

Біохімічні предиктори розвитку хронічної хвороби нирок у дітей, реконвалесцентів гострого пошкодження нирок

О. В. Лавренчук^{*A,E}, І. В. Багдасарова^{A,F}, Л. В. Король^{C,E,F}, Л. Я. Мигаль^C

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Актуальне питання сучасної нефрології – пошук ранніх інформативних маркерів ушкодження інтерстицію нирок у реконвалесцентів гострого пошкодження нирок (ГПН).

Мета роботи – визначення інформативності наявності трансферину (ТР), церулоплазміну (ЦП) і рівнів активності лізосомних ензимів у сечі як предикторів розвитку хронічної хвороби нирок у реконвалесцентів ГПН.

Матеріали та методи. Визначали вміст ТР, ЦП, N-ацетил-β-D-глюкозаміндази (НАГ) і β-галактозидази (β-ГАЛ) у сечі 41 дитини після ГПН. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від терміну захворювання: 1 група – 22 особи, які захворіли протягом 2017–2018 рр.; 2 група – 19 дітей із терміном захворювання понад 2 роки. Контрольна (референтна) група – 28 умовно здорових дітей.

Результати. У пацієнтів 1 групи рівні активності НАГ і β-ГАЛ вищі у 8 і 3 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). У дітей 2 групи рівні ензимів перевищували норму вчетверо, виявили альбумінурію за нормальних показників ШКФ ($p < 0,001$). Встановили зворотний кореляційний зв'язок між ШКФ і показниками активності НАГ ($r = -0,473$) і ГАЛ ($r = -0,333$), прямий зв'язок між показниками активності НАГ і ГАЛ ($r = 0,845$). Наявність і високі рівні показників ТР у 18,8 % дітей із 1 групи та у 21,0 % з 2 групи, ЦП у сечі 72,7 % хворих 1 групи та 78,9 % 2 групи свідчили за пошкодження гломерулярного апарату нирок, що прогресувало.

Висновки. Наявність ТР і ЦП у сечі та зростання їхніх кількісних показників у дітей після ГПН – ранні ознаки ушкодження гломерулярного апарату нирок. Підвищений вчетверо рівень активності ензимів при незмінених показниках ШКФ і альбумінурія свідчили про ураження інтерстицію нирок ($p < 0,001$). Дослідження, які виконали, неінвазивні, відносно дешеві, прості в застосуванні для дітей різного віку.

Ключові слова:

гостре пошкодження нирок, діти, лізосомні ферменти, трансферин, церулоплазмін, хронічна хвороба нирок.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 65-71

*E-mail:

lvi_lov@meta.ua

Biochemical predictors of chronic kidney disease in children recovering from acute kidney injury

O. V. Lavrenchuk, I. V. Bahdasarova, L. V. Korol, L. Ya. Myhal

The pressing question today is to find early informative markers for kidney interstitial injury in reconvalescents of acute kidney injury (AKI).

The aim of the study was to determine the informativeness of transferrin (TF), ceruloplasmin (CP) presence and activity level of lysosomal enzymes in urine as predictors of chronic kidney disease.

Materials and methods. The contents of TF, CP and N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and β-galactosidase (β-GAL) in the urine of 41 children after AKI were determined. All patients were divided into 2 groups depending on the disease duration – group 1 included 22 patients with 12 months' duration, group 2 – 19 children with the disease duration of 2 years and more. The control group consisted of 28 conditionally healthy children.

Results. The levels of NAG and β-GAL were 8 and 3 times increased, respectively, in the patients from group 1 in comparison with the control group ($P < 0.001$). In the group 2 children, the enzyme levels were 4 times higher than the control, and albuminuria was observed at normal GFR ($P < 0.001$). An inverse correlation was established between GFR indices and activity levels of NAG ($r = -0.473$) and β-GAL ($r = -0.333$), and a direct correlation between activity indices of GAG and β-GAL ($r = 0.845$). The presence and high levels of TF in 18.8 % of children in group 1 and in 21.0 % in group 2, as well as urine CP in 72.7 % of patients in group 1 and in 78.9 % in group 2, is indicative of a progressive damage to the kidney glomerular apparatus.

Conclusions. The presence and increased quantitative parameters of TF and CP in the urine of children after AKI are early signs of damage to the kidney glomerular apparatus. Four times increased levels of the enzyme activity and albuminuria at unchanged GFR indicate an interstitial kidney injury ($P < 0.001$). The examinations conducted are non-invasive, relatively low cost and easy to use for children of all ages.

Key words:

acute kidney injury, children, transferrin, ceruloplasmin, chronic kidney diseases.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 65-71

Биохимические предикторы развития хронической болезни почек у детей, реконвалесценто́в острого повреждения почек

О. В. Лавренчук, И. В. Багдасарова, Л. В. Король, Л. Я. Мигаль

Актуальный вопрос современной нефрологии – поиск ранних информативных маркеров интерстициального нефрита у реконвалесценто́в острого повреждения почек (ОПП).

Ключевые слова:

острое повреждение почек, дети, лизосомальные ферменты, трансферрин, церулоплазмин, хроническая болезнь почек.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 65-71

Цель работы – изучить информативность наличия трансферрина (ТР), церулоплазмينا (ЦП) и уровня активности лизосомальных энзимов в моче как предикторов развития хронической болезни почек у реконвалесценто́в ОПП.

Материалы и методы. Определяли наличие ТР, ЦП, N-ацетил-β-D-глюкозаминдазы (НАГ) и β-галактозидазы (β-ГАЛ) в моче 41 ребенка, перенесшего ОПП. Пациентов поделили на 2 группы в зависимости от сроков заболевания: 1 группа – 22 детей, заболевших в течение 2017–2018 гг., 2 группа – 19 детей со сроком заболевания более 2 лет. Контрольная группа представлена 28 условно здоровыми детьми.

