

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616-07:575:[611.018.74:616-008.6]:616.61:616-036.12:616-053.2/.7(043.5)

КОНДРАТЕНКО
Оксана Александровна

**МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2025

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Козыро Инна Александровна,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор 1-й кафедры детских болезней
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Ляликов Сергей Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики и иммунологии
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Комиссаров Кирилл Сергеевич,
кандидат медицинских наук, доцент,
врач-нефролог (заведующий) отделом
нефрологии, почечно-заместительной терапии
и трансплантации почки государственного
учреждения «Минский научно-практический
центр хирургии, трансплантологии и
гематологии»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский
государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 12 декабря 2025 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 12 ноября 2025 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность хронической болезни почек (ХБП), ее быстрый рост и отрицательное влияние на качество жизни делают эту проблему социально значимой [Taherkhani A. et al., 2019]. ХБП зачастую выявляется только после значительной потери почечных функций [Xie Y. et al., 2018]. Согласно исследованию Global Burden of Disease 2019, в 2019 году зарегистрировано 700 млн случаев ХБП, что привело к 26 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs) [GBD 2019 Diseases a. Injuries Collaborators, 2020]. В 1990 году ХБП была 18-й в структуре причин смерти в мире, а в 2019 году стала 9-й, опередив цирроз печени и туберкулез. На долю ХБП в 2019 году пришлось более 1,43 млн смертельных случаев. В 2021 году ХБП заняла 11-е место среди причин смерти, что, скорее, было связано с появлением среди «лидеров» COVID-19, чем со снижением распространенности ХБП [Institute for Health Metrics and Evaluation, 2024]. В Республике Беларусь в 2023 году распространенность ХБП среди взрослого населения составила 17,1% [Prikhodina L. et al., 2024]. К 2040 году прогнозируется увеличение смертности от ХБП до 4 млн случаев [Foreman K. J. et al., 2018].

Сведений об эпидемиологии ХБП у детей немного, хотя распространенность ХБП у взрослых систематически оценивается. По данным W. M. Zhao et al., в мире заболеваемость ХБП у детей увеличилась с 662 901,58 в 1990 году до 856 681,03 в 2019 [Zhao W. M. et al., 2024]. В странах Европейского союза заболеваемость ХБП колеблется от 55–60 до 70–75 случаев на 1 млн детского населения. В Литве в 1997 году частота ХБП составляла 48,0 случаев на 1 млн детского населения, тогда как в 2006 году это число почти удвоилось – 88,7 [Masalskienė J. et al., 2021]. Тем не менее в литературе данные о встречаемости ХБП среди детей немногочисленны.

Оказание медицинской помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат. В первую очередь это касается проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) – диализа и трансплантации почки. По ориентировочным оценкам, в начале 2000-х годов в мире на программы диализа выделялось 70–75 млрд долларов ежегодно [Saran R. et al., 2015]. В педиатрической практике необходимость в ЗПТ возникает в 15–30 случаях на 1 млн детского населения в странах Восточной Европы и в 100 случаях на 1 млн – в Финляндии и США [Sleeman K. E. et al., 2019]. Ожидаемая продолжительность жизни детей на диализе составляет менее 20 лет, а смертность в 30–150 раз выше, чем в популяции [Saran R. et al., 2015]. Вместе с тем в детском возрасте возможно обратное развитие ранних стадий хронического повреждения почек. Своевременное назначение нефропротективной терапии, затраты на которую в 100 раз ниже, чем на ЗПТ,

позволяет замедлить прогрессирование ХБП и стабилизировать функции почек [Вялкова А. А. и соавт., 2019]. Однако современные методы диагностики нередко выявляют только поздние стадии болезни, что приводит к существованию феномена «слепого пятна» на ранних стадиях ХБП: существует повреждение почек, однако репрезентативные способы его обнаружения отсутствуют [Данилова Е. Ю. и соавт., 2023].

Несомненно, ХБП является социально значимым заболеванием, которое приводит к снижению качества жизни и к ранней потере трудоспособности. Согласно эпидемиологическим прогнозам, актуальность ХБП для мирового здравоохранения будет только возрастать. Основная проблема ведения пациентов с ХБП – ограниченные возможности современных маркеров заболевания, позволяющих диагностировать повреждение почек лишь после истощения почечного резерва и гибели существенной части нефронов [Macioszek S. et al., 2021]. Поэтому поиск неинвазивных методов ранней диагностики хронических заболеваний почек, неизбежно приводящих к ХБП, в настоящий момент чрезвычайно актуален. Согласно Консенсусу KDIGO 2024 (Kidney disease: improving global outcomes – Болезни почек: улучшение глобального исхода), политика общественного здравоохранения должна быть направлена на выявление ранних стадий ХБП, замедление темпов ее прогрессирования и развития связанных с ней неблагоприятных исходов. Более того, скрининг пациентов на наличие ХБП признан экономически эффективным [Levin A. et al., 2024].

Все вышеизложенное определяет актуальность представленного исследования по поиску новых маркеров повреждения почек, которые позволят сократить время на диагностику, сделают ее своевременной и менее инвазивной, а также дадут возможность снизить экономические затраты.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденному Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (пункт 4 «Медицина и фармация»), приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2) и профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021–2025 годы.

Диссертационное исследование выполнено в рамках отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» задания 02.05 «Разработать и внедрить алгоритм прогнозирования факторов прогрессирования гломерулопатий у детей на основании анализа иммунобиохимических, нано- и субклеточных биомаркеров в крови и моче пациентов» (№ государственной регистрации 20201298; срок выполнения: 01.01.2020–31.12.2022 гг.).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: научно обосновать возможность использования отдельных маркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции для совершенствования диагностики и оценить их вклад в развитие хронических заболеваний почек у детей.

Задачи исследования:

1. Определить содержание молекул апоптоза (аннексина-V, гранзима Б, цитокератина-18) в сыворотке крови и моче пациентов, изучить их прогностическую значимость для диагностики и оценки прогрессирования хронических заболеваний почек у детей.

2. Исследовать уровень маркеров эндотелиальной дисфункции (молекулы межклеточной адгезии-1, эндотелина-1, интерлейкина-6) в сыворотке крови и моче, оценить их вклад в прогрессирование повреждения почечной паренхимы, установить клиническую целесообразность их лабораторного измерения для диагностики хронических заболеваний почек у детей.

3. Установить риск наличия хронического заболевания почек у пациента с помощью математического моделирования на основании определения концентрации маркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови и моче.

4. Разработать неинвазивный способ отбора пациентов с вероятным наличием хронического заболевания почек для дальнейшей их маршрутизации.

