

КеАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті»

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін бағытталған
диссертациялық жұмыстың аннотациясы

**Бүйректің созылмалы ауруы бар балалардағы 23 (FGF-23)
фибробласттардың өсу факторының клиникалық-диагностикалық
маңызы**
6D110100 – Медицина

БАЛМУХАНОВА АЛТЫНАЙ МАКСАТОВНА

Ғылыми консультанттар:

м.ғ.д., профессор Кабулбаев К.А.;

м.ғ.д., профессор Канатбаева А.Б.

Шетелдік ғылыми консультант:

MD, PhD, Professor Harika Alpay

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2021

АННОТАЦИЯ

Балмуханова Алтынай Максатовнаның «Бүйректің созылмалы ауруы бар балалардағы 23 (FGF-23) фибробласттардың өсу факторының клиникалық-диагностикалық маңызы» тақырыбындағы бD110100 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған диссертациясының аннотациясы.

Ғылыми консультанттар: м.ғ.д., профессор Кабулбаев К.А., м.ғ.д., профессор Канатбаева А.Б.

Шетелдік ғылыми консультант: MD, PhD, Professor Harika Alpay

ӨЗЕКТІЛІК

Бүйректің созылмалы ауруы (БСА) таралуы мен өлім-жітім көрсеткіштері бойынша созылмалы инфекциялық емес аурулар арасында жетекші орындардың бірін алып, бүкіл әлемде медицина мен денсаулық сақтаудың күрделі мәселесін білдіреді (Brück K., 2015; Vikbov B., 2020; Johansen K., 2021).

Әртүрлі мультиорталықты зерттеулер ересек тұрғындар арасында БСА таралуы 8-16%-ды құрайтынын анықтады, бұл ретте бұл көрсеткіш біртіндеп ұлғаю үрдісіне ие (Brück K., 2015; Jha V., 2013). ESPN/ERA-EDTA зерттеулерінің мәліметтері бойынша, 3-5 сатыдағы БСА-да балалардың аурушандығы шамамен 11-12 жағдайды құрайды, ал таралуы - миллион балаға шамамен 55-60 (2016). 2017 жылы жүргізілген Global Burden of Disease көпорталықтық ауқымды зерттеу нәтижелеріне сәйкес Орталық Азиядағы ересектерде БСА таралуы 8,6 млн. адамды құрады, оның ішінде Қазақстанда – шамамен 1,8 млн. адам (Vikbov B., 2020). Қазақстан Республикасында (ҚР) балалар мен жасөспірімдер арасында БСА ауруы және таралуы әлем бойынша орташа көрсеткіштен жоғары (Канатбаева А., 2012).

Балалардағы БСА, ересектермен салыстырғанда, қалыптасудың ұқсас патофизиологиялық механизмдеріне қарамастан, балалық шаққа байланысты өзіндік сипаттамаларға ие, бұл өсу мен физикалық дамуға әсер етеді, сонымен қатар баланың және оның ата-анасының психоәлеуметтік дүниетанымында маңызды із қалдырады (Vecchiarelli F., 2016).

Өздеріңіз білетіндей, БСА полиморфты симптомдар кешені болып табылады және дамыған кезеңдерде көптеген органдар жүйелерінен бірқатар асқынулар болады, осылайша аурудың болжамын анықтайды және науқастардың өмір сапасына әсер етеді. Бұл мәселенің маңызды аспектілерінің бірі-аурудың өзін де, оның асқынуын да ерте диагностикалау.

Осыған байланысты, БСА дамуының мүмкін болатын ерте маркерлерін және оның асқынуларын іздеу фосфатониндер тобының жаңа өкілін, 23 фибробласттардың өсу факторын (FGF-23) зерттеуге қызығушылық тудырды. FGF-23 сүйек тектес морфогенетикалық ақуыз, оның негізгі физиологиялық рөлі - қан сарысуындағы тұрақты деңгейді ұстап тұру үшін фосфаттардың

несеппен шығарылуын реттеу болып табылады (Ильин А., 2013; Милованова Л., 2017). Бұл механизм жаңа биомаркерді минералды-сүйек алмасуының орталық реттегіші деп санауға мүмкіндік береді, оның бұзылуы БСА-мен бірге жүреді.

Қазіргі уақытта FGF-23-тің қалыпты және патологиядағы рөлін зерттеуге арналған еуропалық зерттеулердің көпшілігі негізінен ересек халықты ғана қамтиды (Плотникова А., 2015; Милованова Л., 2017; Isakova T., 2011; Vouma-de Krijger A., 2020). Сонымен, Gutierrez O. және Isakova T. зерттеулері бойынша, БСА кезінде айналымдағы FGF-23-тің деңгейлері бүйрек қызметінің төмендеуімен біртіндеп артады (Isakova T., 2011). Педиатрияда мұндай зерттеулер сирек кездеседі (Magnusson P., 2010; Sinha M., 2012; Liu D., 2017), сонымен қатар клиникаға дейінгі кезеңдер назардан тыс қалады, бұл ерте диагностика әдістерін жасау үшін өте маңызды және негізгі кез болып табылады.

Осылайша, жоғарыда айтылғандардың барлығы, атап айтқанда, ҚР-дағы балалар мен жасөспірімдер арасында БСА-ның салыстырмалы түрде жоғары аурушандығы мен таралуы, оның балалық шақтағы клиникалық ағымының ерекшеліктері, сондай-ақ кеш қаралу, кейінге қалдырылған диагностика және алдын алу шараларының жеткіліксіздігі сияқты факторлар жиынтығында ерте болжамды маркер ретінде 23 фибробласттардың өсу факторын (FGF-23) жан-жақты зерттеуге арналған осы зерттеудің өзектілігін анықтады.

