

На правах рукописи

КАРЫМОВА Гузель Корганбековна

**ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОПАТИЙ
ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Оренбург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель –

Зорин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Летифов Гаджи Муталибович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Макарова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.049.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460000, г. Оренбург, пр. Парковый, 7) и на официальном сайте (<https://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Попова Лариса Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Диагностика вторичных поражений почек при ревматических заболеваниях у детей требует особого внимания в педиатрии и нефрологии (И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина, 2018; Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова, 2018; Н. Д. Савенкова, А. А. Степанова, 2018; L. T. Hiraki, C. H. Feldman, J. Liu, 2018; R. Mina, H. I. Brunner, 2020).

Раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности (С. С. Мок, 2016). В настоящее время остаётся актуальной необходимость разработки критериев ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. В патогенезе развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях широко обсуждается влияние эндотелиальной дисфункции и изменения цитокинового статуса (Т. П. Макарова, 2016; Н. Д. Савенкова, 2018; K. Ohl, 2021). Исследование патогенетических факторов, способствующих формированию вторичных нефропатий, позволит своевременно выявлять доклинические стадии заболевания и эффективно проводить профилактические мероприятия.

В современных научных исследованиях активно обсуждается влияние идентифицированных генов-кандидатов и их мутаций на возникновение вторичных нефропатий у детей. Актуальным представляется оценка взаимосвязи потенциальных ассоциаций мутаций и аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями (Е. С. Синявская, И. А. Козыро, А. В. Сукало, Р. И. Гончарова, 2019; Л. С. Приходина, 2022; С. Mohan, C. Putterman, 2015).

Изучение генетических и патогенетических факторов формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями необходимо для идентификации группы пациентов с высоким риском развития вторичных нефропатий.

Выявление генетических и патогенетических факторов формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями позволит повысить эффективность диагностики патологии почек, так как носительство значимых генов или полиморфных аллелей влияет на формирование и течение заболевания, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

До настоящего времени недостаточно научных исследований, посвящённых оценке сочетания генетических и клинико-патогенетических факторов, влияющих на формирование вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями.

Степень разработанности темы. Эффективная профилактика поражения почек при ревматических заболеваниях у детей возможна при своевременной диагностике на начальных стадиях развития поражения.

Изучение взаимосвязи клинико-параклинических показателей состояния почек с генетическими и патогенетическими факторами при вторичных нефропатиях

у детей позволит выяснить их роль в формировании поражения почек, а также разработать критерии для ранней диагностики данного процесса.

В отечественной научной литературе представлены работы, посвящённые анализу особенностей поражения почек при ревматических заболеваниях (С. В. Лапин, А. А. Тотолян, 2003; С. В. Долгих, 2009; И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина, 2018), изучению функционального состояния эндотелия, прогностического значения про-фиброгенных, провоспалительных факторов формирования патологии почек у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями (О. В. Бугрова, 2012). Изучено влияние полиморфизма генов иммунного и воспалительного ответа (STAT4, PD-1, PD-L1) на течение системной красной волчанки (СКВ) у детей (М. К. Соболева, 2013; Т. П. Макарова, 2016; Н. Д. Савенкова, 2018). В существующих исследованиях недостаточно данных о сравнительном анализе состояния сосудистого эндотелия, уровня провоспалительных, противовоспалительных и просклеротических цитокинов, а также факторов роста в крови и моче у детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях с учётом генетической предрасположенности. Учитывая изложенное, важно продолжить исследование этих факторов для выявления дополнительных маркеров и разработки критериев ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

Цель исследования – повысить эффективность ранней диагностики вторичных нефропатий у детей при ревматических заболеваниях.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-параклинические особенности патологии почек у детей при ревматических заболеваниях.
2. Оценить показатели эндотелиальной функции, цитокинового статуса, полиморфных маркеров генов при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями.
3. Выявить связь между генетическими, патогенетическими и клинико-параклиническими факторами с целью диагностики вторичных нефропатий и разработать алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями.

Научная новизна. Впервые дана сравнительная характеристика полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) у детей с нефропатиями при различных ревматических заболеваниях. Определены клинические особенности вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Научно доказано, что эндотелиальная дисфункция при формировании нефропатий с ревматическими заболеваниями у детей характеризуется повышением уровня эндотелина-1 в крови и моче, уровня трансформирующего фактора роста β в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче.

Выявленная связь между клиническими проявлениями нефропатий при ревматических заболеваниях и патогенетическими факторами эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) с распределением частот генотипов и аллелей по изученному локусу генов фолатного цикла (MTHFR

A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) позволила научно обосновать использование ранних маркеров повреждения почек и установить дополнительные критерии для ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Разработаны дополнительные критерии и алгоритм ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Подана заявка на регистрацию изобретения «Способ диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» (получена приоритетная справка № 2023128359 от 30.10.23 г.). Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023669670 от 19.09.23 г. «Прогнозирование риска патологии почек у детей с диффузными болезнями соединительной ткани», № 2024615446 от 07.03.24 г. «Калькулятор расчёта вероятности формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями». Издано информационно-методическое письмо «Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями».

Теоретическая и практическая значимость работы. Доказано, что определение полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G у пациентов с ревматическими заболеваниями позволяет выявить группы детей высокого риска по формированию вторичных нефропатий. На основе комплексного анализа клинических, параклинических показателей, функции эндотелия (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) и генетических маркеров фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) создан алгоритм ранней диагностики вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями, рекомендованный в работе врачей-ревматологов, нефрологов, позволяющий с вероятностью 85 % верифицировать поражение почек при ревматических заболеваниях.

По результатам исследования разработано информационно-методическое письмо федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России) и министерством здравоохранения Оренбургской области «Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями» (Оренбург, 2023).

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применены комплексные клинико-anamnestические, функциональные, иммунологические и генетические методы. Используются современные методики статистического и математического анализа.

Исследование проведено за период 2020–2023 гг. Проспективно автором обследованы 124 пациента, из них 51 ребёнок со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях (геморрагическом васкулите (ГВ), $n = 17$; ревматоидном артрите (РА), $n = 18$; СКВ, $n = 16$), 43 пациента с ревматическими заболеваниями без поражения почек и 30 детей контрольной группы.

Исследование базируется на изучении и анализе доступной научной информации о выявлении поражения почек у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эндотелиальная дисфункция при формировании нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями характеризуется повышением уровня показателей эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β в крови и моче, концентрации гомоцистеина в моче.

2. Установлено, что у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях значимо чаще встречались генотип C/C гена MTHFR A1298C, генотип G/G гена MTRR A66G, генотип G/G гена MTR A2756G, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичных нефропатий при данной патологии.

3. Маркерами поражения почек при ревматических заболеваниях у детей являются: наличие полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G), повышение уровня эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче.

4. Разработанный алгоритм диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей на основе полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и показателей функции эндотелия (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) с вероятностью 85 % может быть использован для диагностики вторичного поражения почек.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия (Медицинские науки).

