

DOI: 10.34921/amj.2023.2.004

A.A.Axundova², R.O.Bəylərov¹, S.Ş.Həsənov¹, P.Ə.Orucova²

AZKÜTLƏLİ YENİDOĞULMUŞLARDA KƏSKİN BÖYRƏK ZƏDƏLƏNMƏLƏRİNİN DİAQNOSTİKASINDA YENİ MARKERLƏRİN ƏHƏMİYYƏTİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin I¹ və II² Uşaq xəstəlikləri kafedraları, Bakı, Azərbaycan

Xülasə. Məqalədə böyrək zədələnməsinin biomarkerləri olan KIM-1 (Kidney Injury Molecule) və NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) molekulalarının səviyyələrini öyrənmək, müxtəlif dərəcəli işemik nefropatiyası (İN) olan azkütləli yenidoğulmuşlarda həm biomarkerlərin, həm də qan plazmasında kreatininin səviyyəsi və böyrək arteriyası rezistentliyinin sensitivliyini və spesifikliyini aydınlaşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Bu məqsədlə 150 yenidoğulmuşun qan və sidik nümunələri analiz edilmişdir. Bunlardan işemik nefropatiyası (İN) olan 72 uşaq əsas qrupu (36 uşaq 1-ci dərəcəli İN ilə 1A y/qr, 20 uşaq 2-ci dərəcəli İN ilə 1B y/qr və 16 uşaq 3-cü dərəcəli İN ilə 1C y/qr) və 50 uşaq isə kontrol qrupu təşkil etmişdir.

Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, qanda kreatinin qatılığı 1 A yarımqrupda kontrol qrupla müqayisədə bətdənkənar həyatın 7-10-cu sutkasında statistik etibarlı ($p < 0,05$) artır. Lakin sensitivlik (Sn) və spesikliyi (Sp) isə həm 1-3 sutkada, həm də dinamika əsas qrupun digər yarımqrupundakı yenidoğulmuşlardakına nisbətən daha aşağı olmuşdur. 2 və 3-cü dərəcəli İN olan qrupda isə Sn və Sp daha yüksək və statistik etibarlı olmuşdur. Bu da yenidoğulmuşların qanında kreatinin səviyyəsinin yalnız ağır dərəcəli işemik nefropatiyanın diaqnostikasında əhəmiyyətli olduğunu, lakin yüngül zədələnmələr zamanı proqnostik və diaqnostik əhəmiyyət daşımadığını göstərir. Kreatinindən fərqli olaraq KIM-1 və NGAL-ın kontrol qrupla müqayisədə əsas qrupun hər 3 yarımqrupda artması ($p < 0,05$) bu markerləri yenidoğulmuşların İN-nin diaqnostikasında etibarlı və yüksək diaqnostik markerə çevirir. Həmçinin, bu markerlərin AUC göstəricisinin 0,5-dən az olması onların yüksək proqnostik əhəmiyyətini əks etdirir.

Açar sözlər: KIM-1, NGAL, kreatinin, azkütləli yenidoğulmuşlar, işemik nefropatiya

Ключевые слова: KIM-1, NGAL, креатинин, маловесные новорожденные, ишемическая нефропатия

Key words: KIM-1, NGAL, creatinine, low birth weight infants, ischemic nephropathy

A.A.Axundova², P.O.Beglyarov¹, S.Sh.Gasanov¹, P.A.Orudzhova²

ЗНАЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЕЙШИХ МАРКЕРОВ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Кафедры Детских болезней I¹ и II² Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты определения почечного повреждения на основании изучения уровня новейших биомаркеров повреждения почки KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), а также сравнение их чувствительности и специфичности, путем проведенного ROC анализа с показателями креатинина в плазме крови и индекса резистентности почечной артерии у маловесных новорожденных с ишемической нефропатией (ИН) различных степеней тяжести.

