshid, F. Y. I. Asiri, H. Al Wadaani // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Mar. 26, vol. 17(7). – 2225.
118. Kidney supportive care: an update of the current state of the art of palliative care in CKD patients / A. P. D. S. Tavares, C. G. D. S. Santos, C. Tzanno-Martins [et al.] // *J. Bras. Nefrol.* – 2021. – Jan-Mar., vol. 43(1). – P. 74–87.
119. Kristensen, T. A randomised controlled unblinded multicentre non-inferiority trial with activated vitamin D and prednisolone treatment in patients with minimal change nephropathy (ADAPTinMCN) / T. Kristensen, H. Birn, P. Ivarsen // *Trials.* – 2021. – Jul. 12, vol. 22(1). – 442.

120. La glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique de l'enfant dans le sud tunisien : étude rétrospective de 12 ans [Post-streptococcal glomerulonephritis in the south of Tunisia: A 12-year retrospective review] / B. Maalej, M. Ben Amor, M. Jallouli [et al.] // *Nephrol. Ther.* – 2018. – Dec., vol. 14(7). – P. 518–522.
121. Lasisi, T. J. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study / T. J. Lasisi, Y. R. Raji, B. L. Salako // *BMC Nephrol.* – 2016. – Jan. 16, vol. 17. – 10.
122. Levey, A. S. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD / A. S. Levey // *Nephron.* – 2022. – Vol. 146(3). – P. 302–305.
123. Lloyd, J. E. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease / J. E. Lloyd, A. Broughton, C. Selby // *Ann. Clin. Biochem.* – 1996. – Sep., vol. 33(Pt. 5). – P. 428–431.
124. Long-term outcome of biopsy-proven idiopathic tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in children-a nationwide follow-up study / S. Rytkönen, J. Tainio, V. Saarela [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Nov., vol. 36(11). – P. 3663–3671.
125. Meena, J. Adjuvant corticosteroids for prevention of kidney scarring in children with acute pyelonephritis: a systematic review and meta-analysis / J. Meena, J. Kumar // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Nov., vol. 106(11). – P. 1081–1086.
126. Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population: a systematic review / H. Y. Wu, J. W. Huang, Y. S. Peng [et al.] // *Ren. Fail.* – 2013. – Vol. 35(5). – P. 607–614.
127. Microbial associations defecting in children with chronic pyelonephritis / Iu. L. Naboka, L. I. Vasil'eva, M. I. Kogan [et al.] // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2009. – Sep.-Oct., vol. (5). – P. 8–12.
128. Microbiology testing and antibiotic treatment for urinary tract infections in general practice: a nationwide observational study / Z. Peng, A. Hayen, J. Hall [et al.] // *Infection.* – 2021. – Apr, vol. 49(2). – P. 249–255.

129. Microscopic urinalysis by digital holographic microscopy / Vivek Rastogi, Shilpi Agarwal, Satish Kumar Dubey [et al.]. – Text : electronic // Proc. SPIE. – 2019. – Vol. 11188. Holography, Diffractive Optics, and Applications IX. – URL: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11188/1118818/Microscopic-urinalysis-by-digital-holographic-microscopy/10.1117/12.2537315.short> (date of access: 10.09.2024).
130. Minimal Change Disease / M. Vivarelli, L. Massella, B. Ruggiero [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Feb. 7, vol. 12(2). – P. 332–345.
131. Moorani, K. N. Rapidly progressive glomerulonephritis in children / K. N. Moorani, M. Aziz, F. Amanullah // Pak. J. Med. Sci. – 2022. – Jan., vol. 38(2). – P. 417–425.
132. Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis / K. Tory, C. Rousset-Rouvière, M. C. Gubler [et al.] // Kidney Int. – 2009. – Apr., vol. 75(8). – P. 839–847.
133. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease / F. Caravaca-Fontán, M. M. Díaz-Encarnación, L. Lucientes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Sep. 7, vol. 15(9). – P. 1287–1298.
134. Nanayakkara, S. Limited evidence suggests that end stage kidney disease and hemodialysis may impact salivary flow rate and composition / S. Nanayakkara, J. Gao // J. Evid. Based Dent. Pract. – 2022. – Sep., vol. 22(3). – 101757.
135. Nefritis tubulo intersticial asociada a parvovirus B19 [Tubulointerstitial nephritis associated with parvovirus beta19 infection] / J. A. Ramírez, P. A. Coccía, H. A. Ferrero [et al.] // Medicina (B Aires). – 2005. – Vol. 65(4). – P. 333–337.
136. Nefritis tubulointersticial asociada al tratamiento con inhibidores de la Cox-2, celecoxib y rofecoxib [Tubulointerstitial nephritis associated with treatment with selective Cox-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib] / M. Ortiz, C. Mon, M. J. Fernández [et al.] // Nefrologia. – 2005. – Vol. 25(1). – P. 39–43.

