

УДК: 616.61-008.64-053.32]--36.1-07-092
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.4

ПЕРСПЕКТИВНІ УРИНАРНІ БІОМАРКЕРИ З ОГЛЯДУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ю.Д. Годованець, А. В. Фрунза

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. Технології виходжування передчасно народжених дітей значно удосконалюються за останні роки. Однак залишається ряд невирішених проблем, серед яких однією з найбільш актуальних є гостре пошкодження нирок (ГПН). Дана патологія асоціюється з високими показниками захворюваності та летальності, особливо у передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією. Діагностика ГПН базується на класифікації, яка запропонована у 2012 р. міжнародною групою експертів *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. Основними критеріями верифікації діагнозу є зростання рівня сироваткового креатиніну та зменшення рівня діурезу. Проблема діагностики та диференційної діагностики ГПН у передчасно народжених дітей займає провідне місце, оскільки досі не існує єдиного консенсусу щодо можливостей використання специфічних біомаркерів уражень нирок та майже відсутні номограми з урахуванням гестаційного віку при народженні, маси тіла та ступеня тяжкості перинатальної патології.

Креатинін плазми все ще залишається найбільш часто використовуваним маркером порушення фільтраційної функції, однак впродовж останніх років ведуться численні наукові дискусії та вивчаються нові, високо чутливі та високо специфічні маркери ренального пошкодження. Зокрема, запропоновано розглядати функціональні біомаркери та маркери тубулярного пошкодження як окремі категорії, оскільки порушення функції нирок та безпосередньо пошкодження можуть співіснувати незалежно, одночасно або спостерігається перехід категорій. Перспективними біомаркерами, які активно досліджуються та застосовуються на практиці, є плазмовий цистатін С, уринарні та сироваткові фракції альфа-1-мікроглобуліну та бета-2-мікроглобуліну, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів та ін. Акцентується увага на важливості епігенетичної концепції у формуванні уражень нирок, блокуванні системи ренін-ангіотензин-альдостерон-антидіуретичний гормон та ролі каналів транз'єнтного рецепторного потенціалу у модуляції основних ниркових функцій. Широкі вивчаються метаболічні профілі сечі з урахуванням гестаційного віку та маси тіла дитини.

Ключові слова: передчасно народжені діти; гостре пошкодження нирок; гіпоксія; патофізіологія; креатинін; цистатін С; альфа-1-мікроглобулін; бета-2-мікроглобулін.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення та новітні технології у виходжуванні передчасно народжених дітей (ПНД), проблема гострого пошкодження нирок (ГПН) у цій особливій педіатричній когорті не втрачає своєї актуальності [1,2]. З огляду на обмежені можливості у застосуванні лікувально-діагностичних заходів, зокрема у критично хворих дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (ДНМТ), досі не існує уніфікованого підходу до менеджменту ГПН з урахуванням гестаційного віку (ГВ) при народженні, маси тіла та ступеню важкості основної патології [3,4]. Розуміння ключових патофізіологічних механізмів адаптації нирок до умов позаутробного існування, суттєвих анте- та постнатальних факторів ризику [5] та шляхів їх мінімізації, а також перспектив застосування високо специфічних маркерів топічного ураження дозволить уніфікувати діагностичні алгоритми зі спрямуванням на доклінічний етап ГПН, який є потенційно оборотним і прогностично більш сприятливим.

Останні наукові дослідження спрямовані на виявлення чутливих біомаркерів на етапі пре-ГПН, або «гострого каналцевого ураження», що дозволило б оптимізувати лікувальні стратегії з огляду на важливість раннього втручання. Найновіші методичні рекомендації щодо поліпшення глобальних результатів ниркових захворювань для ГПН підтвердили важливість якнайшвидшої імплементації програм скринінгу з використанням функціональних та органічних біомаркерів, щоб розроби-

ти поетапну стратегію терапевтичних заходів при ГПН в окремих педіатричних когортах [6].