Зерттеудің мақсаты: бүйректің созылмалы ауруы бар балалардағы 23 фибробласттардың өсу факторының (FGF-23) клиникалық-диагностикалық маңыздылығын анықтау.

Міндеттер:

1. Балалардағы бүйректің созылмалы ауруының клиникалық ағымының ерекшеліктерін зерттеу.
2. Балалардағы бүйректің созылмалы ауруының клиникалық ағымының ерекшеліктеріне байланысты 23 фибробласттардың өсу факторының деңгейін зерттеу.
3. Бүйректің созылмалы ауруы бар балалардағы темір алмасуының көрсеткіштері мен 23 фибробласттардың өсу факторы арасындағы байланысты анықтау.
4. Бүйректің созылмалы ауруы бар балалардағы фосфор-кальций алмасуының көрсеткіштері мен 23 фибробласттардың өсу факторының байланысын бағалау.
5. Бүйректің созылмалы ауруы бар балалардағы 23 фибробласттардың өсу факторының жоғарылауын болжау моделін жасау.

Ғылыми жаңалығы:

1. БСА бар балаларда алғаш рет FGF-23 анықтамасы бойынша ерте сатыдан терминалдық сатыға дейінгі кешенді зерттеу жүргізілді және оның жоғары деңгейі екінші сатыда анықталды.

2. FGF-23-тің гломерулярлық сүзу жылдамдығымен корреляциялық тығыз кері байланысы ($R=-0,826$, $p<0,001$) ғылыми негізделген, қан қысымына (ad) ($p<0,001$) және сол жақ қарыншаның гипертрофиясына (GLS) байланысты айтарлықтай айырмашылықтар анықталды ($p<0,001$) (№20359 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік).

3. БСА бар балаларда алғаш рет гемоглобин деңгейімен ($r=-0,615$, $p<0,001$), сарысу темірімен ($r=-0,493$, $p<0,001$) және трансферриннің қанығу коэффициентімен ($r=-0,331$, $p=0,004$) FGF-23 кері байланыс орнатылды (№20459 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік).

4. FGF-23 минералды-сүйек алмасуының өзгеруінің ерте белгісі екендігі анықталды; бұл ретте FGF-23 фосфор-кальций алмасуының көрсеткіштерімен өзара байланысы анықталды: оң – паратиреоидты гормонмен ($r=0,807$, $p<0,001$) және фосформен ($r=0,473$, $p<0,001$), кері - жалпы деңгеймен ($r=-0,361$, $p=0,002$) және иондалған кальциймен ($R=-0,305$, $p=0,009$) және 25(oh) дәрумені D ($R=-0,332$, $p=0,004$) (№19182 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік).

5. Біз алғаш рет тәжірибеде қол жетімді клиникалық және зертханалық параметрлер негізінде шешімдер ағашының қағидасы бойынша FGF-23 деңгейінің жоғарылауын анықтау үшін математикалық болжау моделін жасадық (№18925 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік).

Тәжірибелік маңыздылығы:

1. Жүргізілген зерттеулер FGF-23 деңгейін ерте кезден бастап барлық сатыларда анықтау қажеттілігін көрсетеді.

2. Осы зерттеудің нәтижелері FGF-23-ті балалардағы БСА асқынуларының (кардиоваскулярлық, минералдық-сүйек, гематологиялық) ерте маркері ретінде бағалауға, демек, науқастарды жүргізудің дәлме-дәл тактикасын әзірлеуге мүмкіндік береді.

3. FGF-23-тің жоғары деңгейін анықтау үшін әзірленген болжамдық математикалық модель (шешімдер ағашы) БСА бар балалардағы минералды-сүйек бұзылыстарының, кардиоваскулярлық асқынулардың ерте дамуы бойынша тәуекел тобын уақтылы анықтауға мүмкіндік береді.

Қорғауға шығарылған негізгі ережелер:

1. 23 фибробласттардың өсу факторы (FGF-23) сүйек тектес морфогенетикалық ақуыз (фосфатонин), оның деңгейі бүйрек қызметінің төмендеуімен біртіндеп артады және балалардағы БСА клиникалық ағымының кейбір ерекшеліктеріне байланысты.

2. 23 фибробласттардың өсу факторы (FGF-23) темір күйінің көрсеткіштерімен, атап айтқанда гемоглобинмен, сарысуы бар темірмен және трансферриннің қанығу коэффициентімен байланысты.

3. 23 фибробласттардың өсу факторы (FGF-23) БСА бар балалардағы минералды-сүйек және кардиоваскулярлық бұзылулардың ерте маркері болып табылады.

4. Өзірленген математикалық болжамдық модель БСА бар балалардағы минералды-сүйек және жүрек-қан тамырлары асқынуларының дамуы бойынша қауіп тобын ерте анықтау мақсатында 23 фибробласттардың өсу факторының (FGF-23) жоғары мәнін уақтылы анықтауға мүмкіндік береді.

Жұмысты апробациялау. Диссертацияның негізгі ережелері кеңейтілген кафедрааралық отырыста баяндалды және талқыланды (10.06.2021ж. №12 хаттама).

Жүргізілген зерттеу нәтижелері баяндалды:

1. «Жас зерттеуші: заманауи педиатрия мен балалар хирургиясының сын-тегеуріндері мен даму келешегі» атты докторанттарға, магистранттарға және резиденттерге арналған халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, 1 наурыз 2019 жыл). Баяндама тақырыбы: Созылмалы бүйрек ауруы дамуының клиникалық предикторлары.