Степень достоверности результатов проведённых исследований. Для достоверности результатов и научных выводов диссертации проведено достаточное количество клинических наблюдений и использованы современные методы исследования, корректно обработаны данные, в соответствии с критериями доказательной медицины. Автором текст диссертации написан лично. Комиссия, проверяющая первичные материалы по диссертационной работе, пришла к выводу, что все представленные документы являются достоверными и оформлены самим автором, который непосредственно участвовал во всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования. Ключевые аспекты научного исследования представлены и обсуждены на 53rd Annual Meeting of ESPN, 2021 г. (Амстердам, Нидерланды); 54th ESPN Annual Scientific Meeting of The ESPN, 2022 г. (Любляна, Словения); XXI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2022 г. (Москва); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2023 г. (Москва); Международном молодёжном форуме «Неделя науки – 2021», 2021 г. (Ставрополь); II Международной онлайн-конференции студентов и молодых учёных, посвящённой 30-летию независимости Республики Казахстан, «От опыта к проекту», 2021 г. (Казахстан); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые учёные – медицине» SIMS 2021:

Samara International Medical Science, 2021 г. (Самара); VIII Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием по вопросам педиатрии «Детский врач. Инновации. Наука. Практика», 2021 г. (Самара); X Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы», посвящённом 150-летию С. С. Зимницкого, 2023 г. (Казань); V Международном молодёжном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», 2021 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Трудный диагноз в педиатрии», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные – науке и практике XXI века», 2022–2023 гг. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции «Здоровый ребёнок – здоровая нация: достижения и новые инновационные возможности», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Трудный диагноз в педиатрии», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвящённой Всемирному дню почки, 2023 г. (Оренбург); Научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия», 2023 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии XXI века», посвящённой 50-летию кафедры факультетской педиатрии ОрГМУ и открытию ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга, 2023 г. (Оренбург).

Основные положения диссертации обсуждены на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия и профилактическая медицина» ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России 8 сентября 2023 года.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведённого исследования внедрены в деятельность ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, ГАУЗ «ОДКБ», Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России для диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Ряд теоретических положений и практических рекомендаций включены и используются в лекционном курсе и практических занятиях для студентов, ординаторов на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автор провёл ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ревматическими заболеваниями за период 2010–2020 гг.; проспективно наблюдал и обследовал детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке и детальному анализу. Автором самостоятельно проведён анализ российской и иностранной литературы, посвящённой изучаемой проблеме. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, включая планирование и проведение исследований, анкетирование, сбор данных из медицинской документации, клиническое обследование детей, взятие материала для лабораторной диагностики, статистическую обработку и анализ полученных результатов, оформление

диссертации. Научные труды автора представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, опубликована серия научных работ.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России «Комплексное влияние факторов риска на формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей Оренбургского региона» (регистрационный № АААА-А20-120111290055-7).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликованы 20 печатных работ, в том числе 7 – в научных рецензируемых журналах Перечня ВАК РФ и 2 – в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus. Издано информационно-методическое письмо. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, глав с обзором литературы, материалами и методами, трёх глав собственных наблюдений, заключения, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 219 источников, в том числе 3 законодательных материала, 93 работы отечественных авторов и 123 – иностранных. Работа представлена на 150 страницах, иллюстрирована 20 рисунками и содержит 24 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено на базе кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ГАУЗ «ОДКБ», ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, Клиники адаптационной терапии ОрГМУ; специальные методы исследования проводились на базе лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ОрГМУ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Протокол заседания № 256 от 25.09.20 г.).

На первом этапе проведён ретроспективный анализ 298 историй болезни детей с ревматическими заболеваниями за период 2010–2020 гг.

В результате анализа выделены группы: 1) пациенты со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($n = 51$), в том числе с СКВ ($n = 16$), ревматоидным артритом ($n = 18$), геморрагическим васкулитом ($n = 17$); 2) дети с ревматическими заболеваниями (РЗ) без поражения почек ($n = 43$) (Рисунок 1).

Критериями включения детей в основную группу являлись: наличие у ребёнка вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях (СКВ, РА, ГВ), а также: пациенты, условно здоровые, в возрасте от 1 года до 17 лет; добровольное информированное согласие родителей ребёнка на участие в клиническом исследовании; отсутствие первичного заболевания почек.



Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования

Критерии исключения: отказ родителей от участия в клиническом испытании; наличие у ребёнка первичного острого или хронического заболевания почек.

Диагноз системной красной волчанки диагностировался в соответствии с критериями группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLISS, 2012) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1997).

Диагноз ревматоидного артрита диагностировался согласно Восточно-Европейским диагностическим критериям, которые включают в себя 16 клинико-рентгенологических и лабораторных признаков.

Диагноз геморрагического васкулита верифицировался согласно критериям Европейской лиги против ревматизма (EULAR, 2010).

На втором этапе проведён анализ клинико-параклинического обследования 124 пациентов с ревматическими заболеваниями и детей контрольной группы ($n = 30$) в возрасте от 7 до 17 лет в катамнезе в течение 3 лет (Рисунок 2).

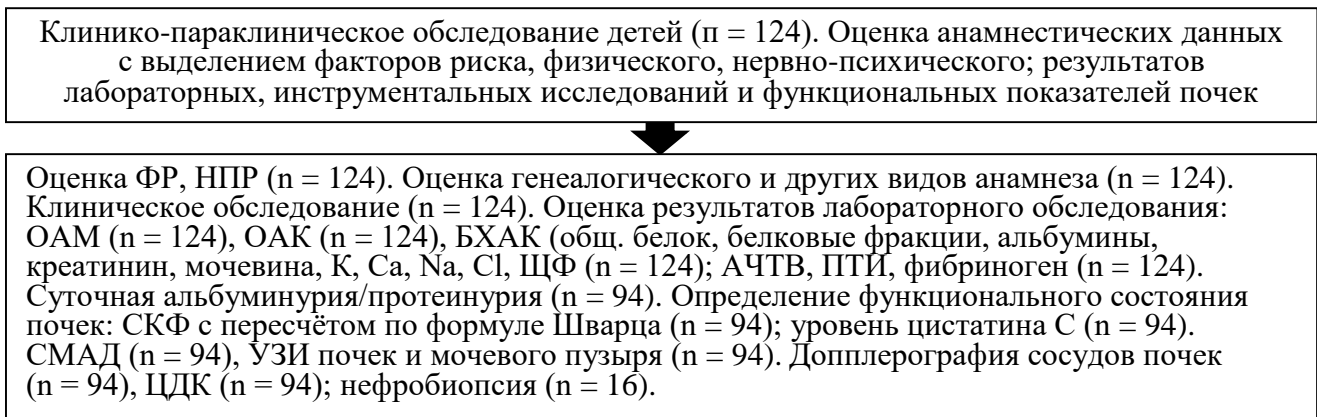


Рисунок 2 – Дизайн 2-го этапа исследования

На третьем этапе определены показатели функции эндотелия, уровня цитокинов и факторов роста в моче и крови, а также проанализирован полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) у детей с нефропатиями при РЗ. Оценена взаимосвязь этих параметров с клинико-параклиническими показателями у детей с поражением почек, разработан алгоритм ранней диагностики вторичного поражения почек при РЗ у детей (Рисунок 3).