Як свідчать результати досліджень, діагностика клінічного ГПН за допомогою сироваткового креатиніну має затримку у часі щонайменше 24-48 годин [7] порівняно з використанням специфічних маркерів тубулярної травми, таких як цистатін С (*Cystatin C, CysC*) та ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL*) [8,9].

Рекомендації міжнародної групи експертів *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* в модифікації J. G. Jetton та D. J. Askenazi [10,11] є основною регламентуючою базою для визначення ГПН (Таблиця 1). Однак все ще існують обмеження для їх використання у вузьких педіатричних когортах [12], зокрема у новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ).

Частота розвитку ГПН зростає зі зменшенням ГВ, тому найбільш вразливими педіатричними групами є ПНД з ГВ 25-32 тижні. Саме в цей період диференціація ниркових структур відбувається найбільш швидкими темпами. Згідно результатів останніх досліджень, 47,9% новонароджених з ГВ <29 тижнів мають ГПН на різних стадіях розвитку [13].

Згідно сучасних даних наукової літератури, існує прямий зв'язок між перенесеним епізодом ГПН і формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) та гіпертонічної хвороби [14] у шкільному та підлітковому віці, особливо у ПНД з низькою масою тіла при народженні (НМТ). Мета-аналіз 32 рукописів,

які включали 46 249 немовлят, показав, що НМТ асоційована зі значним ризиком подальшого розвитку ХХН [15-17], зокрема, на 81% вищий ризик розвитку альбумінурії та на 79 % вищий ризик зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², при порівнянні з новонародженими з нормальною масою тіла при народженні. Тісна кореляція між ГПН та формуванням захворювання

нирок у майбутньому зумовлена комплексом факторів впливу, включаючи гіпоксію та ішемію, нефротоксичні лікарські засоби (фуросемід, інотропні препарати, нестероїдні протизапальні засоби тощо) [18], тривалий вплив високих концентрацій кисню [19], сепсис, вроджені вади серцево-судинної системи та ін. [20].

Таблиця 1

Класифікація ГПН за KDIGO, 2012 [7]

| Стадія ГПН | Креатинін плазми (Сг) | Діурез |
|------------|--|--|
| I | Зростання рівня Сг ≥ 26 ммоль/л впродовж 48 год, або зростання рівня Сг у 1,5-2 рази від вихідного рівня, виміряного за останні 7 днів | $<0,5$ мл/кг/год за попередні 6 год |
| II | Зростання рівня Сг $\geq 2-3$ рази від вихідного рівня, виміряного за останні 7 днів | $<0,5$ мл/кг/год за попередні 12 год |
| III | Зростання рівня Сг ≥ 3 рази від вихідного рівня, виміряного за останні 7 днів, або зростання рівня Сг ≥ 354 ммоль/л, або початок замісної ниркової терапії (ЗНТ) | $<0,3$ мл/кг/год за попередні 24 год, або анурія впродовж 12 год |

Згідно сучасних даних наукової літератури, існує прямий зв'язок між перенесеним епізодом ГПН і формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) та гіпертонічної хвороби [14] у шкільному та підлітковому віці, особливо у ПНД з низькою масою тіла при народженні (НМТ). Мета-аналіз 32 рукописів, які включали 46 249 немовлят, показав, що НМТ асоційована зі значним ризиком подальшого розвитку ХХН [15-17], зокрема, на 81% вищий ризик розвитку альбумінурії та на 79 % вищий ризик зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², при порівнянні з новонародженими з нормальною масою тіла при народженні. Тісна кореляція між ГПН та формуванням захворювання нирок у майбутньому зумовлена комплексом факторів впливу, включаючи гіпоксію та ішемію, нефротоксичні лікарські засоби (фуросемід, інотропні препарати, нестероїдні протизапальні засоби тощо) [18], тривалий вплив високих концентрацій кисню [19], сепсис, вроджені вади серцево-судинної системи та ін. [20].

Нові концепції визначення ГПН

За рекомендаціями Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [21-23], функціональні маркери та маркери тубулярного ураження було об'єднано в 4 категорії. Згідно даної класифікації, втрата гломерулярної функції та наявність тубулярних пошкоджень розглядаються незалежно, оскільки вище описані зміни можуть еволюціонувати окремо, водночас або послідовно. Головним акцентом класифікації є можливість градації категорій з подальшою оцінкою ниркових функцій у часі.

