

Хан Анна Вячеславовна

**НОВЫЕ МОЧЕВЫЕ МАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ПОЧЕК И ОЖИРЕНИИ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Воронеж -2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Настаушева Татьяна Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

Официальные оппоненты:

Летифов Гаджи Муталибович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой

Чугунова Ольга Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, профессор кафедры

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 20 марта 2023 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://www.vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Как известно, в нашей стране, как и во всем мире, имеет место неуклонный рост числа пациентов, страдающих ожирением. Детское ожирение в последние годы также принимает эпидемические масштабы [Щербаков В.И. с соавт., 2013, Нетребенко О.К. с соавт., 2017, Коваленко Т.В., 2019, Бочарова О.В. с соавт., 2020]. Статистические результаты ВОЗ свидетельствуют, что избыточную массу тела и ожирение имеют более 40 миллионов детей до 5 лет и 340 миллионов детей в возрасте от 5 до 17 лет. (WHO Factsheet updated 2016. Obesity and overweight). Избыточная масса тела детей является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в педиатрии не только в связи с ее высокой распространённостью, но и в связи с риском развития артериальной гипертензии, метаболических нарушений и других сопутствующих заболеваний, зачастую ведущих к инвалидизации во взрослом возрасте [Посохова Н.В. с соавт., 2015, Васюкова О.В., 2019, Квиткова Л.В. с соавт., 2019, Лескова И.В. с соавт., 2019]. Ожирение, как известно, может негативно влиять на многие органы и системы, в том числе и на почки, вызывая повреждение как клубочков, так и тубулоинтерстициальной ткани. При этом поражение почек, связанное с ожирением, начинается незаметно, без клинических и лабораторных признаков [Николаева С.Н., 2010, Гайсина Л.Р., 2013, Смирнова Н.Н., 2013, Helal I., Fick-Brosnahan G.M., 2012, Mount P.F. 2017, Pommer W. 2018]. В последнее десятилетие активно исследуются новые мочевые маркеры повреждения почек при различных нефропатиях [Пролетов Я.Ю., 2014, Уразаева Л.И., 2014, Bonventre J.V. 2014, Ding W. 2015, Greenberg J.H., Kakaiwala A., 2018, Anand S., Bajrai M. et al., 2021] и других заболеваниях [Миронова С.А., Юдина Ю.С., 2018, Чугунова О.Л. с соавт., 2018, Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., 2018]. К мочевым маркерам повреждения почек, активно изучающимся в последнее время, относятся: молекула повреждения почек -1 (KIM-1) [Кузьмин О.Б., Жежа В.В., 2017, Еремеева А.В., Длин В.В., 2018, Waanders F. et al., 2020, Kuchroo V.K. et al., 2021], липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL) [Кузьмин О.Б., Жежа В.В., 2017, 2019, Еремеева А.В., Длин В.В., 2018, Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W. et al., 2011], бета-2 микроглобулин (β 2-mg) [Траилин А.В. с соавт., 2015, Боханова Е.Г. с соавт., 2014, Зайкова Н.М., Длин В.В., 2014, Tzvi-Behr S., Ivgi H., 2021], интерлейкин – 18 (IL-18) [Lichosik M., Johnson J.N., Freibe D. et al., 2015, Wang S., Chen E., Yung S., Shi L. et al., 2018]. Однако имеются лишь единичные работы, посвященные изучению этих маркеров при ожирении [Боева Е.Е., 2021, Ding W., Mak R.H., 2015]. Отсутствуют работы, посвященные исследованию мочевых маркеров при заболеваниях почек с учетом ожирения. Кроме того, нет убедительных однозначных значений вышеуказанных мочевых маркеров у здоровых детей. Поэтому определение маркеров раннего повреждения почек при ожирении, в том числе, сочетающемся с заболеваниями почек, является актуальным для последующей терапии и профилактики хронической болезни почек. Определение нормативных значений KIM-1, NGAL, β 2-mg, IL-18 в моче у здоровых детей может быть полезным для дальнейшего изучения маркеров повреждения почек при различной патологии.

Степень разработанности темы

Согласно литературным данным достаточно много отечественных и зарубежных работ посвящено ожирению у детей, масштабы которого приобрели эндемичный характер [Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., 2020, Квиткова Л.В., Скотина С.А., Сотникова Ю.М., 2019, Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю., 2017, Orsi C.M., Hale D.E., Lyncj J.L., 2011]. Известно, что ожирение оказывает неблагоприятное влияние на многие органы, в том числе и на почки [Carofalo C., Borelli S., Minutolo R. et al., 2017, Jadresic L., Silverwood R.J., Kinra S. et al., 2019, Silva G.B. Junior, Bentes A.C., Daber E.F. et al., 2017]. Известные клинические и лабораторные маркеры поражения почек, в том числе альбуминурия, повышение уровня креатинина сыворотки крови, обнаруживаются на поздней стадии поражения почек, связанного с ожирением. В этой связи важным и актуальным является определение ранних диагностических маркеров повреждения почек, ассоциированного с

ожирением. В последнее десятилетие активно изучаются новые мочевые маркеры острого повреждения почек: KIM-1, NGAL, IL-18, β 2- mg при различных нефропатиях и других заболеваниях [Ntrinias T., Papasotiriou M., Balta L. et al., 2019, Kuchroo V.K., Hawkins J., Ichimura T., Bonventre J.V., 2021, Mishra O.P., 2022]. Но комплексного изучения данных показателей в моче при ожирении у детей не проводилось. Также не оценивалась степень диагностического значения при ожирении каждого из мочевых маркеров. У детей измерение определенных белков в моче имеет особое значение ввиду неинвазивного и безопасного метода исследования. Референсные значения KIM-1, NGAL, IL-18, β 2- mg в моче здоровых детей по данным литературы неоднозначны, а порой противоречивы [Tzvi-Behr S., Ivgi H., Frishberg Y., Shalom E.B., 2021, Forster C.S., Jonson K., Patel V. et al., 2017, Forster C.S., Loechtfeldt A.M., Shah S.S., Goldstein S., 2020]. Эти значения позволят продолжить работы, посвященные изучению новых диагностических маркеров раннего повреждения почек при различной патологии у детей. В контексте вышеизложенного представляет интерес ранняя диагностика повреждения почек у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, что позволит более эффективно разработать систему профилактики развития и прогрессирования ХБП.

В связи с вышеизложенным сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования: оптимизация ранней диагностики поражения почек у детей с ожирением на основе изучения новых мочевых маркеров повреждения почек.

Задачи исследования:

1. Установить нормативные (референсные) значения таких маркеров повреждения почек, как KIM-1, NGAL, IL-18, β 2- mg в моче у здоровых детей (контрольная группа), а также их нормированные значения по отношению к креатинину мочи. У этой же группы детей установить показатели цистатина С в сыворотке крови.
2. Определить уровни маркеров повреждения почек: KIM-1, NGAL, IL-18, β 2mg в моче, а также их нормированные значения по отношению к креатинину мочи у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.
3. Определить уровни маркеров повреждения почек: KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg в моче, а также их нормированные значения по отношению к креатинину мочи у детей при заболеваниях почек на фоне нормальной массы тела и на фоне ожирения.
4. Провести сравнительный и корреляционный анализ мочевых маркеров: KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg, а также их нормированных значений по отношению к креатинину мочи у детей контрольной группы, у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и заболеваниями почек на фоне ожирения.
5. Определить уровень цистатина С в сыворотке крови больных детей всех обследуемых групп, провести сравнительный и корреляционный анализ.
6. Разработать и предложить новые критерии ранней диагностики повреждения почек у детей с ожирением с учетом уровней мочевой экскреции KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg и цистатина С в сыворотке крови.

