

DOI: 10.28996/2618-9801-2021-4-499-507

# Новые маркеры повреждения почек у детей с ожирением

Т.Л. Настаушева<sup>1</sup>, Т.В. Чубаров<sup>2</sup>, А.В. Хан<sup>1</sup>, Е.Н. Кулакова<sup>1</sup>,  
Г.Г. Волосовец<sup>1</sup>, Е.М. Чичуга<sup>1</sup>, А.О. Николаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, 394062, Воронеж, ул. Студенческая, 10, Российская Федерация

<sup>2</sup> Воронежская Детская клиническая больница, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ Министерства здравоохранения, 394024, Воронеж, переулок Здоровья, 16, Российская Федерация

Для цитирования: Настаушева Т.Л., Чубаров Т.В., Хан А.В. и соавт. Новые маркеры повреждения почек у детей с ожирением. Нефрология и диализ. 2021; 23(4):499-507. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-499-507

## New markers of kidney injury in children with obesity

T.L. Nastausheva<sup>1</sup>, T.V. Chubarov<sup>2</sup>, A.V. Khan<sup>1</sup>, E.N. Kulakova<sup>1</sup>,  
G.G. Volosovets<sup>1</sup>, E.M. Chichuga<sup>1</sup>, A.O. Nikolaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of hospital pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394062, Russian Federation

<sup>2</sup> Voronezh Children's Hospital, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 16 Zdorov'ia Alley, Voronezh, 394024, Russian Federation

For citation: Nastausheva T.L., Chubarov T.V., Khan A.V. et al. New markers of kidney injury in children with obesity. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(4):499-507. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-499-507

**Ключевые слова:** ожирение, дети, повреждение почек, маркеры повреждения почек

### Резюме

В настоящее время избыточная масса тела и ожирение, в том числе у детей, являются одной из серьезнейших проблем во многих странах мира. Повреждение почек при ожирении может развиваться незаметно, без клинических симптомов. Известные маркеры заболеваний почек – повышение креатинина сыворотки крови, альбуминурия, протеинурия, артериальная гипертензия – появляются на поздних стадиях заболевания. Поэтому целью нашего исследования было сравнительное определение мочевых маркеров почечного повреждения (KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -m) при ожирении и у здоровых детей. Возможно, диагностика почечного повреждения на ранних стадиях при ожирении у детей может быть улучшена с помощью исследования данных маркеров.

**Материалы и методы:** в исследование были включены 84 ребенка в возрасте от 4-х до 17 лет: 34 пациента с ожирением и 50 детей контрольной группы. У всех детей были исследованы мочевые маркеры повреждения почек: KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -m; сравнена концентрация изучаемых маркеров в моче и ее отношение к креатинину мочи (нормированные показатели).

**Результаты:** установлены статистически значимые различия по трем из четырех исследованных показателей у детей с ожирением и у детей контрольной группы: NGAL, KIM-1 и IL-18; в группе детей с ожирением данные мочевые маркеры имели более высокие значения по сравнению с контрольной группой. Концентрация  $\beta_2$ -m в моче была близкой по значению в обеих группах детей. При анализе «нормированных» данных результаты оказались теми же: статистически значимые различия выявлены в отношении NGAL/Cru – ng/mg, KIM-1/Cru – pg/mg и IL-18/Cru – pg/mg.

Адрес для переписки: Татьяна Леонидовна Настаушева  
e-mail: nastat53@mail.ru

Corresponding author: Dr. Tatyana L. Nastausheva  
e-mail: nastat53@mail.ru

**Заключение:** нам кажется рациональным определение таких мочевых маркеров, как NGAL, KIM-1, IL-18 для выявления раннего повреждения почек у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

### Abstract

Currently, overweight and obesity, in various subjects including children, are the most serious problems in many countries of the world. Kidney injury in patients with obesity is developed imperceptibly, without clinical symptoms. Known markers of kidney disease, associated with obesity are increased serum creatinine, albuminuria, proteinuria, arterial hypertension appearing in the late stages of the disease. The aim of our study was the comparative analysis of urinary markers of renal injury (KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -m) in obese children and healthy ones (control group).

**Materials and methods.** The study included 84 children aged from 4 to 17 years: 34 obese patients and 50 children of the control group. All children were examined for urinary markers of kidney injury: KIM-1, NGAL, IL-18, and  $\beta_2$ -m; the data of the two groups of patients were compared.