С этой целью были взяты образцы крови и мочи у 150 новорожденных детей. Из них 72 ребенка составляли основную группу с ишемической нефропатией (36 в 1А подгруппе с ИН 1-ой степени, 20 – 1Б подгруппе с ИН 2-ой степени и 16 в 1В подгруппе с ИН 3 степени) и 50 новорожденных входили в контрольную группу. В ходе исследования было выявлено, что креатинин в 1А подгруппе основной группы достоверно повышается по сравнению с контролем ($p < 0,05$) лишь к 7-10 суткам жизни, а

показатели специфичности (Sp) и чувствительности (Sn) креатинина как на первые сутки, так и динамике в этой же подгруппе были ниже чем у биомаркеров поражения почек. В подгруппах с ИН 2 и 3 степени тяжести показатели Sp и Sn возрастают ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что креатинин может использоваться в неонатальной практике лишь при тяжелых стадиях заболевания и не является диагностически и прогностически чувствительным и специфичным маркером повреждения почек у маловесных новорожденных. В отличие от креатинина во всех 3 подгруппах уровни биомаркеров KIM-1 и NGAL уже с первых суток достоверно превышают показатели контрольной группы ($p < 0,05$), а показатели Sp и Sn являются высокими уже с первых дней поражения почек у маловесных новорожденных с ИН, что говорит о высокой диагностической ценности изучаемых биомаркеров.

Острое почечное повреждение (ОПП) довольно часто встречающаяся проблема в условиях отделения неонатальной реанимации и интенсивной терапии (НРИТ). Новорожденные рожденные с массой тела < 1000 г. (экстремально низкая масса тела, ЭНМТ) подвержены наибольшему риску развития сопутствующих заболеваний таких задержка развития, недоношенность, ишемическое повреждение ЦНС и других органов и т. д. Исследования показывают, что 50% новорожденных с ЭНМТ имеют хотя бы один эпизод ОПП в периоде их лечения в НРИТ. В настоящее время целенаправленного лечения ОПП не существует, и поэтому ранняя диагностика данного состояния носит витальный характер, чтобы уменьшить потенциальное дальнейшее повреждение почки и предотвратить долговременные осложнения ОПП [1].

Известно, что у недоношенных новорожденных, особенно рожденных до 28 недели гестации существует дополнительный риск развития острого почечного повреждения по сравнению с доношенными новорожденными и детьми более старшего возраста, так как процесс нефрогенеза завершается к 36 неделе беременности, и такая почка, вследствие своей анатомической и функциональной незрелости, более чувствительна к влиянию различных патологических факторов, таких как асфиксия и хроническая гипоксия, инфекционные процессы и т.д. Исследования показывают, что у 48% детей рожденных ранее 28 недели гестации имеют место развитие ОПП различной степени тяжести, и наиболее часто одного из его проявлений – ишемической нефропатии (ИН) [2].

С увеличением глобальных рисков количество преждевременных родов (ПР) и

рождение маловесных детей по всему миру увеличиваются с 10% на 15% соответственно, поэтому миллионы детей рождаются с риском развития хронической болезни почек (ХБП) [3,4]. ХБП может возникать не только из-за низкого числа, но и из-за большей уязвимости поврежденных в раннем неонатальном периоде нефронов к продолжающемуся повреждению почек [3], так как развитие ОПП в раннем неонатальном периоде может дополнительно влиять на нефро- и гломерулогенез [5].

Ашкенази и соавторы, провели проспективное исследование, в котором наблюдали 923 ребенка, рожденных < 28 недель гестации, от рождения до выписки из стационара, и обнаружили, что у 38% был по крайней мере один эпизод ОПП, а у 18,2% ОПП был определен как тяжелый [6]. Частота ОПП значительно увеличивалась по мере снижения гестационного возраста (ГВ) при рождении: с 9,4% на 27-28 неделе беременности до 27,8% на 24-25 неделе беременности. И более низкая масса тела при рождении, и гестационный возраст были независимо связаны с более высокими показателями ОПП. В настоящее время определение неонатального ОПП проводится на основании оценки креатинина плазмы (с изменениями по сравнению с исходным уровнем) и диуреза. Однако повышение креатинина плазмы заметно только при значительной почечной дисфункции, тогда когда уже 50% почечной функции потеряно. Кроме того, уровень креатинина в крови у новорожденных напрямую зависит от материнского креатинина, от массы тела, питания и т.д., что не позволяет считать его «золотым стандартом» определения функции почек у новорожденных, особенно недоношенных. По этой причине, поиск новых, более

чувствительных почечных биомаркеров является актуальной проблемой современной неонатологии и нефрологии, решение которой окажет положительное влияние на показатели неонатальной и детской заболеваемости и смертности, а своевременное выявление данной патологии и ее лечение даст возможность предотвратить развитие ХБП в более старшем возрасте.