Категорія «функціональне ГПН» характеризується зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і відсутністю маркерів тубулярного ураження, і описує всі потенційно оборотні, чутливі до часу та обсягу зміни ниркових функцій, що лише передують пошкодженню. Цей феномен можна спостерігати на прикладі «преренальної азотемії» (внаслідок дегідратації), або «постренального ГПН» (за умови обструкції сечовивідних шляхів), коли відсутнє пряме ураження нирок. «Субклініч-

не ГПН» включає пошкодження нирок, яке передуює втраті функцій, зокрема, при застосуванні нефротоксичних медикаментів [24]. «Комбіноване ГПН» власне об'єднує дві вище описані категорії. «Відсутнє ГПН» означає нормальну ниркову функцію без ознак ураження. Гіпотеза авторів описує можливість переходу категорій одна в одну, таким чином визначаючи різні типи пошкоджень при ГПН, як потенційно оборотні процеси [24].

Результати досліджень

Mercier K. у 2017 р. засвідчили, що існує чітка відмінність між метаболічними профілями сечі у новонароджених, що мають або перенесли епізод ГПН та контрольною когортою без ураження нирок. Ці зміни корелюють з ГВ та показником рН сечі, але лише метаболічний профіль є суттєвим предиктором ГПН. Вивчення метаболічних профілів сечі є перспективним напрямком, що дозволить клініцистам проводити ранню діагностику уражень нирок та покращити результати лікування в цілому [25].

Плазмовий креатинін

Хоч актуальність сироваткового креатиніну для верифікації діагнозу ГПН у ПНД піддається численним дискусіям впродовж останніх років, цей маркер все ще має найбільшу сферу використання [26]. Якщо у доношених новонароджених становлення фільтраційної та концентраційної функції нирок відбувається впродовж перших кількох тижнів життя, то у дітей, народжених раніше фізіологічного терміну, постнатальна адаптація нирок може тривати до 2-х місяців. Також важливо зазначити, що у зв'язку з морфо-функціональною незрілістю ниркових клубочків та десинхронним нефрогенезом зростання рівня креатиніну може спостерігатися лише тоді, коли вже втрачено 25–50% фільтраційної здатності. Тому креатинін плазми не є «ідеальним» біомаркером для раннього виявлення ураження нирок на превентивному етапі, особливо з урахуванням численних факторів, що здатні впливати на

результати вимірювання (вихідний рівень креатиніну в плазмі крові матері, стать дитини, ГВ, статус живлення та гідратації, важкість основної патології тощо) [27, 28].

Окрім того, зміни рівня сироваткового креатиніну не є чутливими до гострого каналцевого ураження, що лімітує його діагностичну значимість у рутинному використанні, оскільки втрачена функція може компенсуватися за рахунок резерву нефронів. Саме цей стан можна класифікувати як субклінічне ГПН, що незалежно асоціюється з несприятливими загальними результатами виходжування [24].

Активна «вікова секреція» обмежує використання креатиніну як прямого індикатора становлення функції нирок в онтогенезі. Онтогенетична модель ШКФ [29] показує, що недоношені новонароджені мають вищі значення даного показника порівняно з більш зрілими новонародженими, які відповідають їх постконцептуальному віку, але мають значно менший постнатальний вік [30].

Цистатин С

Цистатин С (Cystatin C, Cys-C) є перспективним біомаркером, високо чутливим до незначних змін ШКФ, тому може бути визначений, як альтернатива креатиніну. Cys-C належить до групи інгібіторів тіолових протеаз, складається з 130 амінокислотних залишків та екскретується всіма клітинами організму. Існує 2 фракції Cys-C: плазмова та уринарна. Плазмовий Cys-C відображає ШКФ, у той час як сечова фракція є маркером каналцевої дисфункції. Окрім того, цей білок не проходить через плацентарний бар'єр, а отже немає кореляції між рівнем показника у матері. Концентрації Cys-C вищі у ПНД, особливо при глибокому ступеню недоношеності, при порівнянні з доношеними новонародженими [31], а також варіюють від віку, ваги та наявності перинатальної патології, зокрема сепсису, респіраторного дистресу та асфіксії [32].