Результаты. У пациентов из 1 группы отмечено повышение уровней активности НАГ и β-ГАЛ в 8 и 3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У детей 2 группы уровни энзимов превышали норму в 4 раза, отмечена альбуминурия при нормальных показателях СКФ ($p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между показателями СКФ и уровнями активности НАГ ($r = -0,473$) и ГАЛ ($r = -0,333$), прямая связь между показателями активности НАГ и ГАЛ ($r = 0,845$). Наличие и высокие уровни ТР у 18,8 % детей 1 группы и 21,0 % 2 группы, ЦП в моче у 72,7 % больных 1 группы и 78,9 % 2 группы свидетельствуют о прогрессирующем повреждении гломерулярного аппарата почек.

Выводы. Наличие ТР и ЦП в моче, увеличение их количественных значений у детей после ОПП – ранние признаки повреждения гломерулярного аппарата почек. Повышенный в 4 раза уровень активности энзимов и альбуминурия при неизменных показателях СКФ свидетельствовали о поражении интерстиция почек ($p < 0,001$). Проведенные исследования неинвазивны, относительно дешевы и просты в использовании у детей разного возраста.

Актуальне питання сучасної нефрології – пошук інформативних і доступних біомаркерів для моніторингу функції нирок у динаміці в реконвалесцентів гострого пошкодження нирок (ГПН) для своєчасного визначення трансформації ГПН у хронічну хворобу нирок (ХХН) [1–4].

Endrem Z. H., Pickering J. W. пропонують оцінювати маркери пошкодження та одужання на ранніх стадіях ГПН як короткострокові результати (до 7 днів), маркери функції нирок (креатинін сироватки крові, цистатин С і швидкість клубочкової фільтрації (СКФ)) слід визначати як середні результати (від 7 днів до 3 місяців), а віддалені результати (летальність і виживаність без діалізу) розцінювали як вторинні (для їхнього прогнозування можна використовувати маркери пошкодження або функції) [1,2,5–10]. У дослідженні Н. Д. Савенкової та співавт. проаналізовано вимоги до маркерів і діагностичних тестів раннього визначення ГПН, і для визначення ступеня пошкодження нирок у динаміці спостереження за пацієнтами, які мали ГПН [2].

Останні досягнення в галузі молекулярної біології та клінічної біохімії призвели до появи перспективних біомаркерів для діагностики ГПН, але діагностику ГПН і ХХН, як і раніше, здійснюють за допомогою здебільшого сурогатних маркерів: протеїнурії, рівня креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації. Зміни цих показників при ХХН свідчать про ураження нирок, але недостатньо інформативні для оцінювання наслідків ураження нирок на різних етапах захворювання в реконвалесцентів ГПН. Тому особливу увагу приділяють саме пошуку маркерів гострого та хронічного ушкодження нирок, що дасть змогу виявляти ранні патологічні зміни в нирках, диференціювати ураження різних відділів нефрону, стадію та інтенсивність фіброзу інтерстицію після ГПН [11–14].

Одна з клінічних ознак інтерстиціального нефриту – збільшення екскреції альбуміну з сечею, що є предиктором прогресування нефропатії. Визначення альбумінурії клінічно важливе для визначення прогнозу пацієнтів із ГПН, але його не застосовують як ранній і специфічний маркер через відсутність доведеної кореляції з іншими маркерами дисфункції нирок [15].

Визначення активності лизосомальних ензимів у сечі також вважають раннім і доволі інформативним діагностичним тестом, який дає змогу оцінити ступінь

пошкодження ниркової тканини (передусім канальцевого апарату), активність захворювання і його прогноз. Відомо, що лизосоми деяких клітин виконують функції, які властиві тільки цим клітинам. Найбільше діагностичне значення з-поміж них мають N-ацетил-β-D-глюкозаміназа (НАГ) та β-галактозидаза (β-ГАЛ), що розташовані здебільшого у лизосомах клітин канальцевого епітелію проксимального відділу нефрону [16–20]. Така локалізація ензимів пов'язана з їхньою функціональною зумовленістю – реабсорбцією глікопротеїнів насамперед у цій частині канальцевого апарату. В умовах розвитку ішемії, що неодмінно супроводжує виникнення та прогресування патологічного процесу в паренхімі нирок, активація цих лизосомних гідролаз настає першою. Це зумовлено їхнім метаболічним, фізіологічним і функціональним призначенням у процесах формування первинної сечі, безпосередньою участю у складних процесах реабсорбції речовин із первинної сечі [17].

Завдяки високій молекулярній масі фільтрація НАГ блокується у клубочках. Під час захворювання нирок активність НАГ у сечі підвищується, що може свідчити і про пошкодження клітин канальців, і про збільшення активності лизосом без пошкодження клітин [18, 19]. Збільшення екскреції НАГ із сечею зафіксували за наявності ГПН та інших гострих захворювань нирок різної етіології, під час впливу токсинів, після серцево-судинних операцій і трансплантації [19, 20]. Підвищену екскрецію НАГ виявляють у разі уражень гломерулярного апарату нирок (гломерулонефрит, діабетична нефропатія) [20]. У доступній фаховій літературі не виявили метааналізи щодо придатності використання НАГ під час діагностики ГПН.

