

НАО «Казахский Национальный Медицинский
Университет им. С.Д. Асфендиярова»

Аннотация на диссертационную работу
на соискание степени
доктора философии (PhD)

**Клинико-диагностическая значимость фактора роста фибробластов
23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек**

6D110100 – Медицина

БАЛМУХАНОВА АЛТЫНАЙ МАКСАТОВНА

Научные консультанты:
д.м.н, профессор Кабулбаев К.А.;
д.м.н, профессор Канатбаева А.Б.

Зарубежный научный консультант:
MD, PhD, Professor Harika Alpay

Республика Казахстан
Алматы, 2021

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Балмухановой Алтынай Максатовны на тему «Клинико-диагностическая значимость фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина».

Научные консультанты: д.м.н, профессор Кабулбаев К.А., д.м.н, профессор Канатбаева А.Б.

Зарубежный научный консультант: MD, PhD, Professor Harika Alpay

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную комплексную проблему медицины и здравоохранения во всем мире, занимая одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний по показателям распространенности и смертности (Brück K., 2015; Vikbov B., 2020; Johansen K., 2021).

Различными мультицентровыми исследованиями было установлено, что распространенность ХБП в мире среди взрослого населения составляет 8-16%, при этом данный показатель имеет тенденцию к постепенному увеличению (Brück K., 2015; Jha V., 2013). По данным исследований ESPN/ERA-EDTA, заболеваемость детей ХБП 3-5 стадий составляет примерно 11–12 случаев, а распространенность - около 55–60 на миллион детского населения (2016). Согласно результатам многоцентрового масштабного исследования, Global Burden of Disease, проведенного в 2017 году, распространенность ХБП у взрослых в Центральной Азии составила 8,6 млн. чел., из них в Казахстане – около 1,8 млн. чел. (Vikbov B., 2020). В Республике Казахстан заболеваемость и распространенность ХБП среди детей и подростков выше, чем в среднем по миру (Канатбаева А., 2012).

ХБП у детей, по сравнению со взрослыми, несмотря на сходные патофизиологические механизмы формирования, имеет также и свои особенности, связанные с детским возрастом, что, в частности, сказывается на росте и физическом развитии, оставляя также значимый след в психосоциальном мировоззрении ребенка и его родителей (Veccherucci F., 2016).

Как известно, ХБП представляет собой полиморфный симптомокомплекс, и на продвинутых стадиях имеет ряд осложнений со стороны многих систем органов, тем самым определяя прогноз заболевания и влияя на качество жизни пациентов. Одним из значимых аспектов данной проблемы является ранняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений.

В этой связи, поиск возможных ранних маркеров развития ХБП и его осложнений обусловил интерес к изучению нового представителя группы фосфатонинов, фактора роста фибробластов 23 (FGF-23). FGF-23 представляет собой морфо-генетический белок костного происхождения, основная физиологическая роль которого заключается в регулировании выведения фосфатов с мочой для поддержания их стабильного уровня в сыворотке крови (Ильин А., 2013; Милованова Л., 2017). Данный механизм позволяет считать

новый биомаркер центральным регулятором минерально-костного обмена, нарушение которого сопровождается ХБП.

В настоящее время большая часть европейских исследований, посвященных изучению роли FGF-23 в норме и патологии, охватывает в основном только взрослую популяцию (Плотникова А., 2015; Милованова Л., 2017; Isakova T., 2011; Bouma-de Krijger A., 2020). Так, по данным исследования Gutierrez O. и Isakova T., при ХБП уровни циркулирующего FGF-23 постепенно повышаются со снижением функции почек (Isakova T., 2011). В педиатрии подобные исследования скудны (Magnusson P., 2010; Sinha M., 2012; Liu D., 2017), более того остаются без внимания доклинические стадии, что является принципиально важным и ключевым моментом для разработки методов ранней диагностики.

Таким образом, все вышеизложенное, а именно относительно высокая заболеваемость и распространенность ХБП среди детей и подростков в РК, особенности ее клинического течения в детском возрасте, а также такие факторы, как поздняя обращаемость, отсроченная диагностика и недостаточность превентивных мер в совокупности обусловили актуальность настоящего исследования, посвященного комплексному изучению фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в качестве раннего прогностического маркера.

Цель исследования: определить клинико-диагностическую значимость фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек.