Объект исследования: 141 пациент с хроническими заболеваниями почек, из них 32 – с первичными иммуноопосредованными гломерулярными болезнями (ГБ), 41 – с вторичными иммуноопосредованными ГБ, 35 – с негломерулярными болезнями (НГБ), 33 – с неиммунноопосредованными ГБ (исследуемые группы); 48 условно здоровых детей (группа сравнения).

Предмет исследования: данные клинического статуса; антропометрические параметры (масса и длина тела); данные лабораторных исследований (общего анализа крови (ОАК) с подсчетом форменных элементов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимического анализа крови (БАК), иммунограммы, общего анализа мочи (ОАМ), анализа мочи по Зимницкому, суточной экскреции белка с мочой);

заключения инструментальных методов диагностики (ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочевыводящей системы (МВС), суточного мониторирования артериального давления (СМАД)); результаты морфологического исследования образцов почечной ткани (нефробиопсии); маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД) (эндотелин-1 (ЭТ-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) в сыворотке крови и моче; маркеры апоптоза (гранзим Б, цитокератин-18, аннексин-V) в сыворотке крови и моче.

Научная новизна

1. Получены новые данные о содержании маркеров апоптоза в сыворотке крови и моче у детей, позволяющие оценить вероятность наличия у пациента хронического заболевания почек.
2. Впервые в белорусской когорте детей с хроническими заболеваниями почек исследованы концентрации маркеров ЭД в сыворотке крови и моче, изучена их взаимосвязь с наличием повреждения почечной паренхимы.
3. На основании определения уровня цитокератина-18 в моче впервые разработан способ дифференциальной диагностики хронических ГБ и НГБ у детей.
4. Исходя из оценки содержания маркеров апоптоза гранзима Б и цитокератина-18 в моче впервые разработан двухэтапный способ отбора пациентов с вероятным наличием хронического заболевания почек.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение концентрации маркеров апоптоза в сыворотке крови и моче может быть использовано в комплексной диагностике хронических заболеваний почек у детей, в том числе для дифференциальной диагностики гломерулярных и негломерулярных болезней, а также гломерулярных болезней между собой. Оценка содержания гранзима Б, аннексина-V, цитокератина-18 в сыворотке крови и моче пациентов с хроническими заболеваниями почек пригодна для мониторинга активности патологического процесса и его прогрессирования.
2. Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови и моче представляет диагностическую ценность при хронических заболеваниях почек у детей. Анализ концентрации эндотелина-1, молекулы межклеточной адгезии-1, интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче в качестве дополнительного маркера применим для отслеживания прогрессирования повреждений почечной паренхимы.
3. Значения концентрации гранзима Б, цитокератина-18, молекулы межклеточной адгезии-1 в моче позволяют прогнозировать наличие

хронического заболевания почек у пациента с чувствительностью 90,5%, 90,0% и 90,0%, специфичностью 93,0%, 91,35, 97,6% соответственно. Уровень цитокератина-18 в моче 1,3 мкг/л и выше указывает на наличие у пациента негломерулярной болезни.

4. Двухэтапное определение концентрации гранзима Б и цитокератина-18 в моче повышает вероятность отбора пациентов с хроническим заболеванием почек и позволяет определить необходимость их дальнейшего нефрологического обследования в специализированном стационаре.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем определена тема научной работы, поставлены цель и задачи исследования, обозначены пути их реализации и объем исследования (вклад диссертанта – 85%).

Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по теме диссертации. Осуществлены планирование и реализация всех этапов работы: разработка дизайна исследования; отбор участников и формирование групп пациентов; получение информированного согласия родителей (законных представителей) для участия в исследовании; выполнение комплекса обследований, включая сбор анамнеза, клиническое наблюдение за детьми, забор и подготовку крови и мочи для лабораторных исследований; выкопировка данных из медицинской документации; создание базы данных; написание и оформление диссертационной работы и автореферата. Личный вклад соискателя – 95%.

Обработка полученных данных с помощью методов статистического анализа выполнена диссертантом совместно с доцентом кафедры моделирования и проектирования учреждения образования «Белорусский государственный аграрный технический университет», канд. техн. наук, доцентом А. П. Мириленко (вклад соискателя – 80%).

Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» (д-р мед. наук, профессор Н. Н. Полещук, канд. биол. наук А. Н. Асташонок), клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска (УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска) (зав. лабораторией Е. В. Кильчевская) определены концентрации маркеров апоптоза (гранзима Б, цитокератина-18, аннексина-V) и ЭД (ЭТ-1, ICAM-1, ИЛ-6) в образцах сыворотки крови и мочи [5–А, 9–А, 10–А, 13–А, 19–А]. Личный вклад соискателя – 85%.

На основании результатов исследования опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах [1–А, 2–А, 3–А, 4–А] и сборниках

научных трудов [5–А, 6–А, 7–А], соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, статья в рецензируемом журнале [8–А], тезисы докладов [9–А, 10–А, 11–А, 12–А, 13–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 18–А]. Долевое участие соискателя в совместных публикациях составило 90%.

Совместно с научным руководителем и сотрудниками государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» по теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения вероятности прогрессирования гломерулопатий у детей» (регистрационный № 173-1222 от 21.02.2023) [19–А]. Личный вклад соискателя – 80%.

Личный вклад автора в представленной научной работе – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 54-м съезде Европейского общества педиатров-нефрологов (Любляна, 2022); XIII республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2023); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики и лечения детских болезней» (Ташкент, 2023); 55-м съезде Европейского общества педиатров-нефрологов (Вильнюс, 2023); научных сессиях БГМУ (Минск, 2023–2025); IX национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2025), международном образовательном форуме «5-П детская медицина в Гомеле» (Гомель, 2025).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, «Гродненская областная детская клиническая больница», «Брестская областная детская больница», «Могилевская областная детская больница», «Гомельская областная детская клиническая больница», «Витебский областной детский клинический центр» и в учебный процесс учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Гродненский государственный медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», что подтверждено 11 актами о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертации опубликовано 19 печатных работ (5,26 авторского листа), из которых 7 статей (3,39 авторского листа) в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4 – в журналах, 3 – в сборниках научных трудов), 1 статья в рецензируемом журнале и 10 тезисов докладов в сборниках материалов конференций и съездов (1,67 авторского листа), 1 инструкция по применению (0,20 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке. Состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников, включающего библиографический список – 189 источников (на русском языке – 32, на иностранном языке – 157) и список публикаций соискателя ученой степени – 19 работ (19 страниц), и приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 63 рисунками (21 страница), содержит 58 таблиц (19 страниц). Полный объем диссертации составляет 154 страницы компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач проведено комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 189 пациентов, находившихся на лечении в УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска, из них 141 пациент с хроническими заболеваниями почек (исследуемая группа) и 48 условно здоровых детей (группа сравнения). Исследуемая группа с учетом инструментальных данных и результатов морфологического исследования была разделена на подгруппы: подгруппа 1 (n=32) – пациенты с первичными иммуноопосредованными ГБ; подгруппа 2 (n=41) – пациенты с вторичными иммуноопосредованными ГБ; подгруппа 3 (n=35) – пациенты с НГБ; подгруппа 4 (n=33) – пациенты с неиммуноопосредованными ГБ.