137. New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Muñoz, M. F. Schneider [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Mar., vol. 20(3). – P. 629–637.
138. NMR-Based Metabolomics Demonstrates a Metabolic Change during Early Developmental Stages from Healthy Infants to Young Children / L. B. Freitas-Fernandes, G. P. Fontes, A. D. S. Letieri [et al.] // Metabolites. – 2023. – Mar. 18, vol. 13(3). – 445.
139. Oda, T. Factors Affecting the Progression of Infection-Related Glomerulonephritis to Chronic Kidney Disease / T. Oda, N. Yoshizawa // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Jan 18, vol. 22(2). – 905.
140. Only Hyperuricemia with Crystalluria, but not Asymptomatic Hyperuricemia, Drives Progression of Chronic Kidney Disease / M. Sellmayr, M. R. Hernandez Petzsche, Q. Ma [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Dec., vol. 31(12). – P. 2773–2792.
141. Oral fluid for the serological and molecular diagnosis of measles / V. Hutse, K. Van Hecke, R. De Bruyn [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Nov., vol. 14(11). – P. e991–e997.
142. Parra-Ortega, I. SARS-CoV-2 impact on oral health: A general view / I. Parra-Ortega, D. Rodriguez-Ortega // Bol. Med. Hosp Infant. Mex. – 2021. – Jan. 26, vol. 78(2). – P. 91–94.
143. Pediatric post-streptococcal glomerulonephritis: Clinical and laboratory data / B. Demircioglu Kılıc, M. Akbalık Kara, M. Buyukcelik [et al.] // Pediatr. Int. – 2018. – Jul., vol. 60(7). – P. 645–650.
144. Pham, T. A. V. Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients / T. A. V. Pham // Acta Odontol. Scand. – 2017. – Nov., vol. 75(8). – P. 551–556.
145. Polyomavirus BK and JC in individuals with chronic kidney failure, kidney transplantation, and healthy controls / T. Castro, M. C. D. Fink, M. Figueiredo [et al.] // J. Clin. Virol. – 2017. – Apr., vol. 89. – P. 5–9.

146. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in a girl with renal cell carcinoma: possible pathophysiological association / A. Kageyama, H. Fukushima, J. Usui [et al.] // CEN Case Rep. – 2021. – Feb., vol. 10(1). – P. 139–144.
147. Post-Streptococcal Glomerulonephritis / B. Rodriguez-Iturbe, M. Haas, J. J. Ferretti [et al.]. – Text : electronic // Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet] / eds J. J. Ferretti, D. L. Stevens, V. A. Fischetti. – Oklahoma City (OK) : University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866231/> (date of access: 09.06.2024).
148. Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life / W. E. Hoy, A. V. White, A. Dowling [et al.] // Kidney Int. – 2012. – May, vol. 81(10). – P. 1026–1032.
149. Post-streptococcal glomerulonephritis: Some reduction in a disease of disparities / A. M. Vogel, D. R. Lennon, B. van der Werf [et al.] // J. Paediatr. Child Health. – 2019. – Jun., vol. 55(6). – P. 652–658.
150. Predicting and Defining Steroid Resistance in Pediatric Nephrotic Syndrome Using Plasma Proteomics / S. Agrawal, M. L. Merchant, J. Kino [et al.]; Midwest Pediatric Nephrology Consortium // Kidney Int. Rep. – 2019. – Sep. 19, vol. 5(1). – P. 66–80.
151. Predicting decline of kidney function in lupus nephritis using urine biomarkers / K. M. Abulaban, H. Song, X. Zhang [et al.] // Lupus. – 2016. – Aug., vol. 25(9). – P. 1012–1018.
152. Prevalence of urinary tract infection in children in the kingdom of Saudi Arabia / M. Alrasheedy, H. J. Abousada, M. M. Abdulhaq [et al.] // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2021. – Jun. 28, vol. 93(2). – P. 206–210.
153. Profil évolutif de la glomérulonéphrite rapidement progressive post-infectieuse de l'enfant [Outcome of rapidly progressive glomerulonephritis post-streptococcal disease in children] / M. Jellouli, S. Maghraoui, K. Abidi [et al.] // Nephrol. Ther. – 2015. – Nov., vol. 11(6). – P. 487–491.

154. Prognosis of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Sudanese children / Ali el-TM, A. M. Babikir, S. El-Assad [et al.] // Arab. J. Nephrol. Transplant. – 2014. – May, vol. 7(2). – P. 103–107.
155. Pyelonephritis in Pediatric Uropathic Patients: Differences from Community-Acquired Ones and Therapeutic Protocol Considerations. A 10-Year Single-Center Retrospective Study / G. Parente, T. Gargano, S. Pavia [et al.] // Children (Basel). – 2021. – May 23., vol. 8(6). – 436.
156. Quality of life in adolescents with chronic kidney disease who initiate haemodialysis treatment / S. Clavé, M. Tsimaratos, M. Boucekine [et al.] // BMC Nephrol. – 2019. – May 14, vol. 20(1). – 163.
157. Rapid diagnostic tests to address challenges for global measles surveillance / D. W. Brown, L. Warrener, H. M. Scobie [et al.] // Curr. Opin. Virol. – 2020. – Apr., vol. 41. – P. 77–84.
158. Reduced urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk factor for recurrence of febrile urinary tract infection in children / S. Yamanouchi, T. Kimata, Y. Akagawa [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2021. – Jun., vol. 36(6). – P. 1473–1479.
159. Renal outcome and risk factors for end-stage renal disease in pediatric rapidly progressive glomerulonephritis / N. Piyaphanee, C. Ananboontarick, S. Supavekin [et al.] // Pediatr. Int. – 2017. – Mar., vol. 59(3). – P. 334–341.
160. Renda, R. Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case-control study / R. Renda // Ren. Fail. – 2017. – Nov., vol. 39(1). – P. 452–457.
161. Retrospective study of primary IgA nephropathy with crescent formation and/or rapidly progressive glomerulonephritis in children / D. Wang, F. Wang, J. Ding [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2015. – Sep., vol. 53(9). – P. 670–675.
162. Rhee, E. P. How Omics Data Can Be Used in Nephrology / E. P. Rhee // Am. J. Kidney Dis. – 2018. – Vol. 72(1). – P. 129–135.