Задачи:

1. Изучить особенности клинического течения хронической болезни почек у детей.
2. Исследовать уровень фактора роста фибробластов 23 в зависимости от особенностей клинического течения хронической болезни почек у детей.
3. Установить взаимосвязь фактора роста фибробластов 23 с показателями обмена железа у детей с хронической болезнью почек.
4. Оценить взаимосвязь фактора роста фибробластов 23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек.
5. Разработать математическую модель прогнозирования повышенного уровня фактора роста фибробластов 23 у детей с хронической болезнью почек.

Научная новизна:

1. Впервые у детей с ХБП проведено комплексное исследование по определению FGF-23 от ранней до терминальной стадии, причем повышенный его уровень был выявлен уже на второй стадии.
2. Научно обоснована корреляционная тесная обратная связь FGF-23 со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r=-0,826$, $p<0,001$), выявлены значимые различия в зависимости от артериального давления (АД) ($p<0,001$) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) ($p<0,001$). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №20359).

3. Впервые у детей с ХБП установлена обратная связь FGF-23 с уровнем гемоглобина ($r=-0,615$, $p<0,001$), сывороточным железом ($r=-0,493$, $p<0,001$) и коэффициентом насыщения трансферрина ($r=-0,331$, $p=0,004$). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №20459).
4. Установлено, что FGF-23 является ранним маркером изменений минерально-костного обмена; при этом выявлена взаимосвязь FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена: положительная – с паратиреоидным гормоном ($r=0,807$, $p<0,001$) и фосфором ($r=0,473$, $p<0,001$), обратная - с уровнями общего ($r=-0,361$, $p=0,002$), и ионизированного кальция ($r=-0,305$, $p=0,009$) и 25(ОН) витамином Д ($r=-0,332$, $p=0,004$). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №19182).
5. Впервые нами была разработана математическая прогностическая модель для выявления повышенного уровня FGF-23 по принципу дерева решений на основании доступных в практике клинико-лабораторных параметров. (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №18925).

Практическая значимость:

1. Проведенные исследования показывают необходимость определения уровня FGF-23 на всех стадиях, начиная с ранней.
2. Результаты настоящего исследования позволяют расценивать FGF-23 в качестве раннего маркера осложнений ХБП у детей (кардиоваскулярных, минерально-костных, гематологических), и, следовательно, разработать адекватную тактику ведения пациентов.
3. Разработанная прогностическая математическая модель (дерево решений) для выявления повышенного уровня FGF-23 позволяет своевременно установить группу риска по раннему развитию минерально-костных нарушений, кардиоваскулярных осложнений у детей с ХБП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Фактор роста фибробластов 23 типа (FGF-23) представляет собой морфогенетический белок костного происхождения (фосфатонин), уровень которого прогрессивно нарастает со снижением почечной функции, и зависит от некоторых особенностей клинического течения ХБП у детей.
2. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) ассоциируется с показателями статуса железа, в частности, с гемоглобином, сывороточным железом и коэффициентом насыщения трансферрина.
3. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) является ранним маркером минерально-костных и кардиоваскулярных нарушений у детей с ХБП.
4. Разработанная математическая прогностическая модель позволяет своевременно выявить повышенное значение фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) с целью раннего определения группы риска по развитию минерально-костных и сердечно-сосудистых осложнений у детей с ХБП.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на расширенном межкафедральном заседании (Протокол №12 от 10.06.2021г.).

Результаты проведенного исследования доложены на:

1. Международная научно-практическая конференция для докторантов, магистрантов и резидентов: «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии» (Алматы, Казахстан, 1 марта 2019г.). Тема доклада: Клинические предикторы развития хронической болезни почек.
2. The 56th ERA-EDTA Nephrology Congress (Будапешт, Венгрия, 13-16 июня 2019г.). The features of birth weight in the development of hypertension.
3. Научно-практическая конференция с международным участием «Pediatric nephrology update» (Алматы, Казахстан, 5-6 декабря 2019г.). The role of phosphatonins in CKD progression in children.
4. The 57th ERA-EDTA Congress (Милан, Италия, 6-9 июня 2020г.). Biomarkers of CKD-MBD in children.
5. The 57th ERA-EDTA Virtual Congress (Милан, Италия, 6-9 июня 2020г.). The role of FGF-23 in CKD progression in children.
6. The 58th ERA-EDTA Virtual Congress (Берлин, Германия, 5-8 июня 2020г.). FGF-23 and low birth weight: is there any association?
7. 11 Uluslararası Katılımlı Çocuk Nefroloji E-Kongresi (Стамбул, Турция, 4-5 сентября 2021г.). Association of fibroblast growth factor 23 with blood pressure and left ventricular hypertrophy in children with chronic kidney disease.