Критерии включения пациентов в исследуемую группу: возраст пациента от 0 до 18 лет; обследование с целью диагностики и динамического наблюдения в условиях одного центра (Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии) на базе стационарного

нефрологического отделения и амбулаторных кабинетов нефролога и ЗПТ УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска и 1-й кафедры детских болезней БГМУ; наличие информированного согласия для участия в исследовании родителей / законных представителей ребенка; наличие достоверного, морфологически подтвержденного диагноза первичной (IgA-нефропатия, IgM-нефропатия, C1q-нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранопролиферативный гломерулонефрит) либо вторичной (СКВ с ВН, IgA-васкулит с нефритом, вторичный нефрит в рамках СВ) иммуноопосредованной хронической ГБ, а также неиммуноопосредованной хронической ГБ (синдром Альпорта, нефропатия минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)); наличие достоверного, подтвержденного с помощью визуализационных инструментальных (ультразвукового, рентгеноурологического либо сцинтиграфического) методов исследования диагноза негломерулярного (урологического) хронического заболевания почек.

Критерии не включения пациентов в исследуемую группу: наличие у пациента терминальной ХБП (тХБП), проведение ЗПТ.

Критерии включения пациентов в группу сравнения: возраст пациента от 0 до 18 лет; наличие информированного согласия для участия в исследовании со стороны родителей / законных представителей ребенка; отсутствие заболеваний почек у пациента; отсутствие инфекционных и других острых и хронических заболеваний, сопровождающихся изменениями показателей лабораторных и инструментальных исследований.

В соответствии со стадиям ХБП пациенты разделены следующим образом: с ХБП 1–2 – 132 пациента, с ХБП 3 – 9 пациентов, с ХБП 4 пациенты отсутствовали.

Медиана (Me) (25%–75%) возраста пациентов исследуемой группы на момент включения в исследование составила 14 (9–16) лет, пациентов с первичными иммуноопосредованными ГБ – 14 (10–16,5) лет, с вторичными иммуноопосредованными ГБ – 15 (11,5–16) лет, с негломерулярными хроническими заболеваниями почек – 14 (6–16) лет, с неиммуноопосредованными ГБ – 12 (9–16) лет, для группы сравнения – 10 (7–13) лет. Соотношение по полу (мальчики/девочки) для пациентов с первичными иммуноопосредованными ГБ составило 22/10 (68,8%/31,2%), с вторичными иммуноопосредованными ГБ – 10/31 (24,4%/75,6%), с негломерулярными хроническими заболеваниями почек – 20/13 (60,6%/39,4%), с неиммуноопосредованными ГБ – 16/19 (45,7%/54,3%), для пациентов группы сравнения – 40/8 (83,3%/16,7%). Все группы имели статистически не значимые различия по полу и возрасту.

Пациентам, участвующим в исследовании, проведена комплексная оценка результатов клинико-лабораторного обследования.

Концентрация маркеров апоптоза и ЭД в сыворотке крови и моче определена с использованием тест-систем иммуноферментного анализа (ИФА). В их числе для определения гранзима Б – Granzyme B ELISA Kit (E-EL-H1617, Elabscience, США), Granzyme B (78E96FF66B, Cloud-Clone Corp., США), Human GzmB (Granzyme B) ELISA Kit (EH0157, FineTest, Китай); для определения аннексина-V – Human ANXA5 (Annexin A5) ELISA Kit (EH0423, FineTest, Китай), Human ANXA5 (Annexin A5) ELISA Kit (E-EL-H0422, Elabscience, США), Human Annexin 5 ELISA Kit (E1107Hu, BT LAB, Китай); для определения цитокератина-18 – Keratin 18 (SEB231Hu, Cloud-Clone Corp., США), Cytokeratin 18 ELISA Kit (EH2820, FineTest, Китай), Human cytokeratin 18 ELISA Kit (E1715Hu, BT LAB, Китай); для определения ICAM-1 – sICAM-1/CD54 ELISA Kit (EH0161, FineTest, Китай), s ICAM-1/CD54 ELISA Kit (E-EL-H0135, Elabscience, США), Human Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 Elisa Kit (E0263Hu, BT LAB, Китай), Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM1) (SEA548Hu, Cloud-Clone Corp., США); для определения ЭТ-1 – Endothelin-1 ELISA Kit (EH0648, FineTest, Китай), Endothelin 1 ELISA Kit (E-EL-H0064, Elabscience, США), Endothelin 1 ELISA Kit (E1238Hu, BT LAB, Китай), Endothelin 1 (CEA482Hu, Cloud-Clone Corp., США); для определения ИЛ-6 – Human Interleukin 6 ELISA Kit (E0090Hu, BT LAB, Китай), Interleukin 6 (IL6) (SEA079Hu, Cloud-Clone Corp., США), Интерлейкин-6-ИФА-Бест (А-8768, АО «Вектор-Бест», Россия). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями, учет результатов на ИФА-анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь), спектрометре Magellan V 7.1 («Bruker AXS GmbH», Германия), длина волны измерения 450 нм.

Применялись однотипные наборы реагентов от трех-четырех фирм-производителей. Каждый из видов использованных наборов реагентов обладал уникальными характеристиками, отличающимися от присущих другим аналогичным наборам реагентов, поэтому значения концентрации одного и того же маркера, определенные разными наборами тест-систем, во многих случаях различались между собой на порядок. Для приведения фактических измерений к соизмеримым методом анализа смесей (mixture analysis) с использованием компьютерной программы Past3 произведено выделение валидных наблюдений, распределенных в середине шкалы, исключая «нулевые» и малые значения, а также выбросы. Далее фактически полученные данные были приведены к соизмеримым величинам посредством нормировки показателей измеренной концентрации относительно пределов измерений, свойственных соответствующей тест-системе, с выражением полученного значения в баллах, кратных 10: определяемое вещество, баллы = концентрация определяемого вещества, ед. изм. / предел измерений тест-системы, ед. изм. $\times$ 10.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.0 (серийный номер BXXR207F383502FA-D), SPSS Statistics 23.0 (№ лицензии 44W5806-D), PAST v 3.16 / PALeontological Statistics и языка Python 3.13.