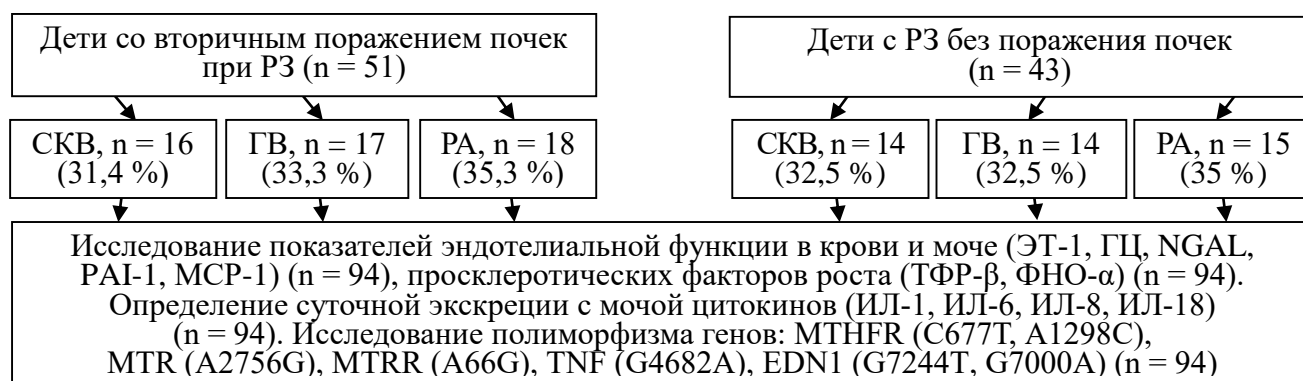


Рисунок 3 – Дизайн 3-го этапа исследования

Всем детям проведено измерение уровня параметров в моче и сыворотке крови: эндотелина-1, гомоцистеина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; ингибитора активатора пламиногена 1-го типа, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Определена экскреция цитокинов в моче, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18. Сыворотка и надосадочная жидкость, полученные после центрифугирования крови и мочи на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон, разливались по 0,5 мл в полипропиленовые пробирки типа «Эппендорф» (Германия), замораживались и хранились при температуре минус 18 °С до момента проведения исследования, но не более трёх месяцев. Для проведения количественного анализа указанных биомаркеров в крови и моче использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа от CloudClone Corp. (США).

Всем детям специальными методами проводилась оценка полиморфизма генов при вторичных поражениях почек у детей с РЗ: метилентетрагидрофолатредуктазы – МТНFR (С677Т, А1298С), метионинсинтазы – МТR (А2756G), метионинсинтазаредуктазы – МТRР (А66G); ФНО- α (G4682A), эндотелина-1 (EDN1) (G7244Т, G7000A) методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan). Для выделения ДНК из лейкоцитов крови использовался комплект реагентов «Проба ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология»). ПЦР-амплификация ДНК проводилась для определения полиморфизмов генов, упомянутых выше, с использованием наборов, разработанных и произведённых компанией «Синтол». Молекулярно-генетическое исследование проводилось на детектирующем амплификаторе DTlite (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Функциональное состояние почек оценивали по величине скорости клубочковой фильтрации (клиренс эндогенного креатинина с пересчётом по формуле Schwartz).

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой среднего значения АД: систолического, диастолического; индекса времени (ИВ); суточного индекса (СИ) на аппарате Medicom.

Оценка внутривисочечной гемодинамики осуществлялась при помощи ультразвукового исследования почек с применением дуплексного доплеровского сканирования, цветного картирования и доплерографии почечных сосудов. Исследование проводилось на аппарате экспертного класса Philips EPIQ 7 (Нидерланды) с последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий.

Статистические методы исследования. Для статистического анализа использовались программы Statistic 10.0 и StatTech (версия 3.1.5, разработанная ООО «Статтех» в России). Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей применялись критерии Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчётом коэффициента корреляции (r). (С. Гланц, 1998). Для выявления факторов, характеризующих связь между группами признаков и сокращения числа анализируемых переменных, использовался факторный анализ (В. И. Чепасов, Д. А. Харченко, 2004; В. М. Боев, Е. Л. Борщук, А. К. Екимов, Д. Н. Бегун, 2014). Для изучения статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной переменной от одной или нескольких независимых количественных переменных был применён метод регрессионного анализа. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение. Для расчёта отношения шансов для количественных показателей применялась однофакторная логистическая регрессия. Для построения модели применялась многофакторная логистическая регрессия, метод отбора переменных – пошаговое включение.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование. По результатам ретроспективного анализа 298 историй болезни детей с РЗ, госпитализированных за период 2010–2020 гг., установлено, что вторичные нефропатии диагностировались у 48,4 % детей ($n = 144$), характеризовались полиморфной клинической картиной, чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии в сочетании с протеинурией менее 1,5 г/л / 24 ч, изолированной микрогематурией, изолированной протеинурией пренефротического типа.

Вторичные нефропатии при геморрагическом васкулите у детей проявлялись преимущественно изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии в сочетании с протеинурией менее 1,5 г/сут (52 %, $n = 8$), микрогематурии (35 %, $n = 6$), протеинурии (12 %, $n = 2$); нефротическая форма постваскулитного нефрита развилась у 1 % ($n = 1$) пациентов.

Клинически нефропатии при ревматоидном артрите чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде протеинурии (50 %, $n = 9$), микрогематурии (22 %, $n = 4$), гематурии в сочетании с протеинурией (14 %, $n = 3$). Вторичный хронический гломерулонефрит с формированием ХБП I ст. развился у 7 % ($n = 1$) детей. Тубулоинтерстициальное поражение почек развилось у 7 % ($n = 1$) детей.

Поражение почек у детей при СКВ отмечено в 25 % ($n = 4$) в виде формирования люпус-нефрита, хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом с гематурией и артериальной гипертензией с формированием ХБП I ст. (25 %, $n = 4$), хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием ХБП I ст. (25 %, $n = 4$), люпус-нефрита с формированием ХБП I ст. (25 %, $n = 4$).

Оценка возрастно-половой характеристики детей показала, что поражение почек при ревматических заболеваниях развивается в любом возрасте, в равной степени как у мальчиков, так и у девочек ($p = 0,012$). При этом среди пациентов с поражением почек при ГВ преобладали дети в возрасте 4–6 лет (64,7 %) и 7–10 лет (29,4 %), реже – дети раннего возраста (5,8 %). Среди пациентов со вторичным поражением почек при ревматоидном артрите преобладали дети 7–10 лет (50,0 %) и старше 10 лет (37,5 %), реже – пациенты 4–6 лет (12,5 %). При системной красной волчанке поражение почек отмечалось в 100 % случаев у детей старше 10 лет.

При сравнительном анализе анамнестических данных установлено, что патология почек у родственников в семьях (45,7 %, $n = 23$), перинатальная патология (57,8 %, $n = 30$) достоверно чаще встречались у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($p < 0,05$), чем у детей с ревматическими заболеваниями без нефропатий.