Публикации по теме диссертации:

1. Balmukhanova A, Kabulbayev K, Alpay H, Kanatbayeva A, et al. FGF-23 and Phosphate in Children with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study in Kazakhstan. *Medicina*. 2021; 57(1):15. <https://doi.org/10.3390/medicina57010015>. (База данных Web of Science, **Q2**, **IF 2.430**, база данных Scopus, **Q2**, **59 перцентиль**).
2. Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., и др. Низкий вес новорожденного как фактор развития хронической болезни почек у детей // Научно-практический журнал общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана «Педиатрия и детская хирургия». №1(95). С.28-29. 2019г. (Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК).
3. Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., и др. Клинические предикторы развития хронической болезни почек // Научно-практический журнал общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана «Педиатрия и детская хирургия». №1(95). С. 29-31. 2019г. (Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК).
4. Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., и др. Значение фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в организме человека //

- Медицина (Алматы). – 2020. – № 7-8 (217-218). – С. 37-43. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217- 218-7-8-37-43. (Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК).
5. Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А., Канатбаева А.Б. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) и хроническая болезнь почек у детей. Медицина (Алматы). 2020;11- 12(221-222):43-48. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-43-48. (Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК).
 6. Balmukhanova A, Kanatbayeva A, Kabulbayev K, et al. The features of birth weight in the development of hypertension // *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gzf103.SP060, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz103.SP060>. (База данных Web of Science, **Q1, IF 5.992**).
 7. Balmukhanova A, Kanatbayeva A, Kabulbayev K, et al. The role of FGF-23 in CKD progression in children // *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue Supplement_3, June 2020, gfaa142.P1823, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1823>. (База данных Web of Science, **Q1, IF 5.992**).
 8. Balmukhanova A, Kanatbayeva A, Kabulbayev K, et al. Biomarkers of CKD-MBD in children // *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue Supplement_3, June 2020, gfaa142.P0899, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0899> (База данных Web of Science, **Q1, IF 5.992**).
 9. Balmukhanova A, Kabulbayev K, Shepetov A, et al. FGF-23 and low birth weight: is there any association? *Nephrology Dialysis Transplantation* (База данных Web of Science, **Q1, IF 5.992**).
 10. Балмуханова А.М. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №18925 от 23.06.2021г. Алгоритм прогнозирования повышенного фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) как маркера осложнений хронической болезни почек у детей.
 11. Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №19182 от 02.07.2021г. Математическое определение уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в сыворотке крови на основе показателей фосфора и паратиреоидного гормона.
 12. Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №20359 от 21.09.2021г. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) в диагностике хронической болезни почек у детей.
 13. Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №20459 от 24.09.2021г. Модель определения фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) при хронической болезни почек с учетом уровня гемоглобина.

Внедрение результатов исследования. Основные научные положения и выводы настоящего исследования, а также разработанная нами прогностическая модель внедрены в работу отделения нефрологии и экстракорпоральной детоксикации Университетской клиники «Аксай» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», работу поликлиник и стационаров РК. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре нефрологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений и обозначений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованных источников содержит 190 наименований на английском и русском языках. Научная работа иллюстрирована 11 таблицами и 40 рисунками, содержит 12 приложений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследования

Данное исследование проведено на базе отделения нефрологии и экстракорпоральной детоксикации Университетской клиники «Аксай», а также в поликлиниках г.Алматы. Лабораторные методы диагностики были выполнены в условиях научной клиничко-диагностической лаборатории при Научно-исследовательском институте фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова.

Настоящая работа объединила два последовательных этапа исследования: анализ историй болезни детей с установленным диагнозом ХБП 3-5 стадий (поперечное исследование), находившихся на стационарном лечении в УК «Аксай» в 2014-2018гг. и проспективное (кросс-секционное) исследование в 2019-2020гг.