Научная новизна результатов исследования

Впервые определены референсные значения показателей мочевых маркеров у здоровых детей: KIM-1, NGAL, IL-18, β -2mg, которые могут быть использованы в других исследованиях при различных заболеваниях почек у детей. Определено диагностическое значение маркеров KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg в моче и цистатина С в сыворотке крови для повреждения почек, связанного с ожирением. Полученные данные позволяют разработать новые диагностические маркеры повреждения почек у детей при экзогенно-конституциональном ожирении, при заболеваниях почек на фоне экзогенно-конституционального ожирения. Установлено диагностическое значение KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения почек при ожирении у детей. Значения данного маркера повреждения почек были достоверно выше при ожирении у детей, по сравнению с

пациентами, имеющими заболевания почек без ожирения. Другие исследуемые маркеры повреждения почек в моче (NGAL, IL-18) также были значимо выше у детей с ожирением по сравнению со здоровыми детьми; значения же $\beta 2$ -mg у детей с ожирением значимо не отличались от показателей здоровых детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определение мочевых маркеров почечного повреждения: KIM-1, NGAL, IL-18, а также цистатина С в сыворотке крови у детей с ожирением имеет несомненную практическую значимость. Полученные данные позволят разработать новые методы предупреждения повреждения почек у детей при ожирении, тем самым способствовать снижению развития и прогрессирования хронической болезни почек. Особенно рекомендовано определение уровня мочевого KIM-1 для выявления раннего повреждения почек у детей с ожирением, так как только его значения имели достоверные отличия у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения от показателей детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела. Результаты исследования могут быть применены в клинической практике в области педиатрии, нефрологии, эндокринологии, а также при обучении студентов медицинских ВУЗов.

Методология и методы исследования.

Работа проводилась на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1». Выполнены ретроспективное и проспективное исследования клинико-анамнестических данных, лабораторные исследования у 162 детей: 50 детей контрольной группы, 34 ребенка с ожирением, 78 детей с заболеваниями почек (40 – на фоне нормальной массы тела, 38 – на фоне ожирения). Мочевые маркеры повреждения почек KIM-1, NGAL, IL-18, β -2mg изучены у всех детей, в том числе и по отношению к креатинину мочи (нормированные показатели).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлены референсные значения уровней KIM-1, NGAL, IL-18, $\beta 2$ -mg в моче у здоровых детей. Эти показатели установлены не только в виде концентрации, но и по отношению к креатинину мочи – нормированные значения. Нормированные значения KIM-1, NGAL, IL-18, $\beta 2$ -mg в моче у здоровых детей оказались несколько ниже по сравнению с их концентрацией. Не выявлено влияния возраста и пола на уровень мочевых маркеров у детей контрольной группы.
2. Определение мочевых маркеров KIM-1, NGAL, IL-18 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, не имеющих клинических проявлений заболеваний почек, будет способствовать раннему выявлению повреждения почек у таких детей.
3. Определение KIM-1 в моче имеет максимальное диагностическое значение для раннего выявления повреждения почек у детей с ожирением, вероятно, отражая изменения в проксимальном отделе нефрона.
4. Выявленные значимые корреляционные связи между показателями массы тела, ИМТ, Z-оценками ИМТ и уровнями различных мочевых маркеров (KIM-1, NGAL, IL-18) у детей с ожирением и заболеваниями почек могут свидетельствовать о диагностической значимости исследования вышеуказанных маркеров у детей с ожирением.
5. Уровень сывороточного цистатина С в большей степени повышается у детей при заболеваниях почек на фоне нормальной массы тела, не имея связи с массой тела здоровых и больных детей. Концентрация и нормированное значение $\beta 2$ -mg в моче не имеет диагностической значимости для повреждения почек, связанного с ожирением.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достоверность работы подтверждается достаточной выборкой больных, обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа,

системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки информации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу нефрологического отделения БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3,6,7 паспорта научной специальности Педиатрия (медицинские науки).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедр госпитальной педиатрии, клинической фармакологии, пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, неонатологии и педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию заместительной почечной терапии в Беларуси (Минск, 2019), XVI Общероссийской научно-практической конференции РДО (19-20.11.2021, Москва), XX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23.10.2021), на 53 Европейском конгрессе детских нефрологов в Нидерландах (Амстердам, 16-19.09.2021).

Личный вклад автора

Автором лично проведен отбор больных и анализ медицинской документации, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого больного и на каждого ребенка контрольной группы. Проведена оценка анамнеза, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех детей. Автор лично принимала участие в исследовании мочевых маркеров повреждения почек, а также в процессе исследования цистатина С в сыворотке крови детей.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 публикации в журнале, входящем в международную базу данных Web of Science, 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, зарегистрирована программа для ЭВМ «Калькулятор скорости клубочковой фильтрации у пациентов детского возраста».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, 2-х глав собственных наблюдений, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 39 таблицами, 5 рисунками. Список литературы включает 187 источников, из которых 96 отечественных и 91 зарубежный.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

Пациенты. В исследование были включены 162 ребенка в возрасте от 3-х до 17 лет, распределенные на 4 группы (табл.1).

Таблица 1 - Группы обследованных детей

Группы детей	Контрольная группа (здоровые дети) (n =50)	Ожирение (n=34)	Заболевания почек	
			на фоне нормальной массы тела (n =40)	на фоне ожирения (n =38)
Мальчики /девочки	25/25	21/13	18/22	16/22
Возраст	10,00 [6,00;15,00]	11,00 [10,00; 14,00]	11,00 [7,00; 14,00]	13,00 [7,00;15,00]
Z-оценки длины тела (HAZ)	0,48 [-0,45; 0,94]	0,8 [-0,01; 1,66]	0,39 [-0,45; 1,06]	-0,26 [-1,20; 0,65]
Z-оценки ИМТ (BAZ)	0,02 [-0,45; 0,82]	2,67 [2,31; 3,08]	0,46 [-0,04; 1,55]	2,35 [1,8625; 2,82]

Примечание. Значения приведены в виде медианы (Me) и значений 1-3 квартиля [25-75].

Контрольную группу (50 условно здоровых детей) составили пациенты от 3-х до 17 лет, находившиеся в отделении отоларингологии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» по поводу удаления аденоидов (до проведения аденотомии) без какой-либо другой острой и хронической патологии; у них отмечались нормальные показатели ФР, АД, анализов мочи и УЗИ почек. Группу детей с ожирением представляли пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в эндокринологическом отделении. Критерии включения: дети с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 6 до 17 лет. Критерии исключения для группы детей с ожирением: дети с ожирением в возрасте до 6 лет; больные любого возраста с коморбидным, синдромальным ожирением, ожирением эндокринной этиологии и ожирением, связанным с лекарственной терапией. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,29%), второй степени - у 13 детей (38,24%), третьей - у 8 пациентов (23,53%), четвертой степени - у 1 больного (2,94%); то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,53%, SDS ИМТ $\geq 2,0$). В группе больных с ожирением не зафиксировано больных с заболеваниями почек: при обследовании ни у кого из детей не было выявлено артериальной гипертензии, протеинурии, повышения креатинина сыворотки крови; определены нормальные показатели УЗИ почек.