Ще одним популярним і раннім біомаркером ушкодження нирок є трансферин (ТР) у сечі – протеїн, що схожий за вагою на альбумін. Він легше, ніж альбумін, фільтрується через бар'єр клубочків нирок, є чутливішим маркером пошкодження клубочків. Його екскреція має лінійну залежність з екскрецією альбуміну з сечею, що досліджено при діабетичному ураженні нирок [21, 22].

Усе частіше для оцінювання наявності нефропатії використовують визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) у сечі. Це білок, який має більш негативний заряд, ніж альбумін, що робить його складним для фільтрації клубочками. ЦП виявили в сечі хворих на цукровий діабет із нормоальбумінурією [23–25].

Отже, незважаючи на велику кількість маркерів ниркової патології, не всі вони мають однакову діагностичну цінність. Активність низки специфічних протеїнів, цитокинів і специфічних ензимів може змінюватися під час різних захворювань і ниркових патологій, тому необхідно одночасно визначати активність відразу декількох ензимів або в комбінації зі специфічними протеїнами для посилення їхнього діагностичного значення в пацієнтів із різними захворюваннями нирок. Так, показано: KIM-1 і NGAL – відмінні біомаркери в сечі та плазмі для раннього прогнозування ГПН. Комбінації біомаркерів NGAL, цистатину С і FGF-23 необхідні для підвищення точності діагностики для виявлення ХХН. Поєднання креатиніну, цистатину С й альбуміну сечі з креатиніном поліпшує стратифікацію ризику прогресування та смертності при захворюваннях нирок, їх можна використовувати для діагностики та прогнозу віддалених наслідків ГПН [25]. Порівняння характеристичних кривих цих біомаркерів із результатами звичайних клінічних і/або біохімічних показників доводить, що жоден із цих біомаркерів самостійно не має істотної переваги [26,27].

Отже, актуальним залишається пошук маркерів раннього ушкодження нирок і систематизація наявних маркерів для прогнозування можливих ушкоджень, визначення предикторів маркерів активності та прогресування ХХН.

Аналіз відомостей фахової літератури свідчить: усі дослідження здійснені в дорослих хворих на ХХН різного походження, майже немає подібних досліджень у дітей. Крім того, більшість пацієнтів дитячого віку після покращення стану не перебувають під спостереженням нефролога, але, за даними фахової літератури, ГПН призводить до розвитку ХХН із проградієнтним безсимптомним погіршенням функції нирок до стану ХНН [9,10]. Все це зумовлює актуальність дослідження, що здійснили.

Мета роботи

Визначення інформативності вмісту ТР, ЦП у сечі та рівнів активності лізосомальних ензимів як предикторів розвитку ХХН у реконвалесцентів ГПН.

Матеріали і методи дослідження

Визначали вміст ТР, ЦП та активність лізосомних ензимів НАГ і β -ГАЛ у сечі 41 дитини після ГПН. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від терміну захворювання: 1 група – 22 особи, які захворіли і перебували під спостереженням протягом 2 років; 2 група – 19 дітей із терміном захворювання понад 2 роки.

Дітей обстежили у відділенні дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – відділення нефрології ДКЛ № 7 м. Києва). Біологічний матеріал досліджували в лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Клінічний діагноз встановлювали на основі стандартних методів обстеження пацієнтів згідно з класифікацією хвороб нирок і протоколів ведення пацієнтів [4]. Усі дослідження виконали, враховуючи права пацієнтів і дотримуючись положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (м. Київ, 2016).

Таблиця 1. Клінічні групи хворих залежно від нозологічних форм (n/%)

Нозологічна форма	Клінічні групи	
	1 група	2 група
Кількість хворих, n	22	19
Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)	4/18,8	5/26,3
ГУС із синдромом поліорганної недостатності та сепсисом	9/40,9	9/47,3
Гемолітична анемія	5/22,7	5/26,3
Токсична нирка	4/18,8	–

Контрольна група – 28 умовно здорових дітей (без захворювань нирок).

Комплекс обстеження включав загальноприйняті рутинні методики, функціональний стан нирок оцінювали за показниками ШКФ (за Шварцом), концентраційної функції (за Зимницьким), рівнем альбумінурії (визначали в лабораторії Synlab-Ukraine LTD за допомогою стандартного набору «АЛЬБУМИН (микроальбуминурия)» ЗАТ «Фирма ГАЛЕН»). Ураження нирок визначали за змінами в сечі пацієнтів активності НАГ і β -ГАЛ [16], рівнів концентрації в сечі ТР та ЦП [21]. У здорових людей ТР і ЦП у сечі не виявляють, їхня наявність – свідчення пошкодження гломерулярного апарату [20]. У дослідженні пацієнтів поділили за наявністю та рівнями ТР і ЦП на 3 групи: 1 – відсутність показників (відповідає нормі); 2 – показники від 0,0 до 0,9 ум. од.; 3 група – від 1 до 4 ум. од.

Матеріал опрацювали, використовуючи методи варіаційної статистики за допомогою пакету Statistica for Windows S.O., SigmaPlot2000 та непараметричних статистичних підходів (визначили критерій Колмогорова–Смирнова (критерій континуальних статистик) у поєднанні з точним методом Фішера (критерій дискретних статистик)).

Результати

Залежно від нозологічного чинника, що викликав ГПН, і терміну захворювання хворих поділили на групи (табл. 1).

Аналіз показників вмісту ТР показав його відсутність у сечі 56,4 % дітей обох груп; це слід вважати відсутністю гломерулярного пошкодження або його швидким відновленням. У 23,4 % пацієнтів 1 та 2 груп зареєстрували помірне зростання рівня ТР (від 0,0 до 0,5 ум. од.), а в 18,8 % дітей із 1 групи і 21,0 % із 2 групи рівень ТР вищий за 0,9 ум. од., це свідчило про пошкодження гломерулярного апарату нирок, що прогресує (рис. 1).