В настоящее время ведутся исследования по определению наиболее чувствительных и информативных биомаркеров поражения почки, и известны несколько наименований над которыми все еще продолжаются работы. Наиболее известные из них это: Ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокалин (NGAL), Молекула поражения почки-1 (KIM-1), Протеин печеночного типа, связывающий жирные кислоты (L-FABP), Протеин схожий с инсулином связывающий фактор роста-7 (IGFBP-7), Мочевой эпидермальный фактор роста (EGF), Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), Цистатин С и Уромодулин секретирующийся в петле Генле (UMOD) [7].

NGAL принадлежит к суперсемейству липокалинов, и был найден в активированных нейтрофилах и в других клетках, в том числе клетках канальцев почек, и считается ранним предиктором ОПП, и выделяется в мочу дистальными канальцами [8].

KIM-1 – Молекула Повреждения Почек-1, синтезируется в мочу в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек, сразу после ишемического или медикаментозного повреждения, персистируя до полного восстановления функции почек [9].

Цель исследования. Учитывая актуальность более подробного изучения проблемы своевременной диагностики ОПП у недоношенных новорожденных, мы в своем исследовании поставили цель изучить диагностическую и прогностическую значимость, специфичность и чувствительность вышеизложенных биомаркеров поражения почки у маловесных новорожденных с ишемической нефропатией, которая является предшественником острого почечного повреждения.

Материалы и методы исследования. В наше исследование было вовлечено 150 новорожденных детей, которые в свою очередь были разделены на 3

группы: 1-я группа – 72 ребенка с проявлениями ишемической нефропатии (основная группа), 2-я группа – 28 детей (группа сравнения), 3-я группа – 50 здоровых новорожденных (20 доношенных, 30-недоношенных (контрольная группа). В зависимости от степени тяжести ишемической нефропатии (ИН) новорожденные основной группы были подразделены на 3 подгруппы: 1А подгруппу – 36 новорожденных с ИН 1-й степени тяжести, 1Б – 20 новорожденных с ИН 2-й степени тяжести, 1В – 16 новорожденных с ИН 3-й степени тяжести. Разделение новорожденных основной группы на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести ишемической нефропатии было произведено на основании классификации предложенной Байбариной Е.Н. и соавт. (1999), которые предложили брать за основание сывороточные показатели креатинина и мочевины, и почасовой диурез.

В группу сравнения (2-я группа) были включены маловесные новорожденные, матери которых имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальную патологию, патологическое течение беременности и родов, способствующие развитию антенатальной гипоксии плода, но без поражения почек.

Контрольная группа была сформирована методом случайной выборки (условно здоровые доношенные и недоношенные новорожденные с гестационным возрастом менее 37 недель и соответствием веса ребенка при рождении гестационному возрасту и с отсутствием отягощенной наследственности по заболеваниям органов мочевой системы).

В работе анализировались результаты клинических функциональных и биохимических методы исследования: общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови (с определением мочевины, креатинина, электролитов). Функциональное состояние почек оценивалось на основании данных определения в плазме концентрации креатинина фотометрическим (колориметрическим) методом по Yaffe на анализаторе FLEXORE (Нидерланды) без предварительной депротеинизации.

Состояние мочевыделительной системы оценивали по ультразвуковому исследованию почек и доплерографии сегментарной почечной артерии, с определением индекса резистентности (ИР), которое проводилось с помощью ультразвукового диагностического аппарата “Medison Sonosex 6” с датчиком с частотой 5 и 7,5 МГц.

Наряду с общепринятыми методами оценки функции почек, определяли в моче биомаркеры поражения канальцевого аппарата почек KIM-1 и NGAL. Забор проб мочи и крови с целью определения вышеуказанных биомаркеров был проведен двукратно: на 1-3-й и 7-10-е дни жизни.

Концентрация KIM-1 была определена при помощи соответствующего набора реактивов компании Arquatus Medical, BioAssayWorks, концентрация NGAL – соответствующего набора реактивов компании “RayBiotech, Inc” (США).

NGAL в моче определялось количественным твердофазным иммуноферментным анализом типа «сэндвич» (BioVendorsHuman Lipocalin-2 ELISA).

KIM-1 в моче определялось количественным

твёрдофазным иммуноферментным анализом типа «сэндвич» (Quantikine Human TIM-1 Immunoassay).