Группы детей с заболеваниями почек представили 78 пациентов: у 40 из них заболевания почек зафиксированы на фоне нормальной массы тела, у 38 - на фоне ожирения (SDS ИМТ $\geq +2$). Дети с заболеваниями почек находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в нефрологическом отделении. Критерии включения для группы детей с заболеваниями почек без ожирения: дети в возрасте от 3-х до 17 лет с заболеваниями почек негломерулярной и гломерулярной этиологии с SDS ИМТ < 1 . Заболевания почек у них включали следующую патологию: пиелонефрит – 29 детей (72,5%), из них 15 (51,7%) - на фоне обструкции или ПМР; рефлюксная нефропатия – 2 ребенка (5,0%); тубулоинтерстициальный нефрит после перенесенного гемолитико-уремического синдрома – 1 ребенок (2,5%); гломерулонефрит острый – 3 ребенка (7,5%); наследственный нефрит – 3 ребенка (7,5%); нефротический синдром – 2 ребенка (5,0%). Критерии исключения для группы детей с заболеваниями почек без ожирения: дети в возрасте до 3-х лет; больные в периоде обострения заболеваний; ХБП 3-5 стадий. Критерии включения для группы детей с заболеваниями почек на фоне ожирения. Дети в возрасте от 4-х до 17 лет с заболеваниями почек негломерулярной и

гломерулярной этиологии с $\text{SDS IMT} \geq +2$. Степени ожирения в этой группе детей распределялись следующим образом: 26 (68,4%) пациентов имели ожирение 1 степени, 5 (13,2%) – ожирение 2 степени, 6 (15,8%) – ожирение 3 степени, 1 (2,63%) – ожирение 4 степени, то есть преимущественно дети имели ожирение 1 и 2 степени (31 человек, 81,6%). Заболевания почек у них включали следующую патологию: пиелонефрит – 27 детей (71,1%), из них 9 (33,3%) – на фоне обструкции или ПМР; рефлюксная нефропатия – 1 ребенок (2,6%); киста почки – 1 ребенок (2,6%); подковообразная почка – 1 ребенок (2,6%); нефротический синдром – 6 детей (15,8%); мочекаменная болезнь – 2 ребенка (5,3%). Критерии исключения для группы детей с заболеваниями почек на фоне ожирения: дети в возрасте до 4-х лет; больные в периоде обострения заболевания; ХБП 3-5 стадий. Большинство детей с заболеваниями почек поступали в стадии обострения заболевания, но обследовались для определения уровня мочевых маркеров и цистатина С в сыворотке крови в период ремиссии.

Обследование было проспективным в период с 01.2018 по 06.2021 года. Всем детям проведен клинический осмотр с определением ФР: длины, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), определением Z-оценок длины и массы тела (SDS). Исследовался клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, проводилось УЗИ почек и мочевого пузыря. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе Зимницкого и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по прикроватной формуле Шварца (2009). Функция концентрирования почек считалась сохранной при максимальной относительной плотности мочи не менее 1025 при суточном диурезе 500 мл или не менее 1020 при суточном диурезе 1000 мл по пробе Зимницкого. Функция фильтрации считалась сохранной при расчетной СКФ не менее 90 мл/мин. На всех детей заполняли разработанные карты, куда включались анамнестические данные и клинико-лабораторные параметры (показатели АД, клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи, параметры функционального состояния почек, данные УЗИ почек). При необходимости детям с заболеваниями почек проводилась в/в урография, цистография, КТ или МРТ почек. У родителей и/или детей получено информированное согласие на проведение обследования.

Для исследования новых мочевых маркеров повреждения почек первая утренняя порция мочи собиралась в две пластиковые пробирки «Vacuette» (одна пробирка предназначалась для определения креатинина мочи, вторая – для исследования мочевых маркеров повреждения почек: NGAL, KIM -1, IL-18, $\beta 2$ -mg). Моча больных детей, как и детей контрольной группы, хранилась в морозильной камере при температуре - 70°C, максимально до 6 месяцев. Исследование проводили на анализаторе «Multiskan Go», (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Промывку планшета осуществляли с помощью планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), инкубацию (в случае необходимости) – с использованием термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк-02 "НПП-ТМ" со встроенным принтером по ТУ 9443-010-11254896-2002 (определение содержания креатинина) (ООО НПП «Техномедика», Россия). Мочу центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин для получения надосадочной жидкости, использовавшейся в дальнейшей работе.

Исследование специфических маркеров в моче проводили с использованием наборов реагентов для: 1) определения содержания креатинина кинетическим методом в моче методом реакция Яффе без депротеинизации, колориметрический, кинетика по двум точкам. Длина волны в пределах диапазона 490-510 нм, линейность в диапазоне от 35,4 до 1350 мкмоль/л. Чувствительность 25 мкмоль/л. Мочу разводили в 50 раз (полученные концентрации умножили на 50). Серия 0110520, кат. № 10 102, дата изг. 27.05.20. АО «Диакон-ДС», Россия; 2) количественного определения липокалина - NGAL в моче методом иммуноферментного анализа (набор на 96 определений). Длина волны – 450 нм. Чувствительность 0,02 нг/мл. Разведение мочи 1:10 (полученные концентрации умножили на 10), кат № RD191102200R, лот E20-031, годен до 03.2021, произведено: BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика; 3) количественного определения $\beta 2$ -mg в моче

методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 0,1 мкг/мл. Разведение в 10 раз (полученные концентрации умножили в 10 раз). Orgentec Diagnostika GmbH, кат № ORG 5 BM; LOT 2003762, годен до 06.10.2021. Произведено: ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany; 4) количественного определения KIM-1 в моче методом иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 3,13 пг/мл, Cioud-Clone Corp., кат № SEA785Hu, Серия 7C20637A38, LOT 200826373, годен до 04.2021, Китай. Разведение 1:4 (полученные концентрации умножили на 5); 5) количественного определения IL-18 в моче методом иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 9 пг/мл, invitrogen, BenderMwdSystems GmbH, кат № BMS267-2, LOT 236202-001; годен до 09.2021, производство Австрия. Разведение не требуется; 6) количественного определения цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (96 определений). Произведено: BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика, кат № RD191009100R, лот E19-066P01, годен до 02.2021.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTICA 6.0. Обработка данных проводилась с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ), а также медианы и значения 1-3 квартилей (Me [25;75]). Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Для сравнения показателей ФР у детей использовали Z-оценки (Z-score) длины тела для возраста (HAZ), массы тела для возраста (WAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), вычисленные по стандартной методике ВОЗ с использованием программ WHO AntroPlus [WHO growth reference 5-19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software. <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (дата обращения 10.08.2021).] и WHO Antro [Child Growth Standards (for children under 5 years of age). WHO Antro software. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software> (дата обращения 10.08.2021)]. Проверка согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилкса. При наличии малых выборок и опровержении гипотезы о нормальности распределения для выявления различий между двумя группами применялись непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости качественных показателей использовался точный критерий Фишера. Если ожидаемое значение было >10 – критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Различия между переменными считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Уровень NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи и цистатина С сыворотки крови у здоровых детей

С учетом неоднозначных показателей мочевых маркеров у здоровых детей, согласно данным зарубежной литературы, нами было решено исследовать их в группе контроля.

Таблица 2 - Уровень NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи и цистатина С сыворотки крови у детей контрольной группы

Показатели	Единицы изменения	Me [Q1; Q3]
NGAL, моча	нг/мл	0,26 [0,04; 1,33]
NGAL/Креатинин мочи	нг/мг	0,17 [0,03; 0,79]
KIM-1, моча	пг/мл	162,35 [95,18; 257,55]
KIM-1/Креатинин мочи	пг/мг	135,99 [60,03; 248,75]
IL-18, моча	пг/мл	55,2 [42,23; 70,01]
IL-18/Креатинин мочи	пг/мг	44,86 [32,85; 60,57]

Продолжение таблицы 2

β2-микроглобулин, моча	мкг/мл	6,31 [2,38; 11,89]
β2-микроглобулин/Креатинин мочи	мкг/мг	4,63 [1,75; 9,73]
Цистатин С, сыворотка крови	нг/мл	466,60 [430,90; 537,30]

Примечание. В таблице приведены значения в виде медианы (Me) и 1 и 3 квартилей [25; 75, Q1; Q3]

В табл. 2 приведены значения изучаемых мочевых маркеров и цистатина С в сыворотке крови у детей контрольной группы. Концентрация всех мочевых маркеров приведена в двух значениях: в виде количества маркера на 1 мл мочи и в виде отношения к 1 мг креатинина мочи. Последнее значение более определенно указывает на количество изучаемых показателей в моче, так как исключается диурез. Эти значения принято называть «нормированными» показателями. Как представлено в таблице 2, медианы количественных показателей исследуемых маркеров и нормированных значений хоть и близки, но имеют некоторые отличия. Все нормированные значения мочевых маркеров оказались несколько ниже, чем их количественная концентрация. В группе контроля мы также изучали влияние возраста и пола на показатели мочевых маркеров. Для этого все дети были разделены на две возрастные группы: дети от 3-х до 10 лет и подростки – старше 10 до 17 лет. В этих группах был проведен анализ изучаемых маркеров (табл.3).