Всего в исследование были включены 188 детей: 174 ребенка с диагнозом хронической болезни почек 1-5 стадии и 14 детей без признаков поражения почек.

На первом этапе для обоснования актуальности изучаемой проблемы нами были отобраны 101 пациент, неоднократно госпитализированные в клинику в 2014-2018гг. (572 медицинские карты стационарного больного).

Следующим этапом было проведение одномоментного кросс-секционного исследования. Объектами исследования явились 73 пациента в возрасте от 2 до 18 лет с диагнозом ХБП, которые получали стационарное и амбулаторное лечение в поликлиниках г.Алматы и УК «Аксай», а также здоровые дети, сопоставимые по возрасту и полу. Материалом исследования были данные физикального, лабораторного и инструментального обследования исследуемых групп пациентов. *Критерии включения на данном этапе исследования:* возраст пациента от 2 до 17 лет 11 месяцев; диагноз хронической болезни почек, установленный согласно диагностическим критериям клинического протокола

МЗ РК от 2016г. и международным клиническим рекомендациям; наличие письменного информированного согласия родителей или других законных представителей ребенка. *Критерии исключения из исследования:* возраст пациента младше 2 лет и старше 18 лет; пациенты с первичным диагнозом тубулопатии; патология паращитовидной железы, не связанная с ХБП; наличие активного инфекционного, воспалительного процесса, заболевания костно-суставной системы на момент исследования; наличие онкологического процесса; наличие трансплантата почки; прием глюкокортикостероидов в течение последних 6 месяцев, препаратов кальция и витамина Д или его дериватов в течение 1 месяца; отсутствие письменного информированного согласия родителей или других законных представителей ребенка; отказ родителей и/или ребенка от дальнейшего исследования.

Таким образом, всего в данный этап исследования было включено 87 детей, средний возраст которых составил $9,64 \pm 0,5$ лет, из них мальчиков – 44 (50,6%) и девочек – 43 (49,4%). Среди включенных в исследование было 73 пациента с установленным диагнозом ХБП различной степени и 14 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу основным участникам исследования.

Распределение по стадиям заболевания было следующим: 1 стадия – 19,2%, 2 стадия - 20,5%, 3 стадия -17,8%, 4 стадия - 19,2%, и 5 стадия - 23,3%.

Методы исследования

Обследование пациентов проводилось с учетом клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний, разработанных Министерством здравоохранения РК. Для оценки состояния детей применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы. Проведение лабораторных методов исследования осуществлялось на образцах венозной крови взятой натощак.

Для определения уровня фактора роста фибробластов 23 (C-terminal) в сыворотке крови был использован мультиматриксный иммуноферментный набор для количественного определения FGF23 человека в сыворотке, ЭДТА плазме, гепаринизированной плазме и цитратной плазме, № BI-20702, производитель - Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия. Определение фактора роста фибробластов 23 осуществлялось иммуноферментным анализом типа «сэндвич» на автоматическом иммуноферментном и иммунохемилюминесцентном анализаторе ChemWell Fusion (Awareness Technology Inc., США).

Статистические методы

Сбор, накопление и систематизация исходной информации проводилась в базах данных MS Excel 2016. Дальнейшая статистическая обработка и графическое представление данных производились в программе SPSS Statistics v.26 (IBM Corp., США). Первым этапом в статистической обработке была проверка данных на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, критерия W Шапиро-Уилка. Далее, были применены методы описательной статистики. Для проверки гипотезы о различиях средних были использованы t-критерий Стьюдента для непарных выборок и U критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения. Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение,

между несколькими группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с дополнительным проведением апостериорных (post-hoc) тестов в случае обнаружения статистически значимых различий между группами. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса с последующим парным сравнением совокупностей при помощи поправочного коэффициента Бонферрони для статистической значимости p . Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи построения таблиц сопряженности и вычисления критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, а также точного критерия Фишера. Критерием оценки силы связи между изучаемыми параметрами послужил критерий ϕ . Для выявления корреляционных взаимосвязей между переменными и их статистической значимости был применен метод корреляционного анализа Spearman. Построение математической прогностической модели осуществлено по принципу дерева решений.

Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности ошибки $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам первого этапа исследования нами были установлены следующие показатели: медиана возраста появления первых симптомов – с рождения, при этом максимальный возраст – 15 лет; медиана возраста постановки диагноза составила 6 лет с максимальным возрастом в 17 лет; медиана возраста начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) составила 9,5 лет, при этом от первых симптомов до старта ЗПТ – 6 лет. Отмечается, что дети, госпитализированные в отделение, в большей степени уже имели такие осложнения ХБП, как минерально-костные нарушения (МКН), ренальная анемия, отставание в физическом развитии, сердечно-сосудистые изменения. Так, у 80,2% ребенка отмечались те или иные нарушения минерально-костного обмена, требующие коррекции, у 82,2% – анемия ренального и смешанного генеза. Обращает внимание также и высокий удельный вес детей с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) – 76,24%. Среди 101 ребенка уже на момент первой госпитализации больше половины – 55,45% отставали в своем физическом развитии, при этом 19,8% имели выраженную деформацию скелета. Детальное изучение анамнеза жизни, в том числе и перинатального анамнеза, позволило установить, что 12,87% детей имели низкую массу тела при рождении, 43,56% – были рождены от матерей с той или иной патологией беременности. У 10,89% детей имела место быть явно выраженная наследственность по заболеваниям почек, в ряде случаев – старшие сибсы имели аналогичные симптомы либо летальный исход. Согласно проанализированным медицинским картам и выписным эпикризам за данный изучаемый период, нами было выявлено, что 9,9% детей умерли по причине полиорганной недостаточности, включая сердечно-сосудистую. 15,85% детям была проведена аллотрансплантация почки, еще 8,91% пациентов

по возрасту были переданы под наблюдение в центры, оказывающие помощь взрослому населению. На конец изучаемого периода продолжили свое наблюдение - 32,67%, еще такое же количество детей потеряли связь с клиникой и более не наблюдались.

По данным второго этапа исследования нами были установлены некоторые клинические особенности ХБП у детей, а также их взаимосвязь с уровнем фосфатонина - FGF-23 в сыворотке крови. Полученные данные подтверждают лидирующую позицию врожденных аномалий развития мочевыделительной системы в развитии ХБП - 69,86%, причем у детей в любой возрастной категории; на втором месте по вкладу в развитие ХБП у детей являются гломерулярные болезни - 17,81%; относительно малые процентные доли приходятся на такие группы заболеваний, как нефролитиаз и нефрокальциноз – 5,48%, гемолитико-уремический синдром – 4,11% и поликистоз почек – 2,74%.

Нарушение физического развития – одно из клинических проявлений и осложнений ХБП детского возраста, несущее медико-социальную смысловую нагрузку. В нашей исследуемой популяции 32,88% детей имели отставание в физическом развитии, при этом наблюдается стойкое увеличение числа детей с нарушением физического развития с прогрессированием заболевания. Так, на 5 стадии 70,59% детей отстают в физическом развитии, и это составляет половину всех детей с нарушениями развития среди исследуемых. Наибольшие отклонения в росте и весе (z-score) встречаются на 4 и 5 стадиях заболевания.

У 30,14% детей определялось АД выше целевых значений, с максимальным подъемом АД до 150/100 мм.рт.ст. Нами также было установлено, что по данным ЭхоКГ среди всех исследуемых 38,36% детей имели признаки ГЛЖ, при этом доля лиц с ГЛЖ увеличивалась от стадии к стадии, и на 5 стадии составила 94,12%. Полученные результаты могут свидетельствовать о высоком риске смертности у детей с ХБП от кардиоваскулярных причин.

Всего среди исследуемых было 50,68% детей с анемией различного генеза, 41,1% из которых – с ренальной и смешанной анемией, которая имеет место быть у некоторых пациентов с 3 и 4 стадиями, и в полной мере выявляется на 5 стадии заболевания. Также, нами были определены статистически значимые различия уровня сывороточного железа и TSAT в группах пациентов с различными стадиями ($p=0,001$, $p=0,002$, соответственно).

Анализ данных по содержанию фосфора по отдельным стадиям выявил, что статистически значимыми явились различия только у пациентов 5 стадии по сравнению 1, 2 стадиями ($p=0,004$, $p=0,019$, соответственно), значимое увеличение ПТГ наблюдалось на 4 стадии ($p<0,001$), что является достаточно поздней диагностикой.