Полученные цифровые данные исследования были статистически обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистического анализа. Данные пациентов определенных групп были объединены в вариационные ряды, рассчитаны средние арифметические величины (M), средние квадратические отклонения (σ) и средние ошибки средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Статистическая обработка результатов была осуществлена с помощью стандартных программ математического анализа (Microsoft Excel 7.0 и SPSS 20).

Исследование одобрено этическим комитетом Азербайджанского Медицинского Университета (протокол №8, от 18.09.2019).

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе значений креатинина, характеризующие фильтрационную функцию почек, было выявлено, что уровень креатинина в плазме крови достоверно повышается по отношению с контрольной группой. Наиболее высокие концентрации (3-4 раза выше нормы) креатинина выявлено на 7-10 день жизни ($1,20 \pm 0,02$ мг/дл в 1А подгруппе, $1,94 \pm 0,05$ мг/дл и $2,64 \pm 0,06$

мг/дл в 1Б и 1В группах соответственно) (Табл. 1). Эти показатели свидетельствуют о том, что наибольшие изменения происходят на более поздние (7-10) сутки жизни, и при более тяжелой степени ИН, что свидетельствует о том, что креатинин не может считаться ранним и высокочувствительным индикатором поражения почки у маловесных новорожденных.

При проведении доплерометрии почечной артерии были выявлены следующие показатели *индекса резистентности* (ИР) (Таблица 2).

Как видно из таблицы 2, у маловесных новорожденных 1 А подгруппы, с легкой степенью ИН, Индекс сосудистой резистентности выше нормы был у 45(62,5%) и составлял $-0,82 \pm 0,02$. У маловесных новорожденных с ИН 2-й степени в первые дни жизни (1-3-й день) отмечены показатели внутрипочечного сосудистого сопротивления ($0,88 \pm 0,01$). К концу раннего неонатального периода отмечена положительная

Таблица 1. Динамика показателей креатинина в раннем неонатальном периоде у обследованных новорожденных

Параметр	Дни жизни	1-я (основная группа) гр n=72			2-я (контр) группа, n = 50
		1А n=36	1Б n=20	1В n=16	
Креатинин сыворотки	1-3	$0,72 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,02$
Мг/дл	7-10	$1,20 \pm 0,02^*$	$1,94 \pm 0,05^*$	$2,64 \pm 0,06^*$	$0,58 \pm 0,01$

Прим.: достоверность различий при сравнении с контрольной группой * – $p < 0,01$

Таблица 2. Показатели индекса резистентности у маловесных новорожденных с ишемической нефропатией и детей контрольной группы

Показатели доплерограмм	Дни жизни	Маловесные новорожденные с ИН (основн.гр.) n=72			Здоровые новорожденные (контр.гр) n=50
		ИН 1 ст. А п/гр (n=36)	ИН 2 ст. Б п/гр (n=20)	ИН 3 ст. В п/гр (n=16)	
Индекс резистентности (ИН), $M \pm m$ min-max	1-3	$0,82 \pm 0,01$ 0,77-0,88	$0,88 \pm 0,02^*$ 0,81-0,98	$0,98 \pm 0,03^{**}$ 0,9-1,1	$0,71 \pm 0,014$ (0,60-0,80)
	7-10	$0,78 \pm 0,02$ 0,68-0,90	$0,82 \pm 0,02$ 0,75-0,92	$0,88 \pm 0,02^*$ 0,83-0,99	$0,68 \pm 0,01$ (0,60-0,79)

Прим.: различия статистически значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,01$;

* $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – по отношению к контрольной группе

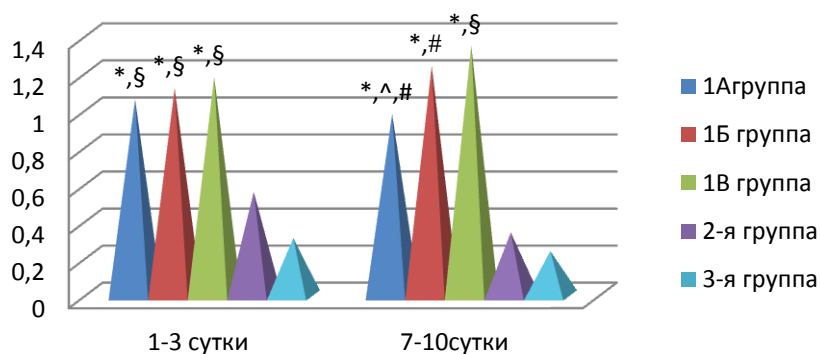
динамика ИР – показатели объемного кровотока нормализовались, внутривисочное сосуэистое сопротивление улучшилось ($0,82 \pm 0,02$), но статистической достоверности эта разница не носила. В первые дни жизни у всех новорожденных 1В подгруппы, с тяжелой степенью ИН, индекс сосуэистой резистентности был выше нормы и был приближен к единице ($0,98 \pm 0,03$, $p < 0,01$). К концу раннего неонатального периода индекс сосуэистой резистентности ($0,88 \pm 0,02$, $p < 0,05$) все еще оставался высоким.