Таблица 3 - Уровень показателей NGAL, KIM-1, IL-18, β2-mg мочи у детей контрольной группы с учетом возраста (дети и подростки)

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β2-m, mkg /ml
Дети (n=23)	0,14 [0,03; 1,52]	122,50 [88,85; 241,0]	55,20 [42,08; 70,49]	3,90 [1,95; 8,89]
Подростки (n=27)	0,27 [0,08; 0,96]	206,95 [140,85; 262,23]	56,40 [42,45; 70,14]	10,15 [3,63;14,40]
P	K-S =0,17 M-W = 0,56	K-S = 0,2 M-W = 0,07	K-S =0,94 M-W = 0,6	K-S = 0,22 M-W = 0,053

Примечание: Здесь и далее: в таблице приведены значения в виде медианы (Me) и 1 и 3 квартилей [25; 75 Q1; Q3]; K-S: для определения статистической значимости различий применялся метод Колмогорова - Смирнова. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test)

Из таблицы 3 видно, что достоверных различий в исследуемых показателях мочи у детей и подростков не выявлено, хотя значения NGAL, KIM-1, β2-mg были несколько выше в подростковой группе. Уровень IL-18 мочи оказался практически идентичным у детей и подростков. Проведенный корреляционный анализ не показал значимых связей концентрации мочевых маркеров с возрастом детей контрольной группы. Уровень цистатина С в крови был также практически одинаков у детей и подростков: Me 463,2[434,67; 529,08] и Me 490,80[427,20; 544,80] соответственно, K-S p=0,71; M-W p=0,86; R с возрастом=0,07. Такой же анализ в группе контроля был проведен для мальчиков и для девочек (табл.4).

Таблица 4 - Уровень показателей NGAL, KIM-1, IL-18, β2-mg мочи у детей контрольной группы с учетом пола

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β2-mg, mkg /ml
Мальчики (n=25)	0,27 [0,04; 1,38]	181,95 [89,27; 260,25]	54,64 [41,68; 65,06]	3,61 [1,52; 11,06]
Девочки (n=25)	0,20 [0,05; 1,32]	162,35 [119,40; 251,82]	62,17 [44,7; 72,64]	9,07 [4,75;12,78]
P	K-S =0,92 M-W = 0,92	K-S = 0,78 M-W = 0,77	K-S =0,41 M-W = 0,4	K-S = 0,13 M-W = 0,12

Как показано в таблице 4, достоверных различий в изучаемых маркерах мочи у мальчиков и девочек не выявлено. Цистатин С сыворотки крови у мальчиков контрольной группы составил: Ме 463,2 [426,42; 561,65], у девочек Ме 472,20 [430,90; 524,25], К-S $p=0,61$; M-W $p=0,6$. Нами не было выявлено достоверных связей при проведении корреляционного анализа изучаемых мочевых маркеров и цистатина С сыворотки крови с массой тела, ИМТ и Z-score ИМТ у детей контрольной группы

Таким образом, нами установлены значения мочевых маркеров: NGAL, KIM-1, IL-18 и $\beta 2$ -mg, а также цистатина С сыворотки крови у детей контрольной группы – условно здоровые дети. Нормированные значения этих показателей (отношение их к креатинину мочи) оказались несколько ниже. Нами не было выявлено значимого влияния возраста и пола на показатели NGAL, KIM-1, IL-18 и $\beta 2$ -mg в моче. Также не выявлено достоверных корреляционных связей вышеуказанных мочевых маркеров с показателями массы тела детей контрольной группы. Поэтому в дальнейшем при сравнении нормативных значений мочевых маркеров с показателями пациентов с ожирением и заболеваниями почек мы не учитывали возраст и пол детей. Выделение нами изучения уровней мочевых маркеров у здоровых детей в отдельный раздел было связано с разноречивостью их показателей в литературных источниках. Вероятно, эта разноречивость продиктована методологическими особенностями определения, различными применяемыми реактивами и пр.

2. Мочевые маркеры повреждения почек у детей с ожирением

Проанализированы полученные в ходе исследования данные 34 детей с экзогенно-конституциональным ожирением и 50 детей контрольной группы. В таблице 6 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 5 - Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у обследуемых детей

Показатели	Ед. измерения	Дети с ожирением (n=34)	Дети контрольной группы (n=50)	P
Систолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	63,00 [40,25; 74,25]	64,00 [58,50; 70,25]	0,62
Диастолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	65,00 [53,25; 75,00]	60,00 [53,75; 63,00]	0,62
Глюкоза крови	ммоль/л	4,95 [4,70; 5,31]	4,99 [4,60; 5,23]	0,36
АЛАТ	Ед/л	21,00 [15,32; 33,97]	16,00 [12,80; 22,00]	0,01
АСАТ	Ед/л	24,40 [19,63; 26,72]	26,70 [19,70; 31,00]	0,51
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	3,60 [2,75; 4,20]	5,13 [3,70; 5,70]	0,01
Креатинин сыворотки крови	мг/дл	0,75 [0,66; 0,87]	0,79 [0,64; 0,89]	0,38
СКФ	мл/мин/1,73м ²	122,85 [110,36; 137,31]	117,89 [99,91; 137,85]	0,67
Общий белок сыворотки крови	г/л	74,70 [70,95; 78,00]	70,80 [68,50; 75,35]	0,02
Гемоглобин	г/л	139,50 [130,75; 144,00]	136,00 [128,00; 140,00]	0,2
Лейкоциты крови	тыс/мкл	7,20 [6,22; 8,42]	6,60 [5,700 7,80]	0,07

Продолжение таблицы 5

СОЭ	мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,0]	0,3
Макс. уд. вес мочи		1019,0 [1015,75; 1022,25]	1019,0 [1015,00; 1030,00]	0,06
рН мочи		5,0 [5,0; 5,0]	6,0 [5,5; 6,5]	0,02
Белок мочи	г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,24
Эритроциты мочи	в п/зр	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,72
Лейкоциты мочи	в п/зр	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,57

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 5, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню АД, как систолического, так и диастолического. Отличия в биохимическом анализе крови обнаружены по уровню мочевины и белка сыворотки крови (у детей контрольной группы мочевины была выше, а белок ниже) и уровню АЛАТ, который был выше у детей с ожирением. Но все данные значения не превышали норму ни у одного ребенка.

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-mg, mkg /ml
Дети с ожирением (n=34)	2,79 [1,25; 9,11]	2476,50 [1720,50; 2794,0]	112,05 [96,70; 136,97]	7,39 [2,19; 14,21]
Дети контрольной группы (n=50)	0,26 [0,04; 1,73]	162,35 [95,18; 257,55]	55,20 [42,23; 70,01]	6,31 [2,38; 11,89]
P	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S > 0,05 M-W = 0,70

Как видно из табл.6, установлены статистически значимые различия в уровнях 3-х из 4-х мочевых маркеров, а именно: NGAL, KIM-1 и IL-18. В группе детей с ожирением данные мочевые маркеры имели достоверно более высокие значения по сравнению с контрольной группой. Только концентрация β 2-mg в моче была близкой по значению в обеих группах детей. Разброс показателей концентрации всех мочевых маркеров у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, согласно 1-3 квартилю, был значительно большим, чем у детей контрольной группы. Данные нормированных показателей мочевых маркеров у детей 2-х групп представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-mg/Cru у детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-mg/Cru, mkg/mg
Дети с ожирением (n=34)	1,27 [0,46; 9,57]	1441,08 [856,50; 2433,30]	79,0 [40,0; 120,0]	4,07 [1,54; 9,68]
Дети контрольной группы (n=50)	0,17 [0,03; 0,79]	135,99 [60,03; 248,75]	40,0 [30,0; 50,0]	4,63 [1,75; 9,73]
P	K-S < 0,001 M-W = 0,0001	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S < 0,005 M-W = 0,0002	K-S > 0,05 M-W = 0,76

Результаты оказались практически такими же. Статистически значимые различия между двумя группами детей выявлены в отношении NGAL/Cru, KIM-1/Cru, и IL-18/Cru. Разброс этих показателей оказался большим, чем у здоровых детей. Отношение β 2-mg к креатинину мочи статистически значимо не различалось у детей с ожирением и без него, так же как и разброс показателей. Так как ни у одного ребенка в группе с ожирением не было какой-либо патологии мочевой системы, были нормальные значения АД, отсутствовала протеинурия, можно указать на эти маркеры, как ранние для диагностики повреждения почек, связанного с ожирением.