Результати мета-аналізу, який досліджував прогностичну цінність плазмової та уринарної фракції Cys-C, засвідчив, що діагностичне значення концентрації білка в плазмі є вищим, ніж у сечі, а вимірювання рівня Cys-C у плазмі протягом перших 24 годин та врахування граничної межі між 0,4-1,0 мг/л забезпечує найвищий показник у прогнозуванні ГПН [33].

Альфа-1-мікроглобулін та бета-2-мікроглобулін

Альфа-1-мікроглобулін (Alpha-1-microglobulin, α 1-MG) належить до групи низькомолекулярних глікопротеїдів сімейства ліпокаліну і складається зі 183 амінокислот. α 1-MG секретується практично всіма клітинами організму, однак первинним місцем синтезу білка є печінка [34]. Майже 50% α 1-MG вільно циркулює у крові, а інша половина зв'язана з IgA, протромбіном та альбуміном. Метаболічний шлях α 1-MG завершується в нирках, де він практично повністю реабсорбується епітеліоцитами проксимальних каналців. Незначна частина,

що виділяється з сечею, використовується в якості біомаркера каналцевої дисфункції при гострих та хронічних захворюваннях нирок [34-36].

Бета-2-мікроглобулін (Beta-2-microglobulin, β 2-MG) кодується геном, розташованим у 15 хромосомі, та складається зі 100 амінокислот. Метаболізм β 2-MG схожий до обміну α 1-MG, оскільки елімінація відбувається завдяки клубочковій фільтрації. 99,9% відфільтрованого білка реабсорбується і катаболізується у проксимальних звивистих каналцях, що призводить до мінімальної залишкової концентрації у сечі [37]. Варто відмітити спорідненість механізмів елімінації β 2-MG: через активацію ендоцитарних рецепторів мегаліну та кубаліну, так само, як це відбувається під час токсин-індукованого ураження каналців. Як α 1-MG, так і β 2-MG, є перспективними біомаркерами ренальної дисфункції у педіатричних когортах. За результатами досліджень, при порівнянні сироваткових фракцій Cys-C і α 1-MG та сечових фракцій NGAL і α 1-MG, спостерігалися статистично вищі показники у групі з ГПН, порівняно з контролем ($p < 0,05$) [38].

Патофізіологія та патоморфологія ураження нирок

Гіпоксія та постгіпоксичне (реперфузійне) пошкодження паренхіми нирок залишається провідним патофізіологічним механізмом, у тому числі з огляду на поліорганну недостатність. Важкі або повторні пошкодження призводять до абнормальної регенерації каналців та нефронів, що ініціює розвиток прозапальної клітинної відповіді. Спотворена адаптивна реакція характеризується прогресуванням інтерстиційного фіброзу, каналцевою атрофією та капілярним розрідженням, які перешкоджають повному морфологічному та функціональному відновленню нирок. Активація профіброгенних факторів – трансформуючого фактору росту, фактору росту сполучної тканини, тканинних макрофагів – сприяє розвитку хронічного тубулярного та інтерстиційного запалення. Абнормальна регенерація клітин нирок стає передумовою їх «старіння». Це відбувається внаслідок індукованого апоптозу, надмірної активації інгібітор циклінкінази та порушення експресії генів Klotho [39].

Теорію «старіння нирок» розглядають під призвою опосередкованого впливу зовнішнього середовища. Важливість розуміння ролі оксидативного стресу, як еволюційного захисного механізму проти несприятливих факторів, підтверджує й безпосередній зв'язок із запальним ушкодженням нирок. Центральна роль балансу енергії в цьому процесі була продемонстрована експериментально: редукція калорій спричиняє зменшення гіпертрофії подоцитів, атрофію каналців та гломерулярний склероз [40].