Таким образом, из вышеперечисленного можно предположить, степень гипоперфузии почечных сосуэов определяет тяжесть ишемической нефропатии у маловесных новорожденных. Высокие цифры индекса резистентности указывают на повышение сосуэистого сопротивления в почечных артериях, которое может быть обусловлено, как незрелостью почечных структур морфологического и функционального типа, так и снижением почечного кровотока вследствие централизации кровообращения на фоне продолжающегося действия гипоксии.

При исследовании уровней биомаркеров, заявленных в нашем исследовании, выявили, что у новорожденных основной группы 1А подгруппы с ИН I степени тяжести на 1-3-й день жизни средний уровень КИМ-1 в моче составлял $1,06 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), во 2-й подгруппе $1,12 \pm 0,04$, при ИН 3-й степени относительное значение

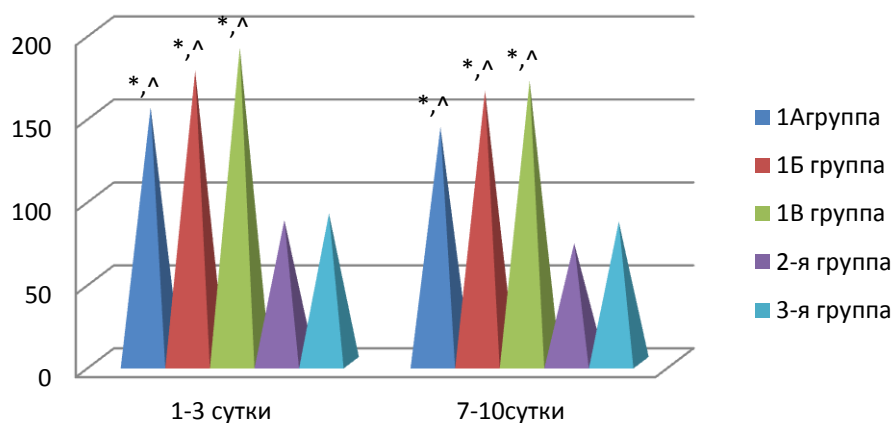
КИМ-1 в моче составило $1,18 \pm 0,10$ нг/дл, что достоверно отличалось от значения данного показателя контрольной группы и новорожденных группы сравнения. В последующие дни жизни (7-10-й день) уровень КИМ-1 в моче у новорожденных с ИН 1-й степени снизился до $0,98 \pm 0,09$ нг/дл, что было в 4 раза выше, чем в группе контроля, а у новорожденных с ИН 2-й и 3-й степени уровень КИМ-1 в моче на 7-10-й день жизни повысился и составил соответственно $1,24 \pm 0,10$ нг/дл и $1,36 \pm 0,12$ нг/дл ($p < 0,05$) по сравнению со значениями данного показателя контрольной группы и группы сравнения (рис. 1) [10].

Исследование уровня NGAL в моче у маловесных новорожденных с ИН установило следующее. На 1-3-й день жизни у новорожденных с ИН 1-й степени тяжести он составил $154 \pm 14,6$ нг/мл ($p < 0,05$), с ИН 2-й степени – $176 \pm 15,0$ нг/мл ($p < 0,05$), с ИН 3-й степени тяжести – $150 \pm 18,4$ нг/мл ($p < 0,05$), что достоверно отличалось от значения данного показателя здоровых детей (до $130 \pm 9,4$ нг/мл) и новорожденных группы сравнения ($86,4 \pm 6,8$ нг/мл). На 7-10-й день жизни среднее содержание NGAL в моче у детей с ИН 1-й степени тяжести снизился до $142 \pm 10,2$ нг/мл ($p < 0,05$), с ИН 2-й степени до $164 \pm 12,6$ нг/мл ($p < 0,05$), с ИН 3-й степени тяжести до $170 \pm 15,0$ нг/мл ($p < 0,05$), что достоверно отличалось от значения NGAL здоровых детей и детей группы сравнения (рис. 2) [10].