3. Мочевые маркеры у детей с заболеваниями почек

В исследование были включены 40 детей с заболеваниями почек в возрасте от 3-х до 17 лет. Их данные были сравнены с данными 50 детей контрольной группы (здоровые) также в возрасте от 3-х до 17 лет. В таблице 8 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 8 - Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у детей

Показатели	Ед. изм.	Дети с заболеваниями почек (n=40)	Дети контрольной группы (n =50)	P
Систолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	63,00 [41,5; 74,7]	64,00 [58,50; 70,25]	0,06
Диастолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	56,00 [35,3; 71,00]	60,00 [53,75; 63,00]	0,08
Глюкоза крови	ммоль/л	4,99 [4,75; 5,22]	4,99 [4,60; 5,23]	0,69
АЛАТ	Ед/л	13,4 [9,1; 15,0]	16,00 [12,80; 22,00]	0,06
АСАТ	Ед/л	30,20 [24,2; 32,5]	26,70 [19,70; 31,00]	0,36
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	3,90 [3,32; 4,50]	5,13 [3,70; 5,70]	0,03
Креатинин сыворотки	мг/дл	0,67 [0,59; 0,85]	0,79 [0,64; 0,89]	0,73
СКФ	мл/мин/1,73м ²	116,5 [104,8; 133,7]	117,89 [99,91; 137,85]	0,45
Общий белок	г/л	74,1 [71,1; 78,1]	70,80 [68,50; 75,35]	0,06
Гемоглобин	г/л	136,0 [128,3; 142,00]	136,00 [128,00; 140,00]	0,5
Лейкоциты крови	тыс/мкл	7,0 [5,35; 8,0]	6,60 [5,70; 7,80]	0,7
СОЭ	мм/час	4,0 [3,0; 5,75]	5,0 [3,0; 8,0]	0,36
Макс.уд.вес мочи		1023 [1015,0; 1026,0]	1019,0 [1015,0; 1030,0]	0,06
РН мочи		5,0 [5,0; 5,75]	6,0 [5,5; 6,5]	0,06
Белок мочи	г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,4
Эритроциты мочи	в п/зр	0 [0; 0,25]	0 [0; 0]	0,36
Лейкоциты мочи	в п/зр	0,45 [0,1; 5,9]	1 [0; 1]	0,4

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 8, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню АД, как систолического, так и диастолического. Все приведенные в таблице лабораторные параметры не превышали норму ни у одного ребенка. Необходимо отметить, что все дети с заболеваниями почек были обследованы в период ремиссии.

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-mg, mkg/ml
Дети с заболеваниями почек (n=40)	3,99 [1,46; 7,89]	1462,25 [1098,0; 1917,5]	109,8 [92,2; 133,3]	12,53 [4,09; 20,2]
Дети контрольной группы (n =50)	0,26 [0,04; 1,73]	162,35 [95,18; 257,55]	55,20 [42,23; 70,01]	6,31 [2,38; 11,89]
P	0,000000	0,000000	0,000000	0,006001

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.9, значения всех четырех исследованных маркеров в группе детей с заболеваниями почек имели статистически значимо более высокий уровень по сравнению с группой здоровых детей. При сравнении нормированных показателей сохранялись все достоверные различия между двумя группами детей в отношении всех четырех маркеров (табл.10). Разброс значений концентрации всех исследуемых мочевых маркеров, так же, как и нормированных значений, был значительно большим, по сравнению с показателями у здоровых детей (табл. 9,10).

Таблица 10 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-mg/Cru у детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-mg/Cru, mkg/mg
Дети с заболеваниями почек (n=40)	1,60 [0,66; 11,74]	1031,27 [628,3; 1727,7]	87,2 [53,3; 163,1]	5,92 [2,59; 18,82]
Дети контрольной группы (n =50)	0,17 [0,03; 0,79]	135,99 [60,03; 248,75]	40,0 [30,0; 50,0]	4,63 [1,75; 9,73]
P	0,000000	0,000000	0,000013	0,016263

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Таким образом, при сравнении группы детей с заболеваниями почек и здоровых детей установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 и β 2-mg статистически значимо выше у детей с заболеваниями почек даже в фазе клинико-лабораторной ремиссии. При анализе нормированных показателей сохранялись достоверные различия между двумя группами детей в отношении всех четырех маркеров. Разброс значений, согласно Q1; Q3, был большим у больных детей. Повышенный уровень мочевых маркеров у детей с различными заболеваниями почек при отсутствии активности патологического процесса позволяет расценить их как прогностические признаки прогрессирования повреждения почек

и ХБП и обосновывает необходимость длительного диспансерного наблюдения и реабилитации этой категории больных.

4. Мочевые маркеры у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения

В исследование были включены 88 детей в возрасте от 3-х до 17 лет: 50 здоровых детей и 38 пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей на фоне ожирения (SDS ИМТ $\geq +2$). В таблице 11 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 11 - Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у детей

Показатели	Ед. изм.	Дети контрольной группы (n=50)	Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	P
Систолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	64,00 [58,50; 70,25]	69,00 [41,25; 81,0]	0,21
Диастолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	60,00 [53,75; 63,00]	64,00 [49,5; 79,0]	0,62
Глюкоза крови	ммоль/л	4,99 [4,60; 5,23]	4,9 [4,6; 5,3]	0,64
АЛАТ	Ед/л	16,00 [12,80; 22,00]	17,50 [13,65; 36,8]	0,93
АСАТ	Ед/л	26,70 [19,70; 31,00]	20,95 [16,8; 27,1]	0,58
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	5,13 [3,70; 5,70]	3,8 [3,4; 4,40]	0,65
Креатинин сыворотки	мг/дл	0,79 [0,64; 0,89]	0,76 [0,65; 0,89]	0,36
СКФ	мл/мин/ 1,73м ²	117,89 [99,91; 137,85]	114,89 [104,5; 127,5]	0,1
Общий белок	г/л	70,80 [68,50; 75,35]	75,1 [71,7; 78,0]	0,71
Гемоглобин	г/л	136,00 [128,00; 140,00]	139,0 [133,0; 148,5]	0,04
Лейкоциты крови	тыс/мкл	6,60 [5,70; 7,80]	7,2 [5,8; 9,65]	0,06
СОЭ	мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [2,5; 8,0]	0,22
Макс.уд.вес мочи		1019,0 [1015,0; 1030,0]	1021,5 [1015,75; 1026,25]	0,74
РН мочи		6,0 [5,5; 6,5]	5,0 [5,25; 5,88]	0,13
Белок мочи	г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,46
Эритроциты мочи	в п/зр	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0,34
Лейкоциты мочи	в п/зр	1 [0; 1]	0,75 [0,1; 5,15]	0,89

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 11, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню АД, как систолического, так и диастолического. Отличия в общем анализе крови обнаружены только по уровню гемоглобина (у детей с ожирением он был достоверно выше), но все приведенные в таблице лабораторные параметры не превышали норму ни у одного ребенка. Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-mg, mkg/ml
Дети контрольной группы (n=50)	0,26 [0,04; 1,73]	162,35 [95,18; 257,55]	55,20 [42,23; 70,01]	6,31 [2,38; 11,89]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	3,36 [1,17; 7,82]	2209,8 [1252,9; 2846,6]	112,7 [97,4; 136,1]	9,82 [2,53; 18,57]
P	0,000001	0,000000	0,000000	0,70

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.12, значения трех из четырех маркеров - KIM-1, NGAL и IL-18 в группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения имели достоверно более высокий уровень по сравнению с группой здоровых детей. Значения мочевого маркера β 2-mg были немного выше уровня здоровых детей, но статистически значимых различий не установлено. Разброс показателей всех изучаемых маркеров мочи был приблизительно таким же, как и в других группах больных детей.