163. Rituximab treatment for difficult-to-treat nephrotic syndrome in children: a multicenter, retrospective study / M. Taşdemir, N. Canpolat, N. Yıldız [et al.] // Turk. J. Med. Sci. – 2021. – Aug. 30, vol. 51(4). – P. 1781–1790.
164. Rodriguez-Iturbe, B. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis / B. Rodriguez-Iturbe, J. M. Musser // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Oct., vol. 19(10). – P. 1855–1864.
165. Role of Saliva as an Alternate Body Fluid in Evaluation of Kidney Function / P. V. SaiKiran, P. Dkv, D. R. Aishwarya [et al.] // J. Assoc. Physicians India. – 2022. – Apr., vol. 70(4). – P. 11–12.
166. Roy, S. Acute tubulointerstitial nephritis in children- a retrospective case series in a UK tertiary paediatric centre / S. Roy, T. Awogbemi, R. C. L. Holt // BMC Nephrol. – 2020. – Jan. 14, vol. 21(1). – 17.
167. Ruebner, R. L. Tubulointerstitial Nephritis / R. L. Ruebner, J. J. Fadrowski // Pediatr. Clin. North Am. – 2019. – Feb., vol. 66(1). – P. 111–119.
168. Russells Viper Envenomation-associated Acute Kidney Injury in Children in Southern India / K. Gunasekaran, S. Krishnamurthy, S. Mahadevan [et al.] // Indian Pediatr. – 2015. – Jul., vol. 52(7). – P. 583–586.
169. Saliva: an important alternative for screening and monitoring of COVID-19 in children / C. N. Santos, K. M. Rezende, N. F. Oliveira Neto [et al.] // Braz Oral Res. – 2020. – Nov. 20, vol. 34. – e0125.
170. Salivary biochemical variables in liver transplanted children and young adults / E. Davidovich, D. Polak, H. S. Brand [et al.] // Eur. Arch. Paediatr. Dent. – 2021. – Apr., vol. 22(2). – P. 257–263.
171. Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease / D. O. Temilola, K. Bezuidenhout, R. T. Erasmus [et al.] // BMC Nephrol. – 2019. – Oct. 29, vol. 20(1). – 387.
172. Salivary creatinine estimation as an alternative to serum creatinine in chronic kidney disease patients / R. Venkatapathy, V. Govindarajan, N. Oza [et al.] // Int. J. Nephrol. – 2014. – Vol. 2014. – 742724.

173. Salivary proteomics: A new adjuvant approach to the early diagnosis of familial juvenile systemic lupus erythematosus / A. L. Abrão, D. P. Falcao, R. F. de Amorim [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2016. – Apr., vol. 89. – P. 97–100.
174. Sherman, G. G. Oral fluid human immunodeficiency virus tests: improved access to diagnosis for infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programs / G. G. Sherman, S. A. Jones // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Mar., vol. 24(3). – P. 253–256.
175. Significance of glomerular cell apoptosis in the resolution of acute post-streptococcal glomerulonephritis / T. Oda, N. Yoshizawa, K. Yamakami [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Mar., vol. 22(3). – P. 740–748.
176. Sürmeli Döven, S. Vitamin D deficiency as a risk factor for renal scarring in recurrent urinary tract infections / S. Sürmeli Döven, S. Erdoğan // *Pediatr. Int.* – 2021. – Mar., vol. 63(3). – P. 295–299.
177. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children / M. Buettcher, J. Trueck, A. Niederer-Loher [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2021. – Mar., vol. 180(3). – P. 663–674.
178. Systematic Review of Group a Streptococcal emm Types Associated with Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis / K. A. Worthing, J. A. Lacey, D. J. Price [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2019. – May, vol. 100(5). – P. 1066–1070.
179. The impact of urinary albumin-creatinine ratio and glomerular filtration rate on long-term mortality in patients with heart failure: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018 / X. Xu, L. Cai, X. Zhu [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2024. – Jun., vol. 34(6). – P. 1477–1487.
180. The serum vitamin D levels in children with urinary tract infection: a case-control study / M. Sadeghzadeh, P. Khoshnevisasl, N. Motamed [et al.] // *New Microbes. New Infect.* – 2021. – Jul. 5, vol. 43. – 100911.