Вміст ЦП у сечі 72,7 % хворих 1 групи і 78,9 % 2 групи – від 1 до 4 ум. од.; у 21,9 % дітей обох груп ЦП не виявили (рис. 2).

У всіх реконвалесцентів ГПН проаналізували рівні лізосомальних ензимів в обох групах загалом (табл. 2) та окремо за нозологічними формами (табл. 3).

За даними, що наведені в таблиці 2, рівень активності НАГ перевищував норму у 8 разів, β -ГАЛ – утричі в дітей 1 групи, які мали ГПН протягом року ($p < 0,001$). У пацієнтів із катамнезом понад 2 роки рівні активності ензимів знижувались, але перевищення норми становило до 4 разів ($p < 0,001$).

Аналіз рівнів активності лізосомних ензимів за нозологічними формами встановив найвищі показники

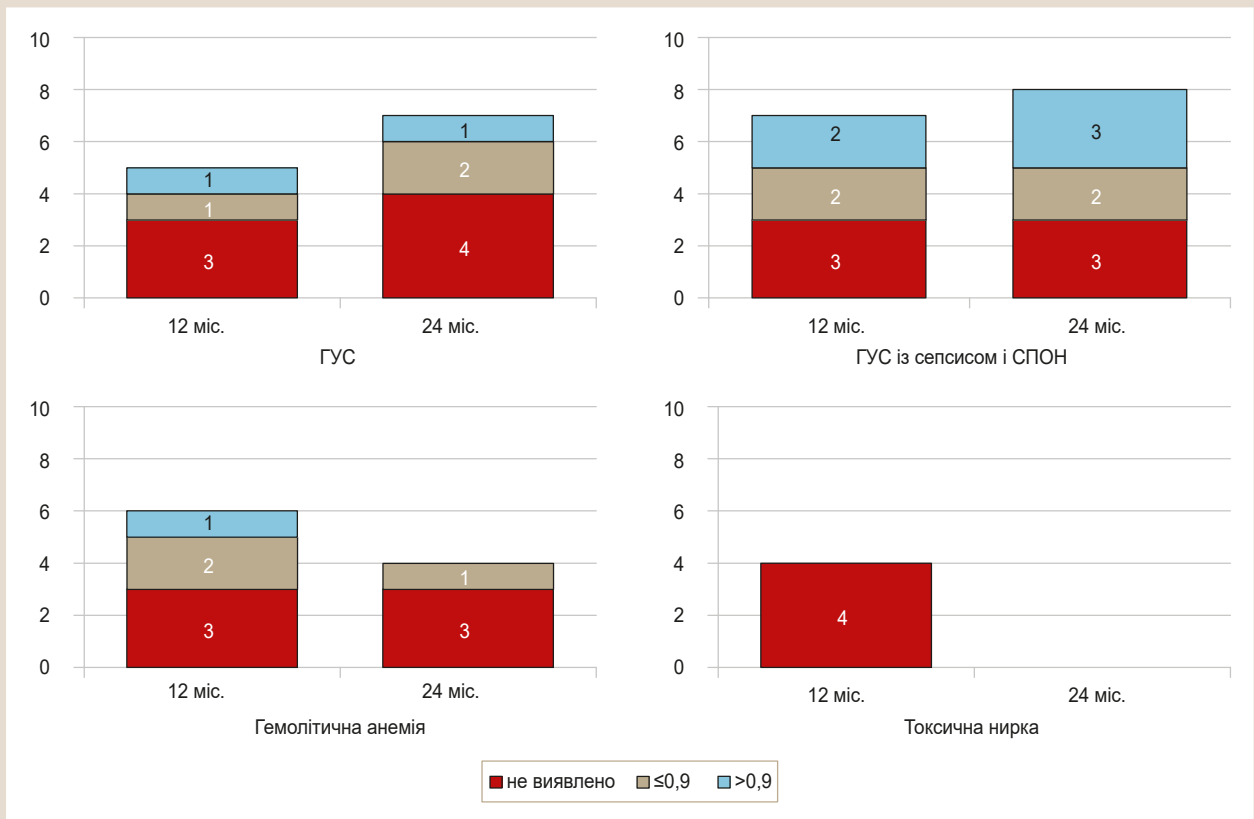


Рис. 1. Рівень трансферину сечі в дітей через 12 і 24 місяці після ГПН залежно від зонотичного чинника (дані наведено в абсолютних показниках за діапазонами трансферину: не виявлено, виявлено $\leq 0,9$ ум. од. чи $> 0,9$ ум. од.).