Перспективное исследование. Нами проведён анализ показателей маркеров эндотелиальной функции (ЭТ-1, NGAL, PAI-1, ГЦ), цитокинового статуса (MCP-1, TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), факторов роста (ТФР- β), показателей внутрпочечной гемодинамики (V_s , V_d), СКФ, МАУ в группах детей с поражением почек при ГВ, РА, СКВ, а также в группах детей без поражения почек при ГВ, РА, СКВ. В результате проведённого анализа нами не установлено статистически значимых различий указанных показателей в сравниваемых группах ($p > 0,05$). В соответствии с современной классификацией ГВ, РА и СКВ относятся к группе РЗ (по МКБ 10). В связи с вышеизложенным пациенты с ГВ, РА, СКВ объединены в группу детей с РЗ со вторичным поражением почек и группу детей с РЗ без поражения почек.

При оценке параметров внутрпочечной гемодинамики установлено, что средний показатель систолической скорости кровотока (V_s) и средний показатель диастолической скорости кровотока (V_d) в группе пациентов со вторичным поражением почек при РЗ достоверно ниже по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек ((20,74 \pm 1,10) мм/с и (18,01 \pm 0,8) мм/с; (7,8 \pm 0,49) мм/с и (6,57 \pm 0,26) мм/с соответственно, $p < 0,05$). Установлено статистически значимое повышение времени

ускорения в стволе почечных артерий (ПА) в группе пациентов со вторичным поражением почек при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек ($(115,58 \pm 7,31)$ мм/с и $(97,05 \pm 7,27)$ мм/с соответственно, $p < 0,05$), что доказывает роль нарушений внутрпочечной гемодинамики в патогенезе формирования поражения почек при РЗ у детей (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика показателей внутрпочечной гемодинамики у пациентов со вторичными нефропатиями при РЗ, $M \pm m$, мм/с

Показатель внутрпочечной гемодинамики	Пациенты с поражением почек при РЗ (n = 51)	Пациенты с РЗ без поражения почек (n = 43)	Контрольная группа (n = 43)
Vs на уровне дуговых ПА	$18,01 \pm 0,8^*$	$20,74 \pm 1,10^*$	$20,01 \pm 1,5$
Vd на уровне дуговых ПА	$6,57 \pm 0,26^*$	$7,8 \pm 0,49^*$	$7,4 \pm 0,9$
Время ускорения	$115,58 \pm 7,31^*$	$97,05 \pm 7,27$	$81,23 \pm 0,10$

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе функции почек в сравниваемых группах пациентов выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца у детей со вторичным поражением почек при РЗ ($(104,55 \pm 18,88)$ мм/с) по сравнению с пациентами с РЗ без поражения почек ($(143,50 \pm 24,52)$ мм/с) и группой контроля ($(111,10 \pm 12,02)$ мм/с), ($p < 0,05$).

Определено достоверное увеличение уровня цистатина С в моче у детей с поражением почек при РЗ по сравнению с пациентами с РЗ без признаков почечного поражения ($(156,1 \pm 0,37)$ нг/мл и $(87,1 \pm 0,36)$ нг/мл соответственно, $p = 0,001$) и группой контроля ($(45,6 \pm 0,03)$ мм/с), ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижении функции почек у детей с нефропатиями при РЗ.

Доказано, что микроальбуминурия (МАУ) встречалась в 100 % случаев у детей со вторичным поражением почек при РЗ: при ГВ – $(8,50 \pm 2,44)$ мг/л, при РА – $(9,00 \pm 3,56)$ мг/л, при СКВ – $(1,75 \pm 3,04)$ мг/л по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (ГВ – $(0,00 \pm 0,00)$ мг/л, при РА – $(0,01 \pm 0,001)$ мг/л, при СКВ – $(0,01 \pm 0,001)$ мг/л), ($p = 0,018$), ($p < 0,05$).

Установлено, что артериальная гипертензия достоверно чаще диагностировалась у детей со вторичным поражением почек при РЗ (25,8 %, $n = 13$) по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (6,97 %, $n = 3$) ($p < 0,05$). Так, частота артериальной гипертензии у детей с патологией почек при ГВ отмечалась в 17,6 % случаев ($n = 3$), при РА – в 11,1 % ($n = 2$), при СКВ – в 50,0 % ($n = 8$), по сравнению с группой пациентов с РЗ без поражения почек (ГВ – 7,1 % ($n = 1$), РА – 6,6 % ($n = 1$), СКВ – 7,1 % ($n = 1$), ($p < 0,05$)), что доказывает роль артериальной гипертензии как одного из патогенетических механизмов повреждения почек при РЗ у детей.

При оценке состояния эндотелиальной функции у детей с поражением почек при РЗ и у детей с РЗ без почечного поражения установлено, что уровень ЭТ-1 в сыворотке и моче у детей со вторичными нефропатиями при РЗ достоверно выше

((323,69 ± 15,13) нг/мл и (34,43 ± 2,98) нг/мл) по сравнению с детьми без поражения почек ((232,6 ± 17,68) нг/мл и (24,81 ± 3,12) нг/мл) и группой контроля ((36,9 ± 1,01) нг/мл и (1,37 ± 0,02) нг/мл) ($p < 0,05$). При этом средний уровень эндотелина-1 в крови и моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 347,37 нг/мл и 23,92 нг/мл, при РА – 287,41 нг/мл и 29,9 нг/мл, при СКВ – 224,45 нг/мл и 46,46 нг/мл соответственно, что достоверно выше по сравнению с детьми сравниваемой группы (237,04 нг/мл и 12,12 нг/мл; 222,2 нг/мл и 25,12 нг/мл; 165,2 нг/мл и 33,0 нг/мл соответственно) ($p = 0,017$), ($p = 0,025$), ($p < 0,05$).

Проведён анализ уровня NGAL в крови и моче у пациентов с РЗ и установлено, что у детей со вторичными нефропатиями при РЗ средний уровень NGAL в сыворотке и моче достоверно выше ((6,78 ± 0,69) нг/мл и (8,71 ± 0,78) нг/мл соответственно) по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек ((3,72 ± 0,16) нг/мл и (3,55 ± 0,3) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). При этом средний уровень NGAL в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 1,153 нг/мл, при РА – 5,55 нг/мл, при СКВ – 8,82 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 0,97 нг/мл; РА – 0,49 нг/мл; СКВ – 1,7 нг/мл) ($p = 0,016$).

Проведён сравнительный анализ уровня МСР-1 в крови и моче у детей с РЗ. Установлено достоверное увеличение уровня МСР-1 в крови и моче у детей с поражением почек при РЗ ((94,28 ± 1,8) пг/мл и (705,7 ± 12,1) пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с РЗ без признаков почечного поражения ((28,49 ± 1,42) пг/мл и (326,52 ± 12,4) пг/мл соответственно) ($p < 0,001$). При этом средний уровень МСР-1 в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 705,7 пг/мл, при РА – 784,2 пг/мл, при СКВ – 919,19 пг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 326,52 пг/мл; РА – 637,4 пг/мл; СКВ – 535,39 пг/мл) ($p = 0,001$).

При анализе уровня РА1-1 у пациентов со вторичным поражением почек при РЗ выявлено статистически значимое повышение уровня РА1-1 в крови по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек ((107,32 ± 14,18) нг/мл и (67,74 ± 7,65) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). При этом средний уровень РА1-1 в крови у детей с патологией почек при ГВ составлял 69,2 нг/мл, при РА – 110,2 нг/мл, при СКВ – 69,8 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 55,8 нг/мл; РА – 70,1 нг/мл; СКВ – 68,1 нг/мл) и группой контроля (28,2 нг/мл) ($p = 0,018$).