Основные результаты исследования

Уровень *гранзима Б* в сыворотке крови пациентов с вторичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=299,9 (12,1–312,0) нг/л) превышал показатели детей с неиммуноопосредованными ГБ (Ме=109,3 (0,0–109,3) нг/л), $p<0,001$ и НГБ (12,4 (1,6–14,0) нг/л), $p=0,02$. В подгруппе с первичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=52,3 (10,2–62,5) нг/л) сывороточный гранзим Б оказался выше в сравнении с НГБ ($p=0,02$), но ниже, чем у лиц с неиммуноопосредованными ГБ ($p<0,001$). Мочевой гранзим Б у пациентов с неиммуноопосредованными ГБ (Ме=62,2 (0,3–62,5) нг/л) показал более высокие цифры, чем у детей с первичными иммуноопосредованными ГБ (24,6 (5,93–30,5) нг/л), $p=0,01$. В группе сравнения концентрация гранзима Б в сыворотке крови и моче (Ме=0,0 (0,0–0,0) нг/л) значимо ниже по сравнению со всеми исследуемыми подгруппами ($p<0,001$). Установлено, что группирующая переменная (исследуемая группа) достоверно влияет на величину зависимой переменной – содержание гранзима Б в сыворотке крови ($N=159$, $p<0,001$) и моче ($N=158$, $p<0,001$). Прослежена корреляционная связь содержания гранзима Б в сыворотке крови с лабораторными (мочевина ($\rho=-0,2489$, $p<0,05$)), клиническими (наличие ночной артериальной гипертензии у пациента ($\rho=0,2144$, $p<0,05$)) и морфологическими (склероз клубочков ($\rho=0,2121$, $p<0,05$) и экстракапиллярная пролиферация ($\rho=0,2308$, $p<0,05$)) признаками прогрессирования заболевания, в моче – с лабораторными (сывороточный креатинин ($\rho=0,3523$, $p<0,05$) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($\rho=-0,2776$, $p<0,05$)) и клиническими ($\rho=0,1982$, $p<0,05$) данными. Методом логистического регрессионного анализа установлено, что уровень гранзима Б >0 в сыворотке крови (ОШ 58,8 (95% ДИ 18,5–200)) и моче (ОШ 90,2 (95% ДИ 23,4–347,0)) является фактором риска наличия хронического заболевания почек у пациента.

Анализ концентрации *аннексина-V* показал, что в сыворотке крови при вторичных иммуноопосредованных ГБ (Ме=2,88 (1,83–4,07) мкг/л) его уровень выше, чем при НГБ (2,45 (1,06–3,08) мкг/л), $p=0,008$; в моче ниже (Ме=3,13 (0,53–6,25) мкг/л), чем при первичных иммуноопосредованных ГБ (Ме=4,58 (1,41–8,41) мкг/л), $p=0,03$. Не установлено влияния группирующей переменной (исследуемая группа) на величину зависимой переменной – уровень аннексина-V в сыворотке крови ($N=136$, $p<0,23$) и моче ($N=138$, $p<0,20$).

Выявленная корреляционная связь уровня аннексина-V в моче с морфологическими признаками прогрессирования заболевания (фиброз стромы ($p=-0,2613$, $p<0,05$), наличие экстракапиллярной пролиферации ($p=-0,3038$, $p<0,05$)), в сыворотке крови – с лабораторным критерием необратимости почечного повреждения, снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² ($p=-0,8286$, $p<0,05$), а также результат монофакторного логистического регрессионного анализа риска прогрессирования заболевания на основе концентрации аннексина-V в моче (ОШ 2,26 (95% ДИ 1,03–4,94) позволяют рассматривать этот маркер в качестве возможного дополнительного диагностического критерия прогрессирования повреждения почечной паренхимы.

Наиболее низкая концентрация *цитокератина-18* в сыворотке крови и моче отмечена у детей группы сравнения (Ме=0,00 (0,00–0,00) мкг/л) относительно остальных подгрупп ($p<0,001$). У пациентов с первичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=0,28 (0,00–4,14) мкг/л) уровень маркера в сыворотке крови был значимо ниже, чем в подгруппе с вторичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=3,85 (0,29–6,09) мкг/л), $p=0,03$, неиммуноопосредованными ГБ (Ме=3,41 (0,50–7,17) мкг/л), $p=0,001$ и НГБ (Ме=3,88 (0,44–5,04) мкг/л), $p<0,001$. Содержание цитокератина-18 в моче самым высоким было у пациентов с НГБ (Ме=5,78 (0,82–9,38) мкг/л) по сравнению с пациентами с первичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=0,16 (0,00–2,68) мкг/л), $p<0,001$, с вторичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=3,50 (0,33–4,73) мкг/л), $p<0,001$, с неиммуноопосредованными ГБ (Ме=0,46 (0,33–5,38) мкг/л), $p<0,001$. Установлено, что характер почечного повреждения достоверно влияет на показатель сывороточного ($N=162$, $p<0,001$) и мочевого ($N=160$, $p<0,001$) цитокератина-18. Уровень цитокератина-18 в сыворотке крови $>0,07$ (ОШ 34,04 (95% ДИ 9,5–122)), в моче $>0,09$ (ОШ 26,5 (95% ДИ 8,4–84,3%)) является фактором риска наличия хронического заболевания почек у пациента. Показана взаимосвязь уровня цитокератина-18 в сыворотке крови с лабораторным показателем фильтрационной функции почек – СКФ ($p=-0,1867$, $p<0,05$), в моче – с СКФ ($p=-0,1936$, $p<0,05$), маркерами прогрессирования повреждения почечной паренхимы (суточной Pt ($p=-0,2538$, $p<0,05$) и наличием экстракапиллярной пролиферации ($p=0,2172$, $p<0,05$)).