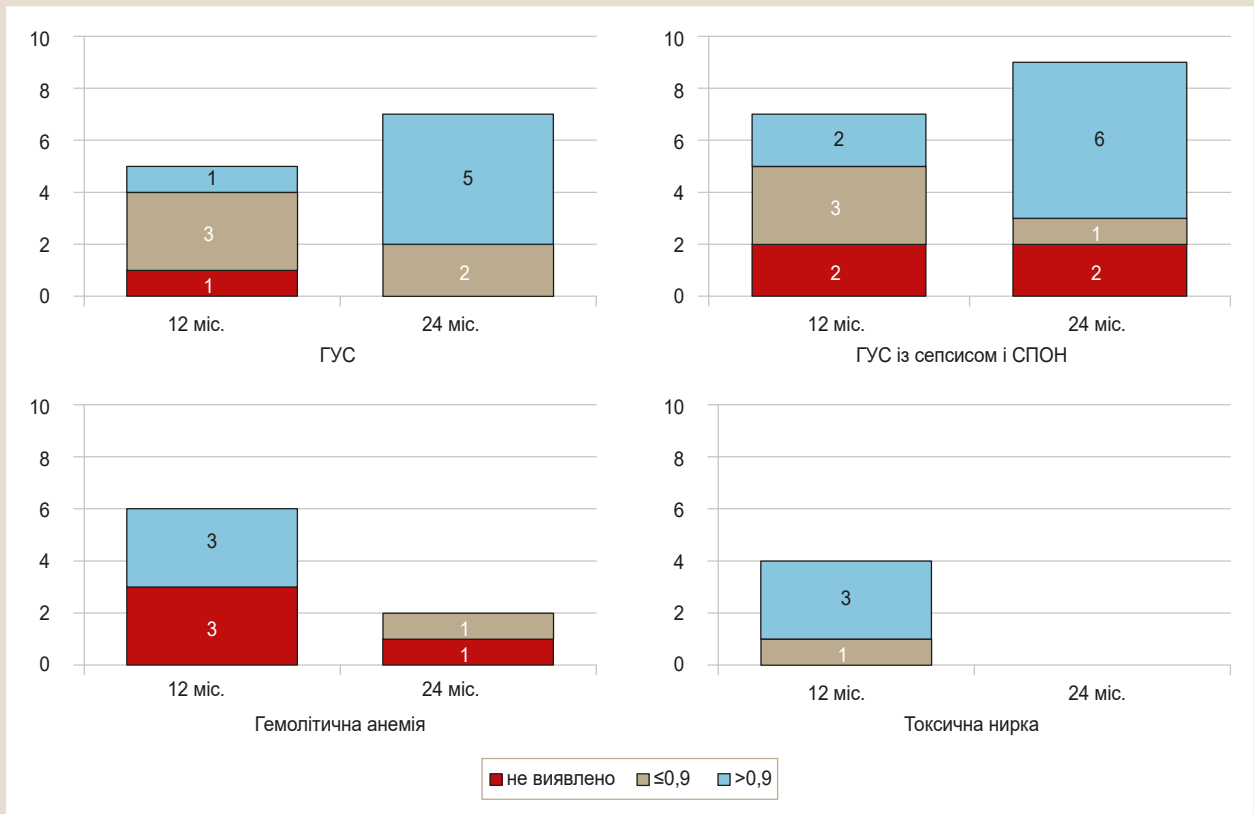


Рис. 2. Рівень церулоплазміну сечі в дітей через 12 та 24 місяці після ГПН залежно від зонотичного чинника (дані наведено в абсолютних показниках за діапазонами трансферину: не виявлено, виявлено $\leq 0,9$ ум. од. чи $> 0,9$ ум. од.).

активності НАГ у хворих 1 групи спостереження з гемолітико-уремічним синдромом (ГУС) і гемолітичною анемією (ГА), найнижчий – у дітей із токсичною ниркою. У 2 групі спостереження зареєстрували найбільший рівень активності НАГ у дітей із ГУС, а β-ГАЛ – у хворих із ГУС, що поєднаний із синдромом поліорганної недостатності (СПОН), сепсисом і ГА. У реконвалесцентів ГПН із токсичною ниркою активність НАГ і β-ГАЛ відсутня.

Для визначення інформативності рівнів активності лізосомних ферментів як прогностичних маркерів функціонального стану канальцевого та гломерулярного апарату нирок рівні НАГ, β-ГАЛ зіставляли з показниками ШКФ у 20 пацієнтів через рік після ГПН. Виявили, що ШКФ залишалась низькою у 20 % хворих, високий рівень активності лізосомних ферментів визначили у 75 % дітей через 12 місяців після ГПН. Встановили зворотний кореляційний зв'язок між ШКФ і показниками активності НАГ ($r = -0,473$) і ГАЛ ($r = -0,333$), прямий зв'язок між показниками активності НАГ і ГАЛ ($r = 0,845$) ($p < 0,001$).

Індивідуальний аналіз показників ТР, ЦП, НАГ і β-ГАЛ показав: в 1 дитини ТР і ЦП відсутні і в гострому стані, і в динаміці спостереження, а рівні НАГ і β-ГАЛ майже відповідали нормативним показникам – 18 і 12 при нормі 15 і 10 відповідно. Це взагалі ставить під сумнів наявність ГПН у хворого. У 2 пацієнтів прогресивне зростання рівнів НАГ 554/1019 і β-ГАЛ 90/259 та 192/275 і 45/117 мкмоль/год/ммоль креатиніну корелювало з високими показниками рівнів креатиніну, сечовини в сироватці крові, зниженням ШКФ і підвищенням альбумінурії. Така негативна динаміка дала змогу діагностувати ХХН 2 ступеня: інтерстиціальний нефрит, ХНН 1 стадії через 12 місяців від початку ГПН, вчасно призначити симптоматичну й нефропротективну терапію.

Обговорення

Незважаючи на невисоку поширеність ХХН у дитячому віці, за даними фахової літератури, – від 15,0 % до 74,7 % випадків на 1 млн дітей, ступінь і термін гострого ушкодження нирок у дітей – провідні фактори прогресування і формування ХХН [5,8,10]. Goldstein S. L., Devarajan P. довели, що моніторинг функціонального стану нирок у дітей після ГПН дасть змогу визначити наявність прогресування ХХН або його відсутність і призначити профілактичне лікування [8]. За даними D. J. Askenazi у 4 % у 176 дітей, які мали ГПН, діагностували зниження функції нирок до застосування діалізу [8,10]. Тому пошук і визначення найінформативніших маркерів зниження функції нирок, що прогресує, в таких пацієнтів є актуальним і важливим.