Анализ полученных данных лабораторного исследования образцов крови на определение концентрации FGF-23 позволил установить достоверные различия в уровнях изучаемого маркера в группах детей с различными стадиями ($p<0,001$). Так, сравнение групп между собой обнаружило значимое повышение на 3 стадии по сравнению с 1 ($p\leq 0,05$). Отсутствие различий между здоровыми детьми и пациентами 1 стадии было вполне объяснимым, ввиду

того, что пациенты с 1 стадией не имеют снижения ренальной функции и не выявляют каких-либо симптомов. В то же время, наш анализ показал значимое повышение FGF-23 у 53,3% пациентов на 2 стадии относительно как здоровых, так и детей с 1 стадией ($p \leq 0,05$). Учитывая, что, как правило, 2 стадия также является асимптоматической и может клинически выражаться только симптомами, характерными для патологии, приведшей к ХБП, данный факт позволяет нам расценивать FGF-23 как более ранний маркер в диагностике ХБП и его осложнений. Более того, нами отмечается прогрессивное нарастание его концентрации, достигающее своего апогея на 5 стадии, и что знаменательно, во многом опережающее другие показатели, а это, по нашему мнению, говорит не только о его клинико-диагностической значимости, но и о предиктивных возможностях отражения тяжести заболевания.

Однако, в настоящем исследовании новый маркер рассматривался не только с позиции стадии заболевания, но и в неразрывной связи с клиническими проявлениями ХБП у детей.

Как показали результаты нашего исследования, уровень FGF-23 не зависел непосредственно от самих причин ХБП ($p > 0,05$). Учитывая высокий удельный вес детей с отставанием физического развития, что может свидетельствовать о поздней диагностике, а также то, что помимо дефицита гормона роста, у детей с ХБП важными факторами риска отставания в росте являются минерально-костные нарушения, анемия, электролитные сдвиги и др., представляет интерес рассмотрения взаимосвязи FGF-23 с уровнем физического развития. Однако, как показывают результаты наших исследований, уровень физического развития не оказывал влияние на концентрацию FGF-23 в сыворотке крови ($p > 0,05$). Тем не менее, наличие статистически значимой связи маркера со стандартизированной оценкой роста ($r = -0,256$, $p \leq 0,05$) наводит нас на мысль о существовании некой тенденции взаимозависимости роста ребенка и уровня фосфатонина в сыворотке крови.

Заслуживает отдельного внимания тот факт, что имеются статистически значимые различия в уровне FGF-23 в группах пациентов с высоким и нормальными показателями АД ($p < 0,001$), выявляется закономерная связь ($\phi = 0,333$, $p = 0,004$). Более того, отмечается увеличение уровня FGF-23 при высоком АД в 4,2 раза по сравнению с нормотензивной группой ($p < 0,001$).

Как известно, ГЛЖ является одной из часто встречающихся сердечно-сосудистых патологий при ХБП, в т.ч. у детей, и отражает процессы адаптации сердечной мышцы к гемодинамической перегрузке при АГ, а также может быть связана с увеличением преднагрузки, которая также нередко имеет место быть у пациентов с ХБП различного происхождения. В связи с этим, нам представился актуальным поиск потенциальной связи FGF-23 с наличием ГЛЖ, что могло бы способствовать своевременному выявлению пациентов из данной группы риска и поиску возможных путей коррекции. Так, в группе детей с ГЛЖ абсолютно все имели высокие уровни FGF-23, в то время как среди пациентов без ГЛЖ только - 46,7%, а в 53,3% случаев – нормальные показатели FGF-23. Более того, нами были отмечены статистически значимые различия в уровне фосфатонина между данными группами пациентов

($p < 0,001$), где показатель в группе с ГЛЖ превышал в 5,54 раза по сравнению с таковым в группе без ГЛЖ.

Далее, нами проведен корреляционный анализ, позволивший выявить значимую тесную обратную связь между уровнем гемоглобина и FGF-23 ($r = -0,615$, $p < 0,001$), т.е. более низкому значению гемоглобина соответствовал более высокий уровень фосфатонина в сыворотке крови. Следует отметить, что сывороточное железо и TSAT обратно коррелировали с показателем концентрации FGF-23 ($r = -0,493$, $p < 0,001$; $r = -0,331$, $p = 0,004$, соответственно).

Другим значимым аспектом нашего исследования явилось изучение особенностей фосфорно-кальциевого обмена и выявление роли FGF-23 с позиции МКН у детей с ХБП. Значимые корреляции были обнаружены со всеми параметрами минерально-костного обмена, за исключением щелочной фосфатазы, особенно высокой уровня взаимосвязь присутствовала между FGF-23 и ПТГ ($r = 0,807$, $p < 0,001$). Примечательно, что у части пациентов наблюдалось изолированное повышение FGF-23 вне изменений других показателей фосфорно-кальциевого обмена, в особенности на ранних стадиях. Исходя из этого, маркер FGF-23 может рассматриваться как наиболее ранний предиктор течения и прогрессирования ХБП, поскольку является отражением не только состояния фосфорно-кальциевого обмена, но и других клинко-лабораторных изменений, возникающих у детей при заболевании вне зависимости от причины.

Кульминационным обобщением полученных нами результатов в ходе исследования стала разработка математической прогностической модели, позволяющей быстро и доступно предположить с высокой долей вероятности риск для ребенка с ХБП иметь высокий уровень концентрации FGF-23, а, следовательно, своевременно выявить ряд нарушений, связанных с повышением данного маркера. Наша прогностическая модель показала высокую чувствительность 98%, а общий процент верно предсказанных значений составил $82,2 \pm 4,5\%$ (Рисунок 1).

Таким образом, все вышеизложенное подчеркивает особую роль фактора роста фибробластов 23 в течении ХБП у детей, его тесной взаимосвязи с клиническими особенностями (АД, ГЛЖ), а также со статусом железа, фосфорно-кальциевым обменом. Полученные нами данные свидетельствуют о клинко-диагностической значимости FGF-23 в детской нефрологии, делая этот маркер привлекательным с точки зрения ранней диагностики ряда осложнений, имеющих место быть при развитии ХБП у детей.

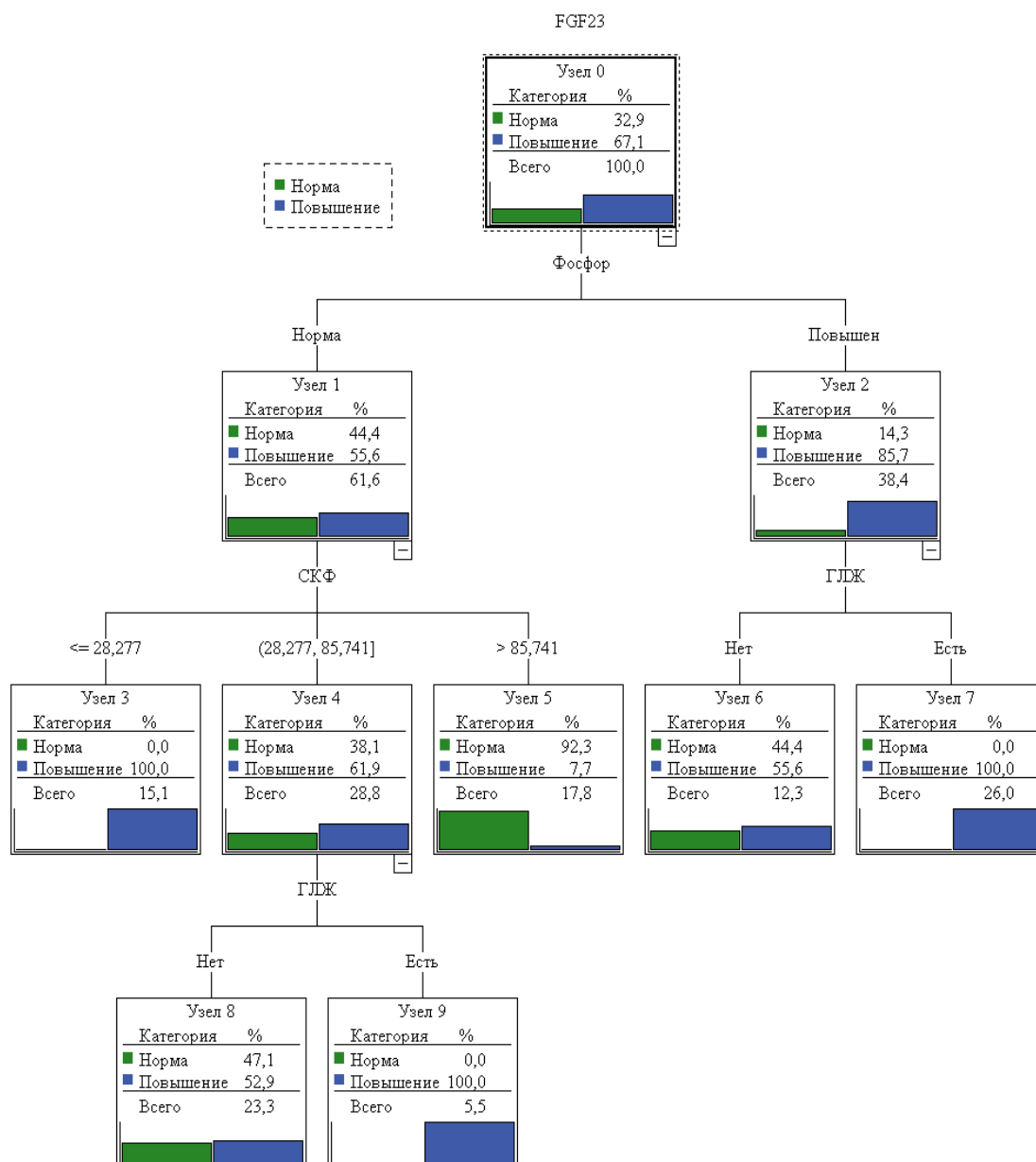


Рисунок 1 - Дерево решений по определению вероятности высокого FGF-23 у детей с ХБП

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

1. Выявлены основные причины развития хронической болезни почек у детей в Казахстане: врожденные аномалии развития мочевыделительной системы – 69,86%, гломерулярные заболевания - 17,81%. Определены значимые особенности клинического течения: нарушение физического развития - 32,88%; синдром артериальной гипертензии - 30,14%; гипертрофия левого желудочка - 38,36%; анемия- 50,68%; гиперфосфатемия - 38,36%; вторичный гиперпаратиреозидизм - 41,1%.

2. Установлено, что FGF-23 нарастает от стадии к стадии, при этом выявляется у 53,3% детей уже на второй стадии, повышаясь в 1,7 раза и достигает максимума на пятой стадии, увеличиваясь в 14,7 раза. Отмечается увеличение уровня FGF-23 при высоком артериальном давлении в 4,2 раза ($p < 0,001$), при гипертрофии левого желудочка в 5,54 раза ($p < 0,001$), имеется обратная достоверная связь FGF-23 со стандартизированной оценкой роста детей (z-score) ($r = -0,256$, $p = 0,029$).
3. Выявлено, что высокий уровень FGF-23 отмечается в 96,67% случаев у детей с ренальной анемией, имеется обратная достоверная взаимосвязь FGF-23 с гемоглобином ($r = -0,615$, $p < 0,001$), с уровнем сывороточного железа ($r = -0,493$, $p < 0,001$) и TSAT ($r = -0,331$, $p = 0,004$).
4. Обоснована взаимосвязь FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена: паратиреоидным гормоном ($r = 0,807$, $p < 0,001$), фосфором ($r = 0,473$, $p < 0,001$), общим кальцием ($r = -0,361$, $p = 0,002$), ионизированным кальцием ($r = -0,305$, $p = 0,009$) и 25(OH) витамином Д ($r = -0,332$, $p = 0,004$).
5. Разработана математическая модель прогнозирования повышенного значения FGF-23 по методу дерева решений с использованием доступных параметров. Чувствительность модели составила 98%, общий процент верно предсказанных значений составил $82,2 \pm 4,5\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики осложнений ХБП и своевременных мероприятий по их нивелированию всем детям с выставленным диагнозом ХБП рекомендуется проводить исследование уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в сыворотке крови методом ИФА независимо от стадии заболевания.
2. С целью прогнозирования высокого уровня FGF-23 у детей с ХБП рекомендуется использовать разработанный нами алгоритм в виде дерева решений.
3. Детей с установленной гипертрофией левого желудочка рекомендуется расценивать как группу риска для высокого уровня FGF-23, а, следовательно, всех связанных с ним нарушений в организме.
4. В случае обнаружения высокого уровня FGF-23 лабораторным путем либо путем прогнозирования следует рассматривать пациента как группу высокого риска в отношении анемии, минерально-костных нарушений, а также деятельности сердечно-сосудистой системы.