**Results.** Statistically significant differences were found of three from the four studied indicators in obese children and in children of the control group: NGAL, KIM-1 and IL-18; in the group of obese children these urinary markers had higher values than in the control group. The concentration of  $\beta_2$ -m in urine was similar in both groups of children. When analyzing the normalized data, the results turned out to be the same: statistically significant differences were found for NGAL/Cru (ng/mg), KIM-1/Cru (pg/mg), and IL-18/Cru (pg/mg).

**Conclusion.** It seems to us rational to use such urinary markers as NGAL, KIM-1, IL-18 for detecting early kidney injury in children with exogenous constitutional obesity.

**Key words:** obesity, children, kidney injury, markers of kidney injury

### Введение

В настоящее время избыточная масса тела и ожирение, в том числе у детей, являются одной из серьезнейших проблем для многих стран мира [1-3]. Детское ожирение и избыток массы тела увеличились с 6,9% у мальчиков и с 16,2% у девочек в 1980 году до 23,8% у мальчиков и до 22,6% у девочек в 2013 году [4]. Ожирение в детском возрасте часто сохраняется и у взрослых и является фактором риска развития хронических заболеваний, включая хроническую болезнь почек (ХБП) [5]. Ожирение – это воспаление с оксидативным стрессом, с нарушением метаболизма жиров, с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, повышением продукции инсулина и инсулинорезистентностью. Гемодинамические нарушения при этом приводят к гиперфильтрации в почке, развитием протеинурии и гломерулосклероза [6, 7]. Материнское ожирение может быть фактором риска развития врожденных аномалий почек и мочевых путей у плода [8]. Имеются публикации о связи ожирения и повреждения почек уже в детском возрасте [9-11]. Установлено, что ожирение является риском снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии [12, 13]. Повреждение почек при ожирении развивается незаметно, без клинических симптомов. Особенно это касается ХБП, связанной с ожирением [14]. Такие известные маркеры заболеваний почек, как повышение креатинина сыворотки крови, альбуминурия, протеинурия, артериальная гипертензия (АГ), появляются на поздних стадиях заболевания. В по-

следнее десятилетие появилось достаточно много работ, посвященных изучению новых мочевых маркеров повреждения почек. Моча является удобной средой для оценки биомаркеров функционального состояния почек, так как ее исследование является неинвазивным, сбор материала прост, доступен для детей любого возраста [15]. К мочевым маркерам повреждения почек относятся KIM-1 (молекула повреждения почек-1), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), IL-18 (интерлейкин-18),  $\beta_2$ -m (бета-2-микроглобулин). Данные маркеры отражают повреждение почки при острых и хронических нефропатиях [16-21]. Они описаны как потенциально значимые для obstructивных уропатий, тубуло-интерстициальных повреждений почек [14, 19]. В единичных работах установлено диагностическое значение KIM-1 для возможного почечного повреждения у детей с ожирением [9]. В отношении таких маркеров, как NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -m данные разноречивы [9, 16]. Комплексного изучения вышеуказанных биомаркеров мочи при ожирении у детей ранее не проводилось. Данное исследование позволит выяснить их диагностическую роль в развитии такого осложнения ожирения как повреждение почек на раннем этапе, и, следовательно, оптимизировать раннюю диагностику повреждения почек у детей с ожирением для профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек.

**Цель исследования:** определить диагностическое значение мочевых маркеров почечного повреждения (KIM-1, NGAL, IL-18,  $\beta_2$ -m) при ожирении у детей

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 84 ребенка в возрасте от 4-х до 17 лет: 34 пациента с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии (SDS ИМТ  $\geq +2$ ) и 50 детей контрольной группы (SDS ИМТ  $\pm 1$ ). Дети с ожирением находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в эндокринологическом отделении. В исследование не включены дети с синдромальным ожирением, ожирением эндокринной этиологии и ожирением, связанным с лекарственной терапией. Группа наших пациентов была представлена только экзогенно-конституциональным ожирением, в основном первой и второй степени. 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.

Контрольную группу составили дети, находившиеся в отделении отоларингологии той же больницы по поводу удаления аденоидов без какой-либо другой острой и хронической патологии с нормальными показателями физического развития, артериального давления, мочи и УЗИ почек. Все дети контрольной группы обследованы до проведения аденотомии. Мы представили эту группу детей как условно здоровых. Обследование было проспективным в период с 01.2019 г. по 06.2020 г. У всех обследованных детей, кроме клинического осмотра с определением физического развития, 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 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. 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 «Vacurette» (одна

пробирка предназначалась для определения креатинина мочи, вторая – для исследования мочевых маркеров повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18,  $\beta_2$ -m). Моча больных детей, как и детей контрольной группы, хранилась в морозильной камере при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ , 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 термощейкера 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 депротенинизации, 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. № 10102, дата изг. 27.05.20. АО «Диакон-ДС», Россия;

2) количественного определения липокалина – NGAL в моче методом иммуноферментного анализа (набор на 96 определений). Длина волны – 450 нм. Чувствительность 0,02 нг/мл. Разведение мочи 1:10 (полученные концентрации умножили на 10), кат № RD191102200R, лот E20-031, годен до 03.2021, произведено: BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика;

3) количественного определения  $\beta_2$ -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 (IL-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.

### Статистические методы исследования

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 ( $\sigma$ ), 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 AntroPlus [WHO growth reference 5-19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software. <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (дата обращения 10.08.2021).] и WHO Antro [Child Growth Standards (for children under 5 years of age). WHO Antro software. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software> (дата обращения 10.08.2021)]

Проверка согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилка. 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  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ).

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

### Результаты

Проанализированы полученные в ходе исследования данные 34 детей с экзогенно-конституциональным ожирением и 50 детей контрольной группы. 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. 1).

Как видно из таблицы 1, Z-оценки ИМТ у детей с ожирением превышали нормативные показатели и показатели детей контрольной группы. 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  $>2,0 < 3$ . У всех детей 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.

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 2 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Согласно данным, приведенным в таблице 2, дети двух обследуемых групп достоверно не различались

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

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 интерквартильного размаха –  $Me$  [25-75, 1-3 квартиль]. Для определения статистической значимости различий применялись: \* U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) \*\* критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 2 | Table 2

Сравнение некоторых клинико-лабораторных показателей у обследуемых детей  
Comparison of some clinical and laboratory parameters in examined children

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/1,73 м <sup>2</sup>	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 интерквартильного размаха – Ме [25-75, 1-3 квартиль]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Таблица 3 | Table 3

Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18,  $\beta_2$ -м мочи у обследованных детей  
Markers of kidney injury: NGAL, KIM-1, IL-18, urine  $\beta_2$ -m in examined children

Группы детей	Показатели			
	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	$\beta_2$ -m, mkg/ml
Дети с ожирением (n=34)	15,61 ± 28,93 2,79 [1,25; 9,11]	2315,58 ± 691,63 2476,50 [1720,50; 2794,0]	115,18 ± 22,85 112,05 [96,70; 136,97]	10,49 ± 14,62 7,39 [2,19; 14,21]
Дети контрольной группы (n=50)	1,05 ± 1,59 0,26 [0,04; 1,73]	184,44 ± 90,13 162,35 [95,18; 257,55]	59,53 ± 24,64 55,20 [42,23; 70,01]	9,98 ± 18,27 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 средних и стандартного отклонения (M±σ), медианы и интерквартильного размаха – Ме, [25-75, 1-3 квартиль]. 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).

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,  $\beta_2$ -м) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, 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 более

высокие значения по сравнению с контрольной группой. Только концентрация  $\beta_2$ -м в моче была близкой по значению в обеих группах детей.

Исследуемые маркеры были представлены не только как их концентрация в моче, но и как их отношение к количеству (в мг) креатинина в моче (нормированные показатели) (табл. 4). Результаты оказались практически такими же. Статистически значимые различия выявлены в отношении NGAL/Cru ng/mg, KIM-1/Cru pg/mg и IL-18/Cru pg/mg. Отношение  $\beta_2$ -м к креатинину мочи статистически значимо не различалось у детей с ожирением и без него (табл. 4).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между массой тела детей и изучаемыми мочевыми маркерами. В контрольной группе детей каких-либо значимых связей массы тела с изучаемыми мочевыми маркерами не установлено. Ни масса тела условно здоровых детей, ни ИМТ,

Таблица 4 | Table 4

Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru,  $\beta_2$ -m/Cru у обследованных детей  
 Markers of kidney injury (normalized indicators): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru,  $\beta_2$ -m/Cru in examined children

Группы детей	Показатели			
	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	$\beta_2$ -m/Cru, mkg/mg
Дети с ожирением (n=34)	11,60 ± 29,80 1,27 [0,46; 9,57]	2016,46 ± 1948,35 1441,08 [856,50; 2433,30]	100,0 ± 90,0 79,0 [40,0; 120,0]	8,57 ± 17,50 4,63 [1,75; 9,73]
Дети контрольной группы (n=50)	0,72 ± 1,43 0,17 [0,03; 0,79]	167,79 ± 123,13 135,99 [60,03; 248,75]	50,0 ± 30,0 40,0 [30,0; 50,0]	7,24 ± 9,15 7,07 [1,54; 9,68]
P	K-S < 0,001 M-W = 0,00001	K-S < 0,001 M-W = 000000	K-S < 0,005 M-W = 0,0002	K-S > 0,05 M-W = 0,76

Примечания: значения приведены в виде средних и стандартного отклонения (M±σ), медианы и интерквартильного размаха – Me [25-75, 1-3 квартиль]. 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).

Таблица 5 | Table 5

Статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмана (R) мочевых маркеров с массой тела, ИМТ, Z-оценками массы у детей с ожирением  
 Spearman's statistically significant correlation coefficients (R) of urinary markers with body weight, BMI, Z-scores of weight in obese children

Показатели	Креатинин мочи	KIM-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.

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 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 (табл. 5). При этом корреляционные связи не были сильными и были отрицательными. 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 статистически значимо выше у детей с ожирением. 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 эти маркеры как ранние для диагностики повреждения почек, связанного с ожирением.

### Обсуждение

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% [22]. В 2009 г. в США выявлено 17% детей в возрасте 12-24 месяцев с избыточным весом и ожирением [3]. Рост числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. По данным эпидемиологических исследова-

ований начала 21 века избыток массы тела более 10% выявлялся у 21,1% школьников от 8 до 15 лет [23].

В 2010-2011 гг. проведено изучение распространенности ожирения в различных регионах РФ с помощью единого методического подхода в ходе мультицентрового исследования [23]. 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. Таковую же методику оценки физического развития детей мы применяли и в нашем исследовании. Использовался Z-критерий (стандартное отклонение от средних значений). Ранее нами проведен анализ показателей жирового обмена у детей с ожирением и без и подробная сравнительная характеристика показателей АД у них же [24].

Известен факт неблагоприятного воздействия ожирения на почки. Избыточная масса и ожирение – факторы риска ХБП, альбуминурии и прогрессирования ХБП до хронической почечной недостаточности [11, 16]. Механизм развития ХБП у взрослых, имеющих ожирение в детском возрасте, неясен [25]. Конечно, надо учитывать, что ожирение – это воспаление с оксидативным стрессом, с нарушением метаболизма жиров, с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, повышением продукции инсулина и инсулинорезистентностью. Гемодинамические нарушения при этом приводят к гиперfiltrации в почке, развитием

протеинурии и гломерулосклероза, как уже упоминалось ранее [6, 7].

Для ранней диагностики повреждения почки при ожирении необходимы маркеры, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью. Такими свойствами могут обладать потенциально значимые для применения, неинвазивные маркеры мочи: нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), молекула повреждения почки-1 (KIM-1), интерлейкин-18 (IL-18), бета 2-микроглобулин ( $\beta_2\text{-m}$ ) [9, 26, 27]. Нами изучены вышеуказанные маркеры мочи в контрольной группе и у детей с ожирением. У здоровых детей данные о новых мочевых маркерах малочисленны, неоднозначны, кроме того, группы здоровых представлены небольшим числом [28-30], за исключением работы Goknar N. Et al. [31], где группа контроля составила 64 ребенка. В нашем исследовании группу контроля составили 50 условно здоровых детей перед аденэктомией. Поэтому у нас 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 повреждения почек у здоровых детей [31]. В своей работе 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. Наши данные у здоровых несколько отличались от некоторых литературных источников [31]. Видимо, это связано с методикой определения, разведением растворов и пересчетом концентрации веществ в моче.

Установлено, что риск повреждения почек при ожирении может быть уже в детском возрасте [15]. Но известные маркеры повреждения почек появляются на поздних стадиях – при развитии ХБП [17]. Поэтому целью нашей работы было определение новых диагностических маркеров повреждения почек, ассоциированного с ожирением, на ранней стадии. Нами установлено, что у детей с ожирением концентрация NGAL в моче была статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы. Также выше нормальных значений оказались и нормированные показатели NGAL. Данный маркер является протеазорезистентным полипептидом, связанным с ферментом желатиназой в специфических гранулах нейтрофилов. Он синтезируется и экспрессируется клетками, находящимися в состоянии стресса, принимает участие в апоптозе, подавляет бактериальный рост и индукцию воспалительных

процессов. NGAL также участвует в механизмах восстановления после ишемического повреждения почек, регулирует транспорт железа в почке, дифференцировку клеток эпителия почечных канальцев и участвует в транспорте липофильных веществ [17]. Он синтезируется в клетках канальцевого эпителия и высвобождается в ответ на клеточное повреждение. Его секреция осуществляется через толстый сегмент петли Генле и собирательные трубочки. После нефротоксического и ишемического повреждения NGAL аккумулируется в канальцах коры почек, сыворотке и моче [32]. Диагностическая значимость его изучалась, однако при повреждении почек, связанном с ожирением, данные разноречивы [31]. NGAL имеет диагностическое значение при образовании рубцов при пиелонефрите [33]. NGAL считается мочевым маркером повреждения как проксимальных так и дистальных канальцев [9].

Также в нашем исследовании у детей с экзогенно-конституциональным ожирением был статистически значимо повышен KIM-1. Его концентрация, как и нормированные показатели, значительно превышали показатели контрольной группы детей; практически средние значения были выше в 13 раз. Это трансмембранный гликопротеин, вовлеченный в дифференцировку T-хелперов, принадлежит к иммуноглобулинам; не экспрессируется в здоровых клетках почечного эпителия. KIM-1 – ранний маркер повреждения почек [10]. Доказано повышение концентрации KIM-1 в моче в ответ на ишемию почек, при воздействии нефротоксичных препаратов и при ХБП [34, 21]. Имеют место исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [9]. В то же время KIM-1 не имел диагностической значимости для образования рубцов в почке при ПМР [33]. KIM-1 – маркер повреждения проксимальных канальцев почки [9]. В более ранней работе нами показано увеличение данного маркера у детей с ХБП и ожирением, по сравнению с детьми с ХБП и нормальной массой тела [35]. Интерлейкин-18 при ожирении у детей был выше приблизительно в два раза по сравнению с контрольной группой, это касалось и концентрации, и нормированных показателей. IL-18 относится к провоспалительным цитокинам, секретруется клетками канальцевого эпителия проксимального отдела [28]. Он принимает участие в патогенезе ряда заболеваний почек, активации макрофагов и является нейтрофил-независимым биомаркером, в отличие от NGAL. Он конвертирует внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы. Активная форма цитокина экскретируется клеткой и после активации в проксимальных канальцах, попадает в интерстициальное пространство и мочу [36]. Установлено, что уровень интерлейкина-18 в моче повышается после введения рентгеноконтрастного вещества, а также при поражении почек, связанном с токсическим воздействием [37]. IL-8 – маркер по-

вреждения проксимальных канальцев и собирательных трубочек почки [9].

А вот концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина, также как и его нормированное значение, у детей с ожирением были близкими показателям здоровых детей. Отсутствие диагностического значения  $\beta_2$ -микроглобулина для повреждения почек при ожирении нами показано ранее [24].  $\beta_2$ -м относится к классу микроглобулинов, его уровень увеличивается в моче при тубулярной протеинурии. Показано увеличение  $\beta_2$ -м при доклиническом повреждении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа [38]. Известно, что  $\beta_2$ -м – маркер повреждения проксимальных канальцев почки [9].

Таким образом, нами установлено диагностическое значение KIM-1, NGAL, IL-18 мочи для оценки 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.  $\beta_2$ -м мочи не является диагностическим маркером повреждения почек при ожирении у детей. У здоровых детей не установлено каких-либо статистически значимых корреляционных связей исследуемых маркеров мочи с показателями массы тела. В группе детей с ожирением выявлены слабые обратные связи некоторых маркеров с показателями массы тела. Это, видимо, указывает на то, что для повреждения почек имеет значение сам факт ожирения, а не его степень. Данное суждение требует подтверждения, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области. Ожирение, начинаясь в детском возрасте, сохраняется у взрослых [39]. А как меняется концентрация мочевых маркеров повреждения почек в возрастном аспекте? Интересно также сравнить мочевые маркеры у детей с ожирением различной этиологии: синдромальной, эндокринологической, связанной с глюкокортикоидной терапией. Данная работа позволила бы уточнить частоту повреждения почек и патогенез при различных причинах ожирения у детей.

### Выводы

1. У детей с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии такие мочевые маркеры повреждения почек, как NGAL, KIM-1, IL-18 были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (условно здоровые дети).
2.  $\beta_2$ -микроглобулин мочи не имел статистически значимых различий у детей с ожирением и условно здоровых детей.
3. Рекомендовано определение NGAL, KIM-1, IL-18 в моче для выявления раннего повреждения почек у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

*Никто из авторов не имеет конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Коваленко Т.В., Ларионова М.А. Трекинг ожирения в детском возрасте // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т.98. №4. С.128-135. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-128-135
2. Коваленко Т. В. Ларионова М.А. Tracking of childhood obesity. *Pediatriya named after G. N. Speransky*. 2019; 98 (4): 128-135. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-128-135
3. Динамика показателей липидного и углеводного обмена при лечении ожирения у детей и подростков /Е.В. Павловская, Т.В.Строкова, А.Г.Сурков, А.В.Стародубова// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2019. Т.98. № 1. С.108-115. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-108-115
4. Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism in the treatment of obesity in children and adolescents. *Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G., Starodubova A.V. Pediatriya named after G. N. Speransky*. 2019; 98 (1):108-115. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-108-115
5. Orsi C.M., Hale D.E., Lyns J.L. Pediatric obesity epidemiology. *Curr. Opinion in Endocr. Diabetes&Obesity*. 2011; 18: 14-20. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832423de1>
6. Fleming T., Robinson M., Thomson B. et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2013; 384: 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 60460-8.
7. Redesell S., Atkinson P., Nathan D., et al. Preventing of childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixed methods study of HCP's knowledge, beliefs and practice. *BMC Family Practice*. 2011; 12: 54-79. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-54>
8. Wabla I.M., Mak R.H. Obesity and obesity-mediated metabolic syndrome mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 30: 550-562. DOI: 10.2215/CJN.04071206.
9. Helal I., Fic-Brosnaban G.M., Reed-Gitornier B., Schrier R.W. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Nephrol*. 2012; 8: 293-300. DOI: 10.1038/nrneph.2012.19.
10. Jadresic L., Au H., Woodhouse Ch., Nitsch D. Pre-pregnancy obesity and risk of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) – systemic review, meta-analysis and ecological study. *Pediatr. Nephrol*. 2021; 36(1): 119-132. DOI: 10.1007/s00467-020-04679-0
11. Ding W., Mak R.H. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr. Nephrol*. 2015; 30 (1): 1-4. DOI: 10.1007/S00467-014-2976-3.
12. Mount P.F., Juncos L.A. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 28(12): 3429-3432. DOI: 10.1681/ASN.2017080850
13. Pommer W. Preventive Nephrology: The role of obesity in different stages of chronic kidney disease/ *Kidney Dis*.

(Basel).2018; 4(4): 199-204. <https://doi.org/10.1159/000490247>

12. *Anand S., Bajpai M., Khanna T., Kumar A.* 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. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(6):1465-1472. DOI:10.1007/s00467-02004841-8.

13. *Carofalo C., Borelli S., Minutolo R. et al.* A systemic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney int.* 2017; 91: 1224 – 1235. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.013

14. *Greenberg J.H., Kakajivala A., Chirag R. et al.* Emerging biomarkers of chronic kidney diseases in children. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33: 925-933. DOI: 10.1007/s00467-017-3701-9.

15. *Stankovic A.* Promising biomarkers in pediatric chronic kidney disease through the kaleidoscope of CAKUT background complexity. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36 (6): 1321-1325. DOI: 10.1007/s00467-020-04877-w

16. *Silva Junior G.B., Bentes A.C., Daber E.F., et al.* Obesity and kidney disease. *J. Bras. Nephrol.* 2017; 39 (1): 65-69. DOI: 10.5935/0101-2800.20170011.

17. *Lichosik M., Johnson J.N., Freibe D., et al.* Interleukin-18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015; 40(4): 447-453. DOI: 10.5114/cej.2015.56967

18. *McLeod D.J., Sebastiano Y.V., Ching Ch. B. et al.* Longitudinal kidney injury biomarker trajectories in children with obstructive uropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35 (10): 1907-1914. DOI: 10.1007/s00467-020-04602-7

19. *Bienias B., Sikora P., et al.* Potential novel biomarkers of obstructive nephropathy in children with hydronephrosis. *Dis. Markers.* 2018: 1015726. DOI: 10.1155/2018/1015726

20. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schonlein purpura nephritis / Y. Di [et al.] *Exp. Ther. Med.* 2014; 7: 1130-1134. DOI: 10.3892/etm.2014.1595

21. *Waanders F. et al.* Kidney injury molecule-1 in renal disease *J. Pathol.* 2010; 220(1): 7-16. DOI: 10.1002/path.2642

22. *Reilly J.J.* Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82 (969): 429-437. DOI: 10.1136/pgmj.2005.043836.

23. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения Российской Федерации: мультицентровое исследование / В.А.Тутельян [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2014. Т.93. № 5. С.28-31.

Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoy massy tela sredi detskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii: mul'titsentrovoye issledovaniye / V.A.Tutel'yan [i dr.] *Pediatriya named after G. N. Speransky.* 2014; 93 (5): 28-31.

24. Клинико-лабораторные особенности и артериальное давление у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением / Т.А.Настаушева, Е.Е.Боева, Г.Г.Волосовец, О.В.Минакова // Педиатр. 2020. Т.11. №1. С.19-26. DOI: 10.17816/PED11119-26

Clinical-laboratory characteristic and arterial blood pressure in children of under school and early school age with obesity. *Nastausheva T.L., Boeva E.E., Volosovets G.G., Minakova O.V. Pediatr.* 2020; 11(1): 19-26. DOI: 10.17816/PED11119-26

25. *Vim H.E., Voo K.H.* Early life obesity and chronic kidney disease in later life. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30 (8): 1255-1263. DOI: 10.1007/s00467-014-2922-4.

26. *Bonventre J.V.* Current biomarkers in kidney disease: dawning of a new era. 2014. *ISN Kidney News* 7-8.

27. *Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmouder R. et al.* Next generation biomarkers for detection kidney toxicity. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 436-440. DOI: 10.1038/nbt0510-436.

28. *Wang S., Chen E., Yung S., Shi L.* Interleukin – 18. *Int. Heart J.* 2018; 59: 786-790 doi.Org/10.1536/ihj.17-154.

29. *Forster C.S., Loebchenfeldt A.M., Shah S.S., Goldstein S.* Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in girls with recurrent urinary tract infections. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35 (11): 2121-2128. DOI: 10.1007/s00467-020-04654-9

30. *Forster C.S., Jonson K., Patel V. et al.* Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32 (7): 1077-1080. DOI: 10.1007/s00467-017-3607-6

31. *Gokenar N., Oktem F., Ozgen L.T., et al.* Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30 (1):139-145. DOI: 10.1007/s00467-014-2829-0.

32. *Devarajan P.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal): a new marker of kidney disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2008; 241: 89-94. DOI: 10.1080/00365510802150158.

33. *Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H et al.* Role of new biomarkers for predicting scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1 and L-FABP *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(1): 97-103. DOI: 10.1007/s00467-015-3194-3

34. *Belcher JM, Edelstein CJ, Parikh CR.* Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57(6): 930-940. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.11.032.

35. *Nastausheva T., Nastausheva N., Chubarov T.V. et al.* Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children. *Pediatr.Nephrol.* 2019; 34 (10): 1982-1983.

36. *Melnikov V.J. et al.* Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 2011; 107(9): 1145-1152. DOI: 10.1172/JCI12089.

37. Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрезкожных коронарных вмешательств / А.А.Хильчук [и др.] // Нефрология и диализ. 2019. Т. 21. № 3. С.301-311. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-3-301-311

Biomarkers of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions. *Khilchuk A.A. et al. Nephrology and Dialysis.* 2019; 21(3): 301-311. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-3-301-311.

38. *Бобров М.А.* Ранее поражение мочевой системы при сахарном диабете 1 типа у детей: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: 14.1.08 – педиатрия. Воронеж, 2009. 23 с.

*Bobrov M.A.* Raneye porazheniye mochevoy sistemy pri sakharnom diabete 1 tipa u detey: avtoref. na soisk. uchenoy step. kand. med. nauk: 14.1.08 – pediatriya. Voronezh, 2009. 23 s.

39. *Jadresic L., Silverwood R.J., Kinra S. et al.* Can children obesity influence later chronic kidney disease? *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34 (12): 2457-2477. DOI: 10.1007/s00467-018-4108-y

Дата получения статьи: 19.09.2021

Дата принятия к печати: 18.11.2021

Submitted: 19.09.2021

Accepted: 18.11.2021