Результаты сравнения нормированных показателей оказались аналогичными (таблица 13): нормированные значения трех из четырех маркеров - KIM-1, NGAL и IL-18 в группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения имели достоверно более высокий уровень по сравнению с группой здоровых детей. Нормированные значения мочевого маркера β 2-mg были немного выше уровня здоровых детей, но статистически значимых различий не установлено. Разброс значений нормированных показателей всех изучаемых маркеров мочи был больше, чем у здоровых детей.

Таблица 13 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-mg/Cru у детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-mg/Cru, mkg/mg
Дети контрольной группы (n=50)	0,17 [0,03; 0,79]	135,99 [60,0; 248,8]	40,0 [30,0; 50,0]	4,63 [1,75; 9,73]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	2,45 [0,83; 4,83]	1418,9 [757,9; 2182,3]	109,5 [66,3; 189,6]	7,87 [3,72; 13,46]
P	0,000000	0,000000	0,000000	0,76

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Таким образом, при сравнении группы детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и здоровых детей установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 статистически значимо выше у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения. Высокий уровень этих показателей у детей при наличии ожирения и заболевания почек независимо от активности патологического процесса способствует, по нашему мнению, сохранению ведущих факторов риска почечного повреждения и прогрессирования ХБП. При анализе нормированных показателей сохранялись достоверные различия между двумя группами детей в отношении тех же трех маркеров. Уровень мочевого маркера β 2-mg имел тенденцию к увеличению (как обычный, так и нормированный показатель), но достоверных различий с уровнем здоровых детей выявлено не было.

5. Сравнительная характеристика уровней мочевых маркеров у детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела и на фоне ожирения

В исследование были включены 78 детей в возрасте от 3-х до 17 лет: 40 детей с заболеваниями почек (на фоне нормальной массы тела) и 38 пациентов с заболеваниями почек на фоне ожирения ($\text{SDS IMT} \geq +2$). В таблице 15 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 14 - Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у детей

Показатели	Ед. изм.	Дети с заболеваниями почек (n=40)	Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	P
Систолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	63,00 [41,5; 74,7]	69,00 [41,25; 81,0]	0,21
Диастолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	56,00 [35,3; 71,00]	64,00 [49,5; 79,0]	0,62
Глюкоза крови	ммоль/л	4,99 [4,75; 5,22]	4,9 [4,6; 5,3]	0,64
АЛАТ	Ед/л	13,4 [9,1; 15,0]	17,50 [13,65; 36,8]	0,93
АСАТ	Ед/л	30,20 [24,2; 32,5]	20,95 [16,8; 27,1]	0,58
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	3,90 [3,32; 4,50]	3,8 [3,4; 4,40]	0,65
Креатинин сыворотки	мг/дл	0,67 [0,59; 0,85]	0,76 [0,65; 0,89]	0,36
СКФ	мл/мин/ 1,73м ²	116,5 [104,8; 133,7]	114,89 [104,5; 127,5]	0,1
Общий белок	г/л	74,1 [71,1; 78,1]	75,1 [71,7; 78,0]	0,71
Гемоглобин	г/л	136,0 [128,3; 142,00]	139,0 [133,0; 148,5]	0,04
Лейкоциты крови	тыс/мкл	7,0 [5,35; 8,0]	7,2 [5,8; 9,65]	0,06
СОЭ	мм/час	4,0 [3,0; 5,75]	5,0 [2,5; 8,0]	0,22
Макс.уд.вес мочи		1023 [1015; 1026]	1021,5 [1015,75; 1026,25]	0,74
РН мочи		5,0 [5,0; 5,75]	5,0 [5,25; 5,88]	0,13
Белок мочи	г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,46
Эритроциты мочи	в п/зр	0 [0; 0,25]	0 [0; 0,25]	0,34
Лейкоциты мочи	в п/зр	0,45 [0,1; 5,9]	0,75 [0,1; 5,15]	0,89

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 14, дети двух обследованных групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню АД, как систолического, так и диастолического. Отличия в общем анализе крови обнаружены только по уровню гемоглобина. Но все приведенные в таблице лабораторные параметры не превышали норму ни у одного ребенка. Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, $\beta 2$ -mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 16.

Таблица 15 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-mg, mkg/ml
Дети с заболеваниями почек (n=40)	3,99 [1,46; 7,89]	1462,25 [1098,0; 1917,5]	109,8 [92,2; 133,3]	12,53 [4,09; 20,2]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	3,36 [1,17; 7,82]	2209,8 [1252,9; 2846,6]	112,7 [97,4; 136,1]	9,82 [2,53; 18,57]
P	0,64	0,002445	0,06	0,26

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.15, только значения KIM-1 в группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения были достоверно выше по сравнению с группой детей с заболеваниями почек при нормальной массе тела. Статистически значимых различий в показателях остальных трех мочевых маркеров у детей сравниваемых двух групп не установлено; кроме того, уровень маркера β 2-mg проявил некоторую тенденцию к снижению при наличии ожирения.

Результаты сравнения нормированных показателей всех четырех мочевых маркеров не выявили значимых отличий между двумя исследуемыми группами детей, хотя можно отметить тенденцию к более увеличенным показателям всех четырех маркеров при наличии ожирения (табл.16).

Таблица 16 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-mg/Cru у детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-mg/Cru, mkg/mg
Дети с заболеваниями почек (n=40)	1,60 [0,66; 11,7]	1031,27 [628,3; 1727,7]	87,2 [53,3; 163,1]	5,92 [2,59; 18,82]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	2,45 [0,83; 4,83]	1418,9 [757,9; 2182,3]	109,5 [66,3; 189,6]	7,81 [3,72; 13,46]
P	0,52	0,34	0,12	0,06

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Таким образом, у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения только KIM-1 оказался значимо повышенным по сравнению с детьми с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела. Показатели других мочевых маркеров (NGAL, IL-18, β 2-mg) значимо не отличались в группах детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и без него.

6. Сравнительная характеристика уровней мочевых маркеров у детей с ожирением и заболеваниями почек на фоне ожирения

Проанализированы полученные в ходе исследования данные 34 детей с экзогенно-конституциональным ожирением без признаков заболеваний почек и 38 пациентов с заболеваниями почек на фоне ожирения (SDS ИМТ $\geq +2$). В таблице 17 приведены клиничко-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 17 - Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у детей

Показатели	Ед. измерения	Дети с ожирением (n=34)	Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	P
Систолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	63,00 [40,25; 74,25]	69,00 [41,25; 81,0]	0,42
Диастолическое АД (центиль)	мм/рт/ст	65,00 [53,25; 75,00]	64,00 [49,5; 79,0]	0,88
Глюкоза крови	ммоль/л	4,95 [4,70; 5,31]	4,9 [4,6; 5,3]	0,51
АЛАТ	Ед/л	21,00 [15,32; 33,97]	17,50 [13,65; 36,8]	0,40
АСАТ	Ед/л	24,40 [19,63; 26,72]	20,95 [16,8; 27,1]	0,20
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	3,60 [2,75; 4,20]	3,8 [3,4; 4,40]	0,45
Креатинин сыворотки крови	мг/дл	0,75 [0,66; 0,87]	0,76 [0,65; 0,89]	0,51
СКФ	мл/мин/1,73м2	122,85 [110,36; 137,31]	114,89 [104,5; 127,5]	0,10
Общий белок сыворотки крови	г/л	74,70 [70,95; 78,00]	75,1 [71,7; 78,0]	0,2
Гемоглобин	г/л	139,50 [130,75; 144,00]	139,0 [133,0; 148,5]	0,2
Лейкоциты крови	тыс/мкл	7,20 [6,22; 8,42]	7,20 [5,8; 9,65]	0,51
СОЭ	мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [2,5; 8,0]	0,3
Макс.уд.вес мочи		1019,0 [1015,75; 1022,25]	1021,5 [1015,75; 1026,25]	0,08
pH мочи		5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,25; 5,88]	0,72
Белок мочи	г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,24
Эритроциты мочи	в п/зр	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0,72
Лейкоциты мочи	в п/зр	1 [0; 1]	0,75 [0,1; 5,15]	0,57

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 17, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню АД, как систолического, так и диастолического. Все приведенные в таблице значения не превышали норму ни у одного ребенка.

