

# МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРОФИЛЕЙ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

Демидова К.Н.<sup>1</sup>, Ростовская В.В.<sup>1</sup>, Морозов Д.А.<sup>1,2</sup>, Морозова О.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия

**Обоснование.** В настоящее время в детской урологии и нефрологии остаются актуальными вопросы тубулоинтерстициального повреждения почек (ТИПП) на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Успех консервативного и хирургического лечения ПМР, вне зависимости от наличия или отсутствия рецидивирующих инфекций, не гарантирует предупреждение развития и прогрессирования рефлюкс-нефропатии. Отмечен повышенный интерес исследователей к мочевым биомаркерам воспаления (MCP-1, IL-8, IL-18), ангиогенеза (VEGF), фиброгенеза (TGF- $\beta$ 1) в инициации повреждения почек.

**Цель:** определить степень повреждения паренхимы почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом I–V степени методом иерархической кластеризации на основе анализа индивидуальных профилей мочевых биомаркеров.

**Методы.** В исследовании проведено сопоставление уровней экскреции мочевых биомаркеров воспаления (IL-8, IL-18, MCP-1), ангио- (VEGF) и фиброгенеза (TGF- $\beta$ 1) с клиническими данными 101 пациента с ПМР I–V степени в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст  $4,9 \pm 3,1$  года) с нормальным уровнем скорости клубочковой фильтрации. Контрольную группу составили здоровые дети ( $n = 25$ ) без заболеваний почек. Применен метод иерархического кластерного анализа (построение дендрограмм по методу Уорда) показателей всех биомаркеров.

**Результаты.** Патологический профиль экскреции мочевых биомаркеров IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF- $\beta$ 1 с разным составом и соотношением повышения их уровней отмечен у всех пациентов, вне зависимости от степени и сторонности рефлюкса, возраста и пола ( $p > 0,05$ ). С помощью кластерного анализа пациенты были разделены на три подгруппы (кластеры) в зависимости от схожести индивидуальных профилей биомаркеров. Выделены три основных паттерна спектра биомаркеров, определяющих степень ТИПП. Первый (I) паттерн с низкими уровнями экскреции всех исследуемых маркеров ( $p < 0,001$ ) характеризовал легкую степень ТИПП и отмечен у 61,5 % детей. Второй (II) паттерн со средними показателями экскреции IL-8, IL-18, MCP-1, TGF- $\beta$ 1 ( $p < 0,01$ ) и высокими значениями VEGF ( $p < 0,001$ ) расценивался как умеренная степень ТИПП, наблюдался у 32,2 % пациентов. Третий (III) паттерн с превышением уровней IL-8, IL-18, MCP-1 и VEGF в 2,5–17 раз по сравнению с I и II паттернами ( $p < 0,01$ ) определял выраженную степень ТИПП и имел место у 6,1 % больных. У детей с одной и той же степенью ПМР определялись разные по тяжести степени ТИПП. Установленная обратная корреляционная связь между VEGF и TGF- $\beta$ 1 ( $p < 0,001$ ) у детей с умеренной и выраженной степенью повреждения паренхимы свидетельствовала о снижении инкреторной функции почки при тяжелых склеротических изменениях тубулоинтерстициальной ткани.

**Заключение.** Метод кластеризации позволяет соотнести индивидуальные профили мочевых биомаркеров каждого пациента с выделенными паттернами и стратифицировать их в группы по степени тяжести ТИПП, часто не диагностируемого по данным визуализационных методов обследования.

**Ключевые слова:** дети; кластерный анализ; мочевые биомаркеры; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; рефлюкс-нефропатия; тубулоинтерстициальное повреждение почек.