Ця робота є першою в Україні, де не досліджували такі біомаркери латентного прогресування інтерстиціального нефриту, як ТР, ЦП і лізосомні ензими сечі у хворих, які мали ГПН, у динаміці спостереження. На жаль, в доступній іноземній фаховій літературі подібних досліджень також не виявили.

Відомо, що ТР і ЦП – глобуліни плазми крові, за молекулярною масою та більш негативному заряду, ніж альбумін, не мають виявлятися в сечі здорових людей різних вікових груп. Клубочковий фільтраційний бар'єр пропускає протеїни залежно від їхньої молекулярної

Таблиця 2. Показники активності лізосомальних ензимів у хворих після ГПН (Ме /25; 75 %)

Клінічна група	НАГ	β-ГАЛ
	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі	
Група 1	87 / 46; 193*	34 / 22; 45*
Група 2	49 / 31; 109*	35 / 25; 44*
Референтна група (група умовно здорових дітей)	15 / 11; 18	10 / 6; 13

*: $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3. Рівень лізосомних ензимів у сечі хворих після ГПН (Ме/25; 75 %)

Нозологічна форма	1 група		2 група	
	НАГ	β-ГАЛ	НАГ	β-ГАЛ
	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі			
ГУС	58 / 54; 106	40 / 32; 43	107 / 23; 157	18 / 17; 88
ГУС + СПОН + сепсис	87 / 51; 338	69 / 31; 82	49 / 31; 63	38 / 26; 44
Гемолітична анемія	165 / 147; 333	68 / 66; 72	37 / 36; 38	35 / 35; 38
Токсична нирка	31 / 21; 48	20 / 17; 31	–	–
Референтна група	15 / 11; 18	10 / 6; 13		
	$p_{1-5} = 0,002$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,002$	$p_{1-5} = 0,002$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,025$	$p_{1-5} = 0,002$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,012$	$p_{2-5} = 0,003$ $p_{3-5} < 0,001$

маси та заряду. В нормі гломерулярні базальні мембрани нефрону здатні пропускати протеїни, розмір яких не перевищує 4 нм, а молекулярна маса не перевищує 70 кДа [22,23].

У разі ураження клубочків та/чи канальців нирок залежно від локалізації патологічного процесу в нефроні змінюється склад і кількість протеїнів у сечі, що може бути пов'язано з утратою поліаніонного шару або з порушенням цілісності гломерулярних базальних мембран, унаслідок чого через незаряджений бар'єр у сечу потрапляють і низькомолекулярні протеїни (альбумін, трансферин), і середньомолекулярні протеїни [24–26].

ТР, дуже схожий на альбумін за вагою, легше фільтрується через клубочковий бар'єр, ніж альбумін, оскільки має менш аніонний заряд. ТР вважають чутливішим маркером пошкодження клубочків, а його екскреція з сечею має хороший лінійний зв'язок з екскрецією альбуміну з сечею та прогнозує розвиток альбумінурії у пацієнтів із нормоальбумінурією. ЦП – основний мідьвісний протеїн у крові (молекулярна маса = 151 кДа) і має більш негативний заряд, ніж альбумін, що ускладнює фільтрацію клубочками. ЦП у сечі виявили в пацієнтів із нормоальбумінурією, і його збільшення в сечі має прогностичне значення для розвитку альбумінурії [15,22].

Отже, результати цього дослідження щодо наявності ТР і ЦП у сечі дітей після ГПН, на нашу думку, можуть бути ознакою ушкодження гломерулярного апарату нирок і, відповідно, розвитку ХХН після ГПН. У динаміці спостереження у 23,4 % пацієнтів зареєстрували помірне зростання рівня ТР у сечі, а у 21,0 % дітей визначили максимально високий рівень ТР у сечі (понад 0,9 ум. од.); у 78,9 % осіб – ЦП у сечі (понад 1 ум. од.) у катамнезі. Це, на нашу думку, свідчить про стійке ушкодження клубочків нирок, що прогресує. Відомо також, що підвищене виділення з сечею кількох білків плазми з різним молекулярним радіусом <55 кДа і різними ізоелектричними точками (pI), як-от IgG, ЦП,

TP, незалежно один від одного передують розвитку мікроальбумінурії [27,28].

НАГ і β -ГАЛ – лізосомні ензими, які виявляють здебільшого в проксимальних канальцях, тому збільшення їхньої активності в сечі свідчило про пошкодження клітин цих канальців [16–20]. Через 12 місяців після ГПН у 75 % дітей рівень активності НАГ і β -ГАЛ у сечі істотно підвищений, а показники ШКФ та альбуміну в сечі не змінені. У хворих із катамнезом понад 2 роки рівні активності ензимів поступово знижувались, але залишалися вчетверо вищими за норму ($p < 0,001$).

Результати дослідження вказують, що показники активності лізосомних ензимів НАГ і ГАЛ є більш раннім та інформативним маркером торпідного перебігу інтерстиціального нефриту з формуванням ХХН і прогресивним зниженням функції нирок, ніж показники ШКФ у реконвалесцентів ГПН.

Висновки

1. Наявність TP і ЦП у сечі та зростання їхніх кількісних показників у дітей після ГПН – рання ознака ушкодження гломерулярного апарату нирок.

2. Рівні активності лізосомних ензимів НАГ перевищували норму у 8 разів, а ГАЛ утричі у хворих, які мали ГПН протягом року.