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-mg, mkg /ml
Дети с ожирением (n=34)	2,79 [1,25; 9,11]	2476,50 [1728,5; 2794,0]	112,05 [96,70;136,97]	7,39 [2,19; 14,21]

Продолжение таблицы 18

Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	3,36 [1,17; 7,82]	2209,8 [1252,9; 2846,6]	112,7 [97,4; 136,1]	9,82 [2,53; 18,57]
P	0,64	0,34	0,95	0,26

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.18, не установлено статистически значимых различий в исследуемых показателях у детей с ожирением и с заболеваниями почек на фоне ожирения, то есть значения всех четырех маркеров были примерно одинаковыми. Вероятно, их уровень зависит от ожирения, а не от заболевания почек. Возможно, повышение уровня маркеров повреждения почек при ожирении - это доказательство персистирования почечного повреждения и развития ХБП. Данные сравнения нормированных показателей четырех мочевых маркеров представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-mg/Cru у детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-mg /Cru, mkg/mg
Дети с ожирением (n=34)	1,27 [0,46; 9,57]	1441,08 [856,5; 2433,3]	79,0 [40,0; 120,0]	4,07 [1,54; 9,68]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	2,45 [0,83; 4,83]	1418,9 [757,9; 2182,3]	109,5 [66,3; 189,6]	7,81 [3,72; 13,46]
P	0,52	0,97	0,12	0,059

Примечание. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из таблицы 19, статистически значимых различий между двумя группами детей не выявлено, хотя можно отметить тенденцию к более увеличенным показателям трех из четырех маркеров - NGAL/Cru, IL-18/Cru и β 2-m/Cru у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения.

Таким образом, при сравнении двух групп детей: с ожирением и с заболеваниями почек на фоне ожирения установлено, что концентрация в моче всех четырех маркеров не имела значимых отличий, в том числе и при анализе нормированных показателей. Но можно отметить тенденцию к более увеличенным показателям трех из четырех маркеров - NGAL/Cru, IL-18/Cru и β 2-mg/Cru у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения.

7. Цистатин С сыворотки крови у детей обследованных групп.

Данные, полученные при исследовании цистатина С сыворотки крови в различных группах детей, приведены в таблице 20.

Таблица 20 - Цистатин С сыворотки крови в различных группах детей

Показатели Группы детей	Цистатин С ng/ml
1. Здоровые дети (n=50)	466,6 [430,9; 537,3]
2. Дети с ожирением (n=34)	845,8*** [745,9; 1160,0]
3. Дети с заболеваниями почек (n=40)	2132,5** [791,6; 4068,7]
4. Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	891,0*** [690,5; 2258,0]
P	P (2-3) = 0,001241 (M-W) P (3-4) = 0,039957 (M-W)

Как видно из данных, приведенных в таблице 20, уровень сывороточного цистатина С был достоверно повышен во всех группах детей по сравнению с данными здоровых. Самые высокие показатели отмечены у детей с заболеваниями почек; они были достоверно выше аналогичных показателей группы №2 и группы №4. Разброс значений цистатина С в крови был также максимальным у детей с заболеваниями почек.

8. Корреляция между различными показателями у детей обследованных групп

Нами был проведен корреляционный анализ между изучаемыми мочевыми маркерами и некоторыми клинико-лабораторными показателями у детей различных групп. В контрольной группе детей каких-либо значимых связей массы тела с изучаемыми мочевыми маркерами не установлено.

В группе детей с ожирением выявлены единичные значимые связи: массы тела с креатинином мочи: $R = 0,37$, $p = 0,02$, массы тела с нормированным отношением KIM-1 к креатинину мочи: $R = -0,35$, $p = 0,04$, массы тела с нормированным отношением IL-18 к креатинину мочи: $R = -0,46$, $p = 0,006$. ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали только с IL-18: $R = -0,36$, $p = 0,03$ и $R = -0,46$, $p = 0,005$. При этом корреляционные связи не были сильными.

В группе пациентов с заболеваниями почек без ожирения значимые слабые корреляционные связи выявлены между концентрацией KIM-1 в моче и Z-score длины тела: $R = -0,35$, $p = 0,02$, между KIM-1 в моче и центилями ДАД: $R = 0,39$, $p = 0,02$, между KIM-1/Cru и Z-score длины тела: $R = -0,37$, $p = 0,01$, между концентрацией $\beta 2$ -mg мочи и Z-score длины тела: $R = 0,34$, $p = 0,03$, между концентрацией IL-18/Cru мочи и Z-score длины тела: $R = 0,34$, $p = 0,03$, и между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела и ИМТ: $R = 0,34$, $p = 0,03$.

между концентрацией $\beta 2$ -mg мочи и Z-score длины тела, концентрацией IL-18/Cru мочи и Z-score длины тела, и между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела и ИМТ.

В группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения выявлены следующие значимые несильные связи: между концентрацией KIM-1/Cru и центилями САД: $R = 0,39$, $p = 0,04$; между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела: $R = -0,53$, $p = 0,002$, между концентрацией NGAL мочи и ИМТ: $R = -0,62$, $p = 0,0002$, между концентрацией NGAL мочи и длиной тела: $R = -0,41$, $p = 0,002$; также выявлены связи с концентрацией IL-18 и IL-18/Cru мочи с мочевиной сыворотки крови: $R = -0,41$, $p = 0,002$ и $R = -0,51$, $p = 0,003$ соответственно.

Таким образом, в группе детей с ожирением ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали с показателями IL-18, масса тела – с показателем KIM-1/Cru. В группе детей с заболеваниями почек как на фоне нормальной массы тела, так и на фоне ожирения выявлены значимые корреляционные связи между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела и ИМТ. Все достоверные связи были несильными.

Заключение. Таким образом, уровень мочевого маркера повреждения почек KIM-1 был достоверно повышен во всех исследованных группах детей по сравнению с данными здоровых. Это же касалось и нормированных показателей: они также были повышены во всех исследуемых группах по сравнению с данными здоровых детей. Кроме того, у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения показатели KIM-1 были достоверно выше, чем у детей с нефропатиями на фоне нормальной массы тела. Уровень мочевого маркера повреждения почек NGAL также был достоверно повышен во всех исследованных группах детей по сравнению с данными здоровых, максимально у детей с заболеваниями почек. Нормированные показатели также были достоверно повышены во всех обследованных группах по сравнению с данными здоровых детей. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверных различий в уровне NGAL обнаружено не было. Те же изменения продемонстрировал и уровень мочевого маркера IL-18: он был достоверно повышен во всех исследованных группах детей по сравнению с данными здоровых (как обычные, так и нормированные показатели), максимально у детей с заболеваниями почек без

ожирения. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверных различий обнаружено не было. Что касается уровня мочевого маркера $\beta 2$ -mg, то он был достоверно повышен только у детей с заболеваниями почек по сравнению с данными здоровых. Нормированные показатели также были повышены только у детей с заболеваниями почек по сравнению с данными здоровых детей. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверных различий в уровне мочевого маркера $\beta 2$ -mg обнаружено не было. Уровень сывороточного цистатина С был достоверно повышен во всех группах детей по сравнению с данными здоровых. Самые высокие показатели отмечены у детей с заболеваниями почек. При корреляционном анализе выявлены значимые несильные корреляционные связи между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела и ИМТ в группе детей с заболеваниями почек (как на фоне нормальной массы тела, так и на фоне ожирения). В группе детей с ожирением ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали с показателями IL-18, масса тела – с показателем KIM-1/Cru. Выявленные значимые корреляционные связи между показателями массы тела, ИМТ, Z-оценками ИМТ и уровнями различных мочевых маркеров (KIM-1, NGAL, IL-18) могут свидетельствовать о прямом или опосредованном влиянии ожирения на вышеуказанные показатели мочи.

