

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Хан Анна Вячеславовна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Настаушева Татьяна Леонидовна

Воронеж - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ТРАДИЦИОННЫЕ И НОВЫЕ МАРКЕРЫ. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Ожирение у детей – тенденции последнего десятилетия	11
1.2. Механизмы формирования и возможность повреждения почек при ожирении	13
1.3. Традиционные маркеры повреждения почек	17
1.4. Новые маркеры повреждения почек	19
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Пациенты и методы исследования	36
2.2. Статистические методы	41
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ МОЧЕВЫХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	43
3.1. Уровень NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи и цистатина С сыворотки крови у здоровых детей	43
3.2. Мочевые маркеры повреждения почек у детей с ожирением	48
3.3. Мочевые маркеры у детей с заболеваниями почек	54
3.4. Мочевые маркеры у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения	59
3.5. Сравнительная характеристика уровней мочевых маркеров у детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела и на фоне ожирения	65
3.6. Сравнительная характеристика уровней мочевых маркеров у детей с ожирением и заболеваниями почек на фоне ожирения	69

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ КАЖДОГО МОЧЕВОГО МАРКЕРА И ЦИСТАТИНА С СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК, ОЖИРЕНИЕМ И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ	75
4.1. Сравнительная характеристика обследованных групп детей	75
4.2. Мочевой маркер КИМ -1 у детей обследованных групп	78
4.3. Мочевой маркер NGAL у детей обследованных групп	80
4.4. Мочевой маркер IL-18 у детей обследованных групп	82
4.5. Мочевой маркер β 2-mg у детей обследованных групп	84
4.6. Цистатин С сыворотки крови у детей обследованных групп	86
4.7. Корреляция между различными показателями у детей обследованных групп	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ИМТ – индекс массы тела

ФР – физическое развитие

HAZ – Z-оценки длины тела

BAZ - Z – оценки ИМТ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

СД – сахарный диабет

ХП – хронический пиелонефрит

ОПП – острое повреждение почек

ХБП – хроническая болезнь почек

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

НС – нефротический синдром

САД – систолическое артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

KIM-1 - kidney injury molecule-1, молекула повреждения почек -1

NGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

IL-18 – интерлейкин-18

β 2-mg - бета-2 микроглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного 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 [11,34,35,44,53,62,67]. 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 [12,34,65,69]. 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 [19, 63,81,90,127,148,156,166,185]. В последнее десятилетие активно исследуются новые мочевые маркеры повреждения почек при различных нефропатиях [7,14,84,105,117,120,173] и других заболеваниях [51,56,57,71,95]. К мочевым маркерам повреждения почек, активно изучающимся в последнее время, относятся: молекула повреждения почек -1 (KIM-1) [24,31,38,70,136], липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) [24,33,43,50,70], бета-2 микроглобулин (β 2-m) [25,29,55,60], интерлейкин – 18 (IL-18) [133,134]. Однако имеются лишь единичные работы, посвященные изучению этих маркеров при ожирении [9,117]. 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 [11,34,62,154], Известно, что ожирение оказывает неблагоприятное влияние на многие органы, в том числе и на почки [98,108,151]. 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 [104,140,146]. 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 [124,181,183]. Эти значения позволяют 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 сформулирована 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 позволят 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 β 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 клиничко-anamnestических 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, β 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, β 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 β_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 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), и 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, 3-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.

ГЛАВА 1. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ТРАДИЦИОННЫЕ И НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Ожирение у детей – тенденции последнего десятилетия.

В 2018 году, по данным Минздрава России, под наблюдением врачей было более 2 млн. человек с ожирением, в том числе более 485 тыс. детей. Темпы прироста ожирения с каждым годом возрастают во всех возрастных группах, но особенно сильно стала выделяться молодая группа – дошкольный и подростковый возраст [9,26,96]. Избыточный вес обнаруживается у 31% детей от 3-х до 13 лет, у каждого девятого ребенка этого возраста диагностировано ожирение [2,3,4,73,88]. В возрастной группе от 14 до 18 лет избыточный вес обнаруживается у 15% детей [11,62]. Вот, например, имеются динамические данные по отдельно взятому региону России: официальные статистические данные продемонстрировали неуклонный рост распространенности ожирения: в возрастной группе 0–14 лет показатель (на 1000 детского населения) увеличился с 5,4 (2005 г.) до 16,2 (2016 г.), в группе подростков 15-17 лет – с 7,5 до 45,4, соответственно. Избыточная масса тела при эпидемиологическом исследовании зарегистрирована у 166,5 детей, ожирение – у 67,1 (на 1000 обследованных). Пик распространенности ожирения приходился на 7–12 лет (93,1 на 1000 обследованных), в возрастной группе старше 15 лет зарегистрированы наиболее низкие показатели распространенности как избыточной массы тела, так и ожирения [48]. Следует еще учитывать, что в официальную статистику попадают далеко не все случаи ожирения, так как не все как дети, так и взрослые, обращаются за медицинской помощью при данной патологии, и, как следствие, не попадают в официальную статистику. Реальных случаев ожирения обычно в 3-5 раз больше, чем фиксирует официальная статистика [9,26,73].

Ожирение, дебютировавшее в детском возрасте, приводит как к краткосрочным так и к долгосрочным неблагоприятным последствиям для

физического и психосоциального здоровья и является фактором риска развития различных метаболических расстройств и патологии сердечно-сосудистой системы [10,76,89]. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение обуславливают развитие до 44 % всех случаев сахарного диабета 2 типа, до 23 % случаев болезни сердца, связанной с ишемией (WHO, 2013). Суммарный экономический урон вследствие ожирения превосходит таковой в сравнении с онкологическими заболеваниями [43,48,83,84]. Кроме того, лишний вес может вызывать нарушения опорно-двигательной системы, провоцировать некоторые онкологические заболевания, а также повреждение почек [18,28,45,54,81].

Общеизвестно формирование при ожирении метаболического синдрома, названного в 1988 г. Г.Ривеном «смертельным квартетом» из-за крайне отрицательного его влияния на здоровье и угрозу ранней смертности больных [10,49,74]. В последние десятилетия все более актуальной становится проблема исследования механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) при ожирении в детском возрасте [13,40,50,53,68,87]. Данные патологические процессы приводят к хронической патологии сердечно-сосудистой системы, повреждению почек; увеличивается риск инвалидизации и летального исхода в молодом возрасте по причине развития сердечной и почечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения. Распространенность АГ у детей и подростков с избыточной массой тела, по данным различных авторов, колеблется от 1% до 18% [17,40,47,68]. В исследовании, охватившем 483 ребенка, проходивших обследование в педиатрической клинике МОНИКИ в период 2005-2013 гг., с различной степенью и формой ожирения более чем у половины детей зафиксировано неоднократное повышение АД в анамнезе [10].

Последствия ожирения для женской репродуктивной системы также неблагоприятны. Описаны бесплодие, мертворождение, преждевременные роды, выкидыши, врожденные аномалии. Ожирение связано с синдромом

поликистозных яичников, оно влияет на метаболический профиль организма женщины, повышает риск развития расстройства пищевого поведения, способствует возникновению депрессии. В дальнейшем у детей матерей с ожирением или избыточной массой тела также повышается вероятность метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний. Для девушек и женщин с ожирением характерна недостаточность лютеиновой фазы, а также дефицит фолиевой кислоты [66].

В последние 2 года стали появляться работы, в которых ожирение связывается с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, том числе у детей [21,123,152]. Есть сведения, что COVID-19 может привести к росту распространенности детского ожирения [111].

1.2. Механизмы формирования и возможность повреждения почек при ожирении

В последнее десятилетие обнаружено много доказательств, что ожирение, равно как и метаболический синдром влияют на функциональное состояние многих систем организма, могут привести к прогрессивному повреждению почек и явиться факторами развития ХБП [32,81,83,94]. Развитие повреждения почек при наличии ожирения связано с нарушением продукции адипокинов, хроническим воспалением, активацией ренин-ангиотензиновой системы, дислипидемией, уменьшением количества нефронов относительно массы тела и нарушением почечной гемодинамики. Длительное воздействие вышеперечисленных факторов приводит к развитию склероза почечных клубочков и ХПН [98,108,127,148,151,156,184,185]. Одно из определений, приводимых исследователями: ожирение – это воспаление с оксидативным стрессом, с нарушением метаболизма жиров, с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, повышением продукции инсулина и инсулинорезистентностью. При этом нарушения гемодинамики неизбежно приводят к гиперfiltrации в почке, развитию протеинурии и склероза клубочков почек [127,185].

Почки можно считать наиболее уязвимым органом при ожирении, также как и сердечно-сосудистую систему. Именно на почки возлагается функция коррекции метаболизма при повышенном накоплении жира в организме [81]. Детей также как и взрослых с избыточным отложением жира в организме, следует рассматривать как угрожаемых по развитию хронической болезни почек. Определена даже новая нозологическая форма – гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) (obesity-related nephropathy), которая признается нефрологами, имеющими в своей практике пациентов как взрослых, так и детского возраста [125]. В Японии выполнено скрининговое исследование 100 тыс. человек, отобранных из общей популяции, которое выявило повышение частоты терминальной ХПН на 30 % в результате нарастания индекса массы тела [142]. В других исследованиях также доказано, что появление протеинурии и/или снижения СКФ ниже 60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [100,168]. Отличительной особенностью начального повреждения почек в условиях излишнего жира отложения считается клубочковая гиперфльтрация [166]. Гиперфльтрация – это универсальный процесс, не зависящий от причины возникновения патологии, в детском возрасте к гиперфльтрации может привести малое количество нефронов при рождении [81]. Уменьшенное число нефронов и, как результат, риск развития почечной недостаточности в детском возрасте связаны как правило с низкой массой тела при рождении или с недоношенностью [1,79,144]. Данное утверждение основано на гипотезе В. Brenner и соавт. (1992) о развитии патологии почек вследствие врожденного дефицита общего числа функционирующих нефронов (истинная олигонефрония) и/или сниженной площади фильтрационной поверхности. В норме каждая почка содержит приблизительно 1,0-1,2 млн клубочков, уменьшение на 20-25 % общего числа нефронов вызывает значительную гипертрофию функционирующих клубочков, что в свою очередь приводит к развитию склероза клубочков и, как следствие, к хронической почечной недостаточности [106]. Ожирение приводит к

формированию относительного дефицита количества нефронов по отношению к общей массе тела, даже при условии достаточного числа нефронов при рождении со временем развивается состояние относительной олигонефронии [90]. Таким образом, ожирение, равно как и недоношенность, являются потенциальными факторами риска возникновения патологии почек у детей [153]. Недостаток количества нефронов относительно массы тела на начальных этапах вызывает компенсаторное увеличение размера клубочков и гиперфильтрацию. При ожирении общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне. Жировая ткань вырабатывает гормоны и факторы роста, под действием которых, формируется гипертрофия клубочков и гиперплазия клеточного состава нефронов, что приводит к увеличению ренальной фильтрации на единицу поверхности тела. Вначале этот процесс является компенсаторным, но последующее увеличение количества жировой ткани приводит к нарушению всех компенсаторных механизмов. Кроме того, оценка фильтрационной функции почек у детей и взрослых с избыточной массой тела осложняется тем, что их площади поверхности тела не соответствуют стандартным показателям, в результате чего при определении СКФ расчетными методами значения неточные - занижаются или завышаются. Некоторые исследователи рекомендуют у данной категории пациентов использовать расчетную «тощую» массу тела при определении СКФ (т.е. массу тела с вычетом жировой ткани) [113].

В настоящее время исследования по определению СКФ у детей с избыточным отложением жира единичны и не содержат четких рекомендаций. Для определения СКФ используется несколько формул: Шварца, Кокрофта-Голта, MDRD, СКД-EPI, Коунахана (для расчета СКФ у детей и подростков используется преимущественно формула Шварца). Рост ребенка всегда присутствует в тех формулах, которые применяются для расчета СКФ в детском возрасте. Он является переменной величиной,

отражающей изменения в физическом развитии ребенка. По данным Л.Р. Гайсиной (2013), СКФ у детей и подростков динамически изменяется на фоне избыточной массы тела; рекомендуется рассчитывать СКФ с помощью формулы Кокрофта-Голта, т.к. с увеличением индекса массы тела ребенка вне зависимости от возраста СКФ повышается. Формула Кокрофта-Голта при наличии избыточного веса считается более приближенной к истине, так как она использует в расчетах массу тела пациента, а не только рост, как в формулах Шварца и Коунахана, нашедшим применение в педиатрической практике [19]. Существует еще один фактор, который необходимо учитывать у детей с ожирением, согласно результатам исследований Гайсиной Л.Р., - это дислипидемия, которая является независимым фактором риска поражения почечных канальцев [19]. По данным Николаевой С.Н. (2011) [63], у пациентов детского возраста с заболеваниями почек на фоне висцерального ожирения (в отличие от детей с заболеваниями почек и нормальной массой тела) достоверно чаще определялось повышение уровня лептина сыворотки крови, а также изменения показателей липидного профиля и углеводного обмена. Эти изменения были связаны с изменениями эхографических признаков структурного состояния почек, нарушением внутрирениальной гемодинамики и некоторым снижением почечных функций. Согласно данному исследованию, у детей с висцеральным ожирением, предикторами развития почечной патологии выступают гиперлептинемия, повышение атерогенности сыворотки крови за счет уменьшения количества липопротеидов высокой плотности и увеличения липопротеидов низкой плотности [63].

Показано, что при метаболическом синдроме риск развития ХБП и ее тяжесть увеличиваются более чем в 2,5 раза и прямо пропорциональны количеству симптомов метаболического синдрома (от 2,2 раза при одном симптоме до 5,9 раза при 5 симптомах) [52].

У пациентов с 3-4 стадией хронической болезни почек на фоне ожирения, были выявлены повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов в

жировой ткани и инфильтрация ее иммунокомпетентными клетками [130]. Подобное состояние может вызвать системное воспаление у больных с хроническими заболеваниями почек, а также может ускорить потерю функции почек [130]. Наличие у пациента ожирения может привести к выраженным структурным изменениям в почках, а это в дальнейшем приводит к утрате функции нефрона [129]. Вероятно, гиперфльтрация в клубочках, также как и повышение АД могли бы компенсировать увеличение реабсорбционной функции канальцев почек, но эти изменения также повышают напряжение стенки капилляра нефрона. Данное состояние совместно с активацией нейрогуморальных механизмов, увеличением уровня липидов и снижением толерантности к глюкозе приводят к пролиферации клеток клубочка, затем развивается гломерулосклероз и потеря функции нефрона [81,128].

1.3. Традиционные маркеры повреждения почек

Диагностика хронической болезни почек, особенно в декомпенсированной стадии, как правило не вызывает затруднений. Наиболее важным является своевременное выявление начальных признаков ХБП и правильное распознавание ее, особенно при латентном течении. Зачастую у ряда пациентов имеется многолетнее бессимптомное течение ХБП, которое в дальнейшем приводит к снижению почечных функций как бы «неожиданно» для больного. Всегда к традиционным маркерам почечного повреждения относились уровень креатинина и мочевины крови, а также скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Исторически сложилось, что мочевина была первым маркером, который использовался для оценки функции почек. В 1827 году Richard Bright впервые отметил накопление мочевины в крови и снижение ее в моче у пациентов с заболеванием почек. В начале 1900-х годов в клиническую практику было внедрено определение мочевины количественным методом. До настоящего времени данный тест (определение уровня мочевины в крови)

имеет широкое применение при оценке функции почек, но современными исследованиями доказано, что уровень мочевины является не всегда достаточным маркером для данной цели [167].

Сывороточный креатинин – это следующий маркер, который стал исследоваться для суждения о функции почек, а именно, для оценки показателей клубочковой фильтрации. Определение данного маркера вошло в практику с середины 1900-х г.г. , и исследование уровня креатинина нашло широкое применение в клинике у нефрологических больных при оценке фильтрационной функции почек, и используется в повседневной практике до сегодняшнего дня. Креатинин с легкостью фильтруется клубочками и не реабсорбируется канальцами почек, но секретруется с различной скоростью. Сывороточный креатинин непрерывно растет у детей до достижения возраста 12,5 лет. В этом возрасте средний уровень креатинина составляет 53 мкмоль/л (0,60 мг/дл) и 55 мкмоль/л (0,62 мг/дл) соответственно для девочек и мальчиков [112].

Некоторые работы, не всегда обоснованно утверждают, что секреция канальцев напрямую связана с клубочковой фильтрацией креатинина. Поэтому при снижении функция почки возможна неверная оценка клубочковой фильтрации, при этом, повышение креатинина сыворотки крови может не выявляться до значительного снижения СКФ. Создаются трудности в диагностике повреждения почек при использовании только креатинина сыворотки и по той причине, что существует большой разброс индивидуальных данных его образования. В результате оценка почечной функции с помощью только креатинина, может приводить к неточным показателям СКФ там, где концентрация креатинина крови нормальна или умеренно снижена [155].

На сегодняшний день из традиционных маркеров для диагностики ХБП используют такие два показателя, как: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 90 мл/мин/1,73 м² 3 и более месяцев и отношение альбумина мочи к креатинину мочи более 30 мг/г. Но мы указывали выше, что

концентрация сывороточного креатинина не может быть идеальным маркером патологии почек, так как изменения его количество связаны с внепочечными факторами, поэтому необходим поиск других маркеров [101]. Формул расчета СКФ в настоящее время также достаточно много, результаты иногда получаются со значительным диапазоном разброса, а это затрудняет суждения о степени повреждения почечной ткани. Известно, что функция почек коррелирует со степенью канальцевых повреждений и с тубулоинтерстициальным фиброзом [186]. Повреждение в проксимальных канальцах способствует альбуминурии [169].

Поэтому в настоящее время задачей многих исследований является поиск других способов ранней диагностики повреждения почек как острого, так и хронического. В качестве диагностических критериев активно изучаются биомаркеры, уровень которых не связан с фильтрационной функцией почек.

1.4. Новые маркеры повреждения почек

К настоящему времени при совершенствовании методов определения диагноза и прогноза повреждения почек выявлены биомаркеры, ассоциированные с ранней стадией нарушения функции почек [20,43,82,84,70,75,77,78, 105,136,173].

Эти маркеры - биомаркеры являются соединениями, которые продуцируются в эпителии канальцев в условиях повреждения почек, и в повышенной концентрации выделяются в мочу. Поиск литературы, проведенный Greenberg J.H. et al. [120], показал, что существует относительная нехватка информации о биомаркерах при хронической болезни почек (ХБП) в педиатрической практике. Хотя есть немногочисленные исследования, касающиеся биомаркеров повреждения почек у новорожденных [143]; а также роли мочевых биомаркеров в принятии решения о хирургическом лечении врожденной патологии мочевого тракта младенцев [170]. Большая часть знаний в этом направлении

основана на исследованиях у взрослых, у которых совершенно другой набор патологии почек [147,158,182].

В отношении нормативных показателей мочевых биомаркеров у детей тоже существуют проблемы. Только в 6 исследованиях было включено более 50 детей для разработки норм новых биомаркеров повреждения почек. Наибольшее число исследований в отношении норм у детей было проведено по цистатину С. Авторы одного из них изучали цистатин С в зависимости от пола и возраста детей [112].

К «новым» биомаркерам повреждения почек можно отнести такие, как: молекула повреждения почек-1/kidney injury molecule (KIM-1), нейтрофильный желатиназа -ассоциированный липокалин /neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), интерлейкин -18/interleikin-18 (IL-18), бета 2 - микроглобулин/beta2-microglobulin (β 2-mg), цистатин С. Хотя данные маркеры изучаются уже не одно десятилетие, в отношении их роли для повреждения почек остается много вопросов. Данные маркеры не нашли широкого применения в практике: по-прежнему в применении остаются традиционные – креатинин крови, мочевины, СКФ, альбуминурия, протеинурия.

Рассмотрим отдельно каждый из изучаемых нами «новых» маркеров. Молекула повреждения почек -1 (KIM-1) — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов; в процессе повреждении почек содержание KIM-1 увеличивается на поверхности эпителиальных клеток. Он является сложным белком (комплекс полисахаридов с иммуноглобулином), увеличивается в почках, пораженных разными патологическими процессами, в почках здоровых не присутствует. Этот белок достаточно сильно активируется в момент повреждения почек, располагается как правило в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Доказано, что данный биомаркер ускоряет восстановление ткани почек, способствует активации фагоцитарной активности поврежденных клеток [22,27,59,75]. Ученые из США изучали механизмы нарушений в паренхиме

почек. В ходе экспериментального исследования они определили активное накопление KIM-1 после того, как повреждается ткань почек. Это вещество действует на жизнеспособный эпителий, превращая его в фагоциты, которые способны поглощать гибнущие клетки. KIM-1 при повреждении почек значительно активирует фагоцитоз погибших клеток, что повышает процесс ремоделирования структуры и значит функции почек [140].

В исследовании ученых, возглавляемых А. Wasilewska (2011) выявлено, что значения отношения мочевого KIM-1 к креатинину у детей с тяжелым гидронефрозом выше, чем у детей с гидронефрозом нетяжелой степени. При этом уровень мочевого KIM-1 здоровых детей был значимо ниже, по сравнению с пациентами с гидронефрозом [138].

Особое диагностическое значение KIM-1 обнаружено у детей с острым повреждением канальцев, являющимся следствием тяжелой гипоксии (шок, операции, трансплантация почки), септического и токсического процесса в почках, при введении контрастных веществ, при лечении антибактериальными, противогрибковыми и цитостатическими медикаментами. KIM-1 в моче появляется рано, уже в первый день после неблагоприятного воздействия на канальцы почек, а креатинин крови увеличивается лишь на третий день [75]. Доказано повышение концентрации KIM-1 в моче в ответ на ишемию почек при воздействии нефротоксичных препаратов и при ХБП [102,136,148]. Показана роль KIM-1 в ранней диагностике нефротоксичного действия противоопухолевых препаратов [36]. По мнению авторов, уровень экскреции молекулы KIM-1 с мочой может быть использован для суждения об активности ХГН с НС и эффективности лечения. Они исследовали 47 больных ХГН, у них определяли экскрецию с мочой KIM-1 методом непрямого иммуноферментного анализа. Было отмечено, что у больных ХГН экскреция молекулы KIM-1 с мочой выше, чем у здоровых людей ($p < 0,0001$), при этом у пациентов с протеинурическими формами ХГН уровень экскреции KIM-1 был статистически значимо выше, чем у больных ХГН с

гематурией ($p=0,01$). У больных ХГН установлена корреляция уровня экскреции КИМ-1 со всеми показателями тяжести НС. Оценено значение определения КИМ-1 как фактора риска персистирования/рефрактерности НС. Уровень КИМ-1 больше 2,34 нг/мл с высокой чувствительностью и специфичностью позволил прогнозировать персистенцию НС у больных ХГН [31,36]. В другом исследовании КИМ-1 определяли как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями. Повышенный уровень КИМ-1 в моче наблюдался при развитии ОПП у данных больных; наибольшую значимость КИМ-1 показал в качестве раннего биомаркера контраст-индуцированного ОПП [58]. Изучался уровень мочевого КИМ-1 и при IgA-нефропатии [178], и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [176], и при нефрите, связанном с геморрагическим васкулитом [162].

В одном из работ авторы изучали диагностическую значимость определения концентрации КИМ-1 в моче детей с острым пиелонефритом. В этой работе обследованы 73 больных с дебютом острого пиелонефрита от 1 года до 16 лет: 41 пациент без аномалий почек или мочевых путей (АПМП) (первая группа) и 32 ребенка с аномалиями (вторая группа). Контрольная группа была представлена 25 пациентами без заболеваний почек. Измеряли КИМ-1 в моче с пересчетом на креатинин мочи ($u\text{КИМ-1}/\text{Cr}$). Выявлены исходные значения $u\text{КИМ-1}/\text{Cr}$ у детей обеих групп, которые статистически значимо имели различия ($0,21 \pm 0,12$ нг/мг и $0,96 \pm 0,16$ нг/мг соответственно, $p < 0,05$), данные значения превосходили контроль ($0,07 \pm 0,001$ нг/мг, $p < 0,05$). На 10–14-й день антибактериального лечения они значительно снизились (в 1-й группе — до $0,11 \pm 0,02$ нг/мг, во 2-й — до $0,19 \pm 0,06$ нг/мг, $p < 0,05$), но во 2-й группе оставались статистически ($p < 0,05$) выше, чем в 1-й группе и группе контроля. Заключение работы: определение экскреции КИМ-1 с мочой в период острого пиелонефрита может быть неинвазивным методом ранней оценки тяжести поражения почек и этот критерий полезен для выделения детей, нуждающихся в дообследовании.

При наблюдении 9–15 месяцев от дебюта пиелонефрита обострения заболевания в 1-й группе отмечались у 3 (7,3%) больных, во 2-й группе чаще — у 9 детей (28,1%, $p < 0,05$). Величина $uKIM1/Cr$ у детей из 2-й группы с обострениями пиелонефрита превышала 0,85 нг/мг, рецидивы в данной группе отмечены только среди детей с ПМР 2–5-й степени. У детей при первом эпизоде пиелонефрита установлена прямая корреляционная связь $uKIM-1/Cr$ с белком мочи ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и эритроцитурией ($r = 0,59$), до начала антибактериальной терапии [38].

Проведена оценка данных уровня $uKIM1/Cr$ у детей с пиелонефритом на фоне ПМР. При ПМР низкой (1–2-й) степени (25 детей) концентрация $uKIM1/Cr$ составила $0,45 \pm 0,08$ нг/мг, при ПМР более высоких степеней (3–4-й) - 6 детей, он возрос до $1,05 \pm 0,42$ нг/мг ($p < 0,05$) и при ПМР самой высокой степени (5-й) - 1 ребенок — до 1,14 нг/мг. При ремиссии микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек различий по уровню $KIM-1/Cr$ не выявлено. В то время как в одном из исследований доказано, что $KIM-1$ не имеет диагностической значимости для образования рубцов в почке при ПМР [163]. Имеют место единичные исследования $KIM-1$ у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [9,117].

Следующим «новым» маркером повреждения почек является липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, (НГАЛ, в латинском написании - NGAL), или липокалин-2. Он является одним из наиболее информативных биомаркеров острого почечного повреждения. NGAL является гликопротеином, его молекулярная масса составляет 25 KDa, выработка его кодируется геном, который расположен в хромосомном локусе 9q34. Данный гликопротеин вырабатывается во многих тканях, таких как матка, печень, иммунные клетки, селезенка, костный мозг, почки, и дополнительно в тканях, которые подверглись воздействию микроорганизмов. Есть ткани и клетки, в которых липокалин-2 неожиданно также обнаруживается: например, установлена его выработка в хондроцитах,

хотя, основным местом его выработки считается белая жировая ткань. NGAL вовлекается в транспорт жирных кислот, транспорт железа, апоптоз гемопоэтических клеток, участвует в модулировании воспаления и коррекции метаболического гомеостаза. Данный белок также является звеном патогенеза метаболических нарушений из-за его участия в процессах воспаления. В одних из первых исследований NGAL выделялся из супернатанта активированных человеческих нейтрофилов, затем был найден в канальцевом эпителии почек. NGAL синтезируется в дистальных канальцах при повреждении почек [173]. Данной вещество выходит в плазму крови из активированных нейтрофилов, а именно их вторичных гранул, его синтез может осуществляться не только в почках, но и в других органах. Липокалин-2 - белок-компонент острой фазы воспаления. Функции липокалина-2 - стимуляции размножения поврежденных клеток, в том числе эпителиальных [43,50]. Установлена корреляция NGAL со снижением функции почек у детей с ПМР, обструктивными уропатиями и другими врожденными аномалиями почек и мочевых путей [173]. Только этот биомаркер является диагностическим для канальцевого повреждения почек при СД 2 типа, он четко коррелировал с альбуминурией и СКФ [141].

NGAL активно синтезируется во время стресса, связанного с ишемией почек при хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией, синтез выполняется иммунными клетками и эпителием почечных канальцев. Повышение синтеза NGAL в эпителии проксимальных канальцев происходит из-за нарушений, связанных с ишемией почек, а также из-за нефротоксических воздействий [50]. В ответ на неблагоприятное воздействие на почечные канальца концентрация NGAL возрастает и в сыворотке крови (уровень NGAL в сыворотке крови повышается в 7–16 раз), и в моче (уровень NGAL в моче увеличивается в 25–1000 раз) [43,50]. Отмечено, что экскреция NGAL опережает увеличение креатинина в сыворотке крови на 24–48 часов.

В исследовании Кузьмина О.Б. и соавт. (2019) проведена сравнительная оценка NGAL и KIM-1 мочи как биомаркеров раннего выявления тубулоинтерстициального почечного повреждения у больных артериальной гипертензией (АГ) без сопутствующего сахарного диабета (СД) или заболевания почек. Некоторые исследователи указывают на то, что NGAL мочи по сравнению с KIM-1 мочи является более чувствительным биомаркером, например, он выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у больных артериальной гипертензией или заболевания почек на ранней стадии нарушения функции почек [70].

Авторы из Саратова [42] предложили несложный способ, использующий концентрацию NGAL и мочевины в сыворотке крови, для определения стадии ХБП. Поставленная задача решалась следующим образом: после определения NGAL в сыворотке крови определяли концентрацию мочевины там же и вычисляли коэффициент: $NGAL/мочевина$. Согласно предлагаемому авторами способу, если коэффициент $NGAL/мочевина$ превышал 2,50, можно было диагностировать ХБП 1 стадии, если он попадал в диапазон 2,91-3,50 - ХБП 2 стадии, коэффициент 3,51- 4,00 соответствовал ХБП 3 стадии, 4,01-4,50 - ХБП 4 стадии, и более 4,51 - ХБП 5 стадии. По мнению авторов, в отличие от других существующих методов, данный способ позволяет более точно диагностировать стадии хронической болезни почек, а также у больного дополнительно не берется кровь. Предлагаемый способ являлся количественным, а значит, и точным, и объективным, преимуществом его явилась быстрота и простота исполнения, отсутствие необходимости использования дорогостоящего оборудования, возможность выполнения в амбулаторных условиях. Практически у 50% пациентов при определении отношения « $NGAL/мочевина$ » была диагностирована более тяжелая степень хронической болезни почек, что потребовало дополнительных методов терапии [42].

В работе Т.С.Вознесенской с соавт. (Москва, 2013) [17] четко представлены данные количественного анализа NGAL (липокалина) и в

сыворотке крови, и моче у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СНС). Изучение уровней липокалина проведено у 55 детей возраста от 2 до 17 лет со СНС. Установлено, что концентрация NGAL в моче была больше у стероидрезистентных пациентов со СКФ менее 92 мл/мин по сравнению с контрольной группой и детьми с более высокой СКФ. Отношение в моче липокалин/креатинин оказалось повышено у больных со СНС в независимости от активности. Обнаружена корреляция уровней липокалина/креатинина с протеинурией и морфологической выраженностью тубулоинтерстициальных изменений. Выявлена корреляционная связь сывороточного NGAL с уровнем СКФ при СНС, а отношение липокалин/креатинин в моче обратно коррелировало с СКФ у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом при его снижении менее 92 мл/мин. Кроме того, доказано влияние продолжительности терапии циклоспорином А и возраста больных на значение липокалин/креатинин в моче. Авторы предполагают, что уровень NGAL в сыворотке крови и моче может быть полезным для определения функции почек и оценки тубулоинтерстициальных изменений у детей со СНС.

В другом исследовании была оценена возможность применения биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для ранней диагностики тубулоинтерстициального повреждения у больных эссенциальной и нефрогенной артериальной гипертензией с легкой дисфункцией почек, соответствующей 2-й стадии ХБП [27]. Выявлено, что биомаркер NGAL мочи прогнозирует неблагоприятное течение тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и артериальной гипертензией при хроническом пиелонефрите на ранних стадиях ХБП. KIM-1 мочи является более инертным биомаркером, поскольку не способен выявлять тубулоинтерстициальное повреждение у больных с артериальной гипертензией и легкой дисфункцией почек, но прогнозирует раннее тубулоинтерстициальное повреждение почек у больных с хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией [27].

Проведено изучение клинической и диагностической значимости NGAL в моче у детей с инфекцией мочевых путей (n=15) и пиелонефритом (n=15) [41]. Возраст детей колебался от 1 года до 16 лет, и у них уровень NGAL мочи зависел от степени повреждения почечной паренхимы. Установлена зависимость между экскрецией NGAL в острый период пиелонефрита и выявлением почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии. В группе пациентов с острым пиелонефритом установлена прямая корреляционная связь средней силы между почечной экскрецией NGAL и уровнем лейкоцитов и С-реактивного белка в крови. Таким образом, авторы делают вывод, что определение уровня NGAL в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера можно рекомендовать для раннего выявления повреждения почечной паренхимы [41]. Этими же авторами обследованы 73 ребенка с дебютом пиелонефрита, находившиеся в стационаре и распределенные на 2 группы: 1-я группа — 42 пациента, не имеющие аномалий органов мочевой системы, и 2-я группа — 32 ребенка с острым пиелонефритом на фоне различных аномалий органов мочевой системы. У всех детей оценивали уровень мочевины, креатинина, цистатина С, прокальцитонина, концентрационную способность почек, уровень мочевой экскреции липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL). Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина. В результате установлено, что при поступлении в стационар уровень экскреции uNGAL/Cr у детей обеих групп достоверно не отличался. У пациентов 2-й группы выявлена положительная корреляция между величиной uNGAL/Cr и уровнем цистатина С. У всех детей выявлена прямая корреляционная связь между длительностью фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии и уровнем экскреции uNGAL/Cr. Установлена зависимость между уровнем экскреции NGAL/Cr в острый период заболевания и выраженностью поражения паренхимы почек у детей 1-й и 2-й групп, подтвержденной данными

статической ДМСА-нефросцинтиграфии. Авторы делают вывод, что высокий уровень мочевой экскреции uNGAL/Cr у пациентов с острым пиелонефритом свидетельствует о выраженном повреждении паренхимы почек. В этих случаях может быть обосновано проведение статической нефросцинтиграфии таким детям при дальнейшем наблюдении, но не ранее 6 месяцев после нормализации клинико-лабораторных показателей [39].

Еще в одном исследовании авторы определяли уровень NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. Он оказался достоверно выше, чем у лиц из контрольной группы. Также авторами выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и скоростью клубочковой фильтрации и положительная с суточной протеинурией у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. Авторами сделан вывод, что определение содержания NGAL может стать полезным и независимым методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций [85].

Следующим «новым» биомаркером повреждения почек является цистатин С. В 2012 г. эксперты KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) рекомендовали использовать цистатин С как дополнительный к креатинину способ определения фильтрационной функции почек для повышения точности оценки СКФ [16]. Данные сравнительного анализа зависимости сывороточного уровня цистатина С от показателей СКФ позволили внедрить в клиническую практику формулу для расчета СКФ с использованием цистатина С. Большинство работ демонстрирует достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [37,46,64,86,92,93]. Средние значения цистатина С в сыворотке являются самыми высокими у детей младшего возраста. Они уменьшаются в течение первых 2-х лет жизни и различаются в зависимости от пола, но остаются постоянными в детстве до 11 лет [112]. В этом возрасте средние значения цистатина С не отличаются у девочек и мальчиков. А у девочек-подростков

уровень цистатина С начинает снижаться, у мальчиков повышаться, таким образом уровень данного показателя значительно различается у девушек и юношей до 18 лет [112].

В клинических практических рекомендациях KDIGO СКФ рекомендуется рассчитывать по уровню цистатина С в ситуации, когда требуется подтверждение диагноза ХБП. И хотя для первичной оценки функции почек предлагается рассчитывать СКФ по креатинину, что обусловлено экономическими аспектами и доступностью метода, цистатин С расценивается как альтернативный эндогенный маркер фильтрационной функции почек.

В одной из работ обследовано 97 взрослых пациентов с СД 2 типа с длительностью болезни от 2 до 12 лет. Всем пациентам определяли уровень цистатина С и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации разными способами. Определено, что цистатин С является надежным маркером уровня скорости клубочковой фильтрации у данного контингента больных. Он позволяет диагностировать ХБП при нормальной экскреции альбумина с мочой, т.е. на ранних стадиях развития диабетической нефропатии. При пограничном уровне СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² определение этого показателя по цистатину С имеет большую точность, чем по формулам Cockcroft-Gault и MDRD. Причем уровень цистатина С не зависит от антропометрических показателей, возраста и наличия микроальбуминурии [92].

Другими авторами рассматривалась возможность использования показателя цистатина С как чувствительного маркера для диагностики ранних стадий ХБП у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Этот показатель был достоверно выше у больных в сравнении со здоровыми и увеличивался с утяжелением ХСН. СКФ, рассчитанная с помощью цистатина С, выявляла более раннее её снижение, начиная уже со второй функциональной стадии ХСН. При этом СКФ, рассчитанная с

помощью цистатина С также выявляла более раннее её снижение в сравнении с другими формулами расчета СКФ - MDRD и СКD-EPI [46].

Аналогичные данные получены при исследовании цистатина С у больных с подагрой [91].

В работе, проведенной авторами из Перми (2017г.) [37], было обследовано 29 больных в возрасте 4-18 лет с СД1, который осложнился специфической нефропатией, а также 30 здоровых детей того же возраста. СКФ рассчитывали с использованием уровня креатинина в сыворотке крови (по Schwartz) и с использованием цистатина С (формула Хоука). Установлен сывороточный уровень креатинина у больных, который находился в рамках референтных значений; снижения СКФ по Schwartz не обнаружено, кроме одного больного (3,4%). Цистатин С сыворотки крови у больных с поражением почек при СД1 оказался значительно выше, по сравнению со здоровыми сверстниками. СКФ, при применении для расчета цистатина С, оказалась достоверно ниже, по сравнению с СКФ, рассчитанной по Schwartz. Был сделан вывод, что цистатин С - более точный маркер скорости клубочковой фильтрации, чем креатинин [37].

В последующей работе у детей с ХБП проводилось изучение цистатина С сыворотки крови. Взято 105 детей с ХБП начальных стадий. СКФ, определяли расчетным методом (формула Шварца). У детей с 1-й стадией ХБП цистатин С сыворотки в среднем был $1144,3 \pm 170$ нг/мл, и достоверно не отличался от показателей группы сравнения – 870 ± 200 нг/мл. Однако, у детей со стероидорезистентным НС при той же стадии ХБП (СКФ > 90 мл/мин) цистатин С оказался достоверно выше, по сравнению с нормальными значениями: 1647 ± 263 нг/мл ($p < 0,05$). Уровень цистатина С сыворотки крови у детей в ремиссию стероидочувствительного/стероидозависимого НС с первой стадией ХБП (СКФ > 90 мл/мин) достоверно не отличался от значений здоровых детей – 988 ± 230 нг/мл. При ХБП 2- 3-й стадий уровень цистатина С оказался значимо выше, чем в группе пациентов 1-й стадии ХБП, а также контроля и нормативных (референтных) показателей ($1754 \pm$

325 и 3171 ± 918 нг/мл, соответственно). Таким образом, авторы установили значительное повышение концентрации цистатина С у детей с СКФ <90 мл/мин [93].

В исследовании Я.Ю.Пролетова с соавт. (2013) [23] проводилось изучение ассоциации между клиничко-морфологическими данными и уровнями цистатина С и NGAL в сыворотке крови и в суточной моче у больных с первичными гломерулопатиями. В исследование было включено 104 пациента; по данным морфологического исследования, у 15 (14,4%) больных выявлена болезнь минимальных изменений, у 24 (23,1%) - фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 32 (30,8%) - мембранозная нефропатия, у 33 (31,7%) - IgA-нефропатия (мезангиопролиферативный гломерулонефрит). Проведены анализ клинического варианта течения нефропатии, широкий комплекс лабораторного и инструментального обследования, кроме этого определялся уровень двух показателей - цистатина С и NGAL в сыворотке крови и моче. Эти показателя определены до проведения биопсии почек. При морфологическом исследовании оценивали степень выраженности гломерулосклероза, тубулоинтерстициальных изменений и тяжесть канальцевых изменений, оценка проведена полуколичественно. Получено, что экскреция цистатина С и NGAL с мочой коррелировала с выраженностью гломерулосклероза, протеинурии, степенью снижения СКФ, независимо от метода ее определения. Уровень NGAL в моче положительно коррелировал со степенью выраженности атрофии канальцев. СКФ, которая была определена по цистатину С и сывороточному креатинину, более точно коррелировала с выраженностью гломерулосклероза. Сделан вывод, что для оценки функционального состояния канальцевого аппарата почек может быть использовано определение экскреции вышеуказанных биомаркеров с мочой. Содержание цистатина С в моче отражает функциональное повреждение эпителия канальцев, тогда как уровень NGAL в моче характеризует также наличие атрофии канальцев [22].

Следующий из интересующих нас «новых» маркеров почечного повреждения – это интерлейкин-18 (IL-18). Он является провоспалительным цитокином, секретруемым клетками канальцевого эпителия, играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний почек, активации макрофагов и является нейтрофил-независимым биомаркером, в отличие от NGAL. IL-18 конвертирует внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы. Активная форма цитокина экскретируется клеткой и, после активации в проксимальных канальцах, попадает в интерстициальное пространство и мочу [145]. Установлено, что уровень IL-18 в моче значительно повышается после введения рентгеноконтрастного вещества, при поражении почек, связанном с токсическим воздействием [6].

Целью одного из исследований была оценка клинко-диагностического значения определения уровней мочевых NGAL, IL-18 и KIM-1 при остром повреждении почек у новорожденных, рожденных в срок, в критическом состоянии. В основную группу включены 86 доношенных новорожденных, рожденных в срок, в критических состояниях. С учетом уровня креатинина крови новорожденных в возрасте 2 дней жизни разделили на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу (n=12) составили новорожденные с уровнем креатинина $\geq 1,5$ мг/дл, вторую – новорожденные (n=74) с уровнем креатинина $< 1,5$ мг/дл. Группу контроля составили 26 здоровых доношенных новорожденных. Частота острого повреждения почек составила 14%. Содержание NGAL мочи в 1-й подгруппе в течение 3–5-го дня жизни оказалось в 2 раза выше, по сравнению с новорожденными 2-й подгруппы, а к 10–14 дням этот показатель снижался до 1,5 раз, однако по сравнению с группой контроля NGAL оставался достоверно повышенным. Содержание KIM-1 мочи в 1-й подгруппе в течение 3–5-го дня жизни также было повышено в 3 раза, по сравнению со 2-й подгруппой, а к 3-й неделе жизни наблюдалось увеличение этого показателя до 7 раз. Мочевой IL-18 в 1-й подгруппе в 1-ю неделю жизни был в 2 раза выше, по сравнению со 2-й подгруппой, к 3-й неделе жизни также оставалась разница, причем на том же

уровне. Авторы рекомендуют определение в моче уровня NGAL, IL-18 и KIM-1 для ранней неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях. NGAL и KIM-1 в моче являются, по мнению авторов, маркерами неблагоприятного исхода, а IL-18 – маркером агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии [20].

Еще один маркер повреждения почек, изучаемый в последние годы – это β_2 микроглобулин (β_2 -mg). Он относится к классу микроглобулинов, его уровень увеличивается в моче при тубулярной протеинурии. Это белок с низкой молекулярной массой, входящий в состав поверхностных антигенов клеточных ядер. Повышение его содержания в моче является признаком заболеваний, протекающих с поражением проксимальных канальцев почек, либо лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. β_2 -mg нековалентно связан с тяжелой цепью молекулы 1 класса главного комплекса гистосовместимости. Поступающий в плазму крови белок деградирует в клетках проксимальных почечных канальцев [5]. Одним из лабораторных маркеров канальцевого повреждения служит определение экскреции с мочой таких низкомолекулярных белков, как микроальбумин и бета-2-микроглобулин [55]. У здоровых грудных детей β_2 -mg в моче имеет более высокие значения, чем у взрослых [124]. Но данные нормативных показателей этого мочевого маркера повреждения почек у детей неоднозначны [124]. В одной из работ показано увеличение β_2 -mg при доклиническом повреждении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа [8]. В другом исследовании установлено достоверное повышение уровня мочевой экскреции микроальбумина и β_2 -mg при тяжелой степени рефлюкс-нефропатии, что, по мнению авторов, позволит использовать данное исследование у пациентов с рефлюкс-нефропатией в качестве диагностического маркера ее тяжести [55]. И в других работах β_2 -mg оценивают как надежный индикатор тубулярного повреждения [60]. У больных на длительном гемодиализе выведение β_2 -mg практически не

происходит, и его концентрация в крови возрастает в десятки раз, что приводит к увеличению вероятности появления аномальных конформаций белка и образования амилоидных фибрилл. Бета-2-микроглобулиновый амилоидоз является серьезным осложнением гемодиализа [5].

В одном из исследований определяли уровень β_2 -mg в моче у пациентов с первичным деформирующим остеоартрозом, имеющих в анамнезе подтвержденный морфологически хронический тубулоинтерстициальный нефрит и указание на длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Выявлено, что у каждого второго пациента (54,7%) с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, имеющего в анамнезе указания на длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, уровень β_2 - mg в моче был повышен. Авторы делают выводы, что включение β_2 - mg в перечень диагностических методов повышает частоту выявления хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и является одним из важных диагностических маркеров [29].

Еще одно исследование, в котором изучался β_2 - mg, было посвящено детям с хроническим пиелонефритом (ХП). В исследование были включены 254 ребенка, больных ХП, в возрасте от 6 до 16 лет. У 205 (80,71 %) детей был диагностирован вторичный ХП, у 49 (19,29 %) детей - первичный ХП. Пациенты были рандомизированы в 5 групп, получавших различные виды санаторно-курортного лечения. У всех детей определяли β_2 - mg в сыворотке крови и моче до и после лечения. Обнаружено, что у больных с вторичным ХП до лечения диагностировано повышение β_2 -mg в обеих биологических средах, у больных с первичным ХП - только в моче. На фоне комплексного санаторно-курортного лечения концентрация β_2 -mg мочи у пациентов с первичным ХП была статистически значимо снижена во всех группах пациентов. У больных с вторичным ХП уровень β_2 -mg был нормализован в

сыворотке крови и достоверно снижен в моче только в группе пациентов, получавших грязевые аппликации на трусиковую зону [80].

Таким образом, мы видим, что в последние десятилетия активно исследуются новые мочевые маркеры повреждения почек. Однако имеются лишь единичные работы, посвященные изучению этих маркеров при ожирении. Работы, посвященные исследованию мочевых маркеров при заболеваниях почек с учетом ожирения, отсутствуют. Кроме того, нет однозначных суждений о нормативных показателях у детей. Поэтому выявление маркеров раннего повреждения почек при ожирении, и при заболеваниях почек с учетом ожирения, является актуальным для последующей терапии и профилактики хронической болезни почек у детей. Также необходимы для сравнения свои нормативные показатели с учетом их различий в литературе и особенностях методов исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты и методы исследования

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

Таблица 1.

Группы обследованных детей (возрастно-половой состав)

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 и интерквартильного размаха – Ме [25-75, 1-3 квартиль].

Контрольную группу (50 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 без какой-либо другой острой и хронической патологии; у них отмечались нормальные показатели физического развития, артериального давления, мочи и УЗИ почек. Все дети контрольной группы обследованы до проведения аденотомии. Мы представили эту группу детей как условно здоровых. 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 для группы детей с ожирением. Дети с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 6 до 17 лет. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,29%), второй степени - у 13 детей (38,24%), третьей степенью ожирения страдали 8 пациентов (23,53%), четвертая степень заболевания наблюдалась лишь у одного больного (2,94%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,53%), то есть $SDS\ ИМТ \geq 2,0$. Ни у кого из детей не было артериальной гипертензии и протеинурии, также как повышения креатинина сыворотки крови, определены нормальные показатели УЗИ почек, то есть в группе больных с ожирением не зафиксировано больных с заболеваниями почек.

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.

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 $ИМТ < 1$.

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%).

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.

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 ИМТ $\geq +2$. 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%).

Большинство детей с заболеваниями почек поступали в период обострения заболевания, но они обследовались для определения уровня мочевых маркеров и цистатина С в сыворотке крови в период ремиссии.

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.

Методы исследования. Обследование было проспективным в период с 01.2018 по 06.2021 года. Всем детям проведен клинический осмотр с определением физического развития: длины, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), определением Z-оценок длины и массы тела (SDS). ИМТ рассчитывался, используя параметры роста и веса, измеренными инструктированным и квалифицированным персоналом, применяющего стандартные процедуры и регулярно калибруемые приборы (ростомер с точностью измерения 0,1 см и шкала веса с точностью изменения 50 гр. 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 артериального давления, клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи, параметры функционального состояния почек, данные ультразвукового исследования 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, β 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 бета-2-микроглобулина 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 человеческого интерлейкина 18 (ИЛ-18, 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

2.2. Статистические методы

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 интерквартильного размаха ($Me [25;75]$). Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Для сравнения показателей физического развития 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 AnthroPlus [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 $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ МОЧЕВЫХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1. 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 данных зарубежной литературы, нами было решено исследовать их в группе контроля. Контрольную группу составили 50 детей в возрасте от 3-х до 17 лет, средний возраст, согласно медиане, составил 10,0 лет. Мальчиков и девочек было поровну, так же, как и жителей города Воронежа и районов области. У детей контрольной группы не было зафиксировано инфекционной и какой-либо другой патологии, кроме аденоидов вне обострения. Все были обследованы, включая анализы крови, мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. У всех исследуемых старше 15 лет, а также законных представителей пациентов моложе 15 лет были взяты письменные согласия для включения их в контрольную группу.

Таблица 2.

Клинико-лабораторные показатели у детей контрольной группы

Показатели	Единицы изменения	Me [Q1; Q3]
Глюкоза крови	ммоль/л	4,94 [4,58; 5,20]
АЛАТ	Ед/л	16,00 [12,60; 22,00]
АСАТ	Ед/л	26,00 [19,40; 31,00]
Мочевина сыв. крови	ммоль/л	5,32 [3,93; 5,78]
Креатинин сыв. крови	мг/дл	0,74 [0,45; 0,85]
СКФ по формуле Шварца	мл/мин/1,73м ²	119,97 [100,81; 145,28]
Общий белок сыв. крови	г/л	70,8 [68,00; 75,70]
Hb	г/л	136,00 [128,00; 141,00]
WBC	тыс/мкл	6,60 [5,00; 7,80]

СОЭ	мм/час	5,00 [3,00; 8,50]
Макс.уд.вес.мочи		1020,00 [1015,00; 1030,00]
РН мочи		6,00 [5,50; 6,50]
Белок мочи	г/л	0,00 [0,00; 0,00]
Эритроциты мочи	в п/зр	0,00 [0,00; 0,00w]
Лейкоциты мочи	в п/зр	1,00 [0,00; 1,00]

Примечание. В данной и последующих таблицах приведены значения в виде медианы – Me и 1 и 3 квартилей [25; 75 Q1; Q3]

Как видно из табл. 2, основные значения клинического и биохимического анализов крови так же, как и значения анализа мочи, были в норме. Медиана СКФ и максимального удельного веса мочи соответствовали норме. Ни у одного ребенка не было выявлено изменений в моче в виде протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии.

Таблица 3.

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]
β 2-микроглобулин, моча	мкг/мл	6,31 [2,38; 11,89]
β 2-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. 3 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 3, медианы количественных показателей исследуемых маркеров и нормированных значений близки, но все-таки несколько отличаются между собой. Так, показатель NGAL отличался от его нормированного значения на 0,19; уровень KIM-1 мочи - на 27; IL-18 мочи был выше нормированного показателя на 10,3, а β 2-mg отличается от показателя в пересчете на креатинин мочи на 1,68. Все нормированные значения мочевых маркеров оказались несколько ниже, чем их количественная концентрация. При этом следует отметить, что разброс показателей мочевых маркеров согласно Q1 и Q3 был меньше для нормированных значений у NGAL (0,76 против 1,29 при исследовании концентрации) и у β 2-mg (7,29 и 9,98, соответственно). Различия данных показателей для IL-18 мочи одинаковы (27,78 и 27,72), а для KIM-1 разброс показателей для нормированных значений был выше, чем его концентрация в моче (188,72 и 162,57, соответственно).

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. 4).

Таблица 4.

Уровень показателей NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей и подростков контрольной группы

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-m, mkg /ml
Дети	0,14	122,50	55,20	3,90

(n=23)	[0,03; 1,52]	[88,85; 241,0]	[42,08; 70,49]	[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: В таблице приведены значения в виде медианы- Ме 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 4 видно, что нами не выявлено достоверных различий в исследуемых показателях мочи у детей и подростков, хотя значения NGAL, KIM-1, β 2-mg были несколько выше в подростковой группе здоровых детей. 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. R между NGAL и возрастом K-Sm = 0,2, $p > 0,05$; R между KIM-1 и возрастом = 0,18, $p > 0,05$; R между IL-18 и возрастом = -0,07, $p > 0,05$; R между β 2-mg и возрастом = 0,18, $p > 0,05$. Уровень цистатина C в крови был практически одинаков у детей и подростков: Ме 463,2[434,67; 529,08] и Ме 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.5).

Таблица 5.

Уровень показателей NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей контрольной группы с учетом пола

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-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]

Р	К-S =0,92 M-W = 0,92	К-S = 0,78 M-W = 0,77	К-S =0,41 M-W = 0,4	К-S = 0,13 M-W = 0,12
---	-------------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------

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

Как показано в таблице 5, достоверных различий в изучаемых маркерах мочи у мальчиков и девочек не выявлено. Цистатин С сыворотки крови у мальчиков контрольной группы составил: Me 463,2 [426,42; 561,65], у девочек Me 472,20 [430,90; 524,25], К-S p=0,61; М-W p=0,6.

В таблице 6 приведены показатели корреляционного анализа изучаемых мочевых маркеров и цистатина С с массой тела у детей контрольной группы

Таблица 6.

Корреляционная связь лабораторных показателей с показателями массы тела у детей контрольной группы

	Масса тела		ИМТ		Z-score ИМТ	
	R	p	R	p	R	p
СКФ по формуле Шварца	0,24	0,14	0,11	0,49	-0,17	0,28
Креатинин сыворотки	-0,008	0,96	0,12	0,55	0,24	0,22
NGAL	0,22	0,13	0,26	0,06	0,02	0,12
NGAL/Креатинин	0,2	0,23	0,25	0,07	0,28	0,04
КИМ-1	0,15	0,31	0,2	0,16	0,14	0,35
КИМ-1/Креатинин	0,067	0,65	0,14	0,33	0,23	0,11
IL-18	-0,096	0,5	0,005	0,97	0,07	0,62
IL-18/Креатинин	-0,22	0,25	-0,03	0,84	0,1	0,62
β2-микроглобулин	0,15	0,32	0,15	0,31	0,036	0,8
β2-микроглобулин/Креатинин	0,12	0,41	0,14	0,34	0,06	0,69
Цистатин С	0,03	0,86	-0,001	0,99	-0,06	0,73

Как видно из таблицы 6, достоверных связей массы тела, ИМТ и Z-score ИМТ у здоровых детей с какими-либо изучаемыми мочевыми маркерами не было выявлено.

Резюме. Таким образом, нами установлены значения мочевых маркеров: NGAL, KIM-1, IL-18 и β 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. Для двух из четырех показателей (NGAL и β 2-mg) разброс нормированных значений был меньше, чем разброс показателей их концентрации в моче. Нами не было выявлено значимого влияния возраста и пола на показатели NGAL, KIM-1, IL-18 и β 2-mg в моче. Также не выявлено достоверной корреляционной связи вышеуказанных мочевых маркеров с показателями массы тела детей контрольной группы. 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. Поэтому нам хотелось иметь свою собственную контрольную группу со своими нормативными данными.

3.2. 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 (здоровых - см. п.3.1.). В группе детей с ожирением наблюдался 21 мальчик и 13 девочек, медиана возраста составила 11,00 [10,00; 14,00] лет. Все дети были жителями Воронежской области, 7 из них проживали в г. Воронеже, 27 – в районах области. В контрольной группе мальчиков и девочек было поровну (25 и 25, соответственно), медиана возраста составила 10,00 [6,00; 15,00]. Жителей г. Воронежа и районов области также было поровну.

Согласно статистическому сравнению, дети двух групп не различались по полу и возрасту (табл.7).

Таблица 7.

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ) обследованных детей

Группы детей	Мальчики/девочки	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Дети с ожирением n=34	21/13 61,76%/38,24%	11,00 [10,00; 14,00]	0,8 [-0,01; 1,66]	2,67 [2,31; 3,08]
Дети контрольной группы n =50	25/25 50,00%/50,00%	10,00 [6,00;15,00]	0,48 [-0,45; 0,94]	0,02 [-0,45; 0,82]
P	0,29**	0,13*	0,0007*	0,000000*

Примечание. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей (Me [25-75, Q1; Q3]) Для определения статистической значимости различий применялись: * U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) ** критерий χ^2 Пирсона.

Как видно из таблицы 7, Z-оценки ИМТ у детей с ожирением превышали нормативные показатели и показатели детей контрольной группы. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,3%), второй степени - у 13 детей (38,2%), третьей степенью ожирения страдали 8 пациентов (23,5%), четвертая степень заболевания наблюдалась лишь у одного больного (2,9%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,5%), SDS ИМТ $>2,0 < 3$. У всех детей имело место экзогенно-конституциональное ожирение.

Рост детей с ожирением соответствовал норме (Z = от -1 до +1), но статистически значимо был выше, чем у детей контрольной группы. Таким образом, обследованные дети двух групп статистически значимо не различались по полу и возрасту, хотя в группе детей с ожирением несколько преобладали мальчики, а в контрольной группе мальчиков и девочек было поровну. Большинство детей с ожирением проживали в районах

Воронежской области, в то время как половина детей контрольной группы были жителями города и половина – жителями районов области.

В таблице 8 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 8.

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
Скорость клубочковой фильтрации (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
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. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1; Q3]. 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 артериального давления, как систолического, так и диастолического. Отличия в биохимическом анализе крови обнаружены по уровню мочевины и белка сыворотки крови (у детей контрольной группы мочевина 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 9.

Таблица 9.

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

Примечания. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me, [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).

Как видно из табл.9, установлены статистически значимые различия в исследуемых показателях у детей с ожирением и контрольной группы. Эти различия касаются 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 $\beta 2$ -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 (табл.9).

Данные нормированных показателей мочевых маркеров у детей 2-х групп представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, $\beta 2$ -mg/Cru у обследованных детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	$\beta 2$ -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	K-S < 0,001	K-S < 0,005	K-S > 0,05

	M-W = 0,00001	M-W = 000000	M-W = 0,0002	M-W =0,76
--	------------------	--------------	--------------	-----------

Примечания. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. K-S: для определения достоверности различий применялся метод Колмогорова - Смирнова. M-W: для определения достоверности различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

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, согласно Q1; Q3.

Резюме. Таким образом, при сравнении двух групп детей: с ожирением и без него, идентичных по возрасту, несколько различавшихся по полу, установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 (в том числе нормированные показатели) статистически значимо выше у детей с ожирением. Концентрация β 2-mg в моче была близкой по значению в обеих группах детей. 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.

Клинический пример. Мальчик Иван З., 10 лет, находился на обследовании в эндокринологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ№1» с 15.10.18 по 22.10.18 с диагнозом: «Ожирение 2-й степени, экзогенно-конституциональное». Рост – 142 см, масса тела 53 кг. ИМТ – 26 кг/м². Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен равномерно. АД – 110/75 мм. рт. ст. Общий анализ крови: гемоглобин – 129 г/л, лейкоциты 4,5х 10⁹/л, СОЭ – 5 мм/час. Общий анализ мочи: уд.вес -1016, реакция кислая, белок – нет, осадок в норме. Б/х анализ крови: общий белок – 66,8 г/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, креатинин – 0,79 мг%, мочевины – 3,1 ммоль/л. СКФ – 74,2 мл/мин. УЗИ почек - патологии не выявлено. Уровень мочевых

маркеров представлен в таблице 11 (в том числе нормированные значения) по сравнению с уровнем данных маркеров у здоровых детей.

Таблица 11.

Маркеры повреждения почек (в том числе нормированные показатели): у больного Ивана З. в сравнении со здоровыми детьми

Показатели	Больной Иван З.	Здоровые дети
NGAL, ng/ml	1,83	0,26 [0,04; 1,73]
NGAL/Cru, ng/mg	1,73	0,17 [0,03; 0,79]
KIM-1, pg/ml	1625,1	162,35 [95,18; 257,55]
KIM-1/Cru, pg/mg	1483,6	135,99 [60,03; 248,75]
IL-18, pg/ml	135,2	55,20 [42,23; 70,01]
IL-18/Cru, pg/mg	124,1	40,0 [30,0; 50,0]
β 2-mg, mkg /ml	14,2	6,31 [2,38; 11,89]
β 2-mg /Cru, mkg/mg	12,97	4,63 [1,75; 9,73]

Таким образом, данный клинический пример подтверждает роль экзогенно-конституционального ожирения в поддержании высокого уровня молекул повреждения почек и обосновывает необходимость включения таких пациентов в группу высокого риска по почечной патологии.

3.3. 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. Подробное описание этой группы детей приведено в главе 2. Возрастно-половой состав детей был примерно одинаковым: средний возраст в группе детей с заболеваниями почек составил $11,4 \pm 4,17$ лет; медиана возраста составила

11,00 [7,00; 14,00]; девочек в группе было 22 (55,0%), мальчиков – 18 (45,0%). Все 40 детей обследуемой группы находились на лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в нефрологическом отделении. Согласно статистическому сравнению, дети двух групп не различались по полу, возрасту и Z-оценкам длины тела (табл.12).

Таблица 12.

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ)
обследованных детей

Группы детей	Мальчики/ девочки	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Дети с заболеваниями почек (n=40)	18/22 45,0%/55,0%	11,00 [7,00; 14,00]	0,39 [-0,45; 1,06]	-0,26 [-1,20; 0,65]
Дети контрольной группы (n =50)	25/25 50,0%/50,0%	10,00 [6,00;15,00]	0,48 [-0,45; 0,94]	0,02 [-0,45; 0,82]
P	0,68	0,44	0,18	0,03

Примечание. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялись: * U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) ** критерий χ^2 Пирсона.

Что касается Z-оценок ИМТ у детей, то здесь хоть и зафиксированы достоверные отличия (P=0,03), но все Z-оценки соответствовали норме (Z = от -1 до +1).

В таблице 13 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 13.

Сравнение некоторых клинико - лабораторных
показателей у обследованных 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. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 13, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, 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 14.

Таблица 14.

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

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me, [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.14, 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.15). Разброс значений концентрации всех исследуемых мочевых маркеров, так же, как и нормированных значений, был значительно большим, по сравнению с показателями у здоровых детей (табл. 14,15).

Таблица 15.

Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-mg/Cru у обследованных 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	0,17	135,99	40,0	4,63

контрольной группы (n =50)	[0,03; 0,79]	[60,03; 248,75]	[30,0; 50,0]	[1,75; 9,73]
P	0,000000	0,000000	0,000013	0,016263

Примечания. Значения приведены медианы и интерквартильного размаха – Me, [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Резюме. 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.

Клинический пример. Девочка Софья П., 10 лет, находилась на обследовании в нефрологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ№1» с 29.10.18 по 10.11.18 с диагнозом: «Хронический вторичный пиелонефрит, ПМР II-III степени в анамнезе. Корригированный гидронефроз справа. ХБП II ст». Объективно: рост 136 см, масса тела 26,5 кг. ИМТ – 14,4 кг/м². АД - 115/70 мм.рт.ст. Общий анализ крови: гемоглобин – 138 г/л, лейкоциты 8,7х 10⁹/л, СОЭ – 5 мм/час. Общий анализ мочи: уд.вес -1008, реакция кислая, белок – нет, осадок в норме. Посевы мочи – микрофлора не обнаружена. Б/х анализ крови: общий белок – 75,3 г/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, креатинин – 0,73 мг%, мочевины – 3,9 мкмоль/л. СКФ – 76,9 мл/мин. УЗИ почек - признаки пиелоектазии, гидрокаликоза, уменьшение толщины паренхимы правой почки, утолщение стенок ч.л.с. левой почки. Уровень мочевых маркеров

представлен в таблице 16 (в том числе нормированные значения) по сравнению с уровнем данных маркеров здоровых детей.

Таблица 16.

Маркеры повреждения почек (в том числе нормированные показатели):
у больной Софьи П. в сравнении со здоровыми детьми

Показатели	Больная Софья П.	Здоровые дети
NGAL, ng/ml	4,04	0,26 [0,04; 1,73]
NGAL/Cru, ng/mg	1,17	0,17 [0,03; 0,79]
KIM-1, pg/ml	2926,0	162,35 [95,18; 257,55]
KIM-1/Cru, pg/mg	1477,3	135,99 [60,03; 248,75]
IL-18, pg/ml	119,7	55,20 [42,23; 70,01]
IL-18/Cru, pg/mg	117,1	40,0 [30,0; 50,0]
β 2-mg, mkg /ml	14,62	6,31 [2,38; 11,89]
β 2-mg /Cru, mkg/mg	4,22	4,63 [1,75; 9,73]

Как видно из таблицы 16 у больной были значительно повышены показатели мочевых NGAL, KIM-1, и IL-18, в том числе нормированные. Показатель мочевого β 2-mg также был повышен в абсолютном значении, но его нормированный показатель не отличался от аналогичного у детей контрольной группы.

3.4. 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 $\geq +2$). Возрастно-половой состав детей был примерно одинаковым: средний возраст в группах составил $11,4 \pm 4,17$ и $11,76 \pm 4,41$ лет, соответственно; девочек в группах было 25 и 22 (50% и

57,8%, соответственно), мальчиков – 25 в первой группе и 16 – во второй (50,0% и 42,1%, соответственно). Степени ожирения у детей второй группы 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. Все дети находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в нефрологическом отделении. Возрастно-половой состав детей представлен в таблице 17. Согласно статистическому сравнению, дети двух групп не различались по полу, возрасту, Z-оценкам длины тела, но значительно отличались по Z-оценкам ИМТ: Z-оценки ИМТ у детей исследуемой группы превышали нормативные показатели и показатели детей контрольной группы, находясь в границах от 2-х до 3-х.

Таблица 17.

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ)
обследованных детей

Группы детей	Мальчики/девочки	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Дети контрольной группы (n =50)	25/25 50,0%/50,0%	10,00 [6,00;15,00]	0,48 [-0,45; 0,94]	0,02 [-0,45; 0,82]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	16/22 42,2%/57,8%	13,00 [7,00;15,00]	0,46 [-0,04; 1,55]	2,35 [1,8625; 2,82]
P	0,49**	0,49*	0,81*	0,000000*

Примечание. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялись: * U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) ** критерий χ^2 Пирсона.

В таблице 18 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 18.

Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у обследованных 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

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me, [25-75, Q1;Q3].
M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 18, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, 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 19.

Таблица 19.
Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи
у обследованных 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

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me, [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.19, 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 20): 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 20.

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

Примечания. Значения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения достоверности различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Резюме. 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. (Приведенный ниже клинический пример подтверждает эту мысль). При анализе нормированных показателей сохранялись достоверные различия между двумя группами детей в отношении тех же трех маркеров. Уровень мочевого маркера $\beta 2$ -mg имел тенденцию к увеличению (как обычный, так и нормированный показатель), но достоверных различий с уровнем здоровых детей выявлено не было.

Клинический пример. Девочка Алена Ш., 7 лет, находилась на обследовании в нефрологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ№1» с 28.09.18 по 08.10.18 с диагнозом: «Хронический пиелонефрит, период ремиссии (на момент обследования). Ожирение 2-й степени, экзогенно-конституциональное». Объективно: рост 125 см, масса тела 34 кг. ИМТ – 21,4 кг/м². АД - 115/60 мм. рт. ст. Общий анализ крови: гемоглобин – 125 г/л, лейкоциты 4,8х 10⁹/л, СОЭ – 12 мм/час. Общий анализ мочи: уд.вес -1022, реакция кислая, белок – нет, осадок в норме. Посевы мочи – микрофлора не обнаружена. Б/х анализ крови: общий белок – 68,1 г/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л, креатинин – 0,61 мг%, мочевины – 3,3 мкмоль/л. СКФ – 112 мл/мин. УЗИ почек - патологии не выявлено. Уровень мочевых маркеров представлен в таблице 21 (в том числе нормированные значения) по сравнению с уровнем данных маркеров здоровых детей. Как следует из этих данных, при отсутствии активности пиелонефрита, но наличии ожирения имеет место значительное повышение уровня изучаемых маркеров повреждения почек у данной пациентки, что обосновывает необходимость превентивной профилактики обострения заболевания и прогрессирования ХБП.

Таблица 21.

Маркеры повреждения почек (в том числе нормированные показатели):
у больной Алены Ш. в сравнении со здоровыми детьми

Показатели	Больная Алена Ш.	Здоровые дети
NGAL, ng/ml	6,12	0,26 [0,04; 1,73]
NGAL/Cru, ng/mg	2,86	0,17 [0,03; 0,79]
KIM-1, pg/ml	3115,1	162,35 [95,18; 257,55]
KIM-1/Cru, pg/mg	3736,6	135,99 [60,03; 248,75]
IL-18, pg/ml	163,2	55,20 [42,23; 70,01]
IL-18/Cru, pg/mg	196,1	40,0 [30,0; 50,0]
β 2-mg, mkg /ml	12,03	6,31 [2,38; 11,89]
β 2-mg /Cru, mkg/mg	14,43	4,63 [1,75; 9,73]

3.5. 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 (SDS ИМТ \geq +2). Возрастно-половой состав детей был примерно одинаковым: средний возраст в группах составил $11,4 \pm 4,17$ и $11,76 \pm 4,41$ лет, соответственно; девочек в обеих группах было по 22 (55% и 57,8%, соответственно), мальчиков – 18 в первой группе и 16 – во второй (45,0% и 42,1%, соответственно). Степени ожирения у детей второй группы 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.

Все дети находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в нефрологическом отделении. Согласно статистическому сравнению, дети двух групп не различались по полу, возрасту и Z-оценкам длины тела, но значимо отличались по Z-оценкам массы тела: Z-оценки ИМТ у детей 2-ой группы превышали нормативные показатели и показатели детей 1-ой группы. (табл.22).

Таблица 22.

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ) обследованных детей

Группы детей	Мальчики/девочки	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Дети с заболеваниями почек (n=40)	18/22 45,0%/55,0%	11,00 [7,00; 14,00]	0,39 [-0,45; 1,06]	-0,26 [-1,20; 0,65]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	16/22 42,2%/57,8%	13,00 [7,00;15,00]	0,46 [-0,04; 1,55]	2,35 [1,8625; 2,82]
P	0,49**	0,49*	0,81*	0,000000*

Примечание. Значения приведены в виде медианы и и 1 и 3 квартилей применялись: * U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) ** критерий χ^2 Пирсона.

В таблице 23 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 23.

Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у обследованных 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. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 23, вне обострения заболевания почек дети двух обследованных групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, 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, β 2-mg) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 24.

Таблица 24.

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

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-m, 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

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me, [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.24, 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 (у детей 2-й группы (табл.25).

Таблица 25.

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

Примечания. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения достоверности различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Резюме. Таким образом, у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения только KIM-1 оказался значимо более 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.

3.6. 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 группе детей с ожирением наблюдался 21 мальчик и 13 девочек (61,8% и 38,2%), медиана возраста составила 11,00 [10,00; 14,00] лет. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,3%), второй степени –

у 13 детей (38,2%), третьей степенью ожирения страдали 8 пациентов (23,5%), четвертая степень заболевания наблюдалась лишь у одного больного (2,9%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,5%, SDS ИМТ $>2,0 < 3$). У всех детей имело место экзогенно-конституциональное ожирение. Все пациенты данной группы находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в эндокринологическом отделении. Ни у кого из них не было артериальной гипертензии и протеинурии, также как повышения креатинина сыворотки крови, определены нормальные показатели УЗИ почек, то есть в группе больных с ожирением не зафиксировано больных с заболеваниями почек.

В группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения мальчиков было 22 (57,8%), девочек 16 (42,2%), медиана возраста составила 13,00 [7,00; 15,00]. Степени ожирения у детей данной группы 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. Все дети находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в нефрологическом отделении.

Согласно статистическому сравнению, дети двух групп не различались по полу, возрасту и Z-оценкам длины тела (табл.26). Зафиксировано достоверное отличие по Z-оценкам ИМТ (дети с ожирением без нефропатий имели несколько большие его Z-оценки). Возможно, это было связано с распределением ожирения по степеням внутри групп. Но в целом Z-оценки ИМТ в обеих группах находились в интервале от 2-х до 3-х.

Таблица 26.

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ)
обследованных детей

Группы детей	Мальчики/девочки	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Дети с ожирением (n=34)	21/13 61,76%/38,24%	11,00 [10,00; 14,00]	0,8 [-0,01; 1,66]	2,67 [2,31; 3,08]
Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	16/22 42,2%/57,8%	13,00 [7,00;15,00]	0,46 [-0,04; 1,55]	2,35 [1,86; 2,82]
P	0,15	0,83	0,26	0,003

Примечание. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), критерий χ^2 Пирсона.

В таблице 27 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 27.

Сравнение некоторых клинико- лабораторных
показателей у обследуемых детей

Показатели	Ед. измере- ния	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
рН 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. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 27, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, 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 28.

Таблица 28.

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

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me, [25-75, Q1;Q3].
Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.28, 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 29.

Таблица 29.

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

Примечания. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения достоверности различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Результаты оказались практически такими же. 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.

Резюме. 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.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ КАЖДОГО МОЧЕВОГО МАРКЕРА И ЦИСТАТИНА С СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК, ОЖИРЕНИЕМ И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ.

В данной главе мы решили проанализировать изменения каждого маркера в отдельности у детей всех четырех групп, а также проанализировать полученные данные по цистатину С сыворотки крови у детей тех же групп. Кроме того, был проведен корреляционный анализ показателей мочевых маркеров с различными клинико-лабораторными параметрами здоровых и больных детей и с их массо-ростовыми показателями (Z - оценками длины и массы тела).

4.1. Сравнительная характеристика обследованных групп детей.

В главе 2 описаны группы обследованных нами детей, их было 4: группа 1 – здоровые дети (50 человек), группа 2 – дети с ожирением, не имеющие заболеваний почек (34 ребенка), группа 3 – дети с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела (40 детей), группа 4 – дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (38 человек). Всем детям были исследованы мочевые маркеры повреждения почек - KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg и цистатин С сыворотки крови. В таблице 30 приведен возрастно-половой состав детей из разных групп, а также Z-оценки их длины и массы тела.

Таблица 30.

Сравнительная характеристика возрастно-полового состава и Z-оценок длины и индекса массы тела (ИМТ) детей обследованных групп

Группы детей	Мальчики/ девочки (абсолют/ %)	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
1. Здоровые дети (n =50)	25/25 50,0/50,0	10,00 [6,00;15,00]	0,48 [-0,45; 0,94]	0,02 [-0,45; 0,82]

2. Дети с ожирением (n=34)	21/13 61,76/38,24	11,00 [10,00; 14,00]	0,8* [-0,01; 1,66]	2,67* [2,31; 3,08]
3. Дети с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела (n=40)	18/22 45,0/55,0	11,00 [7,00; 14,00]	0,39 [-0,45; 1,06]	-0,26 [-1,20; 0,65]
4. Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n =38)	16/22 42,2/57,8	13,00 [7,00;15,00]	0,46 [-0,04; 1,55]	2,35* [1,86; 2,82]
P	(1-2) 0,29 (1-3) 0,68 (1-4) 0,49	(1-2) 0,13 (1-3) 0,44 (1-4) 0,49	*P= 0,0007	*P= 0,00000

Примечание. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test); * - достоверные отличия от здоровых детей.

Как видно из таблицы 30, обследованные дети всех четырех групп статистически значимо не различались по полу и возрасту, хотя в группе детей с ожирением несколько преобладали мальчики, а в группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения – девочки. Возраст детей составил от 3-х до 17 лет во всех группах, достоверно не различаясь по медиане. Z-оценки ИМТ у детей в группах с ожирением достоверно превышали нормативные показатели и показатели детей контрольной группы. В группе №2 (дети с ожирением) его первая степень выявлена у 12 больных (35,29%), вторая степень - у 13 детей (38,24%), третья - у 8 пациентов (23,53%), четвертая степень - лишь у одного больного (2,94%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,53%), то есть SDS ИМТ >2,0<3. Большинство пациентов группы №4 (заболевания почек на фоне ожирения) также имели первую и вторую степени ожирения

(31 из 38, 81,6%), то есть SDS ИМТ был $>2,0$, но <3 . У всех детей обеих групп имело место экзогенно-конституциональное ожирение.

В отношении роста дети с ожирением соответствовали норме ($Z =$ от -1 до $+1$), но статистически значимо были выше детей контрольной группы. Показатели Z -оценок длины тела детей с заболеваниями почек не отличались от здоровых и между собой.

В таблице 31 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 31.

Сравнение некоторых клинико- лабораторных показателей у детей обследованных групп

Группы детей Показатели, единицы	Группа 1 (n =50)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=38)
САД (центиль)	64,00 [58,50; 70,25]	63,00 [40,2; 74,25]	63,00 [41,5; 74,7]	69,00 [41,2; 81,0]
ДАД (центиль)	60,00 [53,75; 63,00]	65,00 [53,25; 75,0]	56,00 [35,3; 71,00]	64,00 [49,5; 79,0]
Глюкоза Крови, ммоль/л	4,99 [4,60; 5,23]	4,95 [4,70; 5,31]	4,99 [4,75; 5,22]	4,9 [4,6; 5,3]
АЛАТ, Ед/л	16,0 [12,8; 22,0]	21,0* [15,3; 33,9]	13,4 [9,1; 15,0]	17,5 [13,6; 36,8]
АСАТ, Ед/л	26,70 [19,7; 31,0]	24,40 [19,6; 26,7]	30,20 [24,2; 32,5]	20,95 [16,8; 27,1]
Мочевина, ммоль/л	5,13 [3,7; 5,7]	3,60 [2,7; 4,2]	3,90 [3,3; 4,5]	3,8 [3,4; 4,4]
Креатинин, мг%	0,79 [0,64; 0,89]	0,75 [0,66; 0,87]	0,67 [0,59; 0,85]	0,76 [0,65; 0,89]
СКФ мл/мин/ 1,73м ²	117,9 [99,9; 137,8]	122,8 [110; 137,3]	116,5 [104,8; 133,7]	114,9 [104,5; 127,5]
Общий белок, г/л	70,80 [68,5; 75,5]	74,70* [70,9; 78,0]	74,1 [71,1; 78,1]	75,1 [71,7; 78,0]
Гемоглобин, г/л	136,0 [128; 140]	139,5* [130; 144]	136,0 [128; 142]	139,0* [133; 148]
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	6,60 [5,700 7,80]	7,20 [6,22; 8,42]	7,0 [5,35; 8,0]	7,2 [5,8; 9,65]

СОЭ, мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,0]	4,0 [3,0; 5,75]	5,0 [2,5; 8,0]
Макс.уд.вес мочи	1019,0 [1015; 1030]	1019,0 [1015; 1022]	1023 [1015; 1026]	1021,5 [1015; 1026]
РН мочи	6,0 [5,5; 6,5]	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,75]	5,0 [5,25; 5,9]
Белок мочи, г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Эритроциты мочи, 10 б/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0 [0; 0,25]
Лейкоциты мочи, 10 б/л	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,45 [0,1; 5,9]	0,75 [0,1; 5,5]

Примечание. Значения приведены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).* --достоверные отличия от контрольной группы (группа №1).

Согласно данным, приведенным в табл. 31, дети четырех обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, как систолического, так и диастолического. Отличия обнаружены только по уровню гемоглобина, уровню АЛАТ и уровню общего белка (у детей групп с ожирением эти показатели были достоверно выше); но все приведенные в таблице лабораторные параметры не превышали норму ни у одного ребенка.

4.2. Мочевой маркер КИМ -1 у детей обследованных групп.

Данные, полученные при исследовании мочевого маркера повреждения почек КИМ-1 в различных группах детей, в том числе при пересчете на 1 мг креатинина, приведены в таблице 32 и на рис.1.

Таблица 32.

Маркер повреждения почек КИМ-1 (в том числе нормированные показатели) в разных группах обследованных детей

Показатели Группы детей	КИМ-1, pg/ml	КИМ-1/Cru, pg/mg
1. Здоровые дети (n =50)	162,35 [95,2; 257,6]	135,99 [60,0; 248,8]

2. Дети с ожирением (n=34)	2476,5*** [1728,5; 2794,0]	1442,1*** [856,5; 2433,3]
3. Дети с заболеваниями почек (n=40)	1462,2*** [1098,0; 1917,5]	1031,27*** [628,3; 1727,7]
4. Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	2209,8*** [1252,9; 2846,6]	1418,9*** [757,9; 2182,3]
P	P (2-3) = 0,000000 (M-W) P (3-4) = 0,002445 (M-W) P (3-4) < 0,05 (K-C)	P (1-2) = 0,000000 (M-W) P (1-3) = 0,000000 (M-W) P (1-4) = 0,000000 (M-W)

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей - Me [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). *** - отличия от здоровых детей по критерию Колмогорова – Смирнова (K-C) при P < 0,001.

Как видно из данных, приведенных в таблице 32 и на рис. 1, уровень мочевого маркера повреждения почек КИМ-1 был достоверно повышен во всех исследованных группах детей (группы №2,3,4) по сравнению с данными здоровых (группа №1). Это же касалось и нормированных показателей: они также были повышены во всех исследуемых группах по сравнению с данными здоровых детей. При сравнении данных группы детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела (группа №3) и на фоне ожирения (группа №4) также были обнаружены достоверные различия: в группе №3 показатели КИМ-1 составили 1462,2 пг/мл [1098,0; 1917,5] а в группе №4 они были достоверно выше - 2209,8 пг/мл [1252,9; 2846,6] (P=0,002445). Кроме того, у детей с ожирением без патологии почек показатели КИМ-1 оказались выше, чем у детей с патологией почек на фоне ожирения.

Маркеры повреждения почек: KIM-1 у обследованных детей

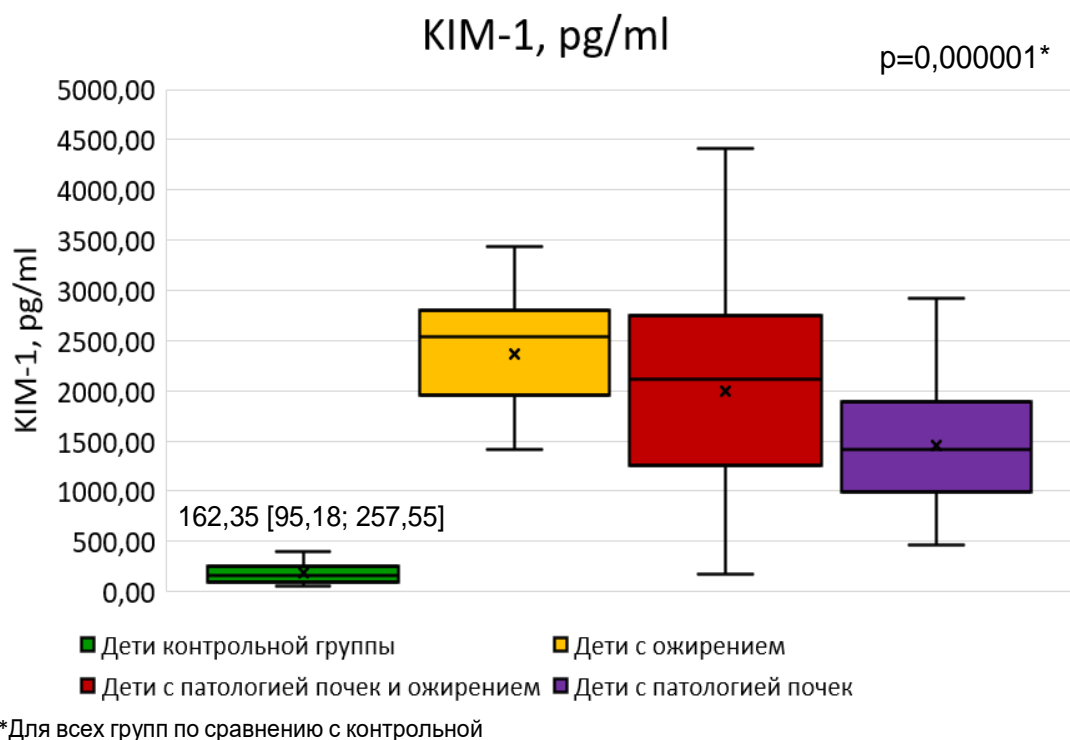


Рисунок 1. Мочевой маркер KIM-1 у здоровых детей и детей обследованных групп

4.3. Мочевой маркер NGAL у детей обследованных групп.

Данные, полученные при исследовании мочевого маркера повреждения почек NGAL в различных группах детей, в том числе при пересчете на 1 мг креатинина, приведены в таблице 33 и на рис. 2.

Таблица 33.

Маркер повреждения почек NGAL (в том числе нормированные показатели)
в разных группах обследованных детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	NGAL/Cru, ng/mg
1. Здоровые дети (n =50)	0,26 [0,04; 1,73]	0,17 [0,03; 0,79]

2. Дети с ожирением (n=34)	2,79*** [1,25; 9,11]	1,27*** [0,46; 9,57]
3. Дети с заболеваниями почек (n=40)	3,99** [1,46; 7,89]	1,60** [0,66; 11,7]
4. Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	3,36*** [1,17; 7,82]	2,45*** [0,83; 4,83]
P	P (1-2) = 0,000000 (M-W) P (1-3) = 0,000000 (M-W) P (1-4) = 0,000001 (M-W)	P (1-2) = 0,000000 (M-W) P (1-3) = 0,000001 (M-W) P (1-4) = 0,000000 (M-W)

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). ** - отличия от здоровых детей по критерию Колмогорова – Смирнова (K-S) при P< 0,01; *** - при P< 0,001.

Как видно из данных, приведенных в таблице 33 и на рис.2, уровень мочевого маркера повреждения почек NGAL был достоверно повышен во всех исследованных группах детей (группы №2,3,4) по сравнению с данными здоровых (группа №1). Это же касалось и нормированных показателей: они также были повышены во всех исследуемых группах по сравнению с данными здоровых детей. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверных различий обнаружено не было. Максимальные значения NGAL в моче установлены для детей с заболеваниями почек (на фоне ожирения и без него). Достоверно высокий уровень NGAL при ожирении и патологии почек вне зависимости от активности патологического процесса позволяют предложить этот маркер как прогностический в отношении риска развития патологии почек у детей с ожирением и прогрессирования почечного повреждения и ХБП при наличии патологии почек.

Маркеры повреждения почек: NGAL у обследованных детей

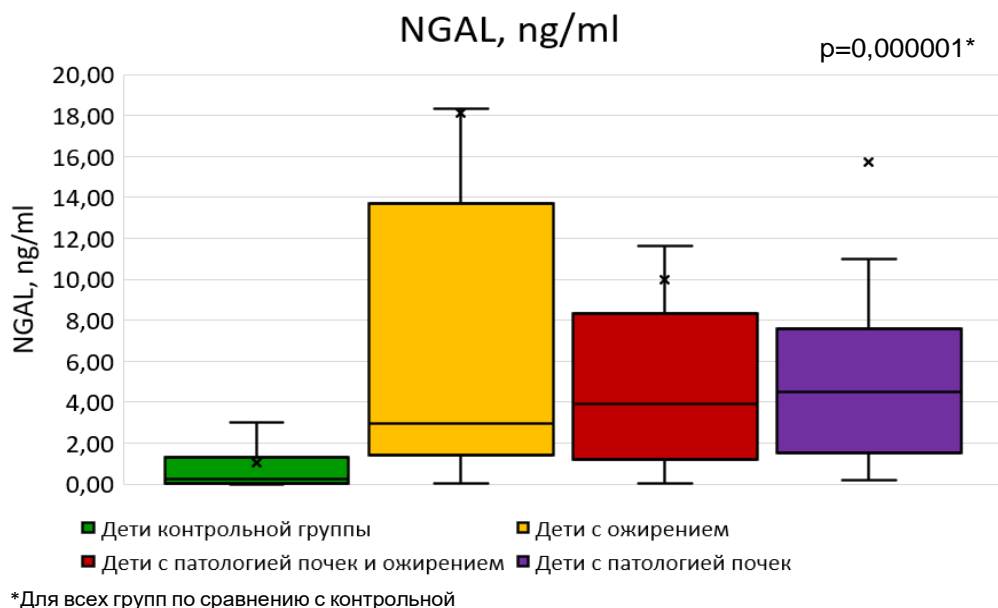


Рисунок 2. Мочевой маркер NGAL у здоровых детей и детей обследованных групп

4.4. Мочевой маркер IL-18 у детей обследованных групп.

Данные, полученные при исследовании мочевого маркера повреждения почек IL-18 в различных группах детей, в том числе при пересчете на 1 мг креатинина, приведены в таблице 34 и на рис.3.

Таблица 34.

Маркер повреждения почек IL-18 (в том числе нормированные показатели)
в разных группах обследованных детей

Показатели Группы детей	IL-18, pg/ml	IL-18/Cru, pg/mg
1. Здоровые дети (n =50)	55,20 [42,23; 70,01]	40,0 [30,0; 50,0]
2. Дети с ожирением (n=34)	112,05*** [96,70; 136,97]	79,0** [40,0; 120,0]
3. Дети с заболеваниями почек (n=40)	109,8** [92,2; 133,3]	87,2 ** [53,3; 163,1]
4. Дети с		

заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	112,7*** [97,4; 136,1]	109,5*** [66,3; 189,6]
Р	P (1-2) = 0,000000 (M-W) P (1-3) = 0,000000 (M-W) P (1-4) = 0,000000 (M-W)	P (1-2) = 0,000013 (M-W) P (1-3) = 0,000203 (M-W) P (1-4) = 0,000003 (M-W)

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). ** - отличия от здоровых детей по критерию Колмогорова – Смирнова (K-S) при P< 0,01;*** - при P< 0,001.

Как видно из данных, приведенных в таблице 34 и на рис. 3, уровень мочевого маркера повреждения почек IL-18 был достоверно повышен во всех исследованных группах детей (группы №2,3,4) по сравнению с данными здоровых (группа №1). Это же касалось и нормированных показателей: они также были повышены во всех исследуемых группах по сравнению с данными здоровых детей. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверных различий обнаружено не было. Максимальные значения IL-18 в моче установлены для детей с заболеваниями почек на фоне ожирения. Высокая активность провоспалительного цитокина IL-18 во всех группах обследованных больных по сравнению с контрольной группой, вероятно, свидетельствует о поддержке персистирующего воспалительного процесса в почке, особенно при сочетании с ожирением, что обосновывает включение в комплексную терапию таких пациентов противовоспалительных, мембраностабилизирующих препаратов с целью профилактики обострений и прогрессирования повреждения почек.

Маркеры повреждения почек: IL-18 у обследованных детей

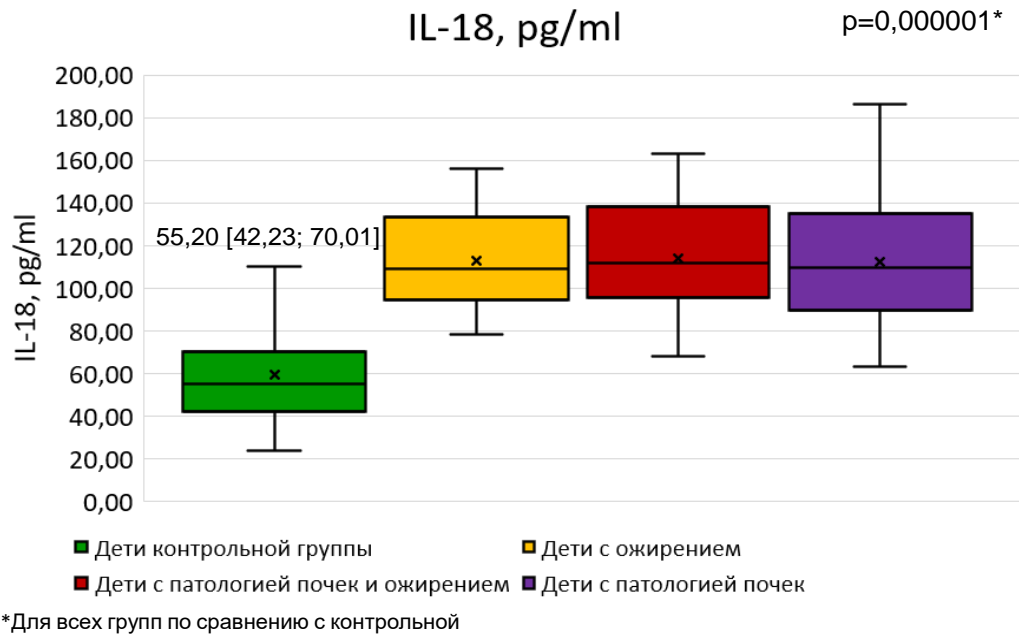


Рисунок 3. Мочевой маркер IL-18 у здоровых детей и детей обследованных групп

4.5. Мочевой маркер β 2-mg у детей обследованных групп.

Данные, полученные при исследовании мочевого маркера повреждения почек β 2-mg в различных группах детей, в том числе при пересчете на 1 мг креатинина, приведены в таблице 35 и на рис.4.

Таблица 35.

Маркер повреждения почек β 2-mg (в том числе нормированные показатели) в разных группах обследованных детей

Показатели Группы детей	β 2-mg, mkg /ml	β 2-mg /Cru, mkg /mg
1. Здоровые дети (n =50)	6,31 [2,38; 11,89]	4,63 [1,75; 9,73]
2. Дети с ожирением (n=34)	7,39 [2,19; 14,21]	4,07 [1,54; 9,68]
3. Дети с заболеваниями	12,53**	5,92**

почек (n=40)	[4,09; 20,2]	[2,59; 18,82]
4. Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения (n=38)	9,82 [2,53; 18,57]	7,81 [3,72; 13,46]
P	P (1-2) = 0,006001 (M-W) P (2-3) = 0,032898 (M-W)	P (1-2) = 0,016263 (M-W) P (2-3) = 0,010150 (M-W)

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). ** - отличия от здоровых детей по критерию Колмогорова – Смирнова (K-S) при P< 0,01.

Как видно из данных, приведенных в таблице 35 и на рис.4, уровень мочевого маркера повреждения почек β_2 -mg был достоверно повышен только у детей с заболеваниями почек (группа №3) по сравнению с данными здоровых (группа №1). Это же касалось и нормированных показателей: они также были повышены у детей с заболеваниями почек (группа №3) по сравнению с данными здоровых детей. В других группах детей уровень β_2 -mg значимо не отличался от показателей здоровых детей. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверные различия обнаружены между группой детей с нефропатиями и детьми с ожирением (у первых уровень β_2 -mg был достоверно выше). Максимальные значения β_2 -mg в моче установлены для детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и без него. Повышенная экскреция β_2 -mg, по нашему мнению, свидетельствует о сохраняющейся тубулярной дисфункции у больных с патологией почек, что может обосновать включение в комплексную терапию метаболических и мембраностабилизирующих препаратов.

Маркеры повреждения почек: β 2-m у обследованных детей

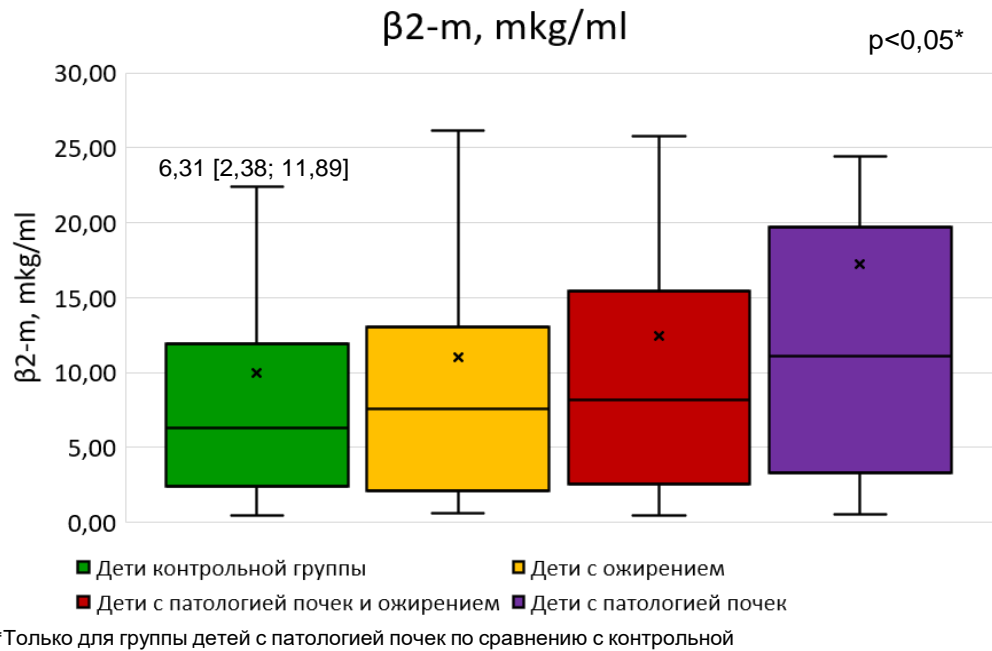


Рисунок 4. Мочевой маркер β 2-mg у здоровых детей и детей обследованных групп

4.6. Цистатин С сыворотки крови у детей обследованных групп.

Данные, полученные при исследовании цистатина С сыворотки крови в различных группах детей, приведены в таблице 36 и на рис.5.

Таблица 36.

Цистатин С сыворотки крови в различных группах обследованных детей

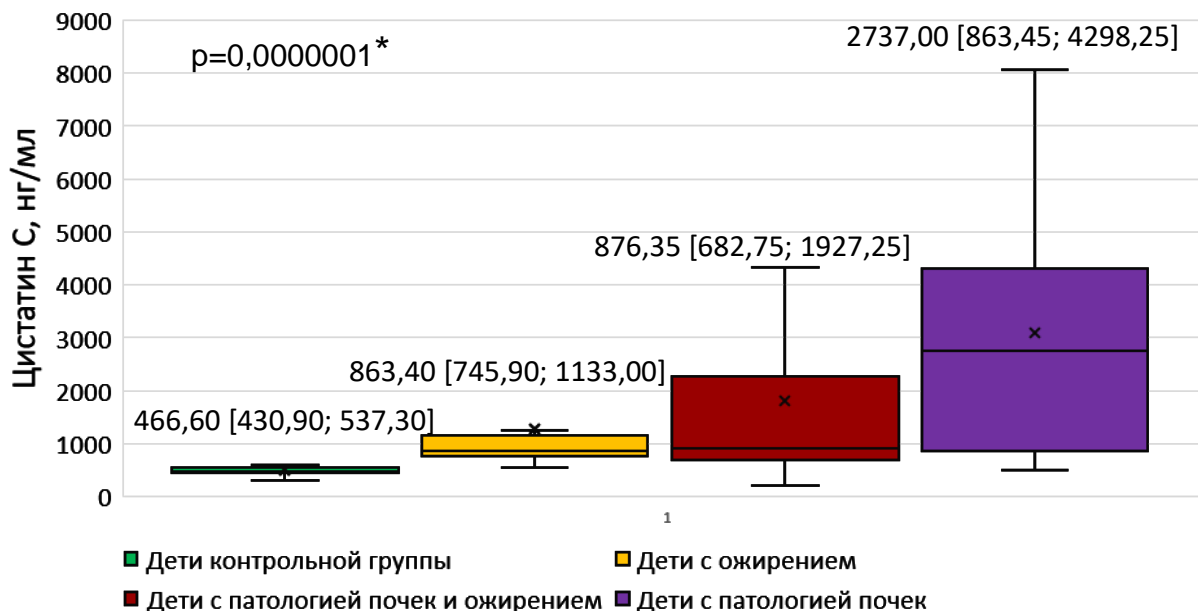
Группы детей	Показатели	Цистатин С ng/ml
1. Здоровые дети (n =50)		466,6 [430,9; 537,3]
2. Дети с ожирением (n=34)		845,8*** [745,9; 1160,0]
3. Дети с заболеваниями почек (n=40)		2132,5** [791,6; 4068,7]
4. Дети с заболеваниями почек на фоне ожирения		891,0***

(n=38)	[690,5; 2258,0]
P	P (2-3) =0,001241 (M-W) P (3-4) = 0,039957 (M-W)

Примечания. Значения приведены медианы и 1 и 3 квартилей – Me [25-75, Q1;Q3]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). ** - отличия от здоровых детей по критерию Колмогорова – Смирнова (K-S) при P< 0,01.

Как видно из данных, приведенных в таблице 36 и на рис.5, уровень сывороточного цистатина С был достоверно повышен во всех группах детей (группа №2,3,4) по сравнению с данными здоровых (группа №1). Самые высокие показатели отмечены у детей с заболеваниями почек (группа №3); 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.

Маркеры повреждения почек: цистатин С у обследованных детей



*Для всех групп по сравнению с контрольной

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

Рисунок 5. Цистатин С сыворотки крови у здоровых детей и детей обследованных групп

4.7. Корреляция между различными показателями

у детей обследованных групп

На следующем этапе работы нами был проведен корреляционный анализ между изучаемыми мочевыми маркерами и некоторыми клинико-лабораторными показателями у детей различных групп. Сразу надо отметить, что в контрольной группе детей каких-либо значимых связей массы тела с изучаемыми мочевыми маркерами не установлено. Ни масса тела условно здоровых детей, ни ИМТ, ни Z-критерий ИМТ не были связаны с показателями повреждения почек.

В группе детей с ожирением мы выявили единичные значимые связи: массы тела с креатинином мочи, массы тела с нормированным отношением КИМ-1 к креатинину мочи, массы тела с нормированным отношением IL-18 к креатинину мочи. ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали только с IL-18 (табл.37). При этом корреляционные связи не были сильными и были отрицательными.

Таблица 37.

Статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмана (R) мочевых маркеров с массой тела, ИМТ, Z-оценками массы у детей с ожирением

Показатели	Креатинин мочи	КИМ-1/Cru	IL-18	IL-18/Cru
Масса тела	0,37 (0,02)	-0,35 (0,04)		-0,46 (0,006)
ИМТ			-0,36 (0,03)	
Z-оценки ИМТ			-0,46 (0,005)	

Примечание: в скобках приведены значения P.

Данные корреляционного анализа у детей с заболеваниями почек представлены в таблице 38.

Таблица 38.

Статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена (R) мочевых маркеров с показателями массы и длины тела, и некоторыми другими показателями у детей с заболеваниями почек

Показатели	KIM-1	KIM-1/ Cru	β 2-m	NGAL	IL-18/ Cru
Масса тела				0,34 (0,03)	
ИМТ				0,34 (0,03)	
Z-score длины тела	-0,35 (0,02)	-0,37 (0,01)	0,34(0,03)		0,34 (0,03)
ДАД (центиль)	0,39 (0,02)				
СКФ	0,02 (0,01)				

Примечание: В таблице приведены только значимые коэффициенты корреляции. В скобках приведены значения P.

Как видно из таблицы 38, значимые слабые корреляционные связи выявлены между концентрацией KIM-1 в моче и Z-score длины тела, СКФ и центилями ДАД; прямые связи между концентрацией β 2-m 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; между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела, ИМТ и длины тела; также обратная связь наблюдалась между концентрацией IL-18 и IL-18/Cru мочи с мочевиной сыворотки крови (табл.39).

Таблица 39.

Статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена (R) мочевых маркеров с показателями массы и длины тела, и некоторыми другими показателями у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения

Показа- тели	KIM-1/ Cru	NGAL	NGAL/ Cru	IL-18	IL-18/ Cru
Масса тела		- 0,53 (0,002)	-0,47 (0,007)		

ИМТ		- 0,62 (0,0002)	-0,59 (0,0004)		
Длина тела		-0,41 (0,02)			
САД центиль	0,39 (0,04)				
Мочевина				-0,41 (0,02)	-0,51 (0,003)

Примечание: В таблице приведены только значимые коэффициенты корреляции. В скобках приведены значения P.

Таким образом, в группе детей с ожирением без нефропатий 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.

Резюме. Таким образом, уровень мочевого маркера повреждения почек KIM-1 был достоверно повышен во всех исследованных группах детей (группы №2,3,4) по сравнению с данными здоровых (группа №1). 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 (группа №3); они были достоверно выше аналогичных показателей группы №2 и группы №4.

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 без нефропатий 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется много доказательств тому, что ожирение и метаболический синдром влияют на функциональное состояние систем организма, приводят к прогрессивному повреждению почек и являются факторами развития ХБП [19,63,81,119,132,149]. Формирование поражения почек при ожирении связано с нарушением продукции адипокинов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, хроническим воспалением, дислипидемией, нарушением почечной гемодинамики, уменьшением количества нефронов относительно массы тела. Длительное воздействие данных факторов ведет к развитию гломерулосклероза и ХПН [90, 98,108,127,148,151,156,184,185]. Гемодинамические нарушения при этом приводят к гиперfiltrации в почке, развитием протеинурии и гломерулосклероза [127,159,185].

Почки, как и сердечно-сосудистая система, являются одними из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении, т.к. они берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме [81]. Поэтому пациентов, имеющих избыточное жиротложение, необходимо рассматривать как группу с очень высоким риском развития хронической болезни почек. Скрининговое исследование 100000 человек из общей популяции, проведенное в Японии, установило возрастание частоты терминальной ХПН на 30 % по мере увеличения индекса массы тела [142]. В других исследованиях также удалось доказать, что вероятность появления протеинурии и/или снижения СКФ менее 60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [100,168].

На современном этапе данные литературы указывают на высокую распространенность ожирения среди детей. В развитых странах количество детей с избытком массы тела колеблется от 10 до 40%, с ожирением – 10–15% [160]. В 2009 г. в США выявлено 17% детей в возрасте 12–24 месяцев с избыточным весом и ожирением [154]. Рост числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. По данным

эпидемиологических исследований начала 21 века избыток массы тела более 10% выявлялся у 21,1% школьников от 8 до 15 лет [72]. В 2018 году, по данным Минздрава России, под наблюдением врачей было более 2 млн. человек с ожирением, в том числе более 485 тыс. детей. Темпы прироста ожирения с каждым годом возрастают во всех возрастных группах, но особенно сильно стала выделяться молодая группа – дошкольный и подростковый возраст. Избыточный вес обнаруживается у 31% детей от 3-х до 13 лет, у каждого девятого ребенка этого возраста диагностировано ожирение. В возрастной группе от 14 до 18 лет избыточный вес обнаруживается у 15% детей [11,62].

В 2010-2011г.г. проведено изучение распространенности ожирения в различных регионах РФ с помощью единого методического подхода в ходе мультицентрового исследования [72]. Обследованы более 5000 детей от 5 до 15 лет. Оценку ФР детей осуществляли по методике ВОЗ с использованием программы Anthro Plus. Распространенность избыточной МТ и ожирения у обследованных детей составила в среднем 19,9% и 5,6%, соответственно. Такую же методику оценки ФР детей мы применяли и в нашем исследовании. Использовался Z-критерий (стандартное отклонение от средних значений).

Выявление хронической болезни почек, особенно в декомпенсированной стадии, обычно не вызывает затруднений. Гораздо более важно своевременно выявить начальные ее признаки и распознать ее, особенно при латентном течении. Нередко у ряда пациентов наблюдается многолетнее бессимптомное течение ХБП, которое в дальнейшем приводит к снижению почечных функций как бы «неожиданно» для больного.

Всегда к традиционным маркерам почечного повреждения относились уровень креатинина и мочевины крови, и скорость клубочковой фильтрации. На сегодняшний день из традиционных маркеров для диагностики ХБП они также используются: у детей СКФ менее 90 мл/ мин/1,73 м² в течение 3 месяцев или более и соотношение альбуминурия/ креатинурия > 30 мг/г.

Но концентрация креатинина в крови не может служить идеальным маркером патологии почек, так как его уровень варьирует в зависимости от многих неренальных факторов [101]. Что касается СКФ, то формул ее расчета в настоящее время очень много, и результаты иногда получаются со значительным диапазоном разброса, а это затрудняет суждения о степени повреждения почечной ткани.

Поэтому в настоящее время задачей многих исследований является поиск других способов ранней диагностики повреждения почек как острого, так и хронического. В качестве диагностических критериев предложены биомаркеры, которые не зависят от фильтрационной функции почек [7,33,99,101,103,104,107,109,121]. Наиболее изученными в этом плане являются: липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) [15,50,115,150,164,165], молекула повреждения почек-1 (KIM-1) [59,97,110,116,118,122,126,135,137], интерлейкин-18 (IL-18) [30,133,134], бета-2- микроглобулин (β 2-mg) [5,25,29,55,60,105,124].

Мы поставили своей целью оптимизацию ранней диагностики поражения почек у детей с ожирением на основе изучения новых мочевых маркеров почечного повреждения. Решались следующие задачи:

1. Установить референсные значения таких маркеров повреждения почек, как KIM-1, NGAL, IL-18, β 2- mg в моче у здоровых детей (контрольная группа). У этой же группы детей установить показатели цистатина С в сыворотке крови.
2. 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 с экзогенно-конституциональным ожирением.
3. Определить маркеры 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 здоровых детей и 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.

Для решения поставленных задач нами были отобраны 4 группы детей. Группа №1 - контрольная (50 детей) - пациенты, находившиеся в отделении отоларингологии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» по поводу удаления аденоидов без какой-либо другой острой и хронической патологии; у них отмечались нормальные показатели физического развития, артериального давления, мочи и УЗИ почек. Данную группу мы назвали условно здоровыми, в работе мы также называли этих детей здоровыми. Группа №2 - дети с экзогенно-конституциональным ожирением; это были пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в БУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в эндокринологическом отделении. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,29%), второй степени - у 13 детей (38,24%), третьей степенью ожирения страдали 8 пациентов (23,53%), четвертая степень заболевания наблюдалась лишь у одного больного (2,94%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,53%), то есть SDS ИМТ $\geq 2,0 < 3$. Ни у кого из детей не было артериальной гипертензии и протеинурии, так же как повышения креатинина сыворотки крови, определены нормальные показатели УЗИ почек, то есть в группе больных с ожирением не зафиксировано больных с заболеваниями почек.

Группы детей с заболеваниями почек (группа №3 и группа №4) составили 78 пациентов: у 40 из них заболевания почек зафиксированы на фоне нормальной массы тела, у 38 - на фоне ожирения ($SDS \text{ ИМТ} \geq +2$). 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%). Дети с заболеваниями почек находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в нефрологическом отделении. Все дети с заболеваниями почек обследованы в период ремиссии заболеваний. Четыре ребенка с НС получали преднизолон, но поскольку они были в периоде ремиссии, доза не превышала 0,5 мг/кг массы, а ранее нами было выявлено, что такие малые дозы преднизолона не оказывают влияния на развитие ожирения [61].

Обследование было проспективным в период с 01.2018 по 06.2021 года. Всем детям проведен клинический осмотр с определением физического развития: 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).

Нами изучены мочевые маркеры почечного повреждения во всех 4-х группах детей, причем мы брали в разработку не только абсолютные их показатели, но и нормированные, то есть по отношению к креатинину мочи. У здоровых детей данные о новых мочевых маркерах малочисленны, неоднозначны, кроме того, группы здоровых представлены небольшим числом [181,183], за исключением работы Goknar N. et al. [114], где группа контроля составила 64 ребенка. В нашем исследовании группу контроля составили 50 условно здоровых детей, была возможность их обследования в

стационаре с определением показателей крови, мочи, подробным сбором анамнеза и клинического осмотра. Никто из детей не имел каких-либо заболеваний, ни у кого не определена патология мочевой системы. Данные, полученные нами, можно считать нормативными, так как они согласуются с немногочисленными данными литературы о показателях исследуемых мочевых маркеров у здоровых детей [114]. В своей работе, как уже сказано, мы указывали не только концентрацию маркеров в моче, но и нормированное отношение, то есть отношение к креатинину мочи. Оно более объективно отражает уровень данных маркеров, аналогично отношению белка мочи к креатинину мочи, которое полностью коррелирует с суточной протеинурией. Полученные нами данные у здоровых детей несколько отличались от данных некоторых литературных источников; видимо, это было связано с методикой определения, разведением растворов и пересчетом концентрации веществ в моче.

При сравнении концентрации в моче NGAL, KIM-1, IL-18 и $\beta 2$ -mg у здоровых детей и в группе детей с ожирением нами было установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 (в том числе нормированные показатели) были статистически значимо выше у детей с ожирением. Концентрация $\beta 2$ -mg в моче была близкой по значению в обеих группах детей. 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. В литературе имеют место исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [117]. Нами в более ранней работе также показано увеличение данного маркера у детей с ХБП и ожирением по сравнению с детьми с ХБП и нормальной массой тела [131]. Отсутствие диагностического значения $\beta 2$ -mg для повреждения почек при ожирении также упоминалось ранее в работе, касающейся детей с ожирением [9]. Таким образом, нами установлено диагностическое значение KIM-1, NGAL,

IL-18 мочи для повреждения почек на ранних этапах при ожирении у детей. Видимо, при повреждении почек у детей с ожирением в патологический процесс в первую очередь вовлекаются проксимальные канальцы. β 2-mg мочи не является диагностическим маркером повреждения почек при ожирении у детей.

При сравнении группы детей с заболеваниями почек и здоровых детей нами было установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 и β 2-mg статистически значимо выше у детей с заболеваниями почек. При анализе нормированных показателей сохранялись достоверные различия между двумя группами детей в отношении всех четырех маркеров.

При сравнении группы детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и здоровых детей установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 была статистически значимо выше у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения. 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.

При сравнении группы детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и без него выявлено, что у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения маркер KIM-1 оказался значимо более 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.

При сравнении 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. Интересен тот факт, что разброс показателей всех мочевых маркеров в обеих группах детей был значительно большим, чем у здоровых.

Далее мы решили проанализировать изменения каждого маркера в отдельности у детей всех четырех групп, а также проанализировать полученные данные по концентрации цистатина С сыворотки крови у детей тех же групп. Кроме того, был проведен корреляционный анализ показателей мочевых маркеров с различными клинико-лабораторными параметрами здоровых и больных детей и с их масса-ростовыми показателями (Z - оценками длины и массы тела).

Первым был проанализирован уровень мочевого маркера повреждения почек KIM-1. Он 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, при сравнении, например, данных групп детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела и на фоне ожирения также были обнаружены достоверные различия: показатели KIM-1 в группе детей с нефропатиями на фоне ожирения они были достоверно выше. У детей с ожирением без патологии почек показатели KIM-1 были еще выше, чем у детей с патологией почек на фоне ожирения. Данные литературы свидетельствуют о том, что KIM-1 сильнее прочих белков активируется при повреждении почек, локализуется преимущественно в апикальной мембране эпителия проксимальных канальцев [161,172,187]. Установлено, что KIM-1 способствует резкой активизации фагоцитоза омертвевших клеток и значительно ускоряет процесс восстановления почечной ткани [22,27,59,75,157]. KIM-1 появляется в моче в первый день после токсического или ишемического повреждения канальцев почек, в то время как креатинин плазмы увеличивается только на третий день [75]. Именно этот факт и заставляет исследователей обратить

свое внимание на новые маркеры почечного повреждения, в частности, KIM-1. Например, в одном из исследований KIM-1 определяли как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями. Повышенный уровень KIM-1 в моче наблюдался при развитии ОПП у данных больных; наибольшую значимость KIM-1 показал в качестве раннего биомаркера контраст-индуцированного ОПП [58]. Есть исследования, где уровень KIM-1 в моче определялся повышенным у больных почечной онкологией [139,171,180], также он изучался у детей и взрослых на фоне противоопухолевой нефротоксической терапии [175,179]; наряду с NGAL являлся ранним биомаркером ванкомицин-индуцированного ОПП [177]. У детей выявлен его повышенный уровень при остром пиелонефрите, кроме того, у детей с дебютом пиелонефрита установлена прямая корреляционная связь величины мочевого KIM-1 с протеинурией и гематурией, выявленной до начала проведения антибактериальной терапии [38,39]. Также установлена сильная прямая корреляционная связь между повышением мочевого KIM-1 в острый период пиелонефрита и формированием в дальнейшем 3-х и более очагов повреждения паренхимы почек по результатам статической нефросцинтиграфии. То есть повышение уровня мочевого KIM-1 при заболеваниях почек – это доказанный факт, и мы его тоже выявили, а вот в отношении ожирения имеют место только единичные исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено также его повышение по сравнению со здоровыми детьми [9,117]. В нашем исследовании интересен тот факт, что показатели KIM-1 в группе детей с нефропатиями на фоне ожирения были достоверно выше, а у детей с ожирением без патологии почек показатели KIM-1 были еще выше, чем у детей с патологией почек на фоне ожирения.

Уровень другого мочевого маркера повреждения почек - NGAL (в том числе его нормированные показатели), по нашим данным, был достоверно повышен во всех исследованных группах детей по сравнению с данными здоровых. Однако, при сравнении различных групп больных детей между

собой достоверных различий обнаружено не было. По данным литературы, NGAL считается одним из наиболее информативных биомаркеров ОПП, это мочевого маркер повреждения как проксимальных, так и дистальных канальцев [50]. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев почек вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями [50]. В целом у человека в ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL резко возрастает как в плазме крови (повышается в 7–16 раз), так и в моче (увеличивается в 25–1000 раз) [43,50]. При этом экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, что опять ведет к его преимуществу по сравнению с традиционными маркерами. Некоторые авторы считают, что NGAL мочи по сравнению с КИМ-1 является более чувствительным биомаркером, который выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у больных АГ без СД или заболевания почек на ранней стадии нарушения функции почек [70]. В другом исследовании установлено, что NGAL мочи идентифицирует тубулоинтерстициальное повреждение почек, имеющее неблагоприятное прогностическое значение, у больных эссенциальной АГ и гипертензивных пациентов с хроническим пиелонефритом на ранней (2-й) стадии ХБП, в то время как КИМ-1 мочи является более инертным биомаркером, который не способен выявлять тубулоинтерстициальное повреждение у больных эссенциальной АГ с легкой дисфункцией почек, но идентифицирует раннее тубулоинтерстициальное повреждение почек у гипертензивных больных с хроническим пиелонефритом [27]. Изучался данный маркер и у детей: в частности, в группе детей с острым пиелонефритом установлена прямая корреляционная связь средней силы между почечной экскрецией NGAL и величиной лейкоцитоза, а также уровнем С-реактивного белка в крови. Высокий уровень мочевого экскреции NGAL у детей с острым пиелонефритом, по мнению авторов, свидетельствует о выраженном повреждении паренхимы почек. Авторы предлагают рекомендовать

определение уровня NGAL в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера для раннего выявления поражения почечной паренхимы [39,41]. Также определялся уровень NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и ХБП, который оказался повышенным, и выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и СКФ и положительная - с суточной протеинурией. Авторами сделан вывод, что определение содержания NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций [85]. В недавней работе [146] показано, что NGAL в комбинации с другими маркерами повреждения почек (креатинин сыворотки крови, почечный индекс ишемии) увеличивает диагностическую значимость повреждения почек у детей с неотложными состояниями. Диагностическая значимость его изучалась и при повреждении почек, связанном с ожирением, однако данные разноречивы [114].

Следующий маркер повреждения почек - IL-18 – также был достоверно повышен во всех исследованных группах детей по сравнению с данными здоровых. Нормированные показатели также были повышены. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверных различий обнаружено не было, как и при анализе данных по предыдущему маркеру – NGAL. Что же представляет собой маркер IL-18? Он является провоспалительным цитокином, секретируемым клетками канальцевого эпителия, играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний почек, активации макрофагов и является нейтрофил - независимым биомаркером, в отличие от NGAL. IL-18 конвертирует внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы. Активная форма цитокина экскретируется клеткой и, после активации в проксимальных канальцах, попадает в интерстициальное пространство и мочу [145]. Установлено, что уровень IL-18 в моче значимо повышается после введения рентгеноконтрастного вещества, при поражении почек, связанном с токсическим воздействием [6].

Что касается детей, то в одном из исследований определялся уровень NGAL, IL-18 и KIM-1 в моче у доношенных новорожденных в критическом состоянии. Основную группу составили 86 доношенных новорожденных в критических состояниях. На основании уровня креатинина крови в возрасте не ранее 2 дней жизни выделили 1-ю подгруппу с повышением креатинина и 2-ю - с нормальным его уровнем. Группу контроля составили 26 здоровых доношенных новорожденных. Содержание NGAL в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 10–14 дням жизни наблюдалось снижение этого показателя в 1,5 раза, но относительно группы контроля он оставался на достоверно высоком уровне. Содержание KIM-1 в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 3 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 18–21-му дню жизни наблюдалось увеличение разницы до 7 раз. Содержание IL-18 в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 18–21-му дню жизни разница оставалась на том же уровне. По мнению авторов, уровни NGAL и KIM-1 в моче являются маркерами неблагоприятного исхода повреждения почек у новорожденных, а IL-18 – маркером агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии [20]. Данных по уровню IL-18 при коморбидных состояниях с ожирением и патологией почек в литературе нам не встретилось.

Уровень мочевого маркера повреждения почек β 2-mg был достоверно повышен только у детей с заболеваниями почек по сравнению с данными здоровых. Это же касалось и нормированных показателей: они также были повышены у детей с заболеваниями почек по сравнению с данными здоровых детей. В других группах детей уровень β 2-mg значимо не отличался от показателей здоровых детей. При сравнении различных групп больных детей между собой достоверные различия обнаружены между группой детей с нефропатиями и детьми с ожирением (у первых уровень β 2-mg был достоверно выше). По поводу полученных данных можно порассуждать, оценивая динамику мочевого маркера β 2-mg в группах детей с ожирением, с

заболеваниями почек и с заболеваниями почек на фоне ожирения. В группе детей с ожирением он не был значимо повышен по сравнению со здоровыми детьми; в группе детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела отмечено статистически значимое его повышение. При сравнении же его уровня у здоровых детей и у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения вновь не отмечается значимого его повышения. Создается впечатление, что наличие ожирения несколько нивелирует повышение β_2 -mg у детей с заболеваниями почек. Но в то же время стоит отметить, что нормированные показатели данного маркера в группе детей с нефропатиями на фоне ожирения были несколько выше (хотя без достоверности), нежели его нормированные показатели в других группах.

Маркер β_2 -mg относится к классу микроглобулинов, его уровень увеличивается в моче при тубулярной протеинурии. Это белок с низкой молекулярной массой, входящий в состав поверхностных антигенов клеточных ядер. Повышение его содержания в моче является признаком заболеваний, протекающих с поражением проксимальных канальцев почек, либо лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. β_2 -mg нековалентно связан с тяжелой цепью молекулы 1 класса главного комплекса гистосовместимости. Поступающий в плазму крови белок деградирует в клетках проксимальных почечных канальцев [5]. В одной из работ показано увеличение β_2 -mg при доклиническом повреждении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа [8]. В другом исследовании установлено достоверное повышение уровня мочевой экскреции микроальбумина и бета 2-микроглобулина при тяжелой степени рефлюкс-нефропатии, что, по мнению авторов, позволит использовать данное исследование у пациентов с рефлюкс-нефропатией в качестве диагностического маркера ее тяжести [55]. И в других работах β_2 -mg оценивают как надежный индикатор тубулярного повреждения [60]. У больных на длительном гемодиализе выведение β_2 -mg практически не происходит, и его концентрация в крови возрастает в десятки раз, что приводит к увеличению вероятности появления аномальных

конформаций белка и образования амилоидных фибрилл. Бета-2-микроглобулиновый амилоидоз является серьезным осложнением гемодиализа [5].

У детей мочевого маркер β_2 -mg также изучался. Исследование было посвящено детям с хроническим пиелонефритом (ХП). В него были включены 254 ребенка, больных ХП, в возрасте от 6 до 16 лет. У 205 (80,71 %) детей был диагностирован вторичный ХП, у 49 (19,29 %) детей - первичный ХП. Пациенты были рандомизированы в 5 групп, получавших различные виды санаторно-курортного лечения. У всех детей определяли β_2 -mg в сыворотке крови и моче до и после лечения. Обнаружено, что у больных с вторичным ХП до лечения диагностировано повышение β_2 -mg в обеих биологических средах, у больных с первичным ХП - только в моче. На фоне комплексного санаторно-курортного лечения концентрация β_2 -mg мочи у пациентов с первичным ХП была статистически значимо снижена во всех группах пациентов. У больных с вторичным ХП уровень β_2 -mg был нормализован в сыворотке крови и достоверно снижен в моче только в группе пациентов, получавших грязевые аппликации на трусиковую зону [80]. Есть исследование β_2 -mg при ожирении, в нем также не подтверждается значимость данного маркера для повреждения почек при ожирении [9].

А вот 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 детей с ожирением и группы с нефропатиями на фоне ожирения, хотя в данных группах также имелись достоверные отличия его уровня от здоровых детей. Большинство работ демонстрирует достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [37,46,92,93]. Определено, что цистатин С является надежным маркером уровня скорости клубочковой фильтрации у больных с

СД 2-го типа. Он позволяет диагностировать ХБП при нормальной экскреции альбумина с мочой, т.е. на ранних стадиях развития диабетической нефропатии. При пограничном уровне СКФ у детей менее 90 мл/мин/1,73м² определение этого показателя по цистатину С имеет бóльшую точность, чем по формулам Cockcroft-Gault и MDRD. Причем уровень цистатина С не зависит от антропометрических показателей, возраста и наличия микроальбуминурии [92]. Проведено изучение ассоциации между клинικο-морфологическими данными и уровнями цистатина С и NGAL в сыворотке крови и в суточной моче у больных с первичными гломерулопатиями. Получено, что экскреция цистатина С и NGAL с мочой коррелировала с выраженностью гломерулосклероза, протеинурии, степенью снижения СКФ, независимо от метода ее определения. Уровень NGAL в моче положительно коррелировал со степенью выраженности атрофии канальцев. Сделан вывод, что для оценки функционального состояния канальцевого аппарата почек может быть использовано определение экскреции вышеуказанных биомаркеров с мочой. Содержание цистатина С в моче отражает функциональное повреждение эпителия канальцев, тогда как уровень NGAL в моче характеризует также наличие атрофии канальцев [23].

Что касается детей, то уровень цистатина С в сыворотке крови у пациентов с диабетической нефропатией был значительно выше, чем у здоровых детей. Значения СКФ, рассчитанные по цистатину С, были достоверно ниже, чем при использовании формулы Schwartz. Вновь авторами делается вывод, что показатель цистатина С является значительно более точным маркером СКФ, чем сывороточный креатинин [37].

Данных по уровню сывороточного цистатина С при ожирении в литературе нам не встретилось. Полученные нами данные о его повышении в группе больных с ожирением без клинических признаков нефропатии могут быть практически полезными. Интересным также является факт, что показатели всех мочевых маркеров и цистатина С в сыворотке крови у

больных детей, в том числе и с экзогенно-конституциональным ожирением, имели значительно больший разброс, по сравнению со здоровыми детьми.

На следующем этапе работы нами был проведен корреляционный анализ между изучаемыми мочевыми маркерами и некоторыми клинико-лабораторными показателями у детей различных групп. Сразу надо отметить, что в контрольной группе детей каких-либо значимых связей массы тела с изучаемыми мочевыми маркерами не установлено. Ни масса тела условно здоровых детей, ни ИМТ, ни Z-критерий ИМТ не были связаны с показателями повреждения почек.

В группе детей с ожирением мы выявили единичные значимые, но несильные связи: массы тела с креатинином мочи, массы тела с нормированным отношением KIM-1 к креатинину мочи, массы тела с нормированным отношением IL-18 к креатинину мочи. ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали только с IL-18.

В группе детей с заболеваниями почек значимые корреляционные связи выявлены между концентрацией KIM-1 в моче и Z-score длины тела, СКФ и центилями ДАД; прямые связи между концентрацией β 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 связи: между концентрацией KIM-1/Cru и центилями САД; между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела, ИМТ и длины тела; также обратная связь наблюдалась между концентрацией IL-18 и IL-18/Cru мочи с мочевиной сыворотки крови.

Таким образом, выявлены значимые 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. Эти связи могут свидетельствовать и о диагностической значимости данного мочевого маркера у детей с ожирением, но может быть, независимо от болезней почек. В группе детей с ожирением без нефропатий

ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали с показателями IL-18, масса тела – с показателем KIM-1/Cru. В целом 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 диагностической ценности исследования вышеуказанных маркеров, но требуется продолжение исследований в этом направлении.

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 β 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 значительно 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. β 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 β 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 КИМ-1 мочи. NGAL и IL-18 мочи могут быть маркерами повреждения почек, связанного с ожирением, но в меньшей степени, чем КИМ-1. Высокий уровень мочевых маркеров: КИМ-1, NGAL, IL-18 и β 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина, Г.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения/ Г.А.Абдуллина, А.И.Сафина, М.А.Даминова// Вестник современной клинической медицины. – 2014. - Т.7, №6. – С.9–13.
2. Аверьянов, А.П. Ожирение в детском возрасте/ А.П.Аверьянов, И.В.Болотова, С.А.Зотова // Лечащий врач. - 2010. - № 2. - С. 13-15.
3. Ануфриева, Е.В. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области/ Е.В Ануфриева, Л.Ю.Неупокоева, О.П. Ковтун // Российский педиатрический журнал. - 2020. - Т.1, № 2. - С. 5-9.
4. Ахмедова, Р.М. Распространенность и гендерные особенности ожирения у подростков Перми/ Р.М. Ахмедова, Л.А. Софронова, Р.И. Трефилов // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - Т.13, № 5. - С. 37-41.
5. Бета2-микроглобулиновый амилоидоз: фибриллогенез природного и рекомбинантных бета2-микроглобулинов человека/ Д.С.Поляков, Н.А.Грудинина, К.В.Соловьев [и др.]// Медицинский академический журнал. – 2010. - №2. -С.40-49.
6. Биомаркеры контраст - индуцированного острого почечного повреждения после чрезкожных коронарных вмешательств/ А.А.Хильчук, С.А.Абугов, С.В.Власенко [и др.]// Нефрология и диализ. - 2019. -Т. 21, № 3. - С. 301- 311.
7. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II. / Я.Ю.Пролетов, Е.С.Саганова, А.В.Смирнов, Р.В. Зверьков //Нефрология. – 2014. – Т.18, №6. - С.51-58.
8. Бобров, М.А. Раннее изменения мочевой системы при сахарном диабете 1 типа у детей, методы их коррекции: специальность 14.00.09 «Педиатрия»: автореф. дисс.... канд. мед. наук/ Бобров Михаил Анатольевич; Воронежская государственная медицинская академия. - Воронеж, 2008. - 23 с.
9. Боева, Е.Е. Профилактика ожирения и артериальной гипертензии у детей дошкольного и школьного возраста г.Липецка: специальность 14.01.08

«Педиатрия»: автореферат дисс.... канд. мед. наук/ Боева Екатерина Евгеньевна; Воронежский государственный медицинский университет. - Воронеж, 2021. - 23 с.

10. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореф. дис. ... докт. мед. наук/ Бокова Татьяна Алексеевна; Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ. - Москва, 2014. - 44 с.

11. Бочарова, О.В. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века/ О.В.Бочарова, Е.Д. Теплякова// Казанский медицинский журнал. - 2020. -Т.101, №3. -С. 381- 388.

12. Васюкова, О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза/ О.В. Васюкова //Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16,№1. - С.70-73.

13. Взаимосвязь альбуминурии и маркеров эндотелиальной дисфункции у подростков с избытком массы тела и ожирением и повышенным артериальным давлением / С. А. Ушакова, А.Д.Петрушина, С.М.Кляшев [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 217.

14. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией /С.А.Миронова, Ю.С.Юдина, М.В.Ионов [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №1. – С.44-51.

15. Вознесенская, Т.С. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом/ Т.С.Вознесенская, Т.В.Бершова, Т.В.Сергеева// Российский педиатрический журнал – 2013. - № 5. – С.20-24.

16. Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний /О.Б.Главнова, М.И.Ярмолинская, С.В.Сулова, Н.В. Боровик// Журнал акушерства и женских болезней. - 2018.- Т. 67, № 4. - С. 40-47.

17. Гаврилова, Е.С. Факторы риска артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте/ Е.С.Гаврилова,, Н.В. Посохова //Бюллетень медицинских интернет-конференций – 2014. – Т.4, №11 – С.1318.
18. Гайсина, Л.Р. Влияние ожирения на функции почек и возможности медикаментозной терапии ожирения в детском возрасте/ Л.Р.Гайсина, А.И.Сафина, Ф.В. Валеева// Практическая медицина. – 2011. - №3. – С.162-165.
19. Гайсина, Л.Р. Нарушение парциальных функций почек у детей и подростков с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: специальность 14.01.02 «Эндокринология»: автореферат дисс.... канд. мед. наук/ Гайсина Лейля Рафаэлевна; Военно-медицинская Академия им. С.М.Кирова Министерства обороны РФ. - Санкт-Петербург, 2013. - 24 с.
20. Даминова, М.А. Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях/ М.А.Даминова, А.И. Сафина, М.О. Копорулина// Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2015. - №5. – С.198-205.
21. Демидова, Т.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии/ Т.Ю.Демидова, Е.И.Волкова, Е.Ю. Грицкевич// Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т.17,№4. – С.375-384.
22. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины / О.Л.Морозова, В.В.Ростовская, Л.Д.Мальцева [и др.]// Педиатрия. Журнал и. Г.Н.Сперанского. -2019. – Т.98, №5. – С.128-135.
23. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях/ Я.Ю.Пролетов, Е.С.Саганова, О.В.Галкина [и др.]// Терапевтический архив – 2013. – Т.85, №6. - С.10-16.
24. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с

хронической болезнью почек/ О.Б.Кузьмин, В.В.Жежа, В.В.Белянин [и др.]// Нефрология. – 2017. – Т.21,№2. – С.24-32.

25. Диагностическая ценность бета-2-микроглобулина, энзимов, интерлейкинов сыворотки и мочи при хронической дисфункции почечного аллотрансплантата/ А.В.Траилин, М.В.Плетень, А.С.Никоненко [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. - № 11. – С.31-37.

26. Душкина, А.Е. Профилактика ожирения у детей младшего школьного возраста на амбулаторном этапе: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореф. дисс.... канд. мед. наук/ Душкина Анна Евгеньевна; Воронежская государственная медицинская академия. - Воронеж, 2011. - 24 с.

27. Жежа, В.В. Диагностическая ценность биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с первичной и нефрогенной артериальной гипертензией / В.В.Жежа, О.А.Салова, О.Б.Кузьмин// Оренбургский медицинский вестник – 2018. –Т. VI, №4(24). – С.7-17.

28. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике / А.А. Вялкова, Е.Н.Лебедева, С.Н.Афоница [и др.]// Нефрология. – 2017. – Т.21, №3. - С.25-38.

29. Значение бета 2-микроглобулинурии в диагностике хронического тубуло-интерстициального нефрита, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов/ Е.Г. Боханова, Л.А.Дударева, Г.В.Янковская [и др.]// Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2014. - №1. - С.17-20.

30. Значение интерлейкина-18 при нефротическом синдроме у детей/Т.С.Вознесенская, Т.В.Сергеева, Т.В.Бершева, Е.К.Кутафина// Российский педиатрический журнал. – 2012. - №2. - С.9-12.

31. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита/ М.Ю. Бровко, А.А.Пулин, Т.Ю.Кустова [и др.]// Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №6. – С.51-57.

32. Игнатова, М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века// Педиатрия. – 2007. – Т.86,№6. – С.6-14.
33. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией/ В.В.Жежа, О.Б.Кузьмин, Р.А.Либис, Н. П. Горбунова // Нефрология. - 2017 – Т.21, №5. – С.53-58.
34. Квиткова, Л.В. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов/ Л.В.Квиткова, С.А.Смакотина, Ю.М. Сотникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т.8, № 2.- С.67-73.
35. Кедринская, А.Г. Компонентный состав тела у детей с избыточной массой тела и ожирением/ А.Г.Кедринская, Г.И.Образцова, И.А. Леонова // Российский педиатрический журнал. - 2019. - Т.21, № 2. - С.73-77.
36. KIM-1 (kidney injury molecule-1) как потенциальный серологический/урологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов/ М.П.Солохина, Н.С.Сергеева, Н.В.Маршутина [и др.]// Онкоурология. – 2019. –Т.15, №3. – С.132-142.
37. Кисельникова, О.В. Цистатин С в оценке скорости клубочковой фильтрации почек у детей и подростков/ О.В.Кисельникова, Е.М.Спивак, Л.И.Мозжухина// Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т.34, №1. – С.63-70.
38. Клинико-диагностическое значение молекулы повреждения почек-1 в моче у детей с острым пиелонефритом/ А.В.Еремеева, В.В.Длин, А.А.Корсунский [и др.]// Доктор.Ру. -2018. - № 5 (149). - С. 23–27.
39. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ) в моче у детей с дебютом пиелонефрита/ А.В.Еремеева, В.В.Длин, А.А.Корсунский [и др.]// Педиатрия – 2018. - №5. – С.27-35.

40. Клинико-лабораторные особенности и артериальное давление у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением / Т.Л.Настаушева, Е.Е.Боева, Г.Г.Волосовец, О.В.Минакова // Журнал «Педиатр». - 2020. - Т.11, №1. - С.19-26.
41. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей /А.В.Еремеева, В.В.Длин, А.А.Корсунский [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2015. - №6 – С.60-65.
42. Клиническое значение определения липокалина, ассоциированного с желатиназой, при хронической болезни почек /В.Б.Бородулин, В.И.Горемыкин, А.С.Волков [и др.]// Вестник ВолгГМУ – 2014. – Вып.3 (51). – С.123-126.
43. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы)/ А.В. Еремеева В.В.Длин, А.А.Корсунский [и др.]// Нефрология - 2018.- № 4.- С.50-56.
44. Коваленко, Т.В. Трекинг ожирения в детском возрасте/ Т.В. Коваленко, М.А.Ларионова //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2019. - Т. 98, № 4. - С. 128-135.
45. Ковесди, К.П. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии/ К.П. Ковесди, С.Фурс, К.Зоккали// Нефрология и диализ. – 2017. - №1. - С.10-21.
46. Кузнецова, Т.Е. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике/ Т.Е.Кузнецова, Н.Ю.Боровкова // Архив внутренней медицины 2014. – Т.20, №6. – С.38-41.
47. Куличенко, М.П. Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением: специальность 14.01.08. «Педиатрия»: автореф. дис...канд. мед.

наук / Куличенко Мария Петровна; Тюменская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2015. – 23с.

48. Ларионова, М.А. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике/ М.А.Ларионова, Т.В. Коваленко // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, №1. –С.47-54.

49. Леонтьева, И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В.Леонтьева// Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 3. - С. 4–16.

50. Липокалин-2 – ранний биомаркер острого повреждения почек/ М. А. Парван, А.Ю.Николаев, И.А. Вокуев, В.В.Хоробрых// Лечащий врач – 2013. - №1. - С.45-49.

51. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых /С.А.Миронова, Ю.С.Юдина, М.В.Ионов [и др.]// Артериальная гипертензия. – 2018. – Т.24, №2. – С.223-226.

52. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска/ С.В.Недогода, Е.В.Чумачек, В.В.Цома [и др.]// Артериальная гипертензия. – 2018. - №3. – С.369-377.

53. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей/ В.И.Щербаков, Т.И.Рябиченко, Г.А.Скосырева, А.Н.Трунов// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - № 5. - С. 8-14.

54. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы)/ Ю.Н.Шишкова, Н.Н.Миняйлова, Ю.И.Ровда, Л.М. Казакова // Журнал «Мать и дитя в Кузбассе». – 2018. - №2, С.9-15.

55. Микроальбуминурия и бета 2-микроглобулинурия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н.М.Зайкова, В.В.Длин, Л.А.Синицина [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №5. – С.69-76.

56. Мингазова, Э.М. Современные биомаркеры в мониторинге острого почечного повреждения при геморрагической лихорадке с почечным

- синдромом: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: автореф. дисс. канд. мед. наук/ Мингазова Эльвира Минаксановна; Башкирский государственный медицинский университет. - Санкт- Петербург, 2017. - 23 с.
57. Миронова, С.А. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам?/ С.А.Миронова, Н.Э.Звартау, А.О.Конради // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т.22, №6. – С.536-550.
58. Михайлова, З.Д. КИМ-1 как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями /З.Д.Михайлова, Д.В.Пивоваров, С.М.Румянцева, А.Р. Пивоварова// Клиническая нефрология. – 2021. - №1. С.50-56.
59. Молекула повреждения почек 1 (КИМ-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор) / Т.А.Кармакова, Н.С.Сергеева, К.Ю.Кануков [и др.]// Современные технологии в медицине. – 2021. - Т.13, №. - С. 64-80.
60. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 и бета 2-микроглобулин в оценке повреждения почечной паренхимы при оперативном лечении нефролитиаза/ П.В.Глыбочко, А.Н.Россоловский, А.Н.Понукалин [и др.]// Урология. – 2012. - № 1. – С.4-10.
61. Настаушева, Н.С. Сравнительная характеристика физического развития детей с хронической болезнью почек: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореф. дисс....канд. мед. наук/ Настаушева Наталия Сергеевна; Воронежский государственный медицинский университет. - Воронеж, 2017. - 23 с.
62. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы/ О.К. Нетребенко, С.Е.Украинцев, И.Ю. Мельникова // Вопросы современной педиатрии. - 2017. - Т. 16, № 5. - С. 399-405.
63. Николаева, С.Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук /

Николаева Светлана Николаевна; Оренбургский государственный медицинский университет. - Оренбург, 2010. – 27с.

64. Новые возможности использования цистатина С как предиктора ранней диагностики диабетической нефропатии/ Н.В. Боровик, М.И.Ярмолинская, О.Б.Главнова [и др.]// Журнал акушерства и женских болезней. - 2019. - Т. 68. - № 3. - С.15-24.

65. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем/Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А [и др.]// Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, №1. – С.20-26.

66. Ожирение и репродуктивная функция у женщин: эпигенетические и сомато-психологические особенности/ Е.Н.Андреева, Ю.С Абсатарова., Е.В.Шереметьева, В.А.Фурсенко // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, №2. – С.9-15.

67. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности/ Е.В.Павловская, Т.В.Строкова, А.Г.Сурков [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - №6. - С. 91-96.

68. Посохова, Н.В. Механизмы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением/ Н.В.Посохова// Бюллетень медицинских Интернет-конференций – 2013. – Т.3, №2.

69. Посохова, Н.В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков/ Н.В.Посохова, Н.В. Болотова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2015. - Т. 94, № 5. - С. 127-133.

70. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи/ О.Б.Кузьмин, В.В.Жежа, Д.Н.Бегун [и др.]// Артериальная гипертензия. -2019. – Т.25, №4. – С.407-415.

71. Ранние маркеры острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии/ О.Л.Чугунова, С.Б.Амергулова, Г.Н.Суходолова, О.И. Ярошевская// Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, №1. – С.346-347.

72. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения Российской Федерации: мультицентровое исследование/ В.А.Тутельян, А.К.Батулин, И.Я.Конь [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2014. -Т.93,№ 5. - С.28-31.
73. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации/ И.Я.Конь, Л.Ю.Волкова, М.М.Коростелева [и др.]// Вопросы детской диетологии. - 2011. - № 4. - С. 5-8.
74. Ровда, Ю.И. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков/ Ю.И.Ровда, Н.Н.Миняйлова, Л.М.Казакова// Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 4. - С. 111–115.
75. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии/ И.В.Мирошкина, А.А.Грицкевич, Т.П.Байтман [и др.]// Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. - №4. - С.114-121.
76. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей /Л.М. Панасенко, Ж.В.Нефедова, Т.В.Карцева, М.И.Черепанова //Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2020. -Т.65, №2.- С. 125-132.
77. Савенкова, Н.Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек/ Н.Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №5. – С.36-42.
78. Савенкова, Н.Д. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей/ Н.Д.Савенкова, Е.А.Панков// Нефрология. – 2015. – Т.19, №3. С. 9-19.
79. Сафина, А.И. Формирование хронической болезни почек у детей, родившихся глубоко недоношенными/ А.И.Сафина, Г.А.Абдуллина, М.А.Даминова// Педиатрия – 2016. - №5. – С.8-14.
80. Слободян, Е.И. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на уровень β 2-микроглобулина сыворотки крови и мочи детей, больных хроническим пиелонефритом/ Е.И. Слободян, Н.Н.Каладзе, А.Л. Говдалюк// Нефрология. – 2019. –Т.23, №3. –С. 70-77.

81. Смирнова, Н.Н. Нефропатия и ожирение в педиатрии/ Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко// Нефрология – 2013. – Т.17, №6. - С.37-45.
82. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии/ Н.Н.Смирнова, О.В.Галкина, В.П.Новикова, Н.Э. Прокопьева// Нефрология. – 2019. – Т.23, №4. – С.112-118.
83. Тугушева, Ф. А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 42–48.
84. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И.Уразаева, А.Н.Максудова// Практическая медицина. – 2014. Т.1,№4. – С.125-130.
85. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек/ О.Н.Василькова, Т.В.Мохорт, О.П.Грошева [и др.]// Здоровоохранение – 2014. - №11. – С.20-23.
86. Урясьев, О. М. Исследование цистатина С при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа/ О. М. Урясьев, И. И.Дубинина, С. В. Берстнева //Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. – Т.11, №4. – С.537-539.
87. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением/ Н.В.Болотова, Н.В. Посохова, Е.Г.Дронов, В.Ф.Лукьянов// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2013. - Т.92,№ 5. - С. 40-44.
88. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков/ О.И.Красноперова, Е.Н.Смирнова, Г.В.Чистоусов [и др.]// Ожирение и метаболизм. - 2013. - № 1. - С.18-21.
89. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков/ В кн.: Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями/ Под ред. И.И.Дедова, В.А.Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.

90. Федорова, Е.Ю. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы)/ Е.Ю.Федорова, И.М. Кутырина //Нефрология и диализ - 2006. - Т. 8, № 2. - С. 102-111.
91. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой / Н.Н.Кушнаренко, Т.А.Медведева, А.В.Говорин, М.Ю.Мишко //Нефрология – 2018. – Т.22, №1. – С.75-82.
92. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа/ Н.А.Яркова, Н.Н.Боровков, О.В.Занозина, В.П.Носов // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т.5, №4. – С.89- 93.
93. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП/ О.В.Комарова, А.Н.Цыгин, А.Г.Кучеренко, И.Е.Смирнов //Нефрология и диализ – 2010. – Т.12, №4. – С.271-274.
94. Чичуга, Е.М. Маркеры развития хронической болезни почек у детей: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук/ Чичуга Екатерина Михайловна; Воронежский государственный медицинский университет. - Воронеж, 2016. – 24 с.
95. Шаленкова, М.А. Уровень липокалина в моче и острое повреждение почек у больных острым коронарным синдромом/ М.А.Шаленкова, З.Д.Михайлова, П.Ф.Климкин// Медицинский альманах - 2014. - №3(33). - С.180-183.
96. Щербакова, М.Ю. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков/ М.Ю.Щербакова, Г.И. Порядина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2012. - Т.91, № 3. - С. 122-130.
97. A kidney injury molecule-1 (Kim-1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells/ К.Kokura, Y.Kuromi, T.Endo [et al.]// J. Gene Med. – 2016. – Vol.18, № 10. – P. 273-281.

98. A systemic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population/ C.Carofalo, S.Borelli, R.Minutolo [et al.] // *Kidney int.* – 2017. - Vol. 91, №5. – P.1224-1235.
99. Are urinary tubular injury markers useful in chronic kidney disease? A systematic review and meta analysis/ L.T.Zhou, L.L.Lv, M.M.Pan [et al.] // *PLoS One* – 2016. – Vol. 11, № 12. - P. e0167334.
100. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults/ J.Chen, D.Gu, C.S.Chen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - Vol. 22, №4. – P.1100-1106.
101. Bagshaw, SM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury/ S.M.Bagshaw // *Expert Opin Med Diagn.* - 2008. - Vol.2, №9. – P.1041-54.
102. Belcher, J.M. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury/ J.M.Belcher, C.J.Edelstein, C.R.Parikh// *Am.J. kidney Dis.* – 2011. - Vol.57, №6. – P. 930-940.
103. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance/ E.V.Schrezenmeier, J.Barasch, K.Budde [et al.] // *Acta Physiol.* - 2017. - Vol. 219, №3. - P.556–574.
104. Biomarkers in progressive chronic kidney disease. Still a long way to go/ T.Ntrinias, M.Papasotiriou, L.Balta [et al.]// *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* - 2019. – Vol. 40, № 3. –P.27–39.
105. Bonventre, J.V. Current biomarkers in kidney disease: dawning of a new era/ J.V.Bonventre - 2014. - ISN *Kidney News* 7-8.
106. Brenner, B.M. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease/ B.M.Brenner, N.S.Mackenzie// *Kidney Intern.* – 1997. - 52 (Suppl 63). - P.124-127.
107. Campia, U. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness/ U.Campia, M.Tesauro, C.Cardillo // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. - Vol. 165, №3. - P. 561-73.

108. Can children obesity influence later chronic kidney disease? / L.Jadresic, R.J. Silverwood, S.Kinra [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2019. - Vol. 34, №12. – P. 2457-2477.
109. Charlton, J.R. A basic science view of acute kidney injury biomarkers Charlton/ J.R.Charlton, D.Portilla, M.D.Okusa // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. - Vol. 29, №7. – P.1301-1311.
110. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis/ B.D.Humphreys, F.Xu, V.Sabbisetti [et al.]// *J. Clin. Invest.* - 2013. – Vol. 123, №9. – P.4023-4035.
111. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review/ C.A.Nogueira-de-Almeida, L.A.Del Ciampo, I.S.Ferraz [et al.]// *J. Pediatr.* Sep-Oct 2020. - Vol. 96, № 5. - P.546-558.
112. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage /N.Ziegelasch, M.Vogel, E. Muller [et al.]// *Pediatr. Nephrol.* – 2019. – Vol. 34, №10. – P. 449-457.
113. Demirovic, J.A. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients/ J.A.Demirovic, A.B.Pai, M.P.Pai // *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* – 2009. - Vol. 66, № 7. – P.642-648.
114. Determination of early urinary renal injury markers in obese children/ N.Goknar, F.Oktem, I.T.Ozgen [et al.]// *Pediatr.Nephrol.* – 2015. - Vol. 30, №1. – P.130-144.
115. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal): a new marker of kidney disease/ P.Devarajan// *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 2008. - 241: 89-94.
116. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis/ X.Shao, L.Tian, W.Xu [et al.] // *PLoS One* – 2014. – Vol. 9, №1. - P.e84131.
117. Ding, W. Early markers of obesity-related renal injury in childhood / W. Ding, R.H.Mak// *Pediatr. Nephrol.* - 2015. - Vol. 30, № 1. – P.1-4.

118. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? / B.K.Tekce, U.Uyeturk, H.Tekce [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* - 2015. - Vol.52, (Pt 1). – P.88- 94.
119. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease / J.M.Saland, C.B.Pierce, M.M.Mitsnefes [et al.] // *Kidney Int.* - 2010. - Vol.78, № 11. - P.1154-1163.
120. Emerging biomarkers of chronic kidney diseases in children/ J.H.Greenberg, A.Kakaiwala, C.R.Parikh, S.Furth // *Pediatr.Nephrol.* – 2018. - Vol. 33, №6. – P. 925-933.
121. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations/ B.Medic, B.Rovcanin, K.S.Vujovic [et al.]// *Curr. Med. Chem.* - 2016. – Vol. 23, № 19. – P.1981- 1997.
122. Expression of kidney injury molecule-1 in healthy and diseased feline kidney tissue/ S.K.Bland, C.W.Schmiedt, M.E.Clark [et al.]// *Vet. Pathol.* – 2017. - Vol. 54, № 3. – P.490–510.
123. Finer, N. COVID-19 and obesity/ N.Finer , S.P.Garnett, J.M.Bruun // *Clin Obes.* – 2020. - Vol. 10, №3. - e12365.
124. First-work urine beta-2 microglobulin levels in term healthy neonates/ S.Tzvi-Behr, H.Ivgi, Y.Frishberg, E.B.Shalom// *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Vol.36, № 6. - P.1511-1514.
125. Freemark, M. Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment/ M.Freemark //Humana Press, New York, 2010. – P. 27-30.
126. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy/ X.Zhao, Y.Zhang, L.Li. [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 34, №3. - P.268-280.
127. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical impliations/ I.Helal, G.M.Fick-Brosnahan, B.Reed-Gitorner, R.W.Schrier // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. - Vol.8, №5. – P.293-300.

128. Hall, J.E. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity/ J.E.Hall, M.W.Brands, J.R.Henegar //Annals of the New York Academy of Sciences [Ann N Y Acad Sci]. - 1999. - Vol.892. - P. 91-107.
129. Hall, J.E. The kidney, hypertension, and obesity/ J.E.Hall // Hypertension [Hypertension]. – 2003. - Vol. 41, №3. - P. 625-33.
130. Increased proin-flammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease/ V.J.Teplan, F.Vyhnaneck, R.Gurlich[et al.] // Wien Klin Wochenschr. - 2010, Jul 28.
131. Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children/ T.L.Nastausheva, N.S.Nastausheva, T.V.Chubarov [et al.]//Pediatr. Nephrol. – 2019. – Vol. 34, № 10. – P.1982-1983.
132. Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognosis significance / F.Caravaca, I.Cerezo, R.Macias [et al.] // Nefrologia/ - 2010. - Vol. 30, №6. – P.661-668.
133. Interleikin – 18/ S.Wang, E.Chen, S.Yung, L.Shi// Int. Heart J. – 2018. - Vol. 59. – P.786-790.
134. Interleukin -18 and neutrophil- gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children/ M. Lichosik, J.N.Johnson, D.Freibe [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol. 40, № 4. – P. 447-453.
135. Kidney injury molecule 1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation via Mapk signaling pathway/ L.Tian, X.Shao, Y.Xie [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2017. – Vol. 41, № 2. – P.769-778.
136. Kidney injury molecule-1 in renal disease/ F.Waanders, M.M.van Timmeren, C.A.Stegeman [et al.]// J. Pathol. – 2010. - Vol. 220, № 1. – P. 7-16.
137. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells?/ A.I.Lim, S.C.Tang, K.N.Lai, J.C.Leung// J.Cell Physiol. – 2013. – Vol. 228, № 5. – P.917-924.

138. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy/ A.Wasilewska, K.Taranta-Janusz, W.Dębek [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. - Vol. 26, №4. – P.579–586.
139. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested casecontrol study/ G.Scelo, D.C.Muller, E.Riboli [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2018. - Vol. 24, № 22. - P.5594-5601.
140. KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease/ V.K.Kuchroo, J.Hawkins, T.Ichimura, J.V.Bonventre//*Cell Metab.* – 2021. - Vol. 33, № 5. – P.1042-1061.
141. Lee, So-Young. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria/ So-Young Lee, M.E.Choi // *Pediatr.Nephrol.* – 2015. – Vol.30, № 7. – P.1063-1075.
142. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A/ Si.Yamagishi, D.Edelstein, X.L.Du [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 27. – P. 25096-25100.
143. Liborio, A.B. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers / A.B. Liborio, K.M.Branco, C.Torres de Melo Bezerra // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – 601568.
144. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease/ B.E.Vikse, L.M.Irgens, T.Leivestad [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 1. - P.151-157.
145. Melnikov, V.J. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure/ V.J.Melnikov // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 107, № 9. - P.1145-1152.
146. Mishra, O. P. Predictive ability of renal angina index alone or in combination with biomarkers for detection of acute kidney injury in children/ O.P.Mishra// *Pediatr. Nephrol.* – 2022. – Vol. 37. - P.1171-1174.
147. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers/ T.J. Pianta, L.Succar, T.Davidson [et al.]//*Toxicol. Lett.* - 2017. – Vol. 268. - P. 63-70.

148. Mount, P.F. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies/ P.F.Mount, L.A.Juncos// J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 28, № 12. – P.3429-3432.
149. Naumnik, B. Renal consequences of obesity / B.Naumnik, M.Mysliwiec// Medical Science Monitor: International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research [Med Sci Monit] 2010. - Vol. 16, № 8. - P. RA163-70.
150. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease/ M.L.Patel, R.Sachan, A.Verma [et al.]// Indian J. Nephrol. - 2016. – Vol. 26, № 2. - P.125-130.
151. Obesity and kidney disease/ G.B.Silva Junior, A.C.Bentes, E.F.Daber [et al.] // J. Bras. Nephrol. – 2017. - Vol. 39, № 1. – P. 65-69.
152. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic/ F.Sanchis-Gomar, C.J.Lavie, M.R.Mehra [et al.] // Collide Mayo Clin Proc. – 2020. - Vol.95, № 7. – P.1445-1453.
153. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children/ C.L.Abitbol, J. Chandar, M.M.Rodriguez [et al.] // Pediatr Nephrol. -2009. - Vol. 24, №1. –P.1363-1370.
154. Orsi, C.M. Pediatric obesity epidemiology/ C.M.Orsi, D.E.Hale, J.L.Lyncj// Curr. Opinion in Endocr. Diabetes&Obesity. – 2011. – Vol.18. - P.14–20.
155. Pasala, S. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR/ S.Pasala, J.B.Carmody//Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. - 2017. - Vol.102, №1. – P.37-43.
156. Pommer, W. Preventive Nephrology: The role of obesity in different stages of chronic kidney disease / W.Pommer // Kidney Dis. (Basel) – 2018. – Vol. 4, № 4. - P.199-204.
157. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection/ G.Krzemien, A.Turczyn, M.Panczyk-Tomaszewska [et al.]// Cent. Eur. J. Immunol. – 2019. – Vol. 44, № 3. – P.262–268.
158. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease/ F.S.Seibert, M.Sitz, J.Passfall [et al.] // Kidney Blood Press Res. - 2018. – Vol. 43, № 4. – P.1255-1262.

159. Proteinuria as a surrogate outcome in chronic kidney disease: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the as Food and Drug Administration. *Am.J.Kidney Dis.* – 2009. – Vol.54. – P.205-226.
160. Reilly, J.J. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives/J.J. Reilly// *Postgrad. Med. J.* - 2006. – Vol. 82 (969). – P.429–437.
161. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies/ S.S.Waikar, V.Sabbisetti, Ärnlov [et al.] // *J. Nephrol. Dial. Transplant* - 2016. – Vol. 31, № 9. - P.1460-1470.
162. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schonlein purpura nephritis / Y. Du, L.Hou, J.Guo [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. - Vol.7, №5. - P. 1130-1134.
163. Role of new biomarkers for predicting scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1 and L-FABP/ G.Parmaksiz, A.Noyan, H.Dursun [et al.]// *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, №1. - P. 97-103.
164. Role of urinary NGAL and KIM-1 as biomarkers of early kidney injury in obese prepubertal children/ N.Polidori, C.Giannini, R.Salvatore [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 33, №9. – P.1183-1189.
165. Serum and urinary NGAL but not KIM-1 raises in human postrenal AKI/ A.Urbschat, S.Gauer, P.Paulus [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. - Vol. 44, № 7. – P. 652-659.
166. Srivastava, T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney/ T.Srivastava // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. - Vol. 21, № 4. – P.463-470.
167. Steensma, D.P. A history of the kidney in plasma cell disorders/ D.R.Steensma, R.A.Kyle// *Contrib. Nephrol.* - 2007. – Vol.153. - P.5-24.
168. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults/ J.Chen, P.Muntner, L.L.Hamm [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. - Vol. 140, №3. – P. 167-174.

169. The proximal tubule and albuminuria: Really! / L.E.Dicson, M.C.Wagner, R.M.Sandoval, B.A.Molitoris // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. - Vol. 25, №3. – P. 443-453.
170. The role of renal biomarkers to predict the need of surgery in congenital urinary tract obstruction in infants/ D.Kostic, G.P.N.S.Beozzo, S.B.do Couto [et al.]// *J. Pediatr. Urol.* – 2019. – Vol.15, № 3. – P. 242.e1–242.e9.
171. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma/ M. Mijuskovic, I.Stanojevic, N.Milovic [et al.]// *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. - Vol.50, № 1. - P.63-70.
172. Tubular kidney injury molecule1 (KIM-1) in human renal disease/ M.M.Van Timmeren, M.C.van den Heuvel, V.Bailly [et al.] // *J. Pathol.* – 2007. - Vol. 212, № 2. - P.209-217.
173. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors as the emerging biomarkers/ S.Anand S., M.Bajpai, T.Khanna, A.Kumar // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. - Vol. 36, №6. – P.1465-1472.
174. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity/ M.Abdelsalam, E.Elmosry, H.Abdelwahab [et al.] // *BMC Nephrol.* - 2018. – Vol. 19, №1. - P. 219.
175. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemotactic protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients/ H. Shinke, S.Masuda, Y.Togashi [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2015. - Vol. 76, №5. - P.989-996.
176. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes/ J.A.De Carvalho, E.Tatsch, B.S.Hausen [et al.]// *Clin. Biochem.* - 2016. - Vol. 49, №3. – P.232-236.
177. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney

- injury: a prospective study/ H.M.Pang, X.L.Qin, T.T.Liu [et al.]// Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2017. – Vol. 21, № 18. – P.4203–4213.
178. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity/ P.C.Xu, J.J.Zhang, M.Chen [et al.] // Nephrol Dial. Transplant. - 2011. – Vol. 26, № 10. – P.3229-3236.
179. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study/ D.Carvalho Pedrosa, F.Macedo de Oliveira Neves, G.Cavalcante Meneses [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2015. - Vol. 30, №12. - P.2207-2013.
180. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma/ A.Shalabi, Z.Abassi, H.Awad [et al.] // *World J. Urol.* - 2013. - Vol. 31, № 6. - P.1541-1545.
181. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections/ C.S.Forster, K.Jonson, V.Patel [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. - Vol. 32, №7. – P. 1077-1080.
182. Urinary tubular injury biomarkers are associated with ESRD and death in the REGARDS study/ R.F.Dubin, S.Judd, R.Scherzer [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2018. - Vol. 3, №5. – P.1183-1192.
183. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocakin in girls with recurrent urinary tract infections/ C.S.Forster, A.M. Loechtenfeldt, S.S.Shah, S.Goldstein// *Pediatr. Nephrol.* – 2020. - Vol. 35, №11. - P. 2121-2128.
184. Vim, H.E. Early life obesity and chronic kidney disease in later life/ H.E.Vim, K.H.Voo // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. - Vol. 30, № 8. - P.1255-1263.
185. Wahla, I.M., Obesity and obesity- mediated metabolic syndrome mechanistic links to chronic kidney disease/ I.M.Wahla, R.H.Mak// *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 30. – P.550-562.
186. White, K.E. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationship that are similar to type 1 disease/ K.E.White, R.W. Bilous // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. - №11. – P.1667-1673.

187. Yin, C. Kidney injury molecule-1 in kidney disease/ C.Yin, N.Wang // Ren. Fail. – 2016. - Vol. 38, № 10. – P.1567- 1573.