3. У динаміці спостереження понад 2 роки рівні активності ензимів знижувались, але вчетверо перевищували норму при незмінених показниках ШКФ і альбумінурії ($p < 0,001$).

4. Здійснені дослідження неінвазивні, відносно дешеві та прості в застосуванні для дітей різного віку.

Перспективи подальших досліджень полягають у зіставленні інформативності рівнів креатиніну та цистатину С у сироватці крові для ранньої діагностики ХХН, розробці алгоритму поглибленого обстеження реконвалесцентів ГПН у спеціалізованих відділеннях.

Фінансування

Робота виконана в рамках НАР ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»: «Вивчити наслідки гострого пошкодження нирок у дітей», № держреєстрації 0117U002121.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

Відомості про авторів:

Лавренчук О. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої нефрології, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Багдасарова І. В., д-р мед. наук, професор, зав. відділу дитячої нефрології, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Король Л. В., д-р біол. наук, зав. лабораторії біохімії, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Мигаль Л. Я., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії біохімії, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Lavrenchuk O. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Pediatric Nephrology, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Bahdasarova I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Nephrology, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Korol L. V., PhD, DSc, Head of the Laboratory of Biochemistry, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Myhal L. Ya., MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Biochemistry, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Лавренчук О. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела детской нефрологии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Багдасарова И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом детской нефрологии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Король Л. В., д-р биол. наук, зав. лабораторией биохимии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Мигаль Л. Я., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А. В. Смирнов и др. *Нефрология*. 2016. Т. 20. № 1. С. 79-104.
- [2] Савенкова Н. Д., Панков Е. А. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 3. С. 9-19.
- [3] US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015. Vol. 66. Issue 1. Suppl. 1. P. S1-S305. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.001>
- [4] Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2. Issue 1. P. 1-138. <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/1>
- [5] Coca S. G., Singanamala S., Parikh C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International*. 2012. Vol. 81. Issue 5. P. 442-448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
- [6] CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings / C. J. Wong et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012. Vol. 60. Issue 6. P. 1002-1011. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.018>
- [7] Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. *World Health Organization*. URL : https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
- [8] Goldstein S. L. Acute Kidney Injury in Children and Its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purification*. 2012. Vol. 33. Issue 1-3. P. 131-137. <https://doi.org/10.1159/000334143>
- [9] Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K. J. van Stralen, J. J. Kim, E. J. Tizard. *Pediatric Nephrology*. 2012. Vol. 27. Issue 3. P. 363-373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
- [10] 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure / D. J. Askenazi et al. *Kidney International*. 2006. Vol. 69. Issue 1. P. 184-189. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000032>
- [11] Araki S. Novel biomarkers for diabetic nephropathy. *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2014. Vol. 62. Issue 2. P. 171-179.
- [12] Khan Z., Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2014. Vol. 21. Issue 4. P. 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.07.003>
- [13] L-FABP: A novel biomarker of kidney disease / Y. Xu et al. *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 445. P. 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.017>
- [14] Wasung M. E., Chawla L. S., Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 438. P. 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>
- [15] Marchewka Z., Kuźniar J., Długosz A. Enzymuria and β_2 -Mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies. *International Urology and Nephrology*. 2001. Vol. 33. Issue 4. P. 673-676. <https://doi.org/10.1023/a:1020523016981>
- [16] Mohkam M., Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Journal of Pediatric*