В группе сравнения отмечен самый низкий уровень ЭТ-1 в сыворотке крови (Ме=0,0 (0,0–0,0) нг/л), $p<0,001$ по отношению к исследуемой группе. Сывороточный ЭТ-1 у детей с неиммуноопосредованными ГБ (Ме=19,7 (5,0–61,0) нг/л) был ниже, чем у лиц с первичными иммуноопосредованными ГБ (Ме=20,0 (0,6–49,2) нг/л), $p<0,05$ и НГБ (Ме=51,5 (20,7–73,2) нг/л), $p<0,05$. Уровень мочевого ЭТ-1 был значимо выше у пациентов с НГБ (Ме=63,3 (37,5–112,8) нг/л), чем с первичными иммуноопосредованными ГБ

(Me=55,6 (21,1–55,6) нг/л), $p<0,05$, неиммуноопосредованными ГБ (Me=20,0 (5,0–38,0) нг/л), $p<0,05$ и группой сравнения (Me=0,0 (0,0–0,0) нг/л), $p<0,05$. У детей с вторичными иммуноопосредованными ГБ концентрация ЭТ-1 в моче (Me=20,1 (19,7–36,1) нг/л) была ниже, чем с первичными иммуноопосредованными ГБ, $p<0,05$, но выше, чем в группе сравнения, $p<0,05$. Методом Краскела–Уоллиса установлено, что особенности повреждения почечной ткани (исследуемая группа) достоверно влияют на уровень ЭТ-1 в сыворотке крови ($N=165$, $p<0,001$) и моче ($N=164$, $p<0,001$). Выявлена взаимосвязь концентрации ЭТ-1 в моче с НАГ ($\rho=-0,1979$, $p<0,05$), а также уровней маркера в сыворотке крови ($\rho=-0,2282$, $p<0,05$) и моче ($\rho=-0,1987$, $p<0,05$) с суточной протеинурией.

Ме уровня *ICAM-1* в сыворотке крови пациентов с первичными иммуноопосредованными ГБ составила 0,48 (0,12–3,13) мкг/л, с вторичными иммуноопосредованными ГБ – 0,63 (0,14–1,25) мкг/л, с неиммуноопосредованными ГБ – 0,23 (0,16–0,63) мкг/л, с НГБ – 0,19 (0,08–0,82) мкг/л, в группе сравнения – 12,50 (3,13–12,50) мкг/л. В моче Ме *ICAM-1* в подгруппе первичных иммуноопосредованных ГБ – 0,69 (0,28–12,50) мкг/л, вторичных иммуноопосредованных ГБ – 0,50 (0,17–1,25) мкг/л, неиммуноопосредованных ГБ – 0,53 (0,33–2,50) мкг/л, НГБ – 0,37 (0,08–0,65) мкг/л, в группе сравнения – 50,00 (50,00–50,00) мкг/л. Группирующая переменная (исследуемая группа) достоверно влияет на величину зависимой переменной – содержание *ICAM-1* в моче ($N=148$, $p<0,001$). При этом наиболее высокая концентрация маркера выявлена в группе сравнения. Статистически значимое различие концентраций *ICAM-1* отмечено в моче пациентов группы сравнения и всех исследуемых групп ($p<0,001$), а также у детей с первичными и вторичными иммуноопосредованными ГБ ($U=324$, $p=0,018$). Установлена достоверная связь между содержанием *ICAM-1* в моче и экстракапиллярной пролиферацией ($\rho=-0,2373$, $p<0,05$).

Ме концентрации *ИЛ-6* в сыворотке крови пациентов с первичными иммуноопосредованными ГБ составила 16,7 (16,7–50,0) нг/л, с вторичными иммуноопосредованными ГБ – 16,7 (0,7–37,7) нг/л, с неиммуноопосредованными ГБ – 5,6 (0,9–30,9) нг/л, с НГБ – 16,7 (1,1–74,7) нг/л, в группе сравнения – 0,00 (0,0–0,0) нг/л. В моче Ме уровня *ICAM-1* у пациентов с первичными иммуноопосредованными ГБ – 94,9 (1,0–132,5) нг/л, с вторичными иммуноопосредованными ГБ – 10,9 (0,0–10,3) нг/л, с неиммуноопосредованными ГБ – 4,1 (0,0–38,2) нг/л, с НГБ – 13,8 (0,2–143,9) нг/л, у лиц группы сравнения – 0,0 (0,0–0,0) нг/л. Наиболее высокое содержание маркера в сыворотке крови выявлено у пациентов с ГБ и НГБ, в моче – с первичными иммуноопосредованными ГБ. Характер почечного повреждения (исследуемая группа) достоверно влияет на уровень *ИЛ-6* в сыворотке крови ($N=162$,

$p < 0,001$) и моче ($N=156$, $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-6 значительно различается у пациентов всех исследуемых групп и группы сравнения ($p < 0,001$) при определении как в сыворотке крови, так и моче. Показана достоверная связь уровня ИЛ-6 в моче с клиническими (наличие диастолической артериальной гипертензии (ДАГ) у пациента ($0,2247$, $p < 0,05$)), лабораторными (снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p = -0,9289$, $p < 0,05$)) и морфологическими признаками (фиброзом стромы ($p = -0,2778$, $p < 0,05$) и экстракапиллярной пролиферацией ($p = -0,2378$, $p < 0,05$)) прогрессирования заболевания.

Диагностический тест определения гранзима Б в моче при точке отсечения 0,32 обладает чувствительностью (Se) 90,5%, специфичностью (Sp) 93,0%. Площадь под ROC-кривой $AUC = 0,87$ (95% ДИ 0,69–1,0). Значению точки отсечения $p_0 = 0,32$ соответствует концентрация гранзима Б в моче 21 нг/л. При точке отсечения $p_0 \geq 0,33$ измерение концентрации цитокератина-18 в моче позволяет прогнозировать высокую вероятность наличия у пациента хронического заболевания почек с Se 90,0%, Sp 91,3%. Площадь под ROC-кривой $AUC = 0,949$ (95% ДИ 0,894–1,0). Значению точки отсечения $p_0 = 0,33$ соответствует концентрация цитокератина-18 в моче 0,072 мкг/л. Диагностический тест на основе определения ICAM-1 в моче при точке отсечения $p_0 = 0,58$ с высокой вероятностью прогнозирует наличие у пациента хронического заболевания почек, при этом Se и Sp теста 90,0% и 97,6% соответственно. Площадь под ROC-кривой $AUC = 0,974$ (95% ДИ 0,933–1,0). Значению точки отсечения $p_0 = 0,58$ соответствует концентрация ICAM-1 в моче 0,072 мкг/л.

Тест дифференциальной диагностики НГБ и ГБ при точке отсечения $p_0 = 0,735$, которая соответствует концентрации цитокератина-18 в моче 1,3 мкг/л, имеет Se 77,1%, Sp 75,0%. Площадь под ROC-кривой составила $AUC = 0,838$ (95% ДИ 0,720–0,956). Следовательно, уровень цитокератина-18 в моче 1,3 мкг/л или выше свидетельствует в пользу наличия у пациента НГБ.

Тесты для дифференциальной диагностики иммуноопосредованных и неиммуноопосредованных ГБ на основе лабораторного определения гранзима Б в сыворотке крови (AUC 0,668 при 95% ДИ 0,446–0,890), ЭТ-1 в моче (AUC 0,710 при 95% ДИ 0,578–0,842), гранзима Б и аннексина-V в сыворотке крови (AUC 0,742 при 95% ДИ 0,454–1,0) оказались недостоверными.

Распространенность хронических заболеваний почек среди детей, которым выполнялся ОАМ по любым причинам, рассчитана по формуле (1):

$$P = \frac{n_1}{n_2} \times 100\%, \quad (1)$$

где P – распространенность;

n_1 – количество детей с хроническим заболеванием почек;

n_2 – количество детей, которым выполнялся ОАМ.

Распространенность хронических заболеваний почек среди детей, которым выполнялся ОАМ, составила 0,275%. Далее была определена вероятность наличия заболевания при положительном тесте у участника целевой аудитории, рассчитанная с учетом распространенности по формуле (2):

$$+PV = \frac{(Se \times P)}{(Se \times P + (1 - Sp) \times (1 - P))}, \quad (2)$$

где Se – чувствительность;

P – распространенность;

Sp – специфичность.

Таким образом, при определении гранзима Б в моче у пациентов, имеющих патологические изменения в ОАМ, вероятность наличия хронического заболевания почек равна 3,44%. Вероятность заболевания при аналогичном тесте с использованием цитокератина-18 – 2,77%.

Расчет характеристик двухступенчатого теста осуществлен с использованием показателей отношения правдоподобия по формулам (3), (4). По значениям шанса до теста вычисляются шансы после проведения теста.

$$PosttestOdds_1 = PretestOdds \times LR +_1, \quad (3)$$

$$PosttestOdds_2 = PosttestOdds_1 \times LR +_2, \quad (4)$$

где PretestOdds – шанс наличия хронического заболеваний почек до теста;

PosttestOdds₁ – шанс наличия хронического заболевания почек после первого теста;

PosttestOdds₂ – шанс наличия хронического заболевания почек после второго теста;

LR+ – отношение правдоподобия положительного результата.

Шанс того, что у пациента имеется хроническое заболевание почек, рассчитывался по формуле (5):

$$PretestOdds = \frac{P}{(1 - P)}, \quad (5)$$

где PretestOdds – шанс наличия ХЗП до теста;

P – распространенность.

В данном случае шанс наличия хронического заболевания почек составил 0,00276. Тогда шанс наличия хронического заболевания почек у пациента после проведения первого теста равен 0,03566, шанс наличия

хронического заболевания почек после проведения второго теста – 0,3687. Для привычности восприятия шанс наличия хронического заболевания почек представлен в виде вероятности, согласно формуле (6).

$$P = \frac{Odds}{(Odds+1)} \times 100\% , \quad (6)$$

где P – вероятность;

Odds – шанс.

Таким образом, вероятность наличия хронического заболевания почек у пациента в случае последовательного или параллельного определения гранзима Б и цитокератина-18 в моче равна 26,94%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Характер почечного повреждения достоверно влияет на уровень гранзима Б в сыворотке крови (N=159, $p<0,001$) и моче (N=158, $p<0,001$), цитокератина-18 в сыворотке крови (N=162, $p<0,001$) и моче (N=160, $p<0,001$). Определение концентрации гранзима Б в сыворотке крови и моче может быть использовано в комплексной диагностике хронических заболеваний почек у детей ($p<0,001$), в том числе для дифференциальной диагностики ГБ и НГБ ($p<0,05$), а также ГБ между собой ($p<0,001$); цитокератина-18 – в диагностике хронических заболеваний почек в целом ($p<0,001$) и дифференциальной диагностике ГБ и НГБ ($p<0,05$). Достоверная корреляционная связь содержания гранзима Б, цитокератина-18, аннексина-V в сыворотке крови и моче с основными параметрами прогрессирования поражения почечной паренхимы свидетельствует об участии этих маркеров в механизмах развития хронических заболеваний почек, а также о возможности их использовании в качестве дополнительного инструмента отслеживания течения заболевания [1–А, 3–А, 5–А, 6–А, 8–А, 10–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 19–А].

2. Исследование концентрации ЭТ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови и моче, ICAM-1 в моче пригодно в качестве дополнительного критерия диагностики хронических заболеваний почек у детей ($p<0,001$). Концентрация ЭТ-1 в сыворотке крови (N=165, $p<0,001$) и моче (N=164, $p<0,001$), ICAM-1 в моче (N=148, $p<0,001$), ИЛ-6 в сыворотке крови (N=162, $p<0,001$) и моче (N=156, $p<0,001$) зависит от особенностей патогенеза хронического заболевания почек у детей. Достоверная корреляция между уровнем ЭТ-1 в моче, суточной Pt ($p=-0,1987$, $p<0,05$) и НАГ у пациента ($p=-0,1979$, $p<0,05$), в сыворотке

крови – с суточной Pt ($\rho=-0,2282$, $p<0,05$); ICAM-1 в моче с наличием экстракапиллярной пролиферации ($\rho=-0,2373$, $p<0,05$); ИЛ-6 в моче с клиническими (наличие ДАГ у пациента (0,2247, $p<0,05$)), лабораторными (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² ($\rho=-0,9289$, $p<0,05$)) и морфологическими данными (фиброзом стромы ($\rho=-0,2778$, $p<0,05$) и экстракапиллярной пролиферацией ($\rho=-0,2378$, $p<0,05$)) свидетельствует об участии ЭД в иммунопатогенезе хронических заболеваний почек и позволяет рассматривать изучаемые маркеры в качестве дополнительного критерия активности и прогрессирования патологического процесса [3–А, 5–А, 7–А, 8–А, 11–А, 12–А, 13–А, 18–А, 19–А].

3. Уровни гранзима Б в моче 21 нг/л и выше (AUC 0,87 (95% ДИ 0,69–1,00), Se 90,5%, Sp 93,0%), цитокератина-18 в моче 0,072 мкг/л и выше (AUC 0,949 (95% ДИ 0,894–1,0), Se 90,0%, Sp 91,3%) свидетельствуют о наличии у пациента хронического заболевания почек. В случае теста с ICAM-1 о хроническом заболевании почек у пациента можно говорить при значении этого маркера в моче меньше 4,9 мкг/л (AUC 0,974 (95% ДИ 0,933–1,0), Se 90,0%, Sp 97,6%). Концентрация цитокератина-18 в моче 1,3 мкг/л или выше (AUC 0,838 (95% ДИ 0,720–0,956)) может указывать на наличие у пациента НГБ с Se 77,1% и Sp 75,0% [1–А, 2–А, 3–А, 9–А, 16–А, 17–А].

4. В результате анализа кривой принятия решений наиболее перспективными для разработки способа отбора пациентов с вероятным наличием хронического заболевания почек оказались неинвазивные тесты на основе определения содержания гранзима Б и цитокератина-18 в моче [4–А].

Двухступенчатый тест с последовательным или параллельным измерением концентрации гранзима Б и цитокератина-18 в моче повышает вероятность диагностики хронического заболевания почек у пациента на 26,94% и позволяет принять решение о необходимости дальнейшего его обследования в специализированном нефрологическом стационаре [4–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Врачам-педиатрам, врачам-нефрологам и врачам других специальностей в случае получения патологических изменений в ОАМ рекомендуется дополнительно определять содержание гранзима Б и цитокератина-18 в моче [19–А, акты о внедрении результатов научных исследований в практику здравоохранения г. Минска, г. Гродно, г. Витебска, г. Бреста, г. Гомеля, г. Могилева].

2. Для дифференциальной диагностики гломерулярных и негломерулярных заболеваний почек рекомендуется дополнительно

использовать определение цитокератина-18 в моче [19–А, акты о внедрении результатов научных исследований в практику здравоохранения г. Минска, г. Гродно, г. Витебска, г. Бреста, г. Гомеля, г. Могилева].

3. Полученные новые научные знания о маркерах повреждения почек рекомендуется использовать в учебном процессе учреждений, обеспечивающих получение высшего медицинского образования, для повышения уровня фундаментальной подготовки, формирования клинического мышления у студентов [акты о внедрении в учебный процесс учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Гродненский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет»].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий

1–А. Кондратенко, О. А. Клиническое значение определения маркеров апоптоза в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек / О. А. Кондратенко, И. А. Козыро // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 22, № 6. – С. 538–543.

2–А. Кондратенко, О. А. Диагностические возможности исследования цитокератина-18 при хронических заболеваниях почек у детей / О. А. Кондратенко, А. П. Мириленко, И. А. Козыро // Здоровоохранение. – 2025. – № 3. – С. 32–39.

3–А. Кондратенко, О. А. Клиническое значение определения маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек / О. А. Кондратенко, А. П. Мириленко, И. А. Козыро // Нефрология. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 50–57.

4–А. Кондратенко, О. А. Определение цитокератина-18 и гранзима Б в моче: скрининговый метод диагностики хронических заболеваний почек у детей / О. А. Кондратенко, А. П. Мириленко, И. А. Козыро // Здоровоохранение. – 2025. – № 5. – С. 12–19.

Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов

5–А. Биомаркеры почечного поражения при гломерулопатиях / А. Н. Асташенок, И. А. Козыро, О. А. Кондратенко, А. В. Сукало, Н. Н. Полещук // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; под ред. В. А. Горбунова. – Минск, 2022. – Вып. 14. – С. 192–196.

6–А. Кондратенко, О. А. Диагностическое значение определения гранзима Б в сыворотке крови и моче пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями почек / О. А. Кондратенко, Е. В. Дечко, И. А. Козыро // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2023. – Вып. 16. – С. 311–316.

7–А. Кондратенко, О. А. Диагностические возможности определения эндотелина-1 при хронических заболеваниях почек у детей / О. А. Кондратенко, И. А. Козыро // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2024. – Вып. 17. – С. 274–282.

Статья в рецензируемом журнале

8–А. Кондратенко, О. А. Методологический подход к оценке результатов лабораторного исследования с использованием однотипных по назначению иммуноферментных тест-систем, отличающихся показателями аналитической чувствительности и пределами измерений (на примере определения маркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции у детей с хроническими заболеваниями почек) / О. А. Кондратенко, А. П. Мириленко, И. А. Козыро // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 138–150.

Тезисы докладов

9–А. Кондратенко, О. А. Уровень цитокератина-18 в сыворотке крови и моче детей с гломерулопатиями / О. А. Кондратенко, А. Н. Асташонок, И. А. Козыро // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XXI Рос. конгр. с междунар. участием, Москва, 21–23 сент. 2022 г. – М., 2023. – [Опубл. в журн.] Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 287.

10–А. Уровень гранзима Б в моче и сыворотке крови детей с гломерулопатиями / О. А. Кондратенко, А. Н. Асташонок, И. А. Козыро, А. В. Сукало // Здоровые дети – будущее страны : нац. конгр. с междунар. участием, 1–3 июня 2022 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2022. – С. 271.

11–А. ICAM-1 level in children with glomerular diseases / A. Kandratsenka, H. Bialkevich, I. Kazyra, A. Sukalo // 54rd Annual Meeting of European Society for Paediatric Nephrology, Ljubljana, 22–25 June 2022. – Ljubljana, 2022. – P. 112.

12–А. Кондратенко, О. А. Интерлейкин-6 в моче и сыворотке крови детей с хроническими заболеваниями почек / О. А. Кондратенко, А. Г. Белькевич, И. А. Козыро // Здоровые дети – будущее страны : нац. конгр. с междунар. участием, 15–16 июня 2023 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2023. – С. 316.

13–А. Кондратенко, О. А. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек / О. А. Кондратенко, Е. В. Кильчевская, И. А. Козыро // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XXII Рос. конгр. с междунар. участием, Москва, 20–22 сент. 2023 г. – М., 2023. – [Опубл. в журн.] Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 4. – С. 263.

14–А. Kandratsenka, A. Annexin-5 level in children with chronic kidney diseases / A. Kandratsenka, H. Bialkevich, I. Kazyra // 55rd Annual Meeting of European Society for Paediatric Nephrology, 28 Sept.–1 Oct. 2023, Vilnius. – Vilnius, 2023. – P. 298.

15–А. The study of the course and outcome of lupus nephritis in children / A. Kandratsenka, H. Bialkevich, I. Kazyra, M. Naief // 55rd Annual Meeting of European Society for Paediatric Nephrology, 28 Sept.–1 Oct. 2023, Vilnius. – Vilnius, 2023. – P. 321.

16–А. Кондратенко, О. А. Клиническая значимость цитокератина-18 в диагностике хронических заболеваний почек у детей / О. А. Кондратенко, И. А. Козыро // Здоровые дети – будущее страны : нац. конгр. с междунар. участием, 1–2 июня 2024 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2024. – С. 94.

17–А. Кондратенко, О. А. Уровень маркеров апоптоза в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек / О. А. Кондратенко, И. А. Козыро, В. В. Кондратенко // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XXIII Рос. конгр. с междунар. участием им. Ю. Е. Вельтищева, Москва, 23–25 окт. 2024. – М., 2024. – С. 153–154.

18–А. Кондратенко, О. А. Клиническое значение показателей дисфункции эндотелия при хронических заболеваниях почек у детей / О. А. Кондратенко, И. А. Козыро // Актуальные проблемы педиатрии : тез. XXVI Конгр. педиатр. России с междунар. участием, 28 февраля–2 марта 2025 г., Москва. – М., 2025. – С. 52.

Инструкция по применению

А–19. Метод определения вероятности прогрессирования гломерулопатий у детей : инструкция по применению : № 173-1222 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21 фев. 2023 г. / разработ. Бел. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; авт.: Козыро И.А., Кондратенко О.А., Тур Н.И., Асташенок А.Н., Полещук Н.Н., Сукало А.В. – Минск, 2022. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ

Кандраценка Аксана Аляксандраўна

Маркёры апаптоза і эндатэліяльнай дысфункцыі ў дыягностыцы хранічных захворванняў нырак у дзяцей

Ключавыя словы: хранічныя захворванні нырак, дзеці, гламерулярныя хваробы, негламерулярныя хваробы, маркёры, апаптоз, эндатэліяльная дысфункцыя

Мэта даследавання: навукова абгрунтаваць магчымасць выкарыстання асобных маркёраў апаптоза і эндатэліяльнай дысфункцыі для ўдасканалення дыягностыкі і ацаніць іх уклад у развіццё хранічных захворванняў нырак у дзяцей.

Метады даследавання: эпідэміялагічны, клінічны, лабараторна-дыягнастычны, статыстычны.

Выкарыстаная апаратура: аналізатар Beckman Coulter Au400 і Au480 (Японія), спектрафатометар Solar PV 1251C (Рэспубліка Беларусь), фатометр універсальны «АІФ-М/340» («Віцязь», Рэспубліка Беларусь), спектрометр Magellan V 7.1 («Bruker AXS GmbH», Германія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Атрыманы новыя дадзеныя аб утрыманні маркёраў апаптоза ў сыворотцы крыві і мачы ў дзяцей, якія дазваляюць ацаніць верагоднасць наяўнасці ў пацыента хранічнага захворвання нырак. Упершыню ў беларускай кагорце дзяцей з хранічнымі захворваннямі нырак даследаваны канцэнтрацыі маркёраў ЭД у сыворотцы крыві і мачы, вывучана іх узаемасувязь з наяўнасцю пашкоджання нырачнай парэнхімы. На падставе вызначэння ўзроўня цытакератына-18 у мачы ўпершыню распрацаваны спосаб дыферэнцыяльнай дыягностыкі хранічных ГХ і НГХ ў дзяцей. Зыходзячы з ацэнкі ўтрымання маркёраў апаптоза гранзіма Б і цытакератына-18 у мачы ўпершыню распрацаваны двухэтапны спосаб адбору пацыентаў з верагоднай наяўнасцю хранічнага захворвання нырак.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для паляпшэння дыягностыкі хранічных захворванняў нырак ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць медыцынскую дапамогу дзецям.

Галіна прымянення: педыятрыя, дзіцячая нефралогія.

РЕЗЮМЕ

Кондратенко Оксана Александровна

Маркеры апоптоза и эндотелиальной дисфункции в диагностике хронических заболеваний почек у детей

Ключевые слова: хронические заболевания почек, дети, гломерулярные болезни, негломерулярные болезни, маркеры, апоптоз, эндотелиальная дисфункция

Цель исследования: научно обосновать возможность использования отдельных маркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции для совершенствования диагностики и оценить их вклад в развитие хронических заболеваний почек у детей.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, лабораторно-диагностический, статистический.

Использованная аппаратура: анализатор Beckman Coulter Au400 и Au480 (Япония), спектрофотометр Solar PV 1251C (Республика Беларусь), фотометр универсальный «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь), спектрометр Magellan V 7.1 («Bruker AXS GmbH», Германия).

Полученные результаты и их новизна. Получены новые данные о содержании маркеров апоптоза в сыворотке крови и моче у детей, позволяющие оценить вероятность наличия у пациента хронического заболевания почек. Впервые в белорусской когорте детей с хроническими заболеваниями почек исследованы концентрации маркеров ЭД в сыворотке крови и моче, изучена их взаимосвязь с наличием повреждения почечной паренхимы. На основании определения уровня цитокератина-18 в моче впервые разработан способ дифференциальной диагностики хронических ГБ и НГБ у детей. Исходя из оценки содержания маркеров апоптоза гранзима Б и цитокератина-18 в моче впервые разработан двухэтапный способ отбора пациентов с вероятным наличием хронического заболевания почек.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для улучшения диагностики хронических заболеваний почек в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детям.

Область применения: педиатрия, детская нефрология.

SAMMARY

Kandratsenka Aksana Alexandrovna

Markers of apoptosis and endothelial dysfunction in the diagnosis of chronic kidney disease in children

Keywords: chronic kidney disease, children, glomerular diseases, non-glomerular diseases, markers, apoptosis, endothelial dysfunction

Aim of the study: to substantiate scientifically the possibility of using individual markers of apoptosis and endothelial dysfunction for improving diagnostics and evaluate their contribution to the development of chronic kidney diseases in children.

Methods of the study: epidemiological, clinical, laboratory diagnostic, statistical.

Equipment: analyzer Beckman Coulter Au400 and Au480 (Japan), spectrophotometer Solar PV 1251C (Belarus), universal photometer AIF-M/340 (Vityaz, Republic of Belarus), spectrometer «Magellan V 7.1» (Bruker AXS GmbH, Germany).

The obtained results and their novelty. New data on the content of apoptosis markers in blood serum and urine in children has been obtained, which allows to assess the probability of a patient having a chronic kidney disease. For the first time in the Belarusian cohort of children with chronic kidney diseases, the concentrations of ED markers in blood serum and urine were studied, and their relationship with the presence of damage to the renal parenchyma was investigated. Based on the determination of the level of cytokeratin-18 in urine, a method for the differential diagnosis of chronic HD and NHD in children was developed for the first time. Based on the assessment of the content of apoptosis markers granzyme B and cytokeratin-18 in urine, a two-stage method for selecting patients with a possible chronic kidney disease has been developed for the first time.

Recommendations for use: the results obtained can be used to improve the diagnosis of chronic kidney disease in healthcare institutions providing medical care to children.

Area of application: pediatrics, pediatric nephrology.

Научное издание

Кондратенко Оксана Александровна

**МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 11.11.2025.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Печать цифровая.
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,31. Тираж 60 экз. Заказ 138.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.