ВЫВОДЫ

1. Установлены референсные значения концентрации мочевых маркеров для здоровых детей, а также их нормированные показатели, то есть отношение к креатинину мочи. Они составили для NGAL 0,26 [0,04; 1,33] нг/мл и 0,17 [0,03; 0,79] нг/мг; для KIM-1 - 162,35 [95,18; 257,55] пг/мл и 135,99 [60,03; 248,75] пг/мг; для IL-18- 55,2 [42,23; 70,01] пг/мл и 44,86 [32,85; 60,57] пг/мг; для $\beta 2$ -mg - 6,31 [2,38; 11,89] мкг/мл и 4,63 [1,75; 9,73] мкг/мг. Цистатин С в сыворотке крови здоровых детей равнялся 466,6 [430,9; 537,3] нг/мл. Данные показатели не имели связи с возрастом, полом и массой тела здоровых детей старше 6 лет.

2. Показатели NGAL мочи: концентрация и нормированные значения значимо повышались у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и максимально с заболеваниями почек с и без ожирения – 3,36 [1,17; 7,82] нг/мл и 3,99 [1,46; 7,89] нг/мл. В группах детей с заболеваниями почек NGAL коррелирует с массой тела и ИМТ (связь несильная, прямая и обратная).

3. У детей с ожирением и заболеваниями почек выявлены высокие значения KIM-1 в моче. Самые высокие цифры KIM-1 отмечены в группе больных экзогенно-конституциональным ожирением: 2476,5 [1720,5; 2794,0] пг/мл и 1441,08 [856,5; 2433,3] пг/мг. со слабой, обратной связью данного показателя с массой тела. Только KIM-1 мочи имел достоверные различия у детей с заболеваниями почек с и без ожирения.

4. Показатели IL-18 в моче повышены у детей с ожирением и заболеваниями почек с максимальными значениями при сочетании этих состояний: 112,7 [97,4; 136,1] пг/мл и 109,3 [66,3; 189,6] пг/мг. При экзогенно-конституциональном ожирении имеет место несильные, обратные связи IL-18 с массой тела, ИМТ и Z-ИМТ.

5. $\beta 2$ -mg в моче не отличался у детей с ожирением от показателей контрольной группы. Он достоверно повышался только в группе больных с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела: 12,53 [4,09; 20,20] мкг/мл. Не установлено достоверных связей $\beta 2$ -mg с показателями массы тела больных всех групп.

6. Уровень цистатина С в сыворотке крови достоверно выше у больных с заболеваниями почек, максимально без ожирения: 2132,5 [781,6; 4068,7]. Цистатин С не имел связей с показателями массы тела больных детей.

7. Диагностическое и прогностическое значение для повреждения почек, связанного с ожирением, имеет KIM-1 мочи. NGAL и IL-18 мочи могут быть маркерами повреждения почек, связанного с ожирением, но в меньшей степени, чем KIM-1. Высокий уровень мочевых маркеров: KIM-1, NGAL, IL-18 и $\beta 2$ -mg, а также цистатина С в сыворотке крови при заболеваниях почек вне обострения является прогностическим критерием прогрессирования почечного повреждения и ХБП у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с повышенной массой тела и ожирением рекомендовано определение маркеров почечного повреждения KIM-1, NGAL, IL-18 в моче. Повышенный их уровень является обоснованием наблюдения таких детей с целью ранней диагностики и возможной профилактики повреждения почек.

2. Рекомендовано определение и мониторинг в динамике всех маркеров почечного повреждения (KIM-1, NGAL, IL-18 и β 2-mg) и особенно маркера KIM-1 в моче детей с заболеваниями почек, протекающими на фоне ожирения ребенка. Повышения уровня маркеров повреждения почек при отсутствии активности почечного патологического процесса требует превентивной профилактики обострений и нефропротективной тактики.

3. При определении концентрации мочевых маркеров почечного повреждения рекомендовано приводить их к «нормированным» показателям, то есть пересчитывать на креатинин мочи, для более точной интерпретации данных.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выявление ранних диагностических маркеров повреждения почек при ожирении у детей является не до конца изученной проблемой. В дальнейшем необходимо изучение мочевых маркеров: KIM-1, NGAL, IL-18 и β 2-mg у детей с ожирением в динамике для определения наиболее стойкого диагностического маркера (маркеров) для повреждения почек. Возможно, более подробное исследование вышеуказанных маркеров в моче при ожирении различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза, эндокринной природы, позволит более точно раскрыть патогенетические особенности поражения почек у детей, выявить общие аспекты.

Выявление прогностических маркеров в отношении развития ХБП является важной составляющей для разработки эффективной системы терапии и профилактики. В связи с этим перспективным является выявление прогностического значения таких мочевых маркеров как KIM-1, NGAL, IL-18, а также цистатина С сыворотки крови для повреждения почек, связанного с ожирением различной этиологии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новые маркеры повреждения почек у детей с ожирением / Т. Л. Настаушева, Т. В. Чубаров, А. В. Хан, Е. Н. Кулакова, Г. Г. Волосовец, Е. М. Чичуга, А. О. Николаев // Нефрология и диализ. – 2021. – Том 23, № 4. – С. 499-507.

2. Urinary markers of kidney injury in children with obesity / T. L. Nastaushcheva, A. P. Savchenko, T. V. Chubarov, O. A. Zhdanova, A. V. Khan // Pediatric Nephrology. – 2021. – Volume 36, № 10. – P. 3390.

3. Urinary markers of kidney injury in children with chronic kidney disease and obesity / A. V. Khan, T. L. Nastaushcheva, E. N. Kulakova, E. M. Chichuga, E. V. Stenshinskaya, L. I. Stakhurlova // Pediatric Nephrology. – 2021. – Volume 36, № 10. – P.3397.

4. Значение некоторых мочевых маркеров для диагностики повреждения почек у детей с ожирением (Сборник тезисов XVI Общероссийской научно-практической конференции РДО, Москва, 2021 г.) / Т. Л. Настаушева, А. В. Хан, Е. Н. Кулакова, Г. Г. Волосовец, О. В. Гурович, Е. М. Чичуга, А. О. Николаев // Нефрология и диализ. – 2021. – Том 23, № 4. – С. 567-568.

5. Мочевые маркеры у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения / Т. Л. Настаушева, А. В. Хан, Г. Г. Волосовец, Е. М. Чичуга, А. О. Николаев // Сборник тезисов XIX Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 2022. – С. 713.

6. Biomarkers of kidney injury in children with leukemia after anticancer therapy / M. A. Skrylnikova, O. A. Zhdanova, T. L. Nastaushcheva, E. N. Kulakova, L. I. Stakhurlova, I. V. Kondratieva, A. V. Khan // Pediatric Nephrology. – 2022. – Volume 37, № 11. – P. 2962-2963.

7. Новые маркеры повреждения почек у детей с заболеваниями почек с учетом ожирения / Т. Л. Настаушева, А. В. Хан, Е. Н. Кулакова, Г. Г. Волосовец, Е. М. Чичуга, Т. В. Чубаров, О. В. Гурович, И. В. Гребенникова // Педиатр. – 2022. – Том 13, № 4. – С. 65-74.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022611720. Калькулятор скорости клубочковой фильтрации у пациентов детского возраста: № 2022611004: заявл. 29.01.2022 : опубл. 01.02.2022 / Скрыльникова М. А., Жданова О. А., Настаушева Т. Л., Кулакова Е. Н., Звягина Т. Г., Николаев А. О., Хан А. В.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ФР – физическое развитие

ИМТ – индекс массы тела

SDS – standart deviation score

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

УЗИ – ультразвуковое исследование

β2-mg – бета-2 микроглобулин

IL-18 – интерлейкин -18

KIM -1 – молекула повреждения почки -1

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации