

Определение состояния канальцевого эпителия почек у маловесных новорождённых с ишемической нефропатией

Афаг Ариф гызы Ахундова*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение диагностической значимости молекул KIM-1 и NGAL в моче и цистатина С в плазме крови у маловесных новорождённых с ишемической нефропатией.

Методы. 150 новорождённых были разделены на три группы: основная группа — 72 маловесных новорождённых с проявлениями ишемической нефропатии разделены на три подгруппы: 1А — 1-й степени тяжести (n=36), 1Б — 2-й степени тяжести (n=20), 1В — 3-й степени тяжести (n=16); группа сравнения — 28 маловесных детей без проявлений ишемической нефропатии; контрольная группа — 50 здоровых новорождённых (20 доношенных и 30 недоношенных). Для оценки состояния канальцевого эпителия почек определяли в моче новорождённых уровень молекул KIM-1 и NGAL, для определения состояния клубочковой фильтрации — содержание цистатина С в плазме крови. Пробы мочи и крови были собраны двукратно в 1–3-й и 7–10-й дни жизни. Уровни биомаркёров определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. В основной группе на 1–3-й день жизни концентрации KIM-1 и NGAL в моче были достоверно повышены по отношению к контролю (p < 0,001). На 7–10-й день уровень KIM-1 в моче в подгруппе 1А снизился (0,98±0,09 нг/дл), оставаясь высоким по отношению к контролю, а в подгруппах 1Б и 1В повысился и составил 1,24±0,10 и 1,36±0,12 нг/дл соответственно. На 7–10-й день жизни содержание молекул NGAL в моче у детей всех трёх подгрупп снизилось, оставаясь высоким по сравнению с контрольными значениями. Концентрация цистатина С на 1–3-и сутки была достоверно повышена только подгруппе 1В (p < 0,01).

Вывод. Молекулы NGAL и KIM-1 служат ранними маркёрами ишемического повреждения почек у маловесных новорождённых, перенёсших перинатальную гипоксию, а цистатин С нельзя считать ранним предиктором поражения почек у маловесных новорождённых с ишемической нефропатией, так как его уровень в крови повышается только при тяжёлой стадии повреждения.

Ключевые слова: ишемическая нефропатия, маловесный новорождённый, KIM-1, NGAL, цистатин С.

Для цитирования: Ахундова А.А. Определение состояния канальцевого эпителия почек у маловесных новорождённых с ишемической нефропатией. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 877–884. DOI: 10.17816/KMJ2019-877.

Evaluation of the state of tubular epithelium in low birth weight infants with ischemic nephropathy

A.A. Akhundova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. The study of the diagnostic value of KIM-1 and NGAL in urine and cystatin C in the blood plasma of low birth weight infants with ischemic nephropathy.

Methods. 150 newborns were divided into 3 groups: main group — 72 low birth weight infants with manifestations of ischemic nephropathy divided into three subgroups: group 1A — mild (n=36), 1B — moderate (n=20), 1C — severe (n=16); comparison group — 28 low birth weight infants without the evidence of ischemic nephropathy; control group — 50 healthy newborns (20 full-term and 30 preterm). To assess the state of tubular epithelium of the kidneys, the levels of KIM-1 and NGAL were measured in the urine of neonates, to assess the state of glomerular filtration the level of cystatin C in the blood plasma was determined. Samples of blood and urine were collected twice, on days 1 to 3 and 7 to 10. Biomarker levels were determined by solid-phase enzyme immunoassay.

Results. In the main group on day 1 to 3 of life KIM-1 and NGAL in the urine were significantly elevated compared to the control group ($p < 0.001$). On day 7 to 10 the level of KIM-1 in the urine in subgroup 1A decreased (0.98 ± 0.09 ng/dl), while remaining significantly higher compared to the control group, and in subgroups 1B and 1C it increased to 1.24 ± 0.10 and 1.36 ± 0.12 ng/dl, respectively. On day 7 to 10 of life the concentration of NGAL in the urine of children of all three subgroups declined, remaining significantly high compared to the control values. Concentration of cystatin C was significantly high only in newborns of subgroup 1C ($p < 0.001$).

Conclusion. Molecules of NGAL and KIM-1 are early markers of the renal ischemic injury in low birth weight infants who suffered perinatal hypoxia, and cystatin C cannot be considered an early predictor of renal damage in low birth weight infants with ischemic nephropathy as its level in the blood rises only in severe damage.

Keywords: ischemic nephropathy, low birth weight infant, KIM-1, NGAL, cystatin C.

For citation: Akhundova A.A. Evaluation of the state of tubular epithelium in low birth weight infants with ischemic nephropathy. *Kazan medical journal*. 100 (6): 877–884. DOI: 10.17816/KMJ2019-877.

Патология маловесных новорождённых занимает немаловажное место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности, а комплексное лечение таких детей значительно увеличивает социальные и экономические затраты [1].

Маловесные новорождённые представляют собой весьма важную проблему не только для современной перинатологии, но и для других специальностей, поскольку события, касающиеся внутриутробного развития плода, заявляют о себе через десятки лет. Длительное воздействие различных неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде приводит в конечном счёте к суммарному нарушению общего развития плода и новорождённого, в последующем — и к изменению качества всей жизни, а в раннем неонатальном периоде наряду с другими видами патологии — также к нарушению функций почек [2].

Многие патологические факторы, влияющие на ребёнка во внутриутробном периоде, сами по себе или опосредованно нарушают функционирование почек новорождённого. К этим факторам относятся плохой экологический фон, наличие у матери заболеваний почек, тяжёлой эклампсии, угроза прерывания беременности, особенно в I триместре, а факторами риска у маловесного новорождённого, приводящими в конечном счёте к развитию острой почечной патологии, бывают гипотермия, гипоксия, задержка внутриутробного развития, внутриутробная инфекция, тяжёлая степень респираторного дистресс-синдрома, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и т.д. Совокупное воздействие этих факторов на фоне как функциональной, так и анатомической незрелости почек недоношенных новорождённых, приводит к нарушению гемодинамики и гипоперфузии почек, что обуславливает раннее развитие ишемической нефропатии (ИН) у этих детей [3].

Однако у новорождённых на 1-е сутки жизни диагностика ИН имеет определённые трудности вследствие неспецифичности признаков нефропатии, завуалированных анатомо-физиологическими особенностями почек и другими патологическими состояниями, часто развивающимися у маловесных новорождённых (тяжёлый респираторный дистресс-синдром, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы и т.д.), а известные в настоящее время биомаркёры поражения почек, не могут служить маркёрами повреждения непосредственно почечной ткани, так как они не являются органоспецифичными, и их уровень в крови может повышаться в ответ на патологию и других органов, а используемый многие годы в практике и служащий «золотым стандартом» нарушения функций почек уровень креатинина в крови неинформативен у новорождённых вследствие их малой массы и физиологической незрелости [2].

Таким образом, существующие традиционные методы исследования, обладая низкой информативностью, не отражают характер повреждения почек и затрудняют раннюю диагностику почечной патологии в неонатальном периоде, а при отсутствии своевременной и адекватной терапии способствуют хронизации процесса или же могут приводить к летальному исходу, и поиск новых, более информативных малоинвазивных диагностических маркёров, указывающих на развитие патологических процессов непосредственно в самой почечной ткани на доклинической стадии, — актуальная проблема [3].

KIM-1 (от англ. Kidney Injure Molecule-1) — молекула поражения почки. Этот трансмембранный гликопротеин не определяется в моче при здоровых почках, но синтезируется в очень высокой концентрации эпителиальными клетками проксимальных канальцев после ишемического повреждения, персистируя до полного

восстановления функций канальцев. Наличие KIM-1 позволяет эпителиальным клеткам распознавать мёртвые клетки постишемической почки и участвовать в их утилизации. KIM-1 служит фосфатидилсериновым рецептором, распознающим апоптотические клетки, который трансформирует эпителиальные клетки проксимальных канальцев в «полупрофессиональные» фагоциты. Американская и Европейская ассоциации по контролю над медикаментами (FDA и EMEA) включили KIM-1 в ограниченный список маркёров почечного повреждения, используемых в протоколах создания новых лекарств [4].

NGAL (от англ. Neutrophyl Gelatinase Associated Lipocalin) — ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин. Это белок массой 25 кДа, существует в виде мономера (в моче и нейтрофилах), гомо-, и гетеродимера, связан с матриксной металлопротеиназой-9. Экспрессируется в плазму крови многими органами при повреждении, например лёгкими и печенью, но ранний и резкий подъём уровня NGAL в моче и сыворотке крови отмечают при повреждении канальцев, связанном с ишемией, при острой почечной недостаточности за счёт острого тубулярного некроза или тубулоинтерстициальной нефропатии. Синтез NGAL эпителиальными клетками, в том числе и проксимальных канальцев, стимулируется при воспалении. NGAL секретируется в мочу толстой частью восходящей петли Генле и собирательными трубочками, где он выполняет функцию антибактериальной и антиокислительной защиты путём хелатирования железа [5].

Сывороточный цистатин С — эндогенный ингибитор цистеиновой протеиназы с низким молекулярным весом. Сывороточная концентрация цистатина С в отличие от креатинина не зависит от типа вскармливания, массы тела, пола и возраста. Концентрация этого вещества в крови зависит только от скорости клубочковой фильтрации, он не потребляется в метаболических процессах, и обменные процессы не влияют на его синтез. По этой причине как эндогенный биомаркёр почечных функций он ближе к идеалу и показывает лучшие результаты по сравнению с сывороточным креатинином [6].

Целью исследования было изучение диагностической значимости молекул KIM-1 и NGAL в моче и цистатина С в плазме крови у маловесных новорождённых с ИН.

150 новорождённых были разделены на три группы: первая группа — 72 ребёнка, перенёвших перинатальную асфиксию с проявлениями ИН (основная группа), вторая группа — 28 де-

тей, перенёвших перинатальную асфиксию, но без проявлений ИН (группа сравнения), третья группа — 50 здоровых новорождённых (20 доношенных и 30 недоношенных, контрольная группа).

Критерии включения новорождённых в основную группу исследования:

- новорождённые с массой тела менее 2500 г при рождении (соответствующие гестационному возрасту и малые для гестационного возраста);

- новорождённые, перенёвшие ante- и интранатальную гипоксию и асфиксию;

- новорождённые с клиническими проявлениями нарушения почечной функции

Критерии исключения из основной группы:

- врождённые пороки развития органов мочевыделительной системы;

- выявление хромосомных аномалий или подозрение на их наличие;

- инфекции органов мочевой системы

- генерализованная инфекция (сепсис)

Группу сравнения (вторую группу) составили маловесные новорождённые с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, экстрагенитальной патологией, патологическим течением беременности и родов у матери, ведущим к антенатальной гипоксии плода, но без поражения почек.

Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 20 соматически здоровых доношенных и 30 условно здоровых недоношенных новорождённых с благоприятным течением ante- и интранатального периода.

В зависимости от степени тяжести ИН новорождённые основной группы были разделены на три подгруппы согласно классификации ИН по степеням тяжести, предложенной Е.Н. Байбариной в 1999 г.: подгруппа 1А — 36 новорождённых с ИН 1-й степени тяжести, подгруппа 1Б — 20 новорождённых с ИН 2-й степени тяжести, подгруппа 1В — 16 новорождённых с ИН 3-й степени тяжести.

Для оценки состояния канальцевого эпителия мы определяли в моче новорождённых уровень молекул KIM-1 и NGAL, для определения состояния клубочковой фильтрации — содержание цистатина С в плазме крови.

Пробы мочи и крови для определения данных биомаркёров были собраны 2-кратно в 1–3-й и 7–10-й дни жизни. Мочу собирали с 6:00 до 9:00 ч, забор образцов крови проводили в середине данного временного промежутка времени из периферических вен (лучевой, локтевой) в количестве 2 мл.

Уровни биомаркёров определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, NGAL — с использованием набора реактивов компании RayBiotech, Inc (США), KIM-1 — с использованием набора реактивов компании Arqutis Medical, Bio Assay Works, а цистатин С в сыворотке крови — с использованием набора реактивов Human Cystatin C ELISA фирмы BioVendor (Чехия).

Статистическая обработка (накопление, корректировка, систематизация и визуализация) полученных результатов осуществлена при помощи стандартных программ математического и статистического анализа Microsoft Excel 2013 и SPSS 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Для сравнения полученных данных использовали методы непараметрического анализа с применением U-критерия Манна–Уитни. Полученные значения U-критерия Манна–Уитни сравнивали с табличными данными. В том случае, если рассчитанное значение U-критерия было равно критическому или меньше него, признавали статистическую значимость различий. Резко различающиеся цифры устраняли с использованием теста Fischer. Для изучения корреляционных связей между показателями использован тест ранговой корреляции Спирмена.

Исследование одобрено этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета (протокол №7, от 27.07.2019).

Среди новорождённых из подгруппы 1А у 16 (44,4%) детей общее состояние оценено как тяжёлое, у 6 (16,6%) — как крайне тяжёлое. В среднетяжёлом состоянии родились 8 (22,2%), в удовлетворительном — 6 (16,6%) новорождённых. В подгруппе Б в состоянии средней тяжести родились 4 (20%) ребёнка, в тяжёлом и крайне тяжёлом — 12 (60%) и 4 (20%) соответственно. В подгруппе 1В среднетяжёлыми родились 2 (12,5%) новорождённых, тяжёлыми — 8 (50,0%), крайне тяжёлыми — 6 (37,5%) детей. В контрольной группе состояние большинства детей было оценено как удовлетворительное, только у 7 (23,3%) недоношенных новорождённых из подгруппы 2Б состояние было средней тяжести.

В раннем неонатальном периоде у 55 (76,3%) новорождённых основной группы было диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы. Церебральная ишемия 2-й степени тяжести была выявлена у 23 (31,9%) детей, церебральная ишемия 3-й степени — у 8 (11,1%) новорождённых основной группы. Интравентрикулярные кровоизлияния обнаружены у 15 (21,0%) новорождённых, из них 1-й степени — у 9 (12,5%) детей, у 5 (55,5%)

из них они были двусторонними. Интравентрикулярные кровоизлияния 2-й степени диагностированы у 6 (8,3%) новорождённых. Токсико-метаболическое поражение центральной нервной системы установлено у 6 (8,3%) детей данной группы в виде билирубиновой энцефалопатии, у 3 (4,2%) детей выявлены внутричерепное кровоизлияние и церебральная ишемия сочетанно.

Геморрагическая болезнь новорождённого диагностирована у 2 (5,5%) детей подгруппы 1А, 2 (10,0%) — подгруппы 1Б, 1 (6,25%) — подгруппы 1В. Патология проявлялась в виде желудочно-кишечного кровотечения.

Анемия выявлена у 11 (30,3%) детей в подгруппе 1А, 7 (35,0%) — в подгруппе 1Б, 6 (37,5%) — в подгруппе 1В. Из них гипохромная анемия лёгкой степени установлена у 10 (13,8%), средней степени тяжести — у 7 (9,7%) новорождённых основной группы.

Синдром мекониальной аспирации присутствовал у 10 (13,8%) новорождённых основной группы.

С респираторным дистресс-синдромом родились 33 (45,8%) ребёнка основной группы.

Клинические проявления ИН у новорождённых основной группы включали отёчный синдром, олиго- и анурию, повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, протеинурию и микрогематурию.

В подгруппе 1А ИН на 1-й неделе жизни проявлялась отёчным синдромом 1-й степени, зарегистрированным у 23 (63,8%) новорождённых, незначительным снижением диуреза ($1,36 \pm 0,06$ мл/кг в сутки) при нормальных значениях креатинина ($0,72 \pm 0,02$ мг/дл) и мочевины на 1-е сутки жизни и достоверно высоких в динамике раннего неонатального периода ($1,20 \pm 0,02$ и $30,4 \pm 2,02$ мг/дл соответственно, $p < 0,01$). Протеинурия выявлялась с первых дней жизни ($0,21 \pm 0,03$ г/л) и регистрировалась у 14 (36,8%), а микрогематурия — у 10 (27,5%) новорождённых подгруппы 1А. Скорость клубочковой фильтрации была снижена на 37,7% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

У новорождённых с ИН 2-й степени также отмечено снижение диуреза, но эта разница не имела статистической значимости ($1,28 \pm 0,06$ мл/кг в сутки), показатели креатинина были в пределах нормальных значений в 1-е сутки ($0,86 \pm 0,03$ мг/дл) и достоверно высокими на 7–10-е сутки ($1,94 \pm 0,05$ мг/дл, $p < 0,01$), а показатели мочевины — высокими как в 1-е сутки жизни, так и в динамике ($16,8 \pm 1,77$ и $42,0 \pm 2,05$ мг/дл соответственно). Отёчный синдром 1–2-й степени присутствовал с 1-х суток

Таблица 1. Уровень КИМ-1 (нг/дл) в моче у маловесных новорождённых

Группы		Дни жизни			
		1–3-й	р	7–10-й	р
1-я (основная) группа, n=72, M±m, Min–max	1А, n=36	1,06±0,08, 0,59–1,36	0,911 [^] 0,606 [#] <0,001* <0,001 ^γ	0,98±0,09, 0,42–1,24	<0,001* <0,001 ^γ 0,000 [^] 0,000 [#]
	1Б, n=20	1,12±0,04, 0,81–1,54	0,336 [#] <0,001* <0,001 ^γ	1,24±0,10, 0,90–1,70	0,116 [#] <0,001* <0,001 ^γ
	1В, n=16	1,18±0,10, 0,93–1,76	<0,001* <0,001 ^γ	1,36±0,06, 1,05–2,06	<0,001* <0,001 ^γ
2-я группа (сравнения), n=28, M±m, Min–max		0,56±0,02, 0,38–0,75	—	0,34±0,12, 0,21–0,48	—
3-я (контрольная) группа, n=50, M±m, Min–max		0,31±0,24, 0,06–0,44	—	0,24±0,01, 0,08–0,34	—

Примечание: статистически значимые различия по отношению *к контрольной группе; [^]к подгруппе 1Б; [#]к подгруппе 1В; ^γк группе сравнения.

жизни и усиливался в динамике. У 8 (40,0%) детей была выявлена протеинурия (0,30±0,02 г/л), у 7 (35,0%) — микрогематурия. Скорость клубочковой фильтрации была снижена на 56,6% по отношению к контрольной группе (p < 0,005).

В подгруппе 1В основной группы ИН 3-й степени характеризовалась достоверно низким диурезом как на 1–3-и (1,09±0,05 мл/кг в сутки, p < 0,01), так и 7–10-е сутки (3,86±0,17 мл/кг в сутки, p < 0,01), отёчным синдромом 2–3-й степени, который нарастал на высоте олигурии, высокими уровнями креатинина на 7–10-е сутки жизни (2,64±0,06 мг/дл, p < 0,01) и мочевины в крови с 1-х суток жизни и в динамике (17,4±2,12 и 54,0±2,44 мг/дл соответственно, p < 0,01), протеинурией (0,34±0,03 г/л) и микрогематурией, низкой скоростью клубочковой фильтрации (сниженной на 71,4%, p < 0,005).

У новорождённых подгруппы 1А с ИН 1-й степени тяжести на 1–3-й день жизни средний уровень КИМ-1 в моче составлял 1,06±0,08 нг/дл (p < 0,001), во 2-й подгруппе — 1,12±0,04 нг/дл (p < 0,001), а с ИН 3-й степени тяжести (подгруппы 1В) — 1,18±0,10 нг/дл (p < 0,001), что достоверно отличалось от значения данного показателя у здоровых детей (контрольной группы) и новорождённых группы сравнения.

В последующие дни жизни (7–10-й день) уровень КИМ-1 в моче в подгруппе 1А несколько снизился до 0,98±0,09 нг/дл, что было в 4 раза выше, чем в группе контроля. На 7–10-й день жизни уровень КИМ-1 в моче у детей с ИН 2-й и 3-й степеней тяжести (подгруппы 1Б и 1В) в отличие от подгруппы 1А повысился и составил соответственно 1,24±0,10 и 1,36±0,12 нг/дл

(p < 0,001) — по сравнению со значениями данного показателя здоровых детей (контрольной группы) и группы сравнения.

Некоторое снижение в динамике уровня КИМ-1 в моче у новорождённых подгруппы 1А указывает на возможный транзиторный характер ишемического повреждения канальцев почек у детей с лёгкой степенью ИН, а достоверное повышение его концентрации у детей подгрупп 1Б и 1В позволяет судить о тяжести и глубине поражения канальцевого эпителия у детей со средней и тяжёлой степенями ИН (табл. 1).

Содержание молекул NGAL в моче на 1–3-й день жизни у новорождённых с ИН 1-й степени тяжести (подгруппа 1А) составило 154±14,6 нг/мл (p < 0,001), с ИН 2-й степени (подгруппа 1Б) — 176±15,0 нг/мл (p < 0,001), с ИН 3-й степени тяжести (подгруппа 1В) — 190±18,4 нг/мл (p < 0,001), что достоверно отличалось от значения данного показателя у здоровых детей (90,3±9,4 нг/мл) и новорождённых группы сравнения (86,4±6,8 нг/мл).

Кроме того, у новорождённых с тяжёлой степенью ИН в 1-е сутки жизни уровень мочевого концентрации NGAL был достоверно выше по сравнению с детьми с лёгкой степенью поражения почек (p=0,018), что свидетельствует о его высокой диагностической и прогностической ценности как раннего биомаркера для определения степени ишемического повреждения почек у новорождённых. Это совпадает с исследованиями, проведёнными M.Y. Oncel и соавт. [7], а также Sarafidis и соавт. [8], которые наблюдали достоверное повышение содержания NGAL в моче у новорождённых, перенёсших

Таблица 2. Уровень молекул NGAL (нг/мл) в моче у маловесных новорождённых

Группы		Дни жизни			
		1–3-й	р	7–10-й	р
1-я (основная) группа, n=72, M±m, Min–max	1А, n=36	154±14,6 62–197	0,221 [^] 0,018 [#] <0,001* <0,001 ^γ	142±10,2 100–235	0,008 [^] 0,003 [#] 0,001* 0,099 ^γ
	1Б, n=20	176±15,0 124–245	0,200 [#] <0,001* <0,001 ^γ	164±12,6 120–223	0,838 [#] 0,000* 0,001 ^γ
	1В, n=16	190±18,4 144–297	*<0,001 <0,001 ^γ	170±15,0 131–257	<0,001* <0,001 ^γ
2-я группа (сравнения), n=28, M±m, Min–max		86,4±6,8 56–117	—	72,0±2,8 46–98	—
3-я (контрольная) группа, n=50, M±m, Min–max		90,3±9,4 95–123	—	85,0±4,08 16–120	—

Примечание: статистически значимые различия по отношению *к контрольной группе; [^]к подгруппе 1Б; [#]к подгруппе 1В; ^γк группе сравнения.

перинатальную асфиксию в 1-е сутки жизни, — по сравнению с контрольной группой.

На 7–10-й день жизни среднее содержание NGAL в моче у детей с ИН 1-й степени тяжести снизилось до 142±10,2 нг/мл (p < 0,001), с ИН 2-й степени — до 164±12,6 нг/мл (p < 0,001), с ИН 3-й степени тяжести — до 170±15,0 нг/мл (p < 0,001), оставаясь достоверно высоким по сравнению со значением NGAL у здоровых детей и детей группы сравнения (табл. 2).

При изучении корреляционных связей между вышеизложенными биомаркерами и степенью тяжести ИН было установлено, что у обследованных новорождённых всех трёх подгрупп основной группы на 1–3-и сутки жизни уровень NGAL в моче находился в прямой корреляционной связи со степенью тяжести ИН (r=0,288; p=0,014). В отличие от NGAL, несмотря на достоверное повышение концентрации КИМ-1 в моче, на 1–3-и сутки между показателями КИМ-1 и степенью тяжести ИН достоверной корреляционной связи не отмечено (r=0,068; p=0,573). Однако в динамике на 7–10-е сутки жизни, несмотря на то обстоятельство что, в моче новорождённых подгруппы 1А концентрация КИМ-1 имеет тенденцию к снижению, между показателями как КИМ-1 (r=0,620; p=0,000), так и NGAL (r=0,399; p=0,001) в моче и степенями тяжести ИН была прямая корреляционная связь.

Таким образом, у маловесных новорождённых с ИН различных степеней тяжести концентрации NGAL и КИМ-1 повышаются на 1-е сутки жизни (p=0,001) что свидетельствует о повреждении эпителия канальцев почек уже в первые часы после ишемии, так как ни NGAL, ни КИМ-1 не экспрессируются в мочу при нор-

мальных почках, а высокие их концентрации в динамике (p=0,001) на 7–10-е сутки указывают на степень тяжести и продолжительность ишемического повреждения почек. Наши исследования совпадают с недавними исследованиями, проведёнными Hongzhu Lu и соавт., которые проверяли уровни этих биомаркеров в моче у недоношенных новорождённых с острым повреждением почек и также наблюдали резкий и ранний подъём уровня КИМ-1 и NGAL в моче при нормальной концентрации креатинина в плазме крови [9].

При анализе содержания цистатина С в подгруппах с различной степенью ИН (табл. 3) выявлено его увеличение в подгруппе 1В относительно как 1А (p < 0,001), так и 1Б (p=0,002), в первые дни после рождения, что указывает на выраженное снижение фильтрационных возможностей почечных клубочков у данной категории новорождённых. Хотя в подгруппе 1Б уровень цистатина С и превышал значения этого показателя в подгруппе 1А, статистической значимости эта разница не имела (p=0,901). При сравнении этих показателей с данными группы сравнения и контрольной группы достоверное различие обнаружено лишь по отношению к новорождённым подгруппы 1В (p < 0,001). Достоверных отличий уровня цистатина С при сравнении показателей контрольной группы и группы сравнения с таковым в подгруппах 1А и 1Б не обнаружено (p > 0,05; см. табл. 3).