Доказано, что показатели уровня гомоцистеина в моче у пациентов со вторичными нефропатиями при РЗ ((2217,52 ± 331) нг/мл) выше по сравнению с пациентами с РЗ без поражения почек ((226,75 ± 138,05) нг/мл) ($p < 0,05$). При этом средний уровень гомоцистеина в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 459,55 нг/мл, при РА – 447,32 нг/мл, при СКВ – 806,9 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 326,5 нг/мл; РА – 232,4 нг/мл; СКВ – 370,3 нг/мл) ($p = 0,029$) (Рисунок 4).

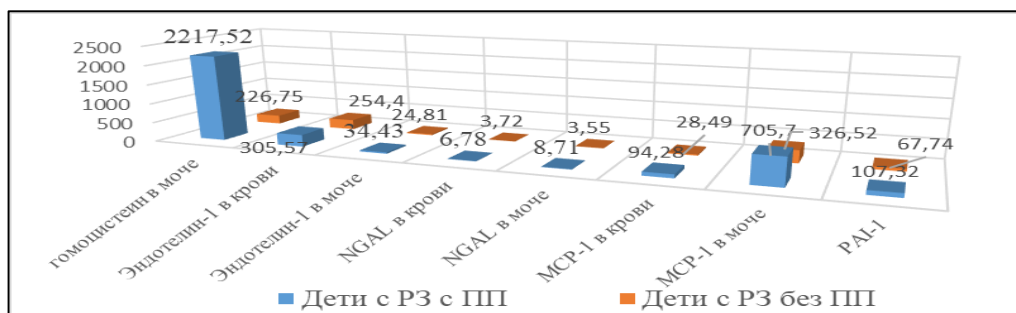


Рисунок 4 – Характеристика показателей эндотелиальной функции в крови и моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

При оценке цитокинового статуса и факторов роста у детей с ревматическими заболеваниями установлены достоверные различия показателей среднего уровня цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) в моче у пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек (ПП) ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика цитокинового статуса у детей с РЗ, пг/мл

Показатель цитокинового статуса (в моче)	РЗ с ПП	РЗ без ПП	Контрольная группа
ИЛ-1	$600,7 \pm 10,5^*$	$291,6 \pm 7,8^*$	$0,99 \pm 2,03^*$
ИЛ-6	$11,81 \pm 2,89^*$	$9,56 \pm 2,48^*$	$1,00 \pm 0,08^*$
ИЛ-8	$365,4 \pm 3,7^*$	$262,37 \pm 3,4^*$	$1,02 \pm 0,25^*$
ИЛ-18	$69,7 \pm 9,7^*$	$28,37 \pm 5,93^*$	$1,25 \pm 1,01^*$

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе полученных результатов статистически значимых различий уровня ФНО- α в крови и моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях и у детей с ревматическими заболеваниями без поражения почек не выявлено ($9,27 \pm 2,83$) пг/мл и ($11,8 \pm 3,58$) пг/мл соответственно, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ уровня ТФР- β в крови и моче выявил достоверные отличия показателей среднего уровня ТФР- β в крови и моче у пациентов со вторичными нефропатиями при РЗ ($81,10 \pm 13,27$) пг/мл и ($143,86 \pm 14,77$) пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с РЗ без поражения почек ($38,76 \pm 14,57$) пг/мл и ($116,28 \pm 21,1$) пг/мл соответственно) ($p < 0,05$) (Рисунок 5).

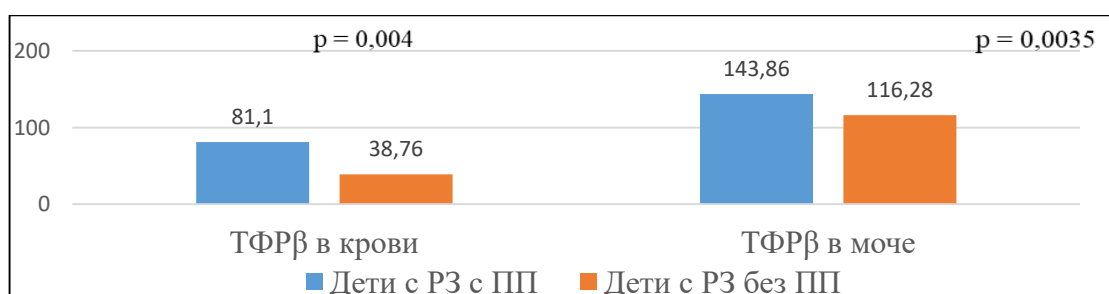


Рисунок 5 – Показатели уровня ТФР- β в крови и моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, пг/мл

На основании проведённого исследования установлено увеличение уровня провоспалительных, просклеротических цитокинов, факторов роста и факторов эндотелиальной функции у детей с РЗ, что доказывает их значение в патогенезе повреждения почек у детей с РЗ.

У пациентов со вторичным поражением почек при РЗ выявлена обратная корреляционная связь между уровнем показателей функции эндотелия и показателем СКФ. Так, снижение показателя СКФ ассоциирует с повышением уровня ГЦ, NGAL, MCP-1 в крови и ЭТ-1, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 в моче ($r = -0,33$, $r = -0,42$; $r = -0,38$, $r = -0,31$; $r = -0,33$, $r = -0,61$, $r = -0,94$, $r = -0,34$, $p < 0,05$).

Доказана обратная корреляционная взаимосвязь уровня СКФ, МАУ с показателями систолической, диастолической скорости кровотока у детей с РЗ. У детей с РЗ увеличение уровня СКФ ассоциируется со снижением показателей V_s и V_d ($r = -0,415$; $r = -0,412$, $p < 0,05$), уровень МАУ ассоциирует со снижением показателя V_d ($r = -0,404$, $p < 0,05$). При оценке связи показателя СКФ и показателя МАУ установлена обратная связь высокой тесноты ($r = -0,714$, $p < 0,05$). По мере повышения уровней ИЛ-6, ИЛ-8 в моче нарастают показатели МАУ ($r = 0,71$; $r = -0,73$, $p < 0,05$).

Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь параметров внутрипочечной гемодинамики (V_s , V_d) с маркерами эндотелиальной функции – ЭТ-1 мочи ($r = -0,54$, $r = -0,33$), ГЦ ($r = -0,49$, $r = -0,32$), NGAL ($r = -0,53$, $r = -0,43$), MCP-1 ($r = -0,48$, $r = -0,39$), PAI-1 ($r = -0,33$, $r = -0,51$), ТФР- β ($r = -0,58$, $r = -0,30$), ФНО- α ($r = -0,45$, $r = -0,25$), ИЛ-1 ($r = -0,22$, $r = -0,57$), ИЛ-6 ($r = -0,50$, $r = -0,60$), ИЛ-8 ($r = -0,25$, $r = -0,76$), ИЛ-18 ($r = -0,47$, $r = -0,68$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушения внутрипочечной гемодинамики, дисфункции эндотелия и гиперпродукции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста.

В результате проведённого исследования выявленная взаимосвязь показателей функционального состояния почек в виде повышения МАУ, снижения СКФ, снижения параметров внутрипочечной гемодинамики с одномоментным повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, уровнем провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста в моче позволяет рассматривать данные показатели как маркеры почечного повреждения у детей с РЗ.

Проведён анализ распределения частот генотипов генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A RS1800629, TNF G4682A с помощью таблицы сопряжённости 2×2 . Рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95 % ДИ. Отношение шансов позволило оценить связь между развитием нефропатий при РЗ у детей и наследственной отягощённостью (Таблица 3).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту гена MTHFR C677T, EDN1 G7244T, TNF G4682A не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов ($p = 0,068$, $p = 0,487$, $p = 0,673$; $p > 0,05$).

Таблица 3 – Распределение частот генотипов фолатного цикла, эндотелина-1 и ФНО- α у детей с ревматическими заболеваниями

Ген	Генотип	Дети с РЗ с ПП, %		Дети с РЗ без ПП, %		ОШ	95 % ДИ	p
MTHFR C677T	CC	13	25,81	12	28,13	1,0	–	–
	CT	15	29,03	22	50,00	0,6	0,1–2,2	> 0,05
	TT	23	45,16	9	21,88	2,25	0,6–8,3	> 0,05
MTR A2756G	AA	10	19,35	20	45,45	1,0	–	–
	AG	16	32,26	17	39,39	1,9	0,5–6,7	> 0,05
	GG	25	48,39*	6	15,15*	7,5	1,8–29,9	< 0,05
MTHFR A1298C	AA	8	16,13	16	36,36	1,00	–	–
	AC	15	29,03	22	51,52	1,2	0,3–4,7	> 0,05
	CC	28	54,84*	5	12,12	10,2*	2,2–46,09	< 0,05
MTRR A66G	AA	6	12,90	18	42,42	1,0	–	–
	AG	23	45,16	20	45,45	3,2	0,8–12,3	> 0,05
	GG	22	41,94*	5	12,12*	11,37	2,3–55,12	< 0,05
EDN1 G7244T	GG	23	45,16	16	36,36	1,0	–	–
	GT	20	38,71	25	57,58	0,5	0,1–1,5	> 0,05
	TT	8	16,13	2	6,06	2,14	0,3–13,12	> 0,05
EDN1 G7000A RS1800629	GG	13	25,81	18	42,42	1,0	–	–
	GA	23	45,16	18	42,42	1,75	0,5–5,48	> 0,05
	AA	15	29,03	6	15,15	3,15	0,7–12,7	> 0,05
TNF G4682A	GG	16	32,26	16	36,36	1,0	–	–
	GA	22	41,94	20	45,45	1,04	0,3–3,19	> 0,05
	AA	13	25,81	7	18,18	1,06	0,4–6,17	> 0,05

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту генов MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G выявил статистически значимые различия в сравниваемых группах пациентов ($p = 0,001$, $p = 0,009$, $p = 0,002$). Установлено, что частота гомозиготного по мутантному аллелю генотипа CC гена MTHFR A1298C (54,84 %, ОШ – 10,2, 95 % ДИ – 2,2–46,09, $p < 0,001$), гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G (41,94 %, ОШ – 11,37, 95 % ДИ – 2,3–55,12, $p = 0,009$), гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G (48,39 %, ОШ – 7,5, 95 % ДИ – 1,8–29,9, $p = 0,002$) достоверно чаще отмечались у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек.

Нами установлены корреляционные взаимосвязи полиморфных вариантов генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями с показателями СКФ, МАУ, параметрами внутривисочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией.

При анализе уровня СКФ в зависимости от полиморфизма гена MTR A2756G установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации прямо пропорционально наличию генотипа GG, ответственного за развитие патологических состояний ($p = 0,033$). Нами не установлено зависимости СКФ от полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A66G ($p = 0,054$).

При сравнительном анализе уровня микроальбинурии и полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A66G у исследуемых групп установлено, что появление микроальбинурии у детей с ревматическими заболеваниями достоверно чаще отмечалось при наличии генотипа CC гена MTHFR A1298C, генотипа GG гена MTR A66G, ответственных за развитие патологических состояний ($p = 0,005$, $p = 0,048$ соответственно). Нам не удалось выявить значимых различий при анализе взаимосвязи микроальбинурии и гена MTR A2756G ($p = 0,068$).

При сравнительном анализе показателей параметров внутривисочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией и полиморфизма генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTR A66G установлено, что уменьшение систолической и диастолической скоростей кровотока у детей с ревматическими заболеваниями достоверно чаще отмечалось при наличии генотипа GG гена MTR A2756G ($p = 0,025$), генотипа CC гена MTHFR A1298C ($p = 0,019$, $p = 0,018$ соответственно), генотипа GG гена MTR A66G ($p = 0,016$, $p = 0,034$ соответственно), ответственных за развитие патологических состояний.

Таким образом, по результатам проведённого исследования у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях значимо чаще встречались гомозиготный генотип CC гена MTHFR A1298C, гомозиготный генотип GG гена MTR A66G, гомозиготный генотип GG гена MTR A2756G по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях.

Для оценки влияния комплекса факторов формирования нефропатий при ревматических заболеваниях у детей проведён факторный анализ. По результатам факторного анализа выделены ведущие факторы, влияющие на развитие нефропатий, оценена факторная нагрузка каждого из них. Факторный анализ позволил выделить параметры, позволяющие сформировать группы риска с учётом факторной нагрузки и объединившие 70,6 % обобщённой дисперсии.

На основании расчёта нагрузок факторов путём выделения главных компонент (MINRES) у пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях выявлено, что фактор 1 (35,3 %) объединяет признаки, отражающие экскрецию показателей эндотелиальной функции в моче (ЭТ-1, ТФР- β , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), которая ассоциирует с микроальбинурией. Базовым параметром в данном факторе является уровень эндотелина-1 в моче. Фактор 2 (23,5 %) характеризует состояние сосудистого эндотелия, базовым параметром которого является эндотелин-1 в сыворотке крови, взаимосвязанный с уровнем ТФР- β в сыворотке, состоянием внутривисочечной гемодинамики по показателю диастолической скорости кровотока, функциональным состоянием почек по показателю СКФ, уровню цистатина С, уровнем артериального давления. В факторе 3 (11,8 %) ведущим признаком

является ИЛ-6 в моче, который взаимосвязан с состоянием внутривисочечной гемодинамики по показателю систолической скорости кровотока, уровнем ИЛ-1 и ИЛ-8 в сыворотке (Рисунок 6).

