

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

Научная статья

МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК С УЧЕТОМ ОЖИРЕНИЯ

© Т.Л. Насташева, А.В. Хан, Е.Н. Кулакова, Г.Г. Волосовец, Е.М. Чичуга, Т.В. Чубаров, О.В. Гурович, И.В. Гребенникова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Для цитирования: Насташева Т.Л., Хан А.В., Кулакова Е.Н., Волосовец Г.Г., Чичуга Е.М., Чубаров Т.В., Гурович О.В., Гребенникова И.В. Мочевые биомаркеры у детей с заболеваниями почек с учетом ожирения // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 65–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

Актуальность. Многие исследователи описывают повреждение почек при ожирении, в том числе у детей, которое может развиваться незаметно, без клинических симптомов. Возможно, диагностика почечного повреждения на ранних стадиях при ожирении у детей может быть улучшена с помощью исследования таких маркеров почечного повреждения, как KIM-1, NGAL, IL-18, β_2 -mg.

Цель – сравнительное определение мочевых биомаркеров тубулярного почечного повреждения у детей при заболеваниях почек, протекающих на фоне ожирения.

Материалы и методы. У 78 детей в возрасте от 7 до 15 лет (40 детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела и 38 пациентов с заболеваниями почек на фоне ожирения) была исследована концентрация вышеупомянутых мочевых маркеров повреждения почек и ее отношение к креатинину мочи (нормированные показатели), а также проведен корреляционный анализ.

Результаты. В группе детей с заболеваниями почек на фоне ожирения уровень мочевого KIM-1 имел более высокие значения, а концентрация NGAL, IL-18 и β_2 -mg в моче была близкой по значению в обеих группах детей. При анализе «нормированных» показателей достоверность для маркера KIM-1 сохранялась. При корреляционном анализе были выявлены значимые связи между показателями массы тела и концентрацией NGAL мочи, причем в обеих группах пациентов.

Закключение. Определение мочевого KIM-1 может иметь практическое значение для суждения о наличии тубулярного почечного повреждения у детей с ожирением на фоне заболеваний почек. Установленные значимые корреляционные связи маркера NGAL с показателями массы тела могут свидетельствовать о его диагностическом значении при ожирении у детей, независимо от наличия заболеваний почек.

Ключевые слова: дети; заболевания почек; маркеры повреждения почек; ожирение.

Поступила: 21.06.2022

Одобрена: 22.07.2022

Принята к печати: 30.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

Research Article

URINARY BIOMARKERS IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES TAKING INTO ACCOUNT OBESITY

© Tatiana L. Nastaushcheva, Anna V. Khan, Elena N. Kulakova, Galina G. Volosovets, Ekaterina M. Chichuga, Timofey V. Chubarov, Olga V. Gurovich, Irina V. Grebennikova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

For citation: Nastaushcheva TL, Khan AV, Kulakova EN, Volosovets GG, Chichuga EM, Chubarov TV, Gurovich OV, Grebennikova IV. Urinary biomarkers in children with kidney diseases taking into account obesity. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):65-74.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13465-74>

BACKGROUND: Overweight and obesity in children are one of the most serious problems of the modern world. There are many publications devoted to kidney injury in patients with obesity. This injury is developed imperceptibly, without clinical symptoms. Probably the diagnostics of kidney injury in children with obesity may be improved by studying new urinary markers: KIM-1, NGAL, IL-18, β_2 -mg.

AIM: Aim of our study was the comparative analysis of urinary markers of tubular kidney injury (KIM-1, NGAL, IL-18, β_2 -mg) in children with obesity and kidney diseases.

MATERIALS AND METHODS: We have been studied 78 children aged 7–15 years: 40 children with different kidney diseases and 38 patients with obesity and kidney diseases. The results of the study were presented as markers concentration in urine and as relation to creatinine (normalized indicators).

RESULTS: In children with obesity and kidney diseases the level of KIM-1 was more high in comparison with the children without obesity. The concentration of other markers (NGAL, IL-18, β_2 -mg) did not differ in children of two groups. The same results were received when analyzing normalized indicators. It was appeared significant correlation between body mass of patients and NGAL of urine in both groups.

CONCLUSIONS: Investigation of urinary KIM-1 have significance for diagnostics of tubular kidney injury in children with obesity on the background of kidney diseases. Established significant correlation NGAL with body mass can testify about its diagnostic significance for obesity regardless of kidney diseases.

Keywords: children; kidney diseases; markers of kidney injury; obesity.

Received: 21.06.2022

Revised: 22.07.2022

Accepted: 30.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одна из серьезнейших проблем для России, как и для многих стран мира, в настоящее время — это ожирение [1, 12, 15]. Ожирение в детском возрасте, как и у взрослых, можно рассматривать как фактор риска развития хронических заболеваний, включая хроническую болезнь почек (ХБП) [11, 20]. Почки берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме и поэтому становятся одними из главных органов-мишеней, уязвимых при ожирении [8, 12]. У взрослых доказано, что вероятность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [10]. Характерная особенность начального поражения почек в условиях избыточного жирового отложения — клубочковая гиперфильтрация [18]. У детей с ожирением независимым фактором риска поражения канальцев почек считается дислипидемия. Доказано, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличением общего холестерина, липопротеидов очень низкой плотности в сочетании с гиперлептинемией и нарушением толерантности к глюкозе [3]. При ХБП III–IV стадии в жировой ткани пациентов, страдающих ожирением, были обнаружены повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и инфильтрация иммунокомпетентными клетками, что может ускорить развитие дисфункции почки и вести к потере функции нефрона [18, 19]. Для диагностики ХБП традиционно используются два основных показателя: СКФ и соотношение альбуминурия/креатининурия. Но концентрация креатинина в крови не может служить идеальным маркером патологии почек, так как его уровень варьирует в зависимости от многих неренальных факторов [9]. Поэтому в настоящее время в качестве диагностических критериев тубулярного почечного повреждения предложены такие биомаркеры, как: молекула повреждения почек — 1/kidney injury molecule (KIM-1), нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), интерлейкин 18 — interleukin-18 (IL-18), бета-2 микроглобулин — beta-2-microglobulin (β_2 -mg), которые не зависят от фильтрационной функции почек [7, 9, 11]. Данные маркеры уже достаточно хорошо изучены при болезнях почек, но при ожирении у детей практически не рассматривались.

Цель исследования — определение уровня мочевых маркеров тубулярного почечного повреждения (KIM-1, NGAL, IL-18, β_2 -mg) у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 78 детей в возрасте от 7 до 15 лет: 40 детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела (группа 1) и 38 пациентов с заболеваниями почек на фоне ожирения, индекс массы тела (SDS ИМТ) $\geq +2$ (группа 2). Все дети находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» в нефрологическом отделении. Заболевания почек включали следующую патологию: гломерулярные болезни — у 13 пациентов (6 — 15,0 %, 7 — 18,4 % по группам соответственно), инфекция мочевых путей — у 12, пиелонефрит — у 37 (23 — 57,5 %, 14 — 36,8 % по группам соответственно) и другие заболевания (без инфекции) — у 16 пациентов (9 — 22,5 %, 7 — 18,4 % по группам соответственно). Обследование было проспективным в период с 01.2019 по 06.2020. У всех обследованных детей, кроме клинического осмотра с определением физического развития, исследовали клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи, проводили ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе Зимницкого и по СКФ, рассчитанной по формуле Шварца [17].

Для исследования мочевых маркеров тубулярного повреждения почек первую утреннюю порцию мочи собирали 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 детей хранилась в морозильной камере при температуре -70°C , максимально до 6 мес. 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, с определением содержания креатинина (ООО НПП «Техномедика», Россия).

Мочу центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин для получения надосадочной жидкости, использовавшейся в дальнейшей работе.

Исследование специфических маркеров в моче проводили с использованием наборов реагентов: 1) для определения содержания креатинина в моче методом Яффе без депротеинизации,

колориметрический, кинетика по двум точкам. Длина волны в пределах 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, № 10102, дата изготовления 27.05.20, АО «Диакон-ДС», Россия; 2) для количественного определения 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 E 20–031, годен до 03.2021, произведено BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика; 3) для количественного определения β_2 -mg в моче методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность 0,1 мкг/мл. Разведение в 10 раз (полученные концентрации увеличили в 10 раз). Orgentec Diagnostika GmbH, кат. № ORG 5 BM, лот 2003762, годен до 06.10.2021. Произведено ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия; 4) для количественного определения KIM-1 в моче методом иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность 3,13 пг/мл. Разведение 1 : 4 (полученные концентрации умножили на 5). Cioud-Clone Corp., кат. № SEA785Hu, серия 7C20637A38, лот 200826373, годен до 04.2021, Китай; 5) для количественного определения IL-18 в моче методом иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность 9 пг/мл. Разведение не требуется. Invitrogen, BenderMwdSystems GmbH, кат. № BMS267-2, лот 236202-001, годен до 09.2021, Австрия.

Статистические методы исследования

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica v.6.0. Обработку данных осуществляли с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ), медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1; Q_3]$). Для качественных признаков вычисляли 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 Всемирной организации здравоохранения с использованием программ WHO AntroPlus и WHO Antro [22].

Проверку согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществляли с использованием те-

ста Шапиро – Уилкса. При наличии малых выборок и опровержении гипотезы о нормальности распределения для выявления различий между двумя группами применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Если ожидаемое значение было >10 — критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Различия между переменными считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно статистическому сравнению дети двух обследованных групп не различались между собой по полу и возрасту (табл. 1), но отличались по Z-оценкам ИМТ, которые у детей 2-й группы превышали нормативные показатели и показатели детей 1-й группы. У всех детей 2-й группы имело место экзогенно-конституциональное ожирение. В отношении Z-оценок длины тела дети двух исследуемых групп не различались; Z-оценки соответствовали норме ($Z =$ от -1 до $+1$). В табл. 2 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, 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 (при наличии ожирения 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 табл. 3.

Значения KIM-1 в группе детей с ожирением имели более высокий уровень по сравнению с группой детей с заболеваниями почек при нормальной массе тела (табл. 3). Статистически значимых различий в показателях остальных трех мочевых маркеров у детей сравниваемых двух групп не установлено.

Поскольку изучаемые маркеры были представлены не только как их концентрация в моче, но и как их отношение к количеству (в мг) креатинина в моче (нормированные показатели), мы провели также и их сравнение. Результаты оказались следующими: различия между двумя группами детей приобрели статистическую значимость в отношении

Таблица 1 / Table 1

Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ) обследованных детей
Gender, age, Z-scores of height and body mass index (BMI) of examined children

Группа детей / Groups of children	Мальчики/девочки / Boys / girls	Возраст / Age Me [Q ₁ ; Q ₃]	Z-оценки длины тела (HAZ) / Z-score of height (HAZ) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Z-оценки ИМТ (BAZ) / Z-score of BMI (HAZ) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]
Группа 1 / Group 1 (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]
Группа 2 / Group 2 (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. Me — медиана, [Q₁; Q₃] — интерквартильный размах. * U-критерий Манна – Уитни; ** критерий χ^2 Пирсона.
Note. Me — median; [Q₁; Q₃] — interquartile range. *Mann–Whitney U-test; ** χ^2 Pirson test.

Таблица 2 / Table 2

Сравнение некоторых клинико-лабораторных показателей у обследуемых детей, Me [Q₁; Q₃]
Comparison of some clinical and laboratory parameters in examined children, Me [Q₁; Q₃]

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 40)	Группа 2 / Group 2 (n = 40)	p *
Систолическое артериальное давление (центиль), мм рт. ст. / Systolic AP (centile), mm of mercury	63,00 [41,5; 74,7]	69,00 [41,25; 81,0]	0,21
Диастолическое артериальное давление (центиль), мм рт. ст. / Diastolic AP (centile), mm of mercury	56,00 [35,3; 71,00]	64,00 [49,5; 79,0]	0,62
Глюкоза крови, ммоль/л / Blood glucose, mmol/l	4,99 [4,75; 5,22]	4,9 [4,6; 5,3]	0,64
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / ALAT, U/L	13,4 [9,1; 15,0]	17,50 [13,65; 36,8]	0,93
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л / ASAT, U/L	30,20 [24,2; 32,5]	20,95 [16,8; 27,1]	0,58
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л / Urea of serum, mmol/l	3,90 [3,32; 4,50]	3,8 [3,4; 4,40]	0,65
Креатинин сыворотки, мг/дл / Serum creatinine, mg/dl	0,67 [0,59; 0,85]	0,76 [0,65; 0,89]	0,36
Скорость клубочковой фильтрации, мл/(мин · 1,73 м ²) / GFR ml/(min · 1,73 m ²)	116,5 [104,8; 133,7]	114,89 [104,5; 127,5]	0,1
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	74,1 [71,1; 78,1]	75,1 [71,7; 78,0]	0,71
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	136,0 [128,3; 142,00]	139,0 [133,0; 148,5]	0,04
Лейкоциты крови, тыс. мкл / Blood leukocytes, th/ μ l	7,0 [5,35; 8,0]	7,2 [5,8; 9,65]	0,06
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / ESR, mm/h	4,0 [3,0; 5,75]	5,0 [2,5; 8,0]	0,22
Максимальный удельный вес мочи / Max spec. grav.	1023 [1015; 1026]	1021,5 [1015,75; 1026,25]	0,74
Ph мочи / Urine PH	5,0 [5,0; 5,75]	5,0 [5,25; 5,88]	0,13
Белок мочи, г/л / Urine protein, g/l	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,46
Эритроциты мочи, п/з / Urine red blood sells, f/v	0 [0; 0,25]	0 [0; 0,25]	0,34
Лейкоциты мочи, п/з / Urine leukocytes, f/v	0,45 [0,1; 5,9]	0,75 [0,1; 5,15]	0,89

Примечание. Me — медиана, [Q₁; Q₃] — интерквартильный размах. * U-критерий Манна – Уитни. Note. Me — median; [Q₁; Q₃] — interquartile range. * Mann–Whitney U Test.

Таблица 3 / Table 3

Маркеры повреждения почек NGAL, KIM-1, IL-18, β_2 -мг мочи у обследованных детей, Me [Q₁; Q₃]
Markers of kidney injury NGAL, KIM-1, IL-18, urine β_2 -mg in examined children, Me [Q₁; Q₃]

Группа детей / Group of children	Маркеры / Markers			
	NGAL, нг/мл / ng/ml	KIM-1, пг/мл / pg/ml	IL-18, пг/мл / pg/ml	β_2 -mg, мкг/мл / μ g/ml
Группа 1 / Group 1 (n = 40)	4,49 [1,53; 7,57]	1419,25 [993; 1888]	109,8 [89,63; 134,97]	11,08 [3,30; 19,7]
Группа 2 / Group 2 (n = 38)	4,10 [0,7; 6,1]	2444,0 [1381; 3077]	109,60 [97,4; 136,1]	10,59 [2,86; 19,57]
p *	0,64	0,06	0,34	0,26

Примечание. Me — медиана, [Q₁; Q₃] — интерквартильный размах. * U-критерий Манна – Уитни. Note. Me — median; [Q₁; Q₃] — interquartile range. * Mann–Whitney U Test.

Таблица 4 / Table 4

Маркеры повреждения почек (нормированные показатели) NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β_2 -mg/Cru у обследованных детей, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Markers of kidney injury (normalized indicators) NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β_2 -mg/Cru in examined children, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Группа детей / Groups of children	Маркеры / Markers			
	NGAL/Cru, нг/мг / ng/mg	KIM-1/Cru, пг/мг / pg/mg	IL-18/Cru, пг/мг / pg/mg	β_2 -mg/Cru, мкг/мг / μ g/mg
Группа 1 / Group 1 ($n = 40$)	1,67 [0,686; 13,24]	1064,45 [632,78; 1635,74]	8,72 [5,33; 16,31]	4,92 [2,56; 12,92]
Группа 2 / Group 2 ($n = 38$)	2,47 [0,82; 4,26]	1630,564 [839,33; 3318,95]	13,50 [4,71; 23,47]	7,93 [5,44; 13,16]
p^*	0,52	0,002445	0,12	0,06

Примечание. *Me* — медиана, [Q_1 ; Q_3] — интерквартильный размах. * *U*-критерий Манна – Уитни. Note. *Me* — median; [Q_1 ; Q_3] — interquartile range. * Mann–Whitney *U* Test.

Таблица 5 / Table 5

Коэффициенты корреляции Спирмена (*R*) мочевых маркеров с показателями массы и длины тела, артериального давления и скорости клубочковой фильтрации у детей с заболеваниями почек на фоне нормальной массы тела

Spearman's correlation coefficients (*R*) of urinary markers with body higt mass, BP and GFR in children with kidney diseases without obesity

Показатель / Parameter	Маркеры / Markers				
	KIM-1	KIM-1/Cru	β_2 -mg	NGAL	IL-18/Cru
Масса тела / Body mass	–0,03	–0,1	0,05	0,34 (0,03)	–0,13
Индекс массы тела / BMI	0,002	–0,06	–0,07	0,34 (0,03)	0,1
Z-оценка длины тела / Z-score of height	–0,35 (0,02)	–0,37 (0,01)	0,34 (0,03)	–0,08	0,34 (0,03)
Диастолическое ар- териальное давление, центиль / DAP (centile)	0,39 (0,02)	–0,01	0,14	–0,18	–0,19
Скорость клубочковой фильтрации / GFR	0,02 (0,01)	–0,24	0,27	–0,3	–0,21

Примечание. В скобках приведены значения *p* только для статистически значимых коэффициентов корреляции. Note. The values of *p* are given in parentheses only for statistically significant correlation coefficients.

KIM-1/Cru (пг/мг). Нормированные показатели других маркеров не выявили значимых отличий между двумя исследуемыми группами детей (табл. 4).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между изучаемыми мочевыми маркерами и некоторыми клинико-лабораторными показателями детей двух групп. Данные такого анализа для обеих групп детей представлены в табл. 5 и 6 соответственно.

Значимые корреляционные связи выявлены между концентрацией KIM-1 в моче и Z-оценки длины тела, KIM-1 и СКФ, KIM-1 и центилями диастолического артериального давления (АД); прямые связи между концентрацией β_2 -mg мочи и Z-оценки длины тела, концентрацией IL-18/Cru мочи и Z-оценки длины тела, и между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела и ИМТ.

В группе детей с заболеваниями почек и ожирением выявлены следующие значимые связи: между концентрацией KIM-1/Cru и центилями систолического АД; 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. 6).

Таким образом, ИМТ и Z-оценки ИМТ коррелировали только с концентрацией NGAL мочи, причем и в одной, и в другой группе пациентов. Однако при этом данная корреляционная связь в первой группе детей была прямой, а во второй группе — обратной. Достоверные корреляционные связи мочевых маркеров с различными параметрами в двух группах детей могут свидетельствовать о различном их диагностическом значении при ожирении.

Таблица 6 / Table 6

Коэффициенты корреляции Спирмена (R) мочевых маркеров с показателями массы и длины тела, артериального давления и скорости клубочковой фильтрации у детей с заболеваниями почек и ожирением
Spearman's correlation coefficients (R) of urinary markers with body weight, BMI, Z-scores in children with kidney diseases and obesity

Показатель / Parameter	KIM-1/Cru	NGAL	NGAL/Cru	IL-18	IL-18/Cru
Масса тела / Body mass	-0,07	-0,53 (0,002)	-0,47 (0,007)	-0,12	0,06
Индекс массы тела / BMI	-0,14	-0,62 (0,0002)	-0,59 (0,0004)	-0,07	0,08
Длина тела / Body length	-0,12	-0,41 (0,02)	-0,34	-0,16	0,004
Систолическое артериальное давле- ние, центиль / SAP, centile	0,39 (0,04)	-0,05	-0,01	0,09	0,38
Мочевина / Urea	-0,28	-0,09	-0,19	-0,41 (0,02)	-0,51 (0,003)

Примечание. В скобках приведены значения p только для статистически значимых коэффициентов корреляции.
Note. The values of p are given in parentheses only for statistically significant correlation coefficients.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех изученных нами мочевых маркеров тубулярного почечного повреждения только KIM-1 оказался значимо повышенным у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения по сравнению с детьми с заболеваниями почек без него. Ранее нами были опубликованы аналогичные данные [14]. KIM-1 — это трансмембранный гликопротеин, вовлеченный в дифференцировку Т-хелперов, принадлежащий к иммуноглобулинам; он не экспрессируется в здоровых клетках почечного эпителия и является ранним маркером повреждения почек [13]. Доказано повышение концентрации KIM-1 в моче в ответ на ишемию почек, при воздействии нефротоксичных препаратов и при ХБП [21]. Имеют место немногочисленные исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [11]. Можно сказать, что авторами данной статьи установлено диагностическое значение KIM-1 мочи для повреждения почек на ранних этапах при ожирении у детей.

Другие мочевые маркеры (NGAL, IL-18, β_2 -mg) не показали явной диагностической значимости при ожирении у детей с уже имеющейся патологией почек, так как их значения были сопоставимы с группой детей с нефропатиями без ожирения. Это, видимо, указывает на то, что при ожирении в патологический процесс в первую очередь вовлекаются проксимальные каналцы, так как KIM-1 — маркер повреждения проксимальных каналцев почки [11]. Данное суждение требует

подтверждения, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Выявленные корреляционные связи ИМТ и Z-оценки ИМТ с NGAL, однако, могут свидетельствовать и о диагностической значимости данного мочевых маркера у детей с ожирением, но могут быть независимо от болезней почек. NGAL экспрессируется и секретируется в кровь различными клетками, находящимися в состоянии стресса, например, вследствие воспалительного процесса, а также при ишемии. В целом у человека в ответ на повреждение ренальных каналцев уровень NGAL резко возрастает как в плазме крови, так и в моче [5, 6]. При этом экскреция NGAL с мочой на 24–48 ч опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Некоторые авторы отмечают, что NGAL мочи по сравнению с KIM-1 как более чувствительный биомаркер при заболеваниях почек выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у больных артериальной гипертензией или заболевания почек на ранней стадии нарушения их функции [4]. KIM-1 мочи, по мнению данных авторов, — более инертный биомаркер, не способный выявлять данное повреждение у больных артериальной гипертензией с легкой дисфункцией почек, но идентифицирует раннее тубулоинтерстициальное повреждение почек у гипертонивных больных хроническим пиелонефритом. Однако KIM-1 — это явный диагностический маркер при ожирении у детей с заболеваниями почек. То есть NGAL — маркер при ожирении независимо от заболеваний

почек, а KIM-1 — самого ожирения на фоне заболеваний почек. Другими авторами выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и СКФ и положительная — с суточной протеинурией у пациентов с сахарным диабетом и ХБП; сделан вывод, что определение содержания NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций [2, 16].

Все вышеизложенное вкупе с полученными данными актуализирует изучение данных мочевых маркеров при ожирении у детей, причем как при самостоятельном заболевании, так и в сочетании с другой патологией.

ВЫВОДЫ

1. У детей с заболеваниями почек на фоне ожирения значения мочевого KIM-1, особенно нормированные, были статистически значимо выше по сравнению с группой детей с заболеваниями почек без ожирения.

2. Значения NGAL, IL-18 и β_2 -mg мочи не имели статистически значимых различий у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения и у детей с заболеваниями почек без ожирения.

3. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи (от 0,34 до -0,62) между концентрацией NGAL мочи и показателями массы тела: ИМТ и Z-оценки ИМТ в обеих группах детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие официальных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века // Казанский медицинский журнал. 2020. Т. 101, № 3. С. 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381
2. Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Филипова Н.А. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Здравоохранение. 2014. № 11. С. 20–23.
3. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике // Нефрология. 2017. Т. 21, № 3. С. 25–38. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
4. Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Либис Р.А., Горбунова Н.П. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией // Нефрология. 2017. Т. 21, № 5. С. 53–58. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-64-75
5. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) // Нефрология. 2018. Т. 22, № 4. С. 50–56. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56
6. Парван М.А., Николаев А.Ю., Вокуев И.А., Хоробрых В.В. Липокалин-2 — ранний биомаркер острого повреждения почек // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 45–49.
7. Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии // Нефрология. 2019. Т. 23, № 4. С. 112–118. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
8. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Нефропатия и ожирение в педиатрии // Нефрология. 2013. Т. 17, № 6. С. 37–45. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-37-45
9. Bagshaw S.M. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury // Expert Opin Med Diagn. 2008. Vol. 2, No. 9. P. 1041–1054. DOI: 10.1517/17530059.2.9.1041
10. Chen J., Gu D., Chen C.-S., et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22, No. 4. P. 1100–1106. DOI: 10.1093/ndt/gfl759
11. Ding W., Mak R.H. Early markers of obesity-related renal injury in childhood // Pe-

- diatr Nephrol. 2015. Vol. 30, No. 1. P. 1–4. DOI: 10.1007/s00467-014-2976-3
12. Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment / M. Freemark, editor. New York: Humana Press, 2010. P. 27–30. DOI: 10.1007/978-1-60327-874-4
 13. Mount P.F., Juncos L.A. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies // J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 28, No. 12. P. 3429–3432. DOI: 10.1681/ASN.2017080850
 14. Nastaushcheva T.L., Nastaushcheva N.S., Chubarov T.V., et al. Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children // Pediatr Nephrol. 2019. Vol. 34, No. 10. P. 1982–1983.
 15. Orsi C.M., Hale D.E., Lyncj J.L. Pediatric obesity epidemiology // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011. Vol. 18, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283423de1
 16. Patel M.L., Sachan R., Verma A., et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease // Indian J Nephrol. 2016. Vol. 26, No. 2. P. 125–130. DOI: 10.4103/0971-4065.157799
 17. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4, No. 11. P. 1832–1843. DOI: 10.2215/CJN.01640309
 18. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney // Pediatr Nephrol. 2006. Vol. 21, No. 4. P. 463–470. DOI: 10.1007/s00467-006-0027-4
 19. Teplan V. Jr., Vyhnanek F., Gurlich R., et al. Increased proinflammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease // Wien Klin Wochenschr. 2010. Vol. 122. P. 466–473. DOI: 10.1007/s00508-010-1409-y
 20. Vim H.E., Voo K.H. Early life obesity and chronic kidney disease in later life // Pediatr Nephrol. 2015. Vol. 30, No. 8. P. 1255–1263. DOI: 10.1007/s00467-014-2922-4
 21. Waanders F., Timmeren M.M., Stegeman C.A., et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease // J Pathol. 2010. Vol. 220, No. 1. P. 7–16. DOI: 10.1002/path.2642
 22. www.who.int [Электронный ресурс]. WHO AnthroPlus software. WHO growth reference 5–19 years. Application tools [дата обращения 10.08.2021]. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
 3. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN, et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):25–38. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
 4. Zhezha VV, Kuzmin OB, Libis RA, Gorbunova NP. Applying of urine biomarkers NGAL and KIM-1 for early detection of renal proximal tubular damage in patients with arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(5):53–58. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-64-75
 5. Ereemeeva AV, Dlin VV, Korsunsky AA, et al. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(4):50–56. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56
 6. Parvan MA, Nikolaev AY, Vokuev IA, Khorobrykh VV. Lipocalin-2 – rannii biomarker ostrogo povrezhdeniya pochek. *Lechaschi vrach*. 2013;(1):45–49. (In Russ.)
 7. Smirnova NN, Galkina OV, Novikova VP, Prokopyeva NE. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):112–118. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
 8. Smirnova NN, Kuprienko NB. Diabetic nephropathy in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013;17(6):37–45. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-37-45
 9. Bagshaw SM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn*. 2008;2(9):1041–1054. DOI: 10.1517/17530059.2.9.1041
 10. Chen J, Gu D, Chen C-S, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1100–1106. DOI: 10.1093/ndt/gfl759
 11. Ding W, Mak RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):1–4. DOI: 10.1007/s00467-014-2976-3
 12. Freemark M, editor. *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment*. New York: Humana Press, 2010. P. 27–30. DOI: 10.1007/978-1-60327-874-4
 13. Mount PF, Juncos LA. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3429–3432. DOI: 10.1681/ASN.2017080850
 14. Nastaushcheva TL, Nastaushcheva NS, Chubarov TV, et al. Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(10):1982–1983.
 15. Orsi CM, Hale DE, Lyncj JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(1):14–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283423de1
 16. Patel ML, Sachan R, Verma A, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2016;26(2):125–130. DOI: 10.4103/0971-4065.157799

REFERENCES

1. Bocharova OV, Teplyakova ED. Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. *Kazan medical journal*. 2020;101(3):381–388. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2020-381
2. Vasil'kova ON, Mokhort TV, Filiptsova NA. Uroven' neitrofil'nogo lipokalina v moche u patsientov s sakharnym diabetom i khronicheskoi boleznyu pochek. *Healthcare*. 2014;(11):20–23. (In Russ.)

17. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1832–1843. DOI: 10.2215/CJN.01640309
18. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):463–470. DOI: 10.1007/s00467-006-0027-4
19. Teplan V Jr, Vyhnanek F, Gurlich R, et al. Increased proinflammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122:466–473. DOI: 10.1007/s00508-010-1409-y
20. Vim HE, Voo KH. Early life obesity and chronic kidney disease in later life. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1255–1263. DOI: 10.1007/s00467-014-2922-4
21. Waanders F, Timmeren MM, Stegeman CA, et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol.* 2010;220(1):7–16. DOI: 10.1002/path.2642
22. www.who.int [Internet]. *WHO AnthroPlus software. WHO growth reference 5–19 years. Application tools* [cited 2021 Aug 10]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>

◆ Информация об авторах

*Татьяна Леонидовна Настаушева — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия. E-mail: nastat53@mail.ru

Анна Вячеславовна Хан — аспирантка, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: annalijah@mail.ru

Елена Николаевна Кулакова — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Галина Геннадьевна Волосовец — канд. мед. наук, ассистент на кафедре госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: volga-6@mail.ru

Екатерина Михайловна Чичуга — канд. мед. наук, ассистент на кафедре госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: Kagorka@mail.ru

Тимофей Валерьевич Чубаров — канд. мед. наук, главный врач Воронежской Детской клинической больницы. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: chubarov25@yandex.ru

Ольга Викторовна Гурович — ассистент на кафедре госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: olgavicg@ya.ru

Ирина Валерьевна Гребенникова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: irina_voronezh@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Tatiana L. Nastausheva — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, Studencheskaya st., Voronezh, 394036, Russia. E-mail: nastat53@mail.ru

Anna V. Chan — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: annalijah@mail.ru

Elena N. Kulakova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Galina G. Volosovets — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: volga-6@mail.ru

Ekaterina M. Chichuga — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: Kagorka@mail.ru

Timofey V. Chubarov — MD, PhD, Chief of Pediatrics Clinical Hospital. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: chubarov25@yandex.ru

Olga V. Gurovich — Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: olgavicg@ya.ru

Irina V. Grebennikova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic Physiology. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: irina_voronezh@inbox.ru