В динамике неонатального периода концентрация данного вещества снижается в изучаемых группах, за исключением новорождённых, входящих в подгруппу 1Б. При этом наиболее высокие значения этого вещества сохраняются

Таблица 3. Уровень цистатина С (мг/л) в плазме крови у маловесных новорождённых (M±m)

Концентрация цистатина С, мг/л	Новорождённые с ишемической нефропатией			Группа сравнения, n=28	Контрольная группа, n=50
	1-я степень, n=36	2-я степень, n=20	3-я степень, n=16		
1–3-и сутки	0,587±0,01	0,60±0,007	0,664±0,015 ^{#*^σ}	0,588±0,01	0,585±0,011
7–10-е сутки	0,542±0,013	0,606±0,018	0,646±0,014 ^{#^}	0,542±0,02	0,568±0,009

Примечание: статистическая значимость различий по отношению [#]к 1-й подгруппе; ^{*}к 2-й подгруппе; [^]к группе сравнения; ^σк контрольной группе.

в группе детей с тяжёлой степенью нефропатии, достоверно отличаясь от показателей новорождённых с 1-й степенью ИН и детей группы сравнения ($p=0,001$ по отношению к подгруппе 1А, $p=0,002$ по отношению к группе сравнения).

Результаты наших исследований позволяют предположить, что поражение тубулярного аппарата имеет выраженный характер при всех степенях ИН, в то время как снижение фильтрационных способностей клубочкового аппарата происходит лишь при тяжёлой степени поражения. Это совпадает с мнением Т.М. El-Gamasy и соавт. [10], которые наблюдали статистически значимое повышение концентрации цистатина С в плазме крови у недоношенных новорождённых лишь с тяжёлой степенью респираторного дистресс синдрома.

Другой же автор (М.А. El-Gamasy) в более ранней работе отмечает подъём уровня цистатина С в плазме крови у доношенных новорождённых с острым повреждением почек как в 1-е сутки, так и в динамике, и предлагает использовать данный биомаркёр как ранний предиктор неонатального острого повреждения почек у новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [11].

Результаты нашей работы не позволяют согласиться с этим мнением, так как статистически значимое повышение по сравнению с контролем ($p < 0,05$) на 1-е сутки жизни было выявлено только у новорождённых с тяжёлой степенью ИН, что противоречит мнению о высокой диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего маркёра почечного повреждения.

Несмотря на существующие мнения о том, что канальцевый аппарат почек новорождённых лучше защищён от повреждающего действия гипоксии и фактически только фильтрацией отвечает на любые изменения гемодинамики и гипоксию, наши исследования выявили значительную уязвимость канальцевого эпителия, что совпадает с утверждениями В.Л. Зеленцевой о превалировании канальцевых

нарушений, приводящих к снижению фильтрации лишь в конечной стадии на фоне некроза тубулярного эпителия [12, 13].

Таким образом, у маловесных новорождённых с ИН в патологическом процессе повреждается гломерулярный и канальцевый аппарат почек. При этом в отличие от клубочковой фильтрации поражение канальцевого эпителия имеет более выраженный и пролонгированный характер. По-видимому, низкая масса тела, меньшая зрелость при рождении и более интенсивный характер развития в раннем постнатальном периоде способствуют большей подверженности канальцевого эпителия гипоксии. Высокий уровень в моче молекул КИМ-1 и NGAL с первых дней постнатального периода, сохраняющийся до 10-х суток жизни, указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата маловесных новорождённых, перенёсших перинатальную гипоксию [13].

Основываясь на результатах статистического сравнительного анализа, наличии корреляционных связей между уровнями NGAL и КИМ-1 в моче и степенями тяжести ИН, достоверно высокой концентрации NGAL на 1-е сутки жизни и в динамике в подгруппах маловесных новорождённых с поражением почек, можно предположить, что NGAL служит наиболее чувствительным и ранним маркёром ишемического повреждения почек у маловесных новорождённых, перенёсших перинатальную гипоксию. Кроме того, достоверное повышение уровня КИМ-1 на 1-е сутки и его персистенция в высоких титрах к концу раннего неонатального периода при тяжёлых степенях ИН указывают на высокую диагностическую ценность КИМ-1 при определении степени ИН.

Однако, в отличие от NGAL и КИМ-1, цистатин С не может служить ранним предиктором поражения почек у маловесных новорождённых с ИН, так как его уровень в крови достоверно повышается лишь при тяжёлой стадии повреждения, при поражении уже непосредственно клубочкового аппарата и нарушении фильтрационной способности почек.

Полученные результаты позволяют предположить, что использование биомаркёров повреждения почек NGAL и KIM-1 целесообразно для выявления поражения почек на ранней, доклинической стадии ИН у маловесных новорождённых, перенёвших перинатальную асфиксию, и даёт возможность предотвратить дальнейшее развитие процесса, наладив комплекс лечебно-профилактических мер: адекватную и своевременную инфузионную терапию с целью улучшения перфузии почек, ограничение использования нефротоксических препаратов. Всё это в конечном счёте поможет снизить заболеваемость и смертность маловесных новорождённых в раннем неонатальном периоде, предотвратить переход ИН новорождённых в хроническую форму заболевания в последующие годы жизни.

ВЫВОДЫ

1. Молекулы NGAL служат наиболее чувствительным и ранним биомаркёром ишемического повреждения почек у маловесных новорождённых, перенёвших перинатальную гипоксию.

2. Высокий уровень молекул KIM-1 в моче у маловесных новорождённых с ишемической нефропатией на 1-е сутки жизни и его персистенция в высоких титрах к концу раннего неонатального периода при тяжёлой степени заболевания указывают на высокую диагностическую ценность содержания KIM-1 для определения степени ишемической нефропатии.

3. Цистатин С не может служить ранним предиктором поражения почек у маловесных новорождённых с ишемической нефропатией, так как его уровень в крови достоверно повышается только при тяжёлой стадии повреждения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore M.L. Preterm birth: A continuing challenge. *J. Perinat. Educ.* 2002; 11 (4): 37–40. DOI: 10.1624/105812402X88948.

2. Drukker A., Guignard J.P. Renal aspects of the term and preterm infant. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14 (2):

175–182. DOI: 10.1097/00008480-200204000-00006.

3. Куликова Н.Ю., Чаша Т.В., Можаяева А.Н., Кузьменко Г.Н. Ишемическая нефропатия у новорождённых, клиничко-лабораторная характеристика, прогнозирование и ранняя диагностика. *Здоровье ребёнка.* 2010; (2): 104–107. [Kulikova N.Y., Chasha T.V., Mozhaeva A.N., Kuz'menko G.N. Ischemic nephropathy in newborns in critical state (clinical picture, diagnostics, correction and monitoring of treatment efficacy). *Zdorov'ye rebenka.* 2010; (2): 104–107. (In Russ.)]

4. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; (24): 3265–3268. DOI: 10.1093/ndt/gfp010.

5. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1012–1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.

6. Li Y., Fu C., Zhou X. et al. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (5): 851–860. DOI: 10.1007/s00467-011-2072-x.

7. Oncel M.Y., Canpolat F.E., Arayici S. et al. Urinary markers of acute kidney injury in newborns with perinatal asphyxia. *J. Renal Fail.* 2016; 38: 882–888. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1165070.

8. Sarafidis K., Tsepkentzi E., Agakidou E. et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (9): 1575–1582. DOI: 10.1007/s00467-012-2162-4.

9. Lu H., Fan Q., Wang L. et al. Urinary NGAL and KIM-1 are the early detecting biomarkers of preterm infants with acute kidney injury. *Yangtze Med.* 2019; 3: 183–194. DOI: 10.4236/ym.2019.33019.

10. El-Gammasy T.M., Shinkar D.M., Mohamed N.R., Al-Halag A.R. Serum cystatine C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2018; 78 (5): 352–357. DOI: 10.1080/00365513.2018.1472803.

11. El-Gamasy M.A. Early predictor of acute kidney injury in a sample of Egyptian full term neonates. *Med. Clin. Rev.* 2017; 3 (12): 1–5.

12. Зеленцова В.Л., Шилко В.И., Медведева С.Ю. Морфологические особенности почек у плодов и новорождённых, перенёвших гипоксию. *Арх. патол.* 2003; 65 (6): 40–44. [Zelentsova V.L., Shilko V.I., Medvedeva S.Yu. Morphological characteristics of the kidneys in fetuses and newborns exposed to hypoxia. *Arkhiv patologii.* 2003; 65 (6): 40–44. (In Russ.)]

13. Панахова Н.Ф., Гасанов С.Ш., Ахундова А.А. и др. Функциональная характеристика почек недоношенных новорождённых, родившихся у матерей с преэклампсией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2014; 59 (3): 57–62. [Panakhova N.F., Gasanov S.Sh., Akhundova A.A. et al. Functional characterization of the kidneys of preterm infants born to mothers with preeclampsia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii.* 2014; 59 (3): 57–62. (In Russ.)]