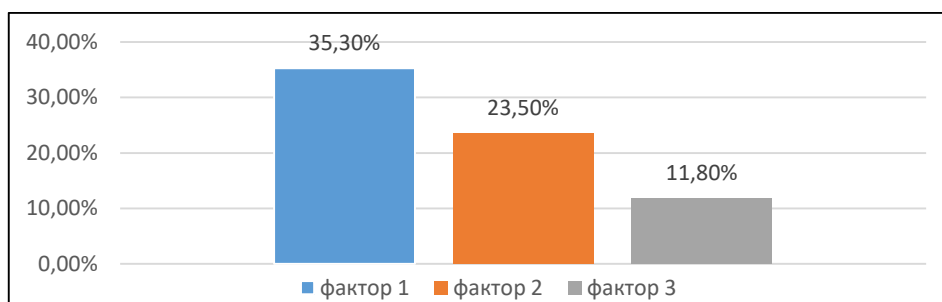


Рисунок 6 – Относительный вклад в общую дисперсию выделенных факторов поражения почек у детей при ревматических заболеваниях, %

Для выявления наиболее значимых маркеров развития нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями выполнен регрессионный анализ. Получена статистически значимая модель (скорректированный $R^2 = 0,89$, $p < 0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Маркеры поражения почек у детей при РЗ

R = 0,957; R ² = 0,91; скорректированный R ² = 0,895; F (5,20) = 44,311, p < 0,001				
Уровень	Коэффициент (95 % ДИ)	Статистика Вальда	ОШ	p
Эндотелин-1 в крови	-0,70 (-0,61; -0,79)	-3,00	1,42	< 0,001
Эндотелин-1 в моче	0,41 (0,40; 0,42)	6,45	1,60	< 0,001
ТФР-β в моче	-0,18 (-0,11; -0,25)	-0,61	1,23	0,01
ТФР-β в крови	0,22 (0,29; 0,29)	1,21	0,41	0,008
Гомоцистеин в моче	0,16 (0,11; 0,23)	0,06	1,03	0,03

Научно доказано, что эндотелин-1, ТФР-β в крови и моче и гомоцистеин в моче являются наиболее информативными маркерами поражения почек у детей с РЗ и могут быть использованы как дополнительные критерии ранней диагностики поражения почек у детей с РЗ.

В результате проведённого регрессионного анализа получено наиболее информативное уравнение регрессии, описывающее вероятность формирования нефропатий при РЗ у детей и включающее в себя уровень эндотелина-1 в сыворотке и моче, ТФР-β в сыворотке и моче и уровень гомоцистеина в моче:

$$P = 1 / (1 + e^Z) \times 100 \%, \quad (1)$$

$$Z = 873,6 - 3,00 \times X_{\text{ЭТ-1 сыв.}} + 6,45 \times X_{\text{ЭТ-1 моче}} - 0,61 \times X_{\text{ТФРβ моче}} + 1,2 \times X_{\text{ТФРβ сыв.}} + 0,06 \times X_{\text{ГЦ в моче}}, \quad (2)$$

где P – вероятность развития нефропатии у детей с РЗ.

Пороговое значение полученной регрессионной модели было определено при помощи метода ROC-анализ. Площадь (AUC) ROC-кривой составила 0,85, что свидетельствует о высокой прогностической ценности полученной модели ($p < 0,05$).

На основании проведённого исследования разработан алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с РЗ. Разработанный алгоритм позволяет диагностировать поражение почек у детей с РЗ на основе комплекса данных уровня эндотелина-1, ТФР- β в крови и моче, гомоцистеина в моче и полиморфизма генов фолатного цикла (MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G) с вероятностью 85 % и может быть использован в работе нефрологов, ревматологов (Рисунок 7).

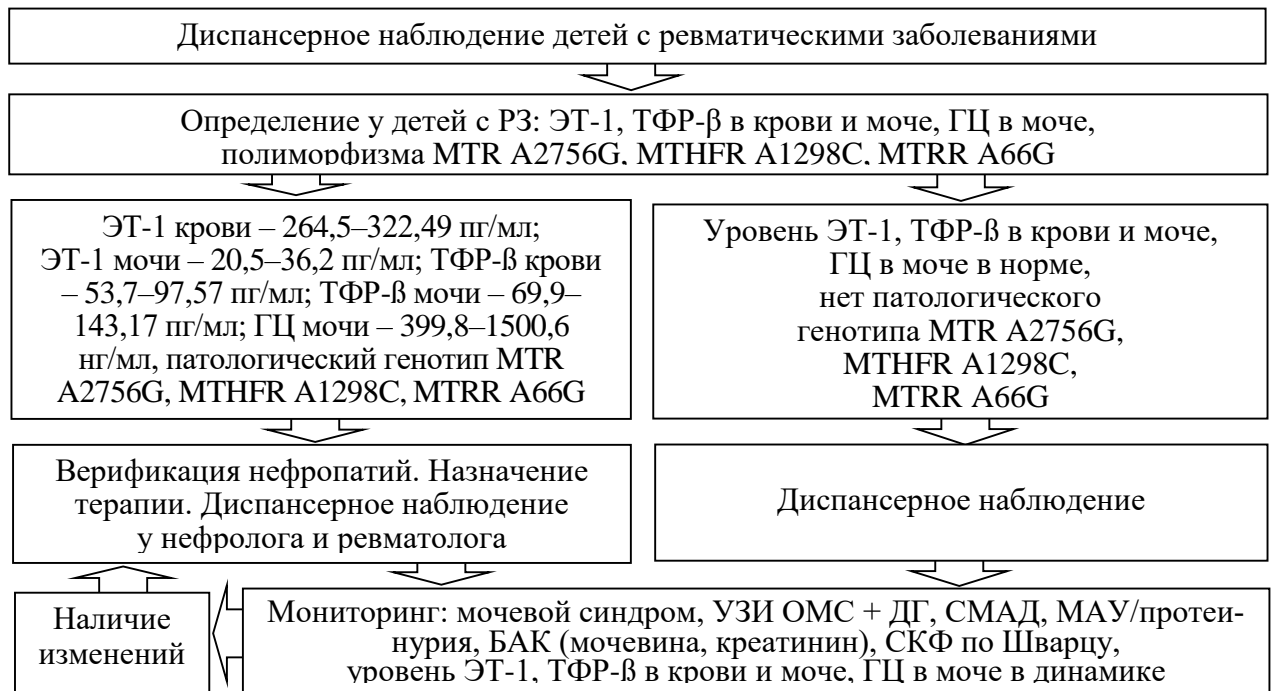


Рисунок 7 – Алгоритм ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях у детей

ВЫВОДЫ

1. У детей с ревматическими заболеваниями вторичные нефропатии диагностировались в 48,4 % наблюдений. Вторичное поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями развивается во всех возрастных группах. Для детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях характерны высокая частота перинатальной патологии (57,8 %) и патологии почек в семье (45,7 %). Вторичные нефропатии при ревматических заболеваниях клинически чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии, протеинурии пренефротического типа.

2. Формирование нефропатий при ревматических заболеваниях у детей характеризуется: изменением параметров внутрпочечной гемодинамики по данным УЗИ с доплерографией; развитием артериальной гипертензии, микроальбуминурии; увеличением уровня цистатина С; снижением СКФ; увеличением экскреции провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), просклеротических (ТФР- β) цитокинов и факторов роста, маркеров эндотелиальной функции (эндотелин-1, гомоцистеин).

3. У детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях значимо чаще встречались гомозиготный генотип CC гена MTHFR A1298C, гомозиготный генотип GG гена MTRR A66G, гомозиготный генотип GG гена MTR A2756G, ответственные за развитие патологических состояний по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек.

4. Наиболее информативными маркерами поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями являются повышение уровня концентрации эндотелина-1 и ТФР- β крови и мочи, гомоцистеина мочи и наличие генотипов генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G, ответственных за развитие патологических состояний.