Необхідність диференційної діагностики між функціональними змінами та органічними ураженнями зумовлена залученням різноманітних механізмів молекулярної відповіді, які реалізуються послідовно на певних анатомічних рівнях. Це дозволило науковцям виділити окремі субтипи тубулярних по-

шкодженнь. Основою токсин-індукованого ураження каналців є фільтрація та реабсорбція токсину внаслідок активації ендоцитарних рецепторів, локалізованих у проксимальних каналцях – мегаліну та кубіліну. До найбільш поширених токсинів, що можуть спричинити цей тип ураження у ПНД, належить міоглобін, аміноглікозиди та важкі метали, зокрема, кадмій [24].

Патогенез сепсис-індукованого пошкодження каналців остаточно не з'ясований, однак відомо, що ліпополісахариди індукують надмірну імунну відповідь спочатку у проксимальних ниркових каналцях, а потім у дистальних сегментах внаслідок аномального розподілу Toll-подібних рецепторів (Toll-liked receptors, TLR)[24].

Механізми ішемічно-реперфузійного пошкодження каналців є дуже подібними до сепсис-індукованого шляху. Однак науковці виділяють окремі сегменти нефрону, які є більш чутливими до того чи іншого впливу. Сюди включено останній (S3) сегмент проксимального каналця та медулярну частину висхідного коліна петлі Генле (Thick Ascending Limb Of The Loop of Henle, mTAL). Обидві структури є екстрачутливими до ішемії, оскільки навіть за фізіологічних умов розташовуються у медулярній зоні. Температурна травма спричиняє деструкцію сегменту S3, у той час як холодова ішемія, міоглобінурія, контрастні речовини, грамнегативний сепсис та інші призводять до ураження mTAL [24].

До вторинних опосередкованих механізмів ураження каналців нирок належить виснаження об'єму позаклітинної рідини, що є наслідком активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон-антидіуретичного гормону (РАААГ) [24, 41].

Останні роки значна увага приділяється ролі TRP-каналів (Transient Receptor Potential channels, канали транз'єнтного рецепторного потенціалу) у становленні фільтраційного бар'єру, осморегуляції та каналцевої реабсорбції нирок. Дослідження свідчать про те, що функціональні зміни TRP-каналів є важливими детермінантами ниркового кровотоку, зокрема прегломерулярної резистентності судин, блокування системи РАААГ, регуляції транспорту іонів кальцію в перичити та епітеліальні клітини і модуляції гормональної перцепції [42]. Цікавою є спорідненість окремого ефекту блокування РАААГ на розвиток нирок з тим, що спостерігається при деяких вроджених аномаліях нирок. До прикладу, блокада РАААГ асоціюється з олігонєфропатією та аномальним судинним розвитком.

Гіпотеза Бреннера описує гемодинамічні механізми, спрямовані на підтримку екскреторної здатності нирок: нефронний дефіцит підвищує ШКФ кожного окремого нефрону. Ці адаптаційні гемодинамічні зміни спричиняють внутрішньоклубочкову

гіпертензію, гломерулярну та тубулярну гіпертрофію, що на фоні редукованої кількості нефронів призводить до розвитку вогнищового сегментарного гломерулосклерозу, особливо у ПНД з НМТ [43].

Епігенетична концепція дає змогу глибше оцінити спектр ураження нирок з позиції змін механізмів постнатальної адаптації. Епігенетичні модифікації включають метилювання та ацетилювання гістонів і ДНК та подальшу зміну напрямків транскрибування. Молекулярні механізми епігенетичної регуляції ниркового онтогенезу не є достатньо вивченими, однак результати досліджень свідчать про вірогідний зв'язок з несприятливим прогнозом щодо розвитку ХХН у підлітковому та дорослому віці [44].

Таким чином, основний фокус нових наукових досліджень у напрямку прогностичних біомаркерів ГПН спрямований на раннє втручання, особливо на стадіях субклінічного пошкодження. Варто зазначити, що дані наукової літератури щодо можливостей використання біомаркерів, альтернативних «рутинному» визначенню креатиніну, є досить лімітованими, зокрема, для популяції передчасно народжених дітей. Відсутність мультицентрових епідеміологічних досліджень та єдиних специфічних клініко-параклінічних критеріїв стратифікації ГПН лише підвищує актуальність проблеми, у тому числі з врахуванням низької діагностичної цінності доступних методів. Автори акцентують увагу на стійкій тенденції переходу субклінічного ГПН у категорію комбінованого ГПН (функціональні та органічні зміни).

Висновки

Найважливіші дані наукової літератури свідчать про зміну напрямків розуміння механізмів розвитку ГПН як в цілому, так і при врахуванні особливостей педіатричної популяції. За останні роки значно переглянуті підходи до діагностики та переоцінено роль «класичних» біомаркерів, зокрема креатиніну плазми. Активно досліджуються нові уринарні і плазмові біомаркери та вивчаються перспективи їх використання з прогностичною метою. На жаль, досі не існує єдиної стратегії щодо ключових моментів менеджменту ГПН у передчасно народжених дітей.

Цікавим та глибоким напрямком наукових досліджень є вивчення метаболічних профілів сечі з урахуванням ГВ, маси тіла при народженні, ступеня тяжкості основної патології та одночасної оцінки проведених терапевтичних заходів. Пошук нових шляхів діагностики пошкодження нирок на субклінічній стадії розвитку є критично важливим у стратегії «випередження» незворотного ураження, а отже – зменшення поширеності ГПН, інвалідизації та летальності, що матиме вагомий медико-соціальний вплив на здоров'я педіатричної популяції у довготривалій перспективі.

Література

1. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Берцун КТ, Сергета ДП, Шовкопляс НА. Сучасні проблеми неонатальної нефрології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;3:45-9. doi: 10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.8
2. Борисова ТП, Оболонська ОЮ, Сурков ДМ. Гостре пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою артеріальною протокою. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;1:26-34. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2
3. Стрижак ЛС, Анікін Ю, Самара ЮК. Сучасний погляд на діагностику та лікування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;1:48-57. doi: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.7
4. Оболонська ОЮ. Перинатальні фактори ризику та клінічні особливості гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки в недоношених новонароджених. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;7:34-9. doi: 10.15574/SP.2020.111.34
5. Саврун ТІ, Кочерга ЗР, Чекотун ТВ, Биковська ОА, Кислова ЮО. Дослідження гострого ураження нирок у передчасно народжених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. Світ медицини та біології. 2017;4:71-6. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76
6. Albert C, Haase M, Albert A, Zapf A, Braun-Dullaeus RC, Haase-Fielitz A. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.* 2021;41(1):1-15. doi:10.3343/alm.2021.41.1.1
7. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care.* 2018;22(1):256. doi: 10.1186/s13054-018-2193-8
8. Jung YH, Han D, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Proteomic identification of early urinary-biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. *Sci Rep [Internet].* 2020[cited 2021 May 17];10(1):4057. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055268/> doi: 10.1038/s41598-020-60890-x
9. Sellmer A, Bech BH, Bjerre JV, Schmidt MR, Hjortdal VE, Esberg G, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in the evaluation of Patent Ductus Arteriosus and AKI in Very Preterm Neonates: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):7. doi: 10.1186/s12887-016-0761-0
10. Kdigo AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
11. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics[Internet].* 2015[cited 2021 Jul 19];136(2):e463-73. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463.long> doi: 10.1542/peds.2014-3819
12. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L, Griffin R, Raina R, Dower J, et al. Optimizing the AKI definition during first postnatal week using Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) cohort. *Pediatr Res.* 2019;85(3):329-38. doi: 10.1038/s41390-018-0249-8
13. Allegaert K, Smits A, van Donge T, van den Anker J, Sarafidis K, Levchenko E, et al. Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. *Front Pediatr [Internet].* 2020[cited 2021 May 29];8:366. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00366/full> doi: 10.3389/fped.2020.00366
14. Crisafulli A, Bassareo PP, Kelleher S, Calcaterra G, Mercuro G. Factors Predisposing to Hypertension in Subjects Formerly Born Preterm: Renal Impairment, Arterial Stiffness, Endothelial Dysfunction or Something Else? *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(2):82-90. doi: 10.2174/1573402115666190627140523
15. Lumbers ER, Kandasamy Y, Delforce SJ, Boyce AC, Gibson KJ, Pringle KG. Programming of Renal Development and Chronic Disease in Adult Life. *Front Physiol [Internet].* 2020[cited 2021 Jun 12];16:11:757. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00757/full> doi: 10.3389/fphys.2020.00757
16. Gist KM, Selewski DT. The Challenge of Acute Kidney Injury Diagnostic Precision: From Early Prediction to Long-Term Follow-up. *Kidney Int Rep [Internet].* 2021[cited 2021 May 29];6(7):1755-7. Available from: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(21\)01158-X/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(21)01158-X/fulltext) doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.006
17. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJL, Johnson DW, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7(2):71-87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003
18. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, et al. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(10):1765-76. doi: 10.1007/s00467-019-04293-9
19. Fan Y, Ye J, Qian L, Zhao R, Zhang N, Xue L, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in ventilated newborns. *Ren Fail.* 2019;41(1):995-1000. doi: 10.1080/0886022X.2019.1665546
20. Devarajan P, Jefferies JL. Progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *Prog Pediatr Cardiol.* 2016;41:33-40. doi: 10.1016/j.ppedcard.2015.12.006
21. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13-29. doi: 10.1159/000349963
22. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014;85(3):513-21. doi: 10.1038/ki.2013.374
23. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open [Internet].* 2020[cited 2021 Jul 25];3(10):e2019209. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2771386> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
24. Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):599-612. doi: 10.1038/s41581-019-0184-x
25. Mercier K, McRitchie S, Pathmasiri W, Novokhatny A, Koralkar R, Askenazi D, et al. Preterm neonatal urinary renal developmental and acute kidney injury metabolomic profiling: an exploratory study. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):151-61. doi: 10.1007/s00467-016-3439-9
26. Adams PS, Vargas D, Baust T, Saenz L, Koh W, Blasiolo B, et al. Associations of Perioperative Renal Oximetry Via Near-Infrared Spectroscopy, Urinary Biomarkers, and Postoperative Acute Kidney Injury in Infants After Congenital Heart Surgery: Should Creatinine Continue to Be the Gold Standard? *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(1):27-37. doi:

10.1097/PCC.0000000000001767

27. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):90-7. doi: 10.1016/j.siny.2016.12.001

28. Guignard JP, Ali US. Acute Renal Failure in the Neonate. *J Pediatr Intensive Care.* 2016;5(2):42-9. doi: 10.1055/s-0035-1564735

29. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(6):424-31. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.424

30. Salem F, Johnson TN, Hodgkinson ABJ, Ogungbenro K, Rostami-Hodjegan A. Does "Birth" as an Event Impact Maturation Trajectory of Renal Clearance via Glomerular Filtration? Reexamining Data in Preterm and Full-Term Neonates by Avoiding the Creatinine Bias. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(2):159-71. doi: 10.1002/jcph.1725

31. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1833-8. doi: 10.3109/14767058.2014.969236

32. Hu Q, Shi Y, Hua ZY, Bao L, Li F, Wei H, et al. A Prediction Nomogram for Acute Kidney Injury in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study. *Front Pediatr [Internet].* 2021[cited 2021 Aug 15];8:575097. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.575097/full> doi: 10.3389/fped.2020.575097

33. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0

34. Kristiansson A, Gram M, Flygare J, Hansson SR, Åkerström B, Storry JR. The Role of α 1-Microglobulin (A1M) in Erythropoiesis and Erythrocyte Homeostasis-Therapeutic Opportunities in Hemolytic Conditions. *Int J Mol Sci [Internet].* 2020[cited 2021 Jul 25];30:21(19):7234. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7234> doi: 10.3390/ijms21197234

35. Hansson M, Gustafsson R, Jacquet C, Chebaane N, Satchell S, Thunberg T, et al. Cystatin C and α -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Pathogens.* 2020;9(8):666. doi: 10.3390/pathogens9080666

36. Zhang Y, Zhang B, Wang D, Shi W, Zheng A. Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. *Med Princ Pract.* 2020;29(3):285-91. doi: 10.1159/000503555

37. Jalali SZ, Enteshari M, Saadat F. Reciprocal assessment of urinary beta-2-microglobulin and BUN levels in renal dysfunction of neonates with birth asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;4:1-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1918667

38. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:73. doi: 10.3389/fmed.2017.00073

39. Andrade L, Rodrigues CE, Gomes SA, Noronha IL. Acute Kidney Injury as a Condition of Renal Senescence. *Cell Transplant.* 2018;27(5):739-53. doi: 10.1177/0963689717743512

40. Chevalier RL. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;91:119-31. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.05.024

41. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.* 2016;7(1):113-70. doi: 10.1002/cphy.c160006

42. Kanthakumar P, Adebisi A. Renal vascular TRP channels. *Curr Res Physiol.* 2021;4:17-23. doi: 10.1016/j.crphys.2021.02.001

43. Musiał K. Current Concepts of Pediatric Acute Kidney Injury-Are We Ready to Translate Them into Everyday Practice? *J Clin Med [Internet].* 2021[cited 2021 Jul 27];10(14):3113. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/14/3113> doi: 10.3390/jcm10143113

44. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58-66. doi: 10.1016/j.siny.2017.01.001

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ УРИНАРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ
С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Ю.Д. Годованец, А.В. Фрунза

**Буковинский государственный
медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме. Технологии выхаживания недоношенных детей значительно совершенствуются за последние годы. Однако остается ряд нерешенных проблем, среди которых одной из наиболее актуальных остается острое повреждение почек (ОПН). Данная патология ассоциируется с высокими показателями заболеваемости и летальности, особенно у преждевременно рожденных детей с тяжелой перинатальной патологией. Диагностика ОПН базируется на классификации, предложенной в 2012 г. Международной группой экспертов Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Основными критериями верификации диагноза является рост уровня сывороточного креатинина и снижение диуреза. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ОПН у преждевременно рожденных детей занимает ве-

**PERSPECTIVE URINARY BIOMARKERS
ACCORDING TO PATHOGENETIC MECHANISMS
OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN PRETERM-BORN CHILDREN**

Yu. Hodovanets, A. Frunza

**Bukovinian State
Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. Technologies for nursing preterm-born babies have evolved significantly in recent years. However, we still have several unresolved issues, among which acute kidney injury remains one of the most urgent. This pathological clinical syndrome is associated with high rates of morbidity and mortality, especially in premature infants with severe perinatal pathology. Arrester diagnosis is based on the classification proposed in 2012 by the International Expert Group - Kidney Disease: Improving Global Outcomes. The main criteria for verifying the diagnosis of acute renal injury are an increase in serum creatinine levels and a decrease in urine output. The problem of diagnosis and differential diagnosis of acute renal failure in prematurely born children occupies a leading place, because it is still no consensus on the possibilities of using

дущее место, поскольку до сих пор не существует единого консенсуса относительно возможностей использования специфических биомаркеров поражений почек, и почти отсутствуют номограммы с учетом гестационного возраста при рождении, массы тела и степени тяжести перинатальной патологии.

Креатинин плазмы все еще остается наиболее часто используемым маркером нарушения фильтрационной функции, однако в последние годы ведутся многочисленные научные дискуссии и изучаются новые, высоко чувствительные и высоко специфические маркеры ренального повреждения. В частности, предложено рассматривать функциональные биомаркеры и маркеры тубулярного повреждения как отдельные категории, поскольку нарушение функции почек и непосредственно повреждение могут сосуществовать независимо, одновременно, или наблюдается переход категорий. Перспективными биомаркерами, активно исследуемыми и применяемыми на практике, являются плазменный цистатин С, уринарная и сывороточная фракции альфа-1-микроглобулина и бета-2-микроглобулина, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов и др. Акцентируется внимание на важности эпигенетической концепции в формировании поражений почек, блокировке