Прим.: различия статистически значимы при * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; при ^ – $p < 0,05$ – по отношению к группе 1В; # – $p < 0,05$ – по сравнению с 1В группой; \$ – $p < 0,05$ – по отношению к группе сравнения

Рисунок 1. Уровень КИМ-1 (нг/мл) в моче у маловесных новорожденных



Прим.: различия статистически значимы при $\wedge - p < 0,05$ по отношению к группе сравнения;
 $*$ – при $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Рисунок 2. Уровень NGAL (нг/мл) в моче у маловесных новорожденных ($M \pm m$)

На следующем этапе нашего исследования нами был проведен ROC анализ показателей биомаркеров повреждения почек (KIM-1 и NGAL), креатинина в плазме крови и индекса резистентности в почечных артериях при ишемической нефропатии у маловесных новорожденных как на 1-3, так и на 7-10 сутки после рождения, и на его основании были вычислены точки отсечения (cut-off value), площадь под кривой, изучена чувствительность (Sn) и специфичность (Sp) всех вышеперечисленных показателей.

Как видно из таблицы 3, на основании ROC анализа показателей биомаркеров в

подгруппе новорожденных с легкой степенью ИН, чувствительность и специфичность KIM-1 на 1-3 составила 86,1% и 67,5% при точке отсечения 0,72, AUC $0,826 \pm 0,33$ при $p < 0,05$. На 7-10 сутки еще несколько выше и составила 84,4 и 68,4% соответственно, точка отсечения 0,49 нг/дл, AUC $0,732 \pm 0,039$; $p < 0,05$. При анализе значений NGAL, выявлено, что при 1 степени ИН у маловесных новорожденных показатели чувствительности и специфичности как на 1-3, так и на 7-10 сутки ниже чем у KIM-1 и составили 75,0% и 71,1 на 1-3 сутки и 83,3 % и 65,8% на 7-10 сутки.

Таблица 3. Результаты ROC анализа в подгруппе маловесных новорожденных с ишемической нефропатией 1-й степени тяжести

Показатели	Сутки жизни	Точка отсечения (cut-off value)	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой (AUC)	P
KIM-1 (нг/дл)	1-3	0,72	86,1	67,5	$0,826 \pm 0,033$	$p < 0,05$
	7-10	0,49	94,4	68,4	$0,732 \pm 0,039$	$p < 0,05$
NGAL (нг/мл)	1-3	134,3	75,0	71,1	$0,702 \pm 0,050$	$p < 0,05$
	7-10	108,4	83,3	65,8	$0,744 \pm 0,039$	$p < 0,05$
Креатинин (мг/дл)	1-3	0,94	100,0	43,9	$0,487 \pm 0,045$	$p > 0,05$
	7-10	0,82	100,0	43,9	$0,444 \pm 0,046$	$p > 0,05$
Индекс резистентности (ИР)	1-3	0,77	100,0	67,5	$0,704 \pm 0,042$	$p < 0,05$
	7-10	0,72	77,8	67,5	$0,699 \pm 0,042$	$p < 0,05$

Таблица 4. Результаты ROC анализа в подгруппе маловесных новорожденных с ишемической нефропатией 2-й степени тяжести

Показатели	Сутки жизни	Точка отсечения (cut-off value)	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой (AUC)	P
KIM-1 (нг/дл)	1-3	0,805	100,0	66,2	0,791±0,038	p<0,05
	7-10	0,939	95,0	70,0	0,857±0,033	p<0,05
NGAL (нг/мл)	1-3	161,1	75,0	75,4	0,812±0,036	p<0,05
	7-10	126,0	95,0	70,0	0,857±0,032	p<0,05
Креатинин (мг/дл)	1-3	1,57	80,0	78,5	0,820±0,033	p<0,05
	7-10	1,63	95,0	79,2	0,826±0,032	p<0,05
Индекс резистентности (ИР)	1-3	0,83	80,0	80,0	0,847±0,031	p<0,05
	7-10	0,75	95,0	70,8	0,805±0,035	p<0,05

Это указывает на то, что при легкой степени повреждения почки KIM-1 является более чувствительным диагностическим маркером. Что касается показателей креатинина, здесь картина обратная. Креатинин, который в настоящее время считается в качестве индикатора повреждения почек, не может использоваться на ранней и легкой стадии данной патологии, так как хотя чувствительность и составляет 100% как на первые сутки, так и в динамике, а специфичность – 43,0%, AUC<0,5 при p>0,05 (Табл. 3). Однако уже при 2й степени ИН специфичность креатинина возрастает 78,5% и 79,2% на 1-3 и 7-10 сутки соответственно, AUC 0,820±0,033 и 0,826±0,032 при p<0,05 (Табл. 4).

При ROC анализе значений биомаркеров и креатинина в подгруппе детей с ИН тяжелой степени чувствительность и специфичность KIM-1 составили 87,5% и 73,1% на 1-3 сутки при AUC 0,817±0,035 (p<0,05), а на 7-10 сутки чувствительность данного показателя хоть и была несколько ниже, специфичность составила 93,3% при AUC 0,929±0,02(p<0,05). Точка отсечения (cut-off value) имела более высокие значения, по сравнению с этими же значениями при более легких степенях заболевания, и составила 1,05 нг/дл и 1,24 нг/дл соответственно. Чувствительность и специфичность NGAL как на первые, так и на последующие сутки хотя и выше, чем при легких степенях ИН, но все же остается ниже, чем у KIM-1 и на 7-10 сутки составляет 87,5% 80,6 % соот-

ветственно (AUC 0,865±0,031, p<0,05). Чувствительность креатинина на 7-10 сутки при ИН 3-й степени составляет 100,0%, AUC 0,999±0,011, при cut-off value 2,29 мг/дл, p<0,05 (Табл. 5). Это вновь указывает на то, что наиболее выраженное повышение креатинина происходит уже при тяжелых степенях поражения почки, в то время как биомаркеры KIM-1 и NGAL, наиболее чувствительны и специфичны уже при легких, бессимптомных степенях ИН.

При исследовании значений ROC анализа индекса резистентности, было выявлено, что показатели ИР при всех степенях ИН были высокочувствительны и специфичны (Табл. 3,4,5). Значения AUC колебались от 0,699±0,042 до 0,994±0,005, при p<0,05), что свидетельствует о том, что нарушение кровообращения и повышение сосудистого сопротивления предшествует ишемии и последующему повреждению почечных канальцев.

Таким образом, обобщая результаты нашего исследования, можно утверждать, что креатинин не может являться ранним диагностическим и прогностическим маркером почечного повреждения у маловесных новорожденных с ИН различных степеней тяжести, в то время как биомаркеры повреждения почечных канальцев, такие как KIM-1 и NGAL являются высокочувствительными и высокоспецифичными при данной патологии в этой категории младенцев. Использование этих биомаркеров для каждого новорожденного в тяжелом состоянии, пере-

Таблица 5. Результаты ROC анализа в подгруппе маловесных новорожденных с ишемической нефропатией 3-й степени тяжести

Показатели	Сутки жизни	Точка отсечения (cut-off value)	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой (AUC)	P
KIM-1 (нг/дл)	1-3	1,05	87,5	73,1	0,817±0,035	p<0,05
	7-10	1,24	81,3	93,3	0,929±0,024	p<0,05
NGAL (нг/мл)	1-3	166,4	87,5	76,9	0,866±0,032	p<0,05
	7-10	151,15	87,5	80,6	0,865±0,031	p<0,05
Креатинин (мг/дл)	1-3	1,79	93,8	94,0	0,974±0,012	p<0,05
	7-10	2,29	100,0	99,3	0,999±0,001	p<0,05
Индекс Резистентности (ИР)	1-3	0,91	100,0	97,8	0,994±0,005	p<0,05
	7-10	0,83	93,8	90,3	0,969±0,013	p<0,05

несшего асфиксию и гипоксию, и получающего лечение в неонатальном отделении реанимации и интенсивной терапии поможет диагностировать почечную патологию уже на ранней стадии и начать своевременные профилактические и лечебные мероприятия.

Выводы

1. На основании ROC анализа выявлено, что уровень креатинина в плазме крови не может являться информативным индикатором почечного повреждения у маловесных новорожденных на ранних стадиях процесса (AUC < 0,5; p > 0,05);
2. Биомаркер повреждения почечных

канальцев-KIM-1 повышается в моче уже с первых суток жизни у маловесных новорожденных с ишемической нефропатией и обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью, по сравнению с NGAL, что делает его идеальным маркером для ранней диагностики почечного повреждения;

3. Индекс резистентности повышается с первых суток при всех степенях ишемической нефропатии, которое свидетельствует о том, что процессу ишемизации почки предшествует снижение почечного кровотока и повышение сосудистой резистентности.

ЛИТЕРАТУРА / References

1. Management of Acute Kidney Injury in Extremely Low Birth Weight Infants Aoife Branagan, Caoimhe S. Costigan, Maria Stack, Cara Slagle and Eleanor J. Molloy Front Pediatr. 2022; 10: 867715. Published online 2022 Mar 30. doi: 10.3389/fped.2022.867715
2. Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E., et al.. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study // *Lancet Child Adolesc Health*. (2017) 1:184–94. 10.1016/S2352-4642(17)30069-X
3. Luyckx V.A., Brenner B.M. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern // *Nat Rev Nephrol*. (2015) 11:135–49. 10.1038/nrneph.2014.251 [
4. Luyckx V.A., Rule A.D., Tuttle K.R., Delanaye P., Liapis H., Gandjour A., et al.. Nephron overload as a therapeutic target to maximize kidney lifespan // *Nat Rev Nephrol*. (2021) 18:171–83. 10.1038/s41581-021-00510-
5. Rodríguez M.M., Gómez A.H., Abitbol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants // *Pediatr Dev Pathol*. (2004) 7:17–25. 10.1007/s10024-003-3029-2

6. Askenazi D.J., Heagerty P.J., Schmicker R.H., Griffin R., Brophy P., Juul S.E., et al.. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN) // *Pediatr Nephrol.* (2020) 35:1737–48. 10.1007/s00467-020-04563-x
7. Wen Y., Parikh C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury // *Crit Rev Clin Lab Sci.* (2021) 58:354–68. 10.1080/10408363.2021.1879000
8. Antonucci E., Lippi G., Ticinesi A., Pigna F., Guida L., Morelli I., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) // *Acta Biomed.* (2014) 85:289–94
9. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A. [et al.] Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury // *Am. J. Physiol.*, – 2004. 286 (3), – p. 552-563.
10. Akhundova A.A. Evaluation of the state of tubular epithelium in low birth weight infants with ischemic nephropathy // *Kazan medical journal* 100 (6): DOI: 10.17818/KMJ2019-877

A.A.Akhundova², R.O.Baylarov¹, S.Sh.Hasanov¹, P.A.Orujova²

RELEVANCE OF THE TIMELY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN LOW BIRTH WEIGHT INFANTS USING THE NOVEL MARKERS OF RENAL DAMAGE

¹*I Department of Children's Diseases, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

²*II Department of Children's Diseases, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article presents the results of a study on the detection of kidney injury in low birth weight newborns with ischemic nephropathy (IN) using novel biomarkers of kidney damage, namely KIM-1 and NGAL. The sensitivity and specificity of these biomarkers were compared with plasma creatinine and renal artery resistance index using ROC analysis. Blood and urine samples were taken from 150 newborns, including 72 newborns with IN (36 with IN 1, 20 with IN 2, and 16 with IN 3) and 50 newborns in the control group. During the study, it was found that creatinine levels significantly increased in subgroup 1A of the main group compared to the control group ($p < 0.05$) only by 7-10 days of life. The sensitivity and specificity of creatinine in subgroup 1A were lower than those of KIM-1 and NGAL, and the AUC was < 0.5 at $p > 0.05$. In subgroups with IN 2 and 3, the sensitivity and specificity of creatinine increased ($p < 0.05$), indicating that creatinine can only be used in neonatal practice during severe stages of the disease and is not a sensitive and specific marker of kidney injury in low birth weight newborns. In contrast to creatinine, the levels of KIM-1 and NGAL biomarkers in all 3 subgroups significantly exceeded those in the control group ($p < 0.05$) from the first days of life, and the sensitivity and specificity indicators were high, indicating their high diagnostic value. Overall, the study suggests that KIM-1 and NGAL biomarkers are better indicators of kidney injury in low birth weight newborns with IN compared to creatinine.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Axundova Afaq Arif qızı, Azərbaycan Tibb Universitetinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: afakhundova@gmail.com