2. The 56th ERA-EDTA Nephrology Congress (Будапешт, Венгрия, 13-16 маусым 2019 жыл). The features of birth weight in the development of hypertension.

3. «Pediatric nephrology update» атты халықаралық қатысумен ғылыми-тәжірибелік конференция (Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, 5-6 желтоқсан 2019 жыл). The role of phosphatonins in CKD progression in children.

4. The 57th ERA-EDTA Congress (Милан, Италия, 6-9 маусым 2020 жыл). Biomarkers of CKD-MBD in children.

5. The 57th ERA-EDTA Virtual Congress (Милан, Италия, 6-9 маусым 2020 жыл). The role of FGF-23 in CKD progression in children.

6. The 58th ERA-EDTA Virtual Congress (Берлин, Германия, 5-8 маусым 2020 жыл). FGF-23 and low birth weight: is there any association?

7. 11 Uluslararası Katılımlı Çocuk Nefroloji E-Kongresi (Стамбул, Түркия, 4-5 қыркүйек 2021 жыл). Association of fibroblast growth factor 23 with blood pressure and left ventricular hypertrophy in children with chronic kidney disease.

Диссертация тақырыбындағы басылымдар:

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>. (Web of Science мәліметтер базасы, **Q2**, **IF 2.430**, Scopus мәліметтер базасы, **Q2**, **59 перцентиль**).

2. Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., және т.б. Низкий вес новорожденного как фактор развития хронической болезни почек у детей // Қазақстанның «Педиатрлар Одағы» қоғамдық бірлестігінің «Педиатрия және балалар хирургиясы» ғылыми-практикалық журналы. №1(95). 28-29б. 2019ж. **(ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).**

3. Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., және т.б. Клинические предикторы развития хронической болезни почек // Қазақстанның «Педиатрлар Одағы» қоғамдық бірлестігінің «Педиатрия және балалар хирургиясы» ғылыми-практикалық журналы. №1(95). 29-35б. 2019ж. **(ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).**

4. Балмуханова А.М., Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., және т.б. Значение фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в организме человека // Медицина (Алматы). – 2020. – № 7-8 (217-218). – 37-43б. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-37-43. **(ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).**

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. **(ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).**

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>. (Web of Science мәліметтер базасы, **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>. (Web of Science мәліметтер базасы, **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> (Web of Science мәліметтер базасы **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 (Web of Science мәліметтер базасы, **Q1, IF 5.992**).

10. Балмуханова А.М. **23.06.2021ж. №18925 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік.** Алгоритм прогнозирования повышенного фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) как маркера осложнений хронической болезни почек у детей.

11. Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А. **02.07.2021ж. №19182 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік.** 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. **21.09.2021ж. №20359 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік.** Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) в диагностике хронической болезни почек у детей.

13. Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А. **24.09.2021ж. №20459 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік.** Модель определения фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) при хронической болезни почек с учетом уровня гемоглобина.

Зерттеу нәтижелерін енгізу. Осы зерттеудің негізгі ғылыми ережелері мен қорытындылары, сондай-ақ бізбен әзірлеген болжамдық модель «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ «Ақсай» университеттік клиникасының нефрология және экстракорпоралдық детоксикация бөлімінің жұмысына, ҚР емханалары мен стационарларының жұмысына енгізілді. Диссертация материалдары «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ нефрология кафедрасында оқу үдерісінде қолданылады.

Жұмыстың құрылымы мен көлемі. Диссертация машинкаға басылған мәтіннің 123 бетінде жазылған және қысқартулар мен белгілеулер тізімінен, кіріспе, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерді сипаттаудан, өз зерттеулерінің нәтижелерінен, қорытындыдан, тұжырымдар мен тәжірибелік ұсынымдардан тұрады. Қолданылған әдебиеттер тізімін ағылшын және орыс тілдеріндегі 190 атау құрайды. Ғылыми жұмыс 11 кестемен және 40 суретпен суреттелген, 12 қосымшадан тұрады.

МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

Зерттеудің жалпы сипаттамасы

Осы зерттеу «Ақсай» университеттік клиникасының нефрология және экстракорпоралдық детоксикация бөлімінің базасында, сондай-ақ Алматы қаласының емханаларында жүргізілді. Диагностиканың зертханалық әдістері Б. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институты құрамындағы ғылыми клиникалық-диагностикалық зертханасында орындалды.

Бұл жұмыс зерттеудің екі кезеңін біріктірді: 2014-2018 жылдары «Ақсай» УК стационарлық емделуде болған 3-5 сатылы БСА диагнозы қойылған балалардың ауру тарихын талдау (көлденең зерттеу) және 2019-2020 жылдары проспективті (кросс-секциялық) зерттеу.

Зерттеуге барлығы 188 бала енгізілді: 1-5 сатыдағы бүйректің созылмалы ауруы диагнозы қойылған 174 бала және бүйректің зақымдану белгілері жоқ 14 бала.

Бірінші кезеңде зерттелетін мәселенің өзектілігін негіздеу үшін біз 2014-2018 жылдары клиникаға бірнеше рет жатқызылған 101 науқас таңдалды (стационарлық науқастың 572 медициналық картасы).