181. Toward a Comprehensive Hypothesis of Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities / C. M. Orantes-Navarro, R. Herrera-Valdés, M. Almaguer-López [et al.] // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2017. – Mar., vol. 24(2). – P. 101–106.
182. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in children: a prospective multicenter study / V. Saarela, M. Nuutinen, M. Ala-Houhala [et al.] // *Ophthalmology.* – 2013. – Jul., vol. 120(7). – P. 1476–1481.
183. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring / E. Joyce, P. Glasner, S. Ranganathan [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Apr., vol. 32(4). – P. 577–587.
184. Uchida, T. Glomerular Deposition of Nephritis-Associated Plasmin Receptor (NAPlr) and Related Plasmin Activity: Key Diagnostic Biomarkers of Bacterial Infection-related Glomerulonephritis / T. Uchida, T. Oda // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Apr. 8, vol. 21(7). – 2595.
185. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children / L. A. 't Hoen, G. Bogaert, C. Radmayr [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2021. – Apr., vol. 17(2). – P. 200–207.
186. Urinary Sediment Microscopy and Correlations with Kidney Biopsy: Red Flags Not To Be Missed / D. Navarro, N. M. Fonseca, A. C. Ferreira [et al.] // *Kidney360.* – 2023. – Vol. 4(1). – P. 32–40.
187. Urinary Sediment Microscopy in Acute Kidney Injury Associated with COVID-19 / C. F. Hernandez-Arroyo, V. Varghese, M. M. B. Mohamed [et al.] // *Kidney360.* – 2020. – Vol. 1(8). – P. 819–823.
188. Urinary tract infections: Can we prevent uropathogenic *Escherichia coli* infection with dietary intervention? / D. Scribano, M. Sarshar, L. Fettucciari [et al.] // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2021. – Sep., vol. 91(5-6). – P. 391–395.
189. Urine Albumin Creatinine Ratio May Predict Graft Function After Kidney Transplant / C. T. Lin, Y. J. Chiang, K. L. Liu [et al.] // *Transplant Proc.* – 2019. – Jun., vol. 51(5). – P. 1331–1336.

190. Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate / N. Yajamanam, K. S. Vinapamula, V. Sivakumar [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2016. – Mar., vol. 27(2). – P. 312–319.
191. Validation of self-collected buccal swab and saliva as a diagnostic tool for COVID-19 / C. W. Ku, D. Shivani, J. Q. T. Kwan [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Mar., vol. 104. – P. 255–261.
192. Validation of the salivary urea test as a method to diagnose chronic kidney disease / M. E. Zúñiga, L. O. Estremadoyro, C. P. León [et al.] // J. Nephrol. – 2012. – May-Jun., vol. 25(3). – P. 431–436.
193. VanDeVoorde, R. G. 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis / R. G. VanDeVoorde 3rd. // Pediatr. Rev. – 2015. – Jan, vol. 36(1). – P. 3–12.
194. Vijayakumar, M. Acute and crescentic glomerulonephritis / M. Vijayakumar // Indian J. Pediatr. – 2002. – Dec., vol. 69(12). – P. 1071–1075.
195. Vitamin D receptor gene (FokI, TaqI, BsmI, and ApaI) polymorphisms in children with urinary tract infection / A. Mahyar, P. Ayazi, A. Sarkhosh Afshar [et al.] // Pediatr. Res. – 2018. – Oct., vol. 84(4). – P. 527–532.
196. Vogt, B. Nephrology Update: Glomerular Disease in Children / B. Vogt // FP Essent. – 2016. – May, vol. 444. – P. 30–40.
197. Wong, W. Outcome of severe acute post-streptococcal glomerulonephritis in New Zealand children / W. Wong, M. C. Morris, J. Zwi // Pediatr. Nephrol. – 2009. – May, vol. 24(5). – P. 1021–1026.
198. Zamora, G. Minimal Change Disease / G. Zamora, A. L. Pearson-Shaver. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809474/> (date of access: 09.06.2024).
199. Zotta, F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome / F. Zotta, M. Vivarelli, F. Emma // Pediatr. Nephrol. – 2022. – Feb., vol. 37(2). – P. 303–314.