- Nephrology*. 2015. Vol. 3. Issue 3. P. 84-91. <https://doi.org/10.22037/jpn.v3i3.9365>
- [17] Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as Predictors of Incident CKD Stage 3: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / N. A. Bhavsar, A. Köttgen, J. Coresh, B. C. Astor. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012. Vol. 60. Issue 2. P. 233-240. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2012.02.336>
- [18] Price R. G. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clinical Nephrology*. 1992. Vol. 38. Suppl. 1. P. S14-S19.
- [19] Urinary N-Acetyl- β (D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure / O. Liangos et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. Vol. 18. Issue 3. P. 904-912. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030221>
- [20] Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis / C. Bazzi et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002. Vol. 17. Issue 11. P. 1890-1896. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1890>
- [21] Parallel Increase in Urinary Excretion Rates of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, Transferrin, and Orosomucoid in Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients / T. Narita et al. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. Issue 5. P. 1176-1181. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1176>
- [22] Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy / B. Terzic et al. *Vojnosanitetski Pregled*. 2019. Vol. 76. Issue 6. P. 615-619. <https://doi.org/10.2298/vsp170808138t>
- [23] Increased Urinary Excretions of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, and Transferrin Predict Development of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes / T. Narita, M. Hosoba, M. Kakei, S. Ito. *Diabetes Care*. 2005. Vol. 29. Issue 1. P. 142-144. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1063>
- [24] Serum Levels and Urinary Excretion of Tenascin-C and TIMP-1 in Acute Kidney Injury / H. Ozkan et al. *Clinical Laboratory*. 2019. Vol. 65. Issue 10. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190233>
- [25] Lee S. Y., Choi M. E. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatric Nephrology*. 2015. Vol. 30. Issue 7. P. 1063-1075. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2888-2>
- [26] New urinary biomarkers for diabetic kidney disease / C. Wang, C. Li, W. Gong, T. Lou. *Biomarker Research*. 2013. Vol. 1. Issue 1. P. 9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-1-9>
- [27] Comparison of Urinary Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Infants and Young Children / J. Zheng et al. *Pediatric Cardiology*. 2013. Vol. 34. Issue 4. P. 880-886. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0563-6>
- [28] Lopez-Giacoman S., Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. 57-73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>
- [8] Goldstein, S. L. (2012). Acute Kidney Injury in Children and Its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purification*, 33(1-3), 131-137. <https://doi.org/10.1159/000334143>
- [9] Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*, 27(3), 363-373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
- [10] Askenazi, D. J., Feig, D. I., Graham, N. M., Hui-Stickle, S., & Goldstein, S. L. (2006). 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney International*, 69(1), 184-189. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000032>
- [11] Araki, S. (2014). Novel biomarkers for diabetic nephropathy. *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*, 62(2), 171-179.
- [12] Khan, Z., & Pandey, M. (2014). Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(4), 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.07.003>
- [13] Xu, Y., Xie, Y., Shao, X., Ni, Z., & Mou, S. (2015). L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 445, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.017>
- [14] Wasung, M. E., Chawla, L. S., & Madero, M. (2015). Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*, 438, 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>
- [15] Marchewka, Z., Kuźniar, J., & Długosz, A. (2001). Enzymuria and β_2 -Mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies. *International Urology and Nephrology*, 33(4), 673-676. <https://doi.org/10.1023/a:1020523016981>
- [16] Mohkam, M., & Ghafari, A. (2015). The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Journal of Pediatric Nephrology*, 3(3), 84-91. <https://doi.org/10.22037/jpn.v3i3.9365>
- [17] Bhavsar, N. A., Köttgen, A., Coresh, J., & Astor, B. C. (2012). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as Predictors of Incident CKD Stage 3: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(2), 233-240. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2012.02.336>
- [18] Price, R. G. (1992). The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clinical Nephrology*, 38(Suppl. 1), S14-S19.
- [19] Liangos, O., Perianayagam, M. C., Vaidya, V. S., Han, W. K., Wald, R., Tighiouart, H., MacKinnon, R. W., Li, L., Balakrishnan, V. S., Pereira, B. J., Bonventre, J. V., & Jaber, B. L. (2007). Urinary N-Acetyl- β (D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(3), 904-912. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030221>
- [20] Bazzi, C., Petri, C., Rizza, V., Arrigo, G., Napodano, P., Paparella, M., & D'Amico, G. (2002). Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(11), 1890-1896. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1890>
- [21] Narita, T., Sasaki, H., Hosoba, M., Miura, T., Yoshioka, N., Morii, T., Shimotomai, T., Koshimura, J., Fujita, H., Kakei, M., & Ito, S. (2004). Parallel Increase in Urinary Excretion Rates of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, Transferrin, and Orosomucoid in Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 27(5), 1176-1181. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1176>
- [22] Terzic, B., Stanojevic, I., Radjovic, Z., Resan, M., Petrovic, D., Maksic, D., Djekic, J., Ristic, P., Petrovic, M., & Mijuskovic, M. (2019). Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy. *Vojnosanitetski Pregled*, 76(6), 615-619. <https://doi.org/10.2298/vsp170808138t>
- [23] Narita, T., Hosoba, M., Kakei, M., & Ito, S. (2005). Increased Urinary Excretions of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, and Transferrin Predict Development of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(1), 142-144. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1063>
- [24] Ozkan, H., Okuturlar, Y., Koçoğlu, H., Hursitoglu, M., Gedikbasi, A., Utku, İ. K., Okuturlar, O., Dogan, H., Serin, S. O., Harmankaya, O., Demir, E., & Demir, B. (2019). Serum Levels and Urinary Excretion of Tenascin-C and TIMP-1 in Acute Kidney Injury. *Clinical Laboratory*, 65(10). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190233>
- [25] Lee, S. Y., & Choi, M. E. (2015). Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatric Nephrology*, 30(7), 1063-1075. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2888-2>
- [26] Wang, C., Li, C., Gong, W., & Lou, T. (2013). New urinary biomarkers for diabetic kidney disease. *Biomarker Research*, 1(1), Article 9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-1-9>
- [27] Zheng, J., Xiao, Y., Yao, Y., Xu, G., Li, C., Zhang, Q., Li, H., & Han, L. (2013). Comparison of Urinary Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Infants and Young Children. *Pediatric Cardiology*, 34(4), 880-886. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0563-6>
- [28] Lopez-Giacoman, S., & Madero, M. (2015). Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*, 4(1), 57-73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>

References

- [1] Smirnov, A. V., Dobronravov, V. A., & Working group members of the Association of Nephrologists of Russia. (2016). Natsional'nye rekomendatsii. Ostroe povrezhdenie pochek: osnovnye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii. Chast' I [National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I]. *Nefrologiya*, 20(1), 79-104. [in Russian].
- [2] Savenkova, N. D., & Pankov, E. A. (2015). Nereshennyye problemy ostrogo povrezhdeniya pochek u detei [Acute kidney injury unsolved problems in children]. *Nefrologiya*, 19(3), 9-19. [in Russian].
- [3] Saran, R., Li, Y., Robinson, B., Ayanian, J., Balkrishnan, R., Bragg-Gresham, J., Chen, J. T., Cope, E., Gipson, D., He, K., Herman, W., Heung, M., Hirth, R. A., Jacobsen, S. S., Kalandar-Zadeh, K., Kovesdy, C. P., Leichtman, A. B., Lu, Y., Molnar, M. Z., Morgenstern, H., ... Abbott, K. C. (2015). US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(1, Suppl. 1), S1-S305. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2015.05.001>
- [4] Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/1>
- [5] Coca, S. G., Singanamala, S., & Parikh, C. R. (2012). Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International*, 81(5), 442-448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
- [6] Wong, C. J., Moxey-Mims, M., Jerry-Fluker, J., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2012). CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(6), 1002-1011. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2012.07.018>
- [7] World Health Organization. (n.d.). *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*. WHO. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/