Келесі кезең бір сәттегі кросс-секциялық зерттеу жүргізу болды. Зерттеу нысаны Алматы қаласының емханалары мен «Ақсай» УК стационарлық және амбулаториялық ем алған 2 жастан 18 жасқа дейінгі БСА диагнозы бар 73 науқас, сондай-ақ жасы және жынысы бойынша салыстырылатын дені сау балалар болды. Зерттеу материалы зерттелетін науқастар тобының физикалық, зертханалық және аспаптық зерттеулерінің мәліметтері болды. *Зерттеудің осы кезеңінде қосу критерийлері:* науқастың жасы 2-ден 17 жасқа 11 айға дейін; 2016 жылғы ҚР ДСМ клиникалық хаттамасының диагностикалық критерийлеріне және халықаралық клиникалық ұсынымдарға сәйкес белгіленген бүйректің созылмалы ауруы диагнозы; баланың ата-анасының немесе басқа да заңды өкілдерінің жазбаша ақпараттандырылған келісімінің болуы. *Зерттеуден алып тастау критерийлері:* науқастың жасы 2 жастан кіші және 18 жастан жоғары; тубулопатияның бастапқы диагнозы бар науқастар; БСА-мен байланысты емес паратироид безінің патологиясы; зерттеу кезінде белсенді инфекциялық, қабыну процесінің, сүйек-буын жүйесі ауруларының болуы; онкологиялық процестің болуы; бүйрек трансплантатының болуы; соңғы 6 ай ішінде глюкокортикостероидтарды, 1 ай ішінде кальций және Д витамині препараттарын немесе оның дериваттарын қабылдау; баланың ата-анасының немесе басқа да заңды өкілдерінің жазбаша хабардар етілген келісімінің болмауы; ата-аналардың және/немесе баланың одан әрі зерттеуден бас тартуы.

Осылайша, зерттеудің осы кезеңіне барлығы 87 бала енгізілді, олардың орташа жасы $9,64 \pm 0,5$ жасты құрады, оның ішінде ұл балалар – 44 (50,6%) және қыз балалар – 43 (49,4%). Зерттеуге енгізілгендердің арасында әртүрлі дәрежедегі БСА диагнозы қойылған 73 науқас және зерттеудің негізгі қатысушыларының жасы мен жынысы бойынша салыстырылатын 14 дені сау бала болды.

Аурудың кезеңдері бойынша бөлу келесідей болды: 1 кезең – 19,2%, 2 кезең - 20,5%, 3 кезең - 17,8%, 4 кезең - 19,2% және 5 кезең-23,3%.

Зерттеу әдістері

Науқастарды тексеру ҚР Денсаулық сақтау министрлігі әзірлеген ауруларды диагностика мен емдеудің клиникалық хаттамаларын ескере отырып жүргізілді. Балалардың жағдайын бағалау үшін клиникалық, зертханалық және аспаптық әдістер қолданылды. Зертханалық зерттеу әдістері ашқарында алынған веноздық қан үлгілерінде жүргізілді.

Қан сарысуында 23 (C-terminal) фибробласттардың өсу факторының деңгейін анықтау үшін қан сарысуында, ЭДТА плазмасында, гепаринделген

плазмада және цитратты плазмада FGF23 адамды сандық анықтауға арналған мультиматрикс иммуноферменттік жинақ қолданылды, № BI-20702, өндіруші - Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия. 23 фибробласттардың өсу факторын анықтау ChemWell Fusion автоматты иммуноферментті және иммунохемилюминесцентті анализаторында (Awareness Technology Inc., АҚШ) «сэндвич» типті иммуноферментті талдаумен жүзеге асырылды.

Статистикалық әдістер

Бастапқы ақпаратты жинау, жинақтау және жүйелеу MS Excel 2016 мәліметтер базасында жүргізілді. Деректерді одан әрі статистикалық өңдеу және графикалық ұсыну SPSS Statistics v.26 (IBM Corp., АҚШ) бағдарламасында жүргізілді. Статистикалық өңдеудің бірінші кезеңі деректерді Колмогоров-Смирнов критерийін, Шапиро-Уилк W критерийін қолдана отырып, таратудың қалыптылығын тексеру болды. Әрі қарай сипаттамалық статистика әдістері қолданылды. Орташа айырмашылықтар туралы гипотезаны тексеру үшін Стьюденттің жұптаспаған t-критерийі және таралуына байланысты Манн-Уитнидің u критерийі қолданылды. Бірнеше топтар арасындағы қалыпты үлестірімі бар сандық көрсеткіштер айырмашылығының статистикалық маңыздылығы топтар арасындағы статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жағдайда апостериорлық (post-hoc) тестілерді қосымша жүргізе отырып, бір факторлы дисперсиялық талдау (ANOVA) көмегімен бағаланды. Қалыптыдан өзгеше таралуы бар сандық мәліметтердің бірнеше үлгілерін салыстыру кезінде Краскел-Уоллис критерийі, келесіде p статистикалық маңыздылық үшін Бонферронидің түзету коэффициентінің көмегімен жиынтықтарды жұптастырып салыстыру қолданылды. Номиналды деректер абсолютті мәндер мен пайыздық үлестермен сипатталды. Номиналды деректерді салыстыру түйінділік кестелерін құру және Пирсонның хи-квадрат өлшемін (χ^2) есептеу критерийі, сондай-ақ Фишердің дәл критерийі арқылы жүргізілді. Зерттелген параметрлер арасындағы байланыс күшін бағалау критерийі ϕ критерий болды. Айнымалылар мен олардың статистикалық маңыздылығы арасындағы корреляциялық қатынастарды анықтау үшін Spearman корреляциялық талдау әдісі қолданылды. Математикалық болжамдық модельдің құрылысы шешімдер ағашының қағидасына сәйкес жүзеге асырылды.

$p \leq 0,05$ қатесінің ықтималдығы деңгейіндегі көрсеткіштер арасындағы айырмашылықтар статистикалық маңызды болып саналды.

ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Зерттеудің бірінші кезеңінің нәтижелері бойынша біз келесі көрсеткіштерді белгіледік: алғашқы белгілердің пайда болу жасының медианасы – туғаннан бастап, бұл ретте ең жоғары жас – 15 жас; диагноз қою жасының медианасы 6 жастан ең жоғарғы жас 17 жас аралығын құрады; бүйректі алмастыру терапиясының (БАТ) басталу жасының медианасы 9,5

жасты құрады, бұл ретте алғашқы симптомдардан БАТ басталуына дейін – 6 жас. Бөлімшеге емдеуге жатқызылған балалардың минералдық-сүйек бұзылыстары (МСБ), реналды анемия, физикалық дамуындағы артта қалушылық, кардиоваскулярлық өзгерістер сияқты БСА асқынулары көп дәрежеде болғаны атап өтілді. Сонымен, баланың 80,2%-ында түзетуді қажет ететін минералды – сүйек алмасуының белгілі бір бұзылыстары, 82,2% - ында реналды және аралас генез анемиясы бар. Сондай-ақ, сол жақ қарыншаның гипертрофиясы (СЖҚГ) бар - 76,24% балалардың жоғары үлесі назар аударады. Бірінші емдеуге жатқызу кезінің өзінде 101 баланың ішінде жартысынан көбі - 55,45%-ы өзінің физикалық дамуында артта қалған, бұл ретте 19,8%-ында скелеттің айқын деформациясы болды. Өмір анамнезін, оның ішінде перинаталдық анамнезді егжей – тегжейлі зерделеу балалардың 12,87%-ның туу кезінде дене салмағы төмен болғанын, 43,56%-ы жүктіліктің қандай да бір патологиясы бар аналардан туылғанын анықтауға мүмкіндік берді. Балалардың 10,89%-ында бүйрек аурулары бойынша айқын тұқым қуалаушылық болды, кейбір жағдайларда аға сибстарда ұқсас белгілер немесе өлім болды. Осы зерттеу кезеңінде талданған медициналық карталар мен жазылған эпикриздерге сәйкес, біз балалардың 9,9%-ы жүрек-қантамырлық жеткіліксіздіктің салдарынан қайтыс болғанын анықтадық. Балалардың 15,85%-ына бүйректің аллотрансплантациясы жасалды, жасы бойынша науқастардың тағы 8,91%-ы ересек тұрғындарға көмек көрсететін орталықтарға бақылауға берілді. Зерттелген кезеңнің соңында олардың 32,67%-ы бақылауды жалғастырды, балалардың осындай саны клиникамен байланысын жоғалтты және одан әрі бақыланбады.

Зерттеудің екінші кезеңіне сәйкес біз балалардағы БСА-ның кейбір клиникалық ерекшеліктерін, сондай-ақ олардың қан сарысуындағы фосфатонин - FGF-23-тің деңгейімен байланысын анықтадық. Алынған деректер БСА дамуында несеп бөлу жүйесінің туа біткен даму ауытқуларының - 69,86% жетекші позициясын растайды, бұл ретте кез келген жас санатындағы балаларда; БСА дамуына қосқан үлесі бойынша екінші орында гломерулярлық аурулар - 17,81%; салыстырмалы түрде аз пайыздық үлестер нефролитиаз және нефрокальциноз – 5,48%, гемолитикалық-уремиялық синдром – 4,11% және бүйректің поликистозы – 2,74% сияқты аурулар топтарына тиесілі.

Физикалық дамудың бұзылуы - бұл медициналық-әлеуметтік мағыналық жүктемені көтеретін балалық жастағы БСА клиникалық көріністері мен асқынуларының бірі. Біздің зерттеген популяцияда балалардың 32,88%-ында физикалық дамуда артта қалу болды, сонымен бірге аурудың дамуымен физикалық дамуы бұзылған балалар санының тұрақты өсуі байқалады. Сонымен, 5 кезеңде балалардың 70,59%-ы физикалық дамудан артта қалады және бұл зерттелгендер арасында даму бұзылыстары бар барлық балалардың жартысын құрайды. Бойы пен салмағындағы ең үлкен ауытқулар (z-score) аурудың 4 және 5 кезеңдерінде кездеседі.

Балалардың 30,14-інде АҚ нысаналы мәндерден жоғары, АҚ-ның 150/100 мм.рт.ст. дейін ең жоғары көтерілуі анықталды. Сондай-ақ, біз ЭхоКГ деректері бойынша барлық зерттелген балалардың 38,36%-ында СЖҚГ белгілері болғанын анықтадық, бұл ретте СЖҚГ бар адамдардың үлесі сатыдан сатыға дейін ұлғайып, 5 сатыда 94,12%-ды құрады. Алынған нәтижелер кардиоваскулярлық себептерден БСА бар балаларда өлім-жітімнің жоғары қаупін көрсетуі мүмкін.

Зерттелгендердің арасында барлығы 50,68% анемиясы бар балалар болды, олардың 41,1%-ы ренальды және аралас анемиямен, ол 3 және 4 сатылары бар кейбір науқастарда орын алады және аурудың 5 сатысында толығымен анықталады. Сондай-ақ, біз әртүрлі сатыдағы науқастар топтарындағы сарысулық темір мен TSAT деңгейінің статистикалық маңызды айырмашылықтарын анықтадық ($p=0,001$, $p=0,002$, тиісінше).

Жеке сатылар бойынша фосфордың құрамы жөніндегі деректерді талдау 1, 2 сатымен ($p=0,004$, $p=0,019$, тиісінше) салыстырғанда 5 сатыдағы науқастарда ғана айырмашылықтар статистикалық маңызды болып табылатындығын анықтады, ПТГ-ның елеулі ұлғаюы 4 сатыда ($p<0,001$) байқалды, бұл айтарлықтай кеш диагностика болып табылады.

FGF-23-тің концентрациясын анықтау үшін қан үлгілерін зертханалық зерттеуден алынған деректерді талдау әр түрлі кезеңдердегі балалар топтарындағы ($p<0,001$) зерттелетін маркер деңгейлерінде анық айырмашылықтарды анықтауға мүмкіндік берді. Сонымен, топтарды бір-бірімен салыстыру 1-ге ($p\leq 0,05$) қарағанда 3 сатыда айтарлықтай жоғарылауды анықтады. Дені сау балалар мен 1-ші сатыдағы науқастар арасында айырмашылықтардың болмауы түсінікті болды, өйткені 1-ші сатыдағы науқастарда ренальды қызметтің төмендеуі байқалмайды және ешқандай белгілер байқалмайды. Сонымен бірге, біздің талдауымыз сау және 1 сатылы балаларға ($p\leq 0,05$) қатысты 2 сатыдағы науқастардың 53,3%-ында FGF-23-тің айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті. Әдетте, 2 кезең асимптоматикалық болып табылады және клиникалық түрде тек БСА әкелетін патологияға тән белгілермен ғана көрінуі мүмкін екенін ескере отырып, бұл факт бізге FGF-23-ті БСА диагностикасында және оның асқынуларында ерте анықтайтын маркер ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, біз оның шоғырлануының прогрессивті өсуін атап өтеміз, ол 5 сатыда өзінің шыңына жетеді және бұл басқа көрсеткіштерден едәуір алда, және бұл, біздің ойымызша, оның клиникалық және диагностикалық маңыздылығын ғана емес, сонымен қатар аурудың ауырлығын көрсетудің болжамды мүмкіндіктерін де көрсетеді.

Алайда, осы зерттеуде жаңа маркер аурудың сатысы тұрғысынан ғана емес, сонымен қатар балалардағы БСА клиникалық көріністерімен ажырамас байланыста қарастырылды.

Біздің зерттеу нәтижелері көрсеткендей, FGF-23-тің деңгейі БСА ($p>0,05$) себептеріне тікелей байланысты емес. Кеш диагнозды көрсетуі мүмкін

физикалық дамуы тежелген балалардың жоғары үлес салмағын, сондай-ақ өсу гормонының тапшылығынан басқа, БСА бар балаларда өсудің артта қалуының маңызды қауіп факторлары минералдық-сүйек бұзылулары, анемия, электролиттік ауысулар және т.б. болып табылатындығын ескере отырып, FGF-23-тің физикалық даму деңгейімен өзара байланысын қарастыру қызығушылық тудырады. Алайда, біздің зерттеулеріміздің нәтижелері көрсеткендей, физикалық даму деңгейі қан сарысуындағы FGF-23 концентрациясына әсер еткен жоқ ($p > 0,05$). Дегенмен, маркердің өсуді стандартты бағалаумен статистикалық маңызды байланысының болуы ($r = -0,256$, $p \leq 0,05$) бізді баланың өсуіне және қан сарысуындағы фосфатонин деңгейінің өзара тәуелділігінің белгілі бір тенденциясының болуын болжайды.

АҚ ($p < 0,001$) жоғары және қалыпты көрсеткіштері бар науқастар топтарында FGF-23 деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықтар бар екендігіне ерекше назар аударуға тұрарлық, логикалық байланыс анықталады ($c = 0,333$, $p = 0,004$). Сонымен қатар, FGF-23-тің деңгейінің жоғары АҚ кезінде нормотензивті топпен ($p < 0,001$) салыстырғанда 4,2 есе ұлғаюы байқалады.

Өздеріңіз білетіндей, СЖҚГ БСА-да, оның ішінде балаларда жиі кездесетін жүрек-қан тамырлары патологиясының бірі және жүрек бұлшықетінің АҚ-да гемодинамикалық шамадан тыс жүктемеге бейімделу процестерін көрсетеді, сонымен қатар жүктеменің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін, бұл шығу тегі әртүрлі БСА бар науқастарда жиі кездеседі. Осыған байланысты, бізге осы қауіп тобындағы науқастарды уақтылы анықтауға және түзетудің мүмкін жолдарын іздеуге ықпал етуі мүмкін СЖҚГ бар FGF-23-тің әлеуетті байланысын іздеу өзекті болып көрінді. Сонымен, СЖҚГ бар балалар тобында FGF-23 деңгейі өте жоғары болды, ал СЖҚГ жоқ науқастар арасында тек - 46,7%, ал 53,3% жағдайда – FGF-23 қалыпты көрсеткіш көрсетті. Сонымен қатар, біз науқастардың осы топтары ($p < 0,001$) арасындағы фосфатонин деңгейіндегі статистикалық маңызды айырмашылықтарды атап өттік, мұнда СЖҚГ бар топтағы көрсеткіш СЖҚГ жоқ топпен салыстырғанда 5,54 есеге асып түсті.

Әрі қарай, біз гемоглобин деңгейі мен FGF-23 ($r = -0,615$, $p < 0,001$) арасындағы маңызды кері байланысты анықтауға мүмкіндік беретін корреляциялық талдау жүргіздік, яғни гемоглобиннің төменгі мәні қан сарысуындағы фосфатониннің жоғары деңгейіне сәйкес келді. Айта кету керек, сарысуы бар темір мен TSAT FGF-23 ($r = -0,493$, $p < 0,001$; $R = -0,331$, $p = 0,004$, сәйкесінше) концентрациясының көрсеткішімен кері байланысты болды.

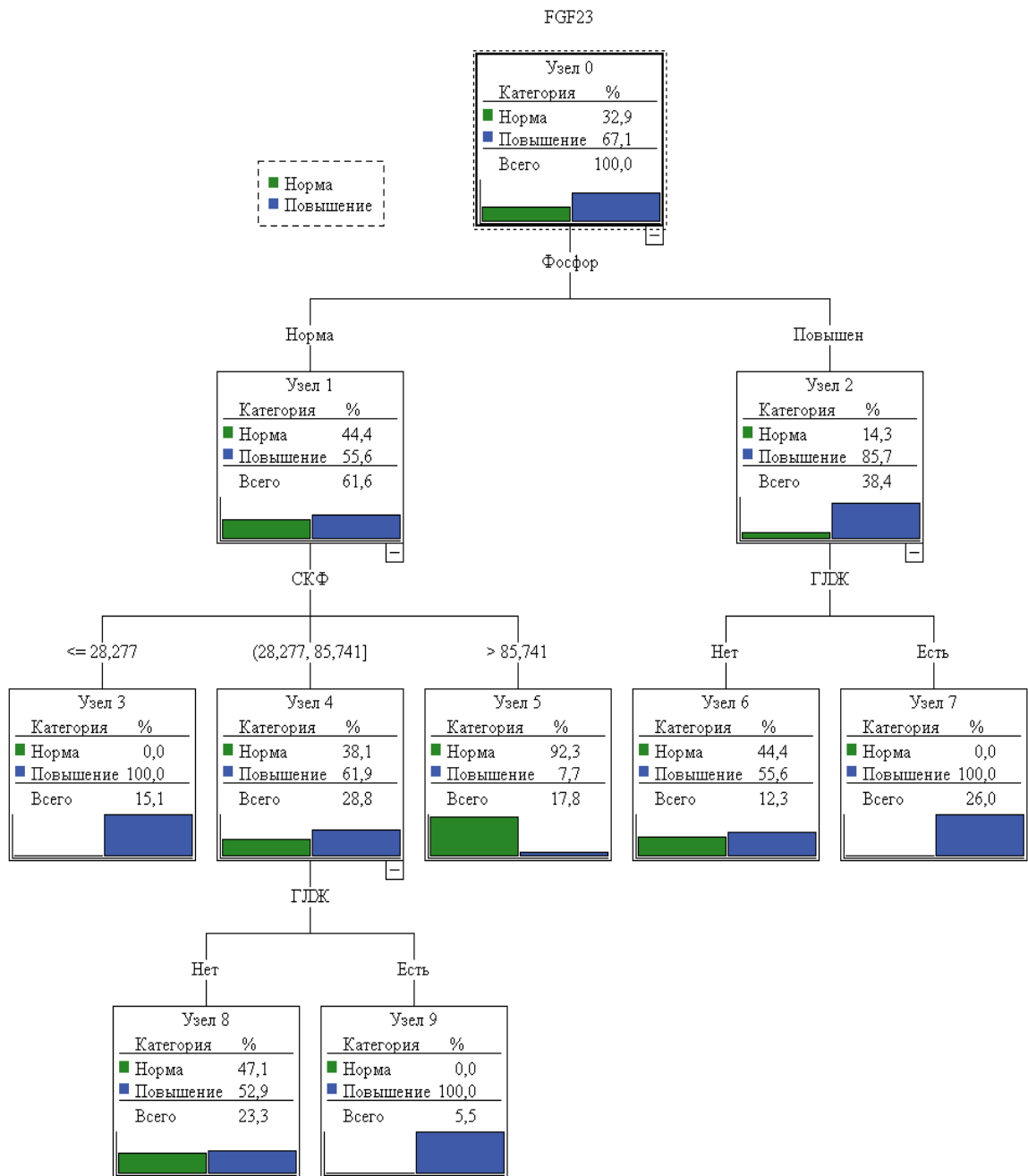
Біздің зерттеуіміздің тағы бір маңызды аспектісі - фосфор-кальций алмасуының ерекшеліктерін зерттеу және БСА бар балалардағы МСА позициясынан FGF-23-тің ролін анықтау. Сілтілік фосфатазаны қоспағанда, минералды-сүйек алмасуының барлық параметрлерімен маңызды корреляциялар табылды, әсіресе FGF-23 және ПТГ ($r = 0,807$, $p < 0,001$) арасында жоғары деңгейдегі байланыс болды. Бір қызығы, кейбір науқастарда фосфор-

кальций алмасуының басқа көрсеткіштеріндегі өзгерістерден тыс FGF-23-тің оқшауланған жоғарылауы байқалды, әсіресе ерте кезеңдерде. Осыған сүйене отырып, FGF-23 маркерін БСА ағымы мен прогрессиясының ең ерте болжаушысы ретінде қарастыруға болады, өйткені бұл фосфор-кальций алмасуының жай-күйін ғана емес, сонымен қатар себептеріне қарамастан ауру кезінде балаларда пайда болатын басқа клиникалық және зертханалық өзгерістерді де көрсетеді.

Зерттеу барысында біз алған нәтижелерді жалпылаудың шарықтау шегі - бұл БСА бар бала үшін FGF-23 концентрациясының жоғары деңгейіне ие болу қаупі, демек, осы маркердің жоғарылауымен байланысты бірқатар бұзушылықтарды уақтылы анықтауға жоғары ықтималдылықпен тез және қол жетімді болжауға мүмкіндік беретін математикалық болжау моделін жасау болды. Біздің болжау моделіміз 98% жоғары сезімталдықты көрсетті, ал дұрыс болжанған мәндердің жалпы пайызы $82,2 \pm 4,5\%$ құрады (1 сурет).

Осылайша, жоғарыда айтылғандардың бәрі балалардағы БСА кезінде 23 фибробласттардың өсу факторының ерекше рөлін, оның клиникалық ерекшеліктерімен (АҚ, СЖҚГ), сондай-ақ темір мәртебесімен, фосфор-кальций алмасуымен тығыз байланысын көрсетеді. Біз алған мәліметтер балалар нефрологиясындағы FGF-23 клиникалық және диагностикалық маңыздылығын көрсетеді, бұл маркерді балалардағы БСА дамуында болатын бірқатар асқынуларды ерте диагностикалау тұрғысынан тартымды етеді.

Осылайша, жүргізілген зерттеу барысында бізбен БСА бар балалардағы FGF-23 клиникалық-диагностикалық маңыздылығы барлық қойылған міндеттердің шешімдерінің толықтығы және төмендегі тұжырымдар мен тәжірибелік ұсыныстардың есебінен ғылыми негізделді.



Сурет 1 – БСА бар балалардағы FGF-23 жоғары ықтималдылықты анықтау бойынша шешім ағашы

Алынған нәтижелердің негізінде келесі қорытындылар жасалды:

1. Қазақстанда балалардағы бүйректің созылмалы ауруының дамуының негізгі себептері анықталды: зәр шығару жүйесінің туа біткен ауытқулары – 69,86%, гломерулярлық аурулар - 17,81%. Клиникалық ағымның маңызды ерекшеліктері анықталды: физикалық дамудың бұзылуы - 32,88%; артериялық гипертензия синдромы - 30,14%; сол жақ қарыншаның гипертрофиясы - 38,36%; анемия - 50,68%; гиперфосфатемия - 38,36%; екіншілік гиперпаратиреоидизм - 41,1%.
2. FGF-23 сатыдан сатыға дейін өсетіні анықталды, бұл ретте балалардың 53,3%-ы екінші сатыда анықталады, 1,7 есеге артады және 14,7 есеге ұлғайып, бесінші сатыда ең жоғары деңгейге жетеді. Жоғары артериялық қысым кезінде FGF-23 деңгейінің 4,2 есе ($p < 0,001$), сол жақ қарыншаның гипертрофиясы кезінде 5,54 есе ($p < 0,001$) ұлғаюы байқалады, балалардың өсуін стандартталған бағалаумен FGF-23 кері сенімді байланысы бар (z -score) ($r = -0,256$, $p = 0,029$).
3. Реналды анемиясы бар балаларда FGF-23 жоғары деңгейі 96,67% жағдайда байқалатыны анықталды, FGF-23 гемоглобинмен ($r = -0,615$, $p < 0,001$), сарысулық темір деңгейімен ($r = -0,493$, $p < 0,001$) және TSAT ($r = -0,331$, $p = 0,004$) кері сенімді өзара байланысы бар.
4. FGF-23-тің фосфор-кальций алмасуының көрсеткіштерімен байланысы негізделді: паратиреоидты гормон ($r = 0,807$, $p < 0,001$), фосфор ($R = 0,473$, $p < 0,001$), жалпы кальций ($r = -0,361$, $p = 0,002$), иондалған кальций ($r = -0,305$, $p = 0,009$) және 25(OH) D дәрумені ($r = -0,332$, $p = 0,004$).
5. Қол жетімді параметрлерді қолдана отырып, шешімдер ағашының әдісі бойынша FGF-23-тің жоғарылатылған мәнін болжаудың математикалық моделі жасалды. Модельдің сезімталдығы 98%-ды құрады, дұрыс болжанған мәндердің жалпы пайызы $82,2 \pm 4,5\%$ құрады.

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

1. БСА асқынуларын ерте диагностикалау және оларды нивелирлеу бойынша уақтылы іс-шаралар үшін БСА диагнозы қойылған барлық балаларға аурудың сатысына қарамастан, қан сарысуындағы 23 (FGF-23) фибробласттардың өсу факторының деңгейін ИФТ әдісімен зерттеу жүргізу ұсынылады.
2. БСА бар балаларда FGF-23-тің жоғары деңгейін болжау мақсатында біз әзірлеген алгоритмді шешімдер ағашы түрінде пайдалану ұсынылады.
3. Сол жақ қарыншаның гипертрофиясы белгіленген балаларды FGF-23-тің жоғары деңгейі үшін, демек, ағзадағы онымен байланысты барлық бұзылулар үшін қауіп тобы ретінде бағалау ұсынылады.
4. FGF-23-тің жоғары деңгейі зертханалық жолмен немесе болжау жолымен анықталған жағдайда науқасты анемияға, минералдық-сүйек бұзылыстарына, сондай-ақ жүрек-қантамыр жүйесінің қызметіне қатысты жоғары тәуекел тобы ретінде қарау керек.