Практические рекомендации

Разработанный алгоритм поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями на основе определения уровня эндотелина-1, ТФР- β в крови и моче, гомоцистеина в моче и полиморфизма генов фолатного цикла (MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G) позволяет с вероятностью 85 % диагностировать поражение почек. Алгоритм рекомендован для использования в работе врачей-нефрологов, ревматологов.

При проведении диспансерного наблюдения детей с РЗ ревматологом необходимо мониторирование мочевого синдрома, включая микроальбуминурию, УЗИ почек с доплерографией сосудов, суточное мониторирование артериального давления, определение креатинина сыворотки с последующим подсчётом СКФ по Шварцу.

К дополнительным методам лабораторной верификации поражения почек при ревматических заболеваниях следует отнести определение эндотелина-1, ТФР- β в крови и моче, гомоцистеина в моче.

Перспективы дальнейшей разработки темы

С целью дальнейшего совершенствования ранней диагностики поражения почек у детей с РЗ необходимо продолжить поиск молекулярно-генетических маркеров почечного повреждения и биомаркеров, которые оказывают влияние на пролиферативную, тромботическую и ангиогенную функции эндотелия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ:

1. Полиморфизм генов иммуно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей (обзор литературы) / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, Г. К. Карымова, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2022. – № 26 (3). – С. 40–51. DOI 10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51.

2. Карымова, Г. К. Поражение почек при диффузных болезнях соединительной ткани у детей как медико-социальная проблема / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. –

Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – № 67 (4). – С. 367–369. DOI 10.21508/1027-4065-congress-2022.

3. Карымова, Г. К. Состояние внутривисочечной гемодинамики у детей с диффузными болезнями соединительной ткани по данным ультразвукового исследования / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – № 67 (4). – С. 287. DOI 10.21508/1027-4065-congress-2022.

4. Ювенильный идиопатический артрит: клинический случай / И. В. Зорин, А. Л. Фроленко, Г. К. Карымова [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, № 7–8. – С. 7–13. DOI 10.51793/OS.2023.26.8.001. EDN CCSUQET.

5. Карымова, Г. К. Гомоцистеин – предиктор вторичных нефропатий при диффузных болезнях соединительной ткани у детей / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – № 68 (4). – С. 260. DOI 10.21508/1027–4065-congress-2023.

6. Карымова, Г. К. Характеристика показателей эндотелиальной функции, цитокинового статуса и генетических факторов у детей со вторичными нефропатиями при диффузных болезнях соединительной ткани / Г. К. Карымова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – № 68 (4). – С. 387–391. DOI 10.21508.

7. Карымова, Г. К. Характеристика полиморфных маркеров генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2024. – № 2 (27). – С. 12–16.

Материалы в изданиях, индексируемых в международных базах цитирования Scopus / Web of Science:

8. Karymova, G. Characteristics of nephropathies in children with diffuse connective tissue diseases / G. Karymova, I. Zorin, A. Vyalkova. – Text : direct // *Pediatr Nephrol.* 2021;36:3298–3399.

9. Karymova, G. Frequency and structure of renal damage in children with systemic lupus / G. Karymova, I. Zorin. – Text : direct // *Pediatric Nephrology.* – 2022:2967. DOI 10.1007/s00467-022-05630-1.

Статьи и материалы, опубликованные в РИНЦ:

10. Карымова, Г. К. Некоторые патогенетические аспекты поражения почек при системном микротромбоваскулите у детей (обзор литературы) / Г. К. Карымова. – Текст : непосредственный // Альманах молодой науки. – 2021. – № 2 (41). – С. 32–37. EDN GMYCWL.

11. Карымова, Г. К. Характеристика некоторых полиморфных маркеров генов при вторичных нефропатиях у детей с диффузными болезнями соединительной ткани (обзор литературы) / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // *Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине : материалы конференции : Sims – 2021: Samara International Medical Science*, г. Самара. – Самара : СамЛюксПринт, 2021. – С. 182–185. EDN NASYKC.

12. Карымова, Г. К. Частота и структура вторичных нефропатий при диффузных болезнях соединительной ткани у детей / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст :

непосредственный // Неделя науки – 2021 : материалы Международного молодёжного форума, г. Ставрополь. – Ставрополь: СГМУ, 2021. – С. 248–249. EDN MCCASE.

13. Карымова, Г. К. Частота и структура вторичных нефропатий при ревматоидном артрите у детей / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // От опыта к проекту : материалы II Международной онлайн-конференции студентов и молодых учёных, 10–11 декабря 2021. – С. 130–131.

14. Карымова, Г. К. Особенности поражения почек при диффузных болезнях соединительной ткани у детей (обзор) / Г. К. Карымова, И. В. Зорин, Д. С. Месяц. – Текст : непосредственный // Оренбургский медицинский вестник. – 2022. – Т. X, № 1 (37). – С. 8–11. EDN SDPNJR.

15. Карымова, Г. К. Клинический случай постваскулитного нефрита при системном микротромбоваскулите у детей. Трудный диагноз в практике участкового педиатра и педиатра-ревматолога / Г. К. Карымова, И. В. Зорин, Д. С. Месяц. – Текст : непосредственный // Оренбургский медицинский вестник. – 2022. – Т. X, № 2 (38). – С. 53–56. EDN WLLFSB.

16. Карымова, Г. К. Характеристика патологии почек при диффузных болезнях соединительной ткани у детей / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // Альманах молодой науки. – 2022. – № 3 (46). – С. 6–7. EDN YMQUV.

Статьи и материалы, опубликованные в прочих изданиях:

17. Карымова, Г. К. Генетические факторы формирования нефропатий у детей с диффузными болезнями соединительной ткани / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия : материалы научно-практической конференции с международным участием, 27–28 апреля 2023, г. Оренбург. – С. 55–56.

18. Карымова, Г. К. Характеристика поражения почек при диффузных болезнях соединительной ткани у детей / Г. К. Карымова, И. В. Зорин. – Текст : непосредственный // Белые цветы : материалы X Международного молодёжного научного медицинского форума, 12–14 апреля 2023, г. Казань. – С. 1052–1053.

19. Карымова, Г. К. Характеристика поражения почек при системном микротромбоваскулите у детей / Г. К. Карымова, Д. С. Месяц. – Текст : непосредственный // Медицина будущего: от разработки до внедрения : сборник материалов V Международного молодёжного научно-практического форума. – Оренбург : Изд-во ОрГМУ, 2021. – 357 с.

20. Карымова, Г. К. Частота и структура поражения почек при системном микротромбоваскулите у детей / Г. К. Карымова, Д. С. Месяц, Д. М. Галактионова. – Текст : непосредственный // Педиатрия будущего: диагностические, профилактические и лечебные инновации в медицине. Внедрение в практику врача педиатра : сборник материалов Всероссийской студенческой монотематической научно-практической конференции. – Оренбург : ОрГМУ, 2021. – С. 29–30.

21. Карымова, Г. К. Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями : информационно-методическое письмо / Г. К. Карымова, И. В. Зорин, А. Л. Фроленко. – Оренбург, 2023. – 37 с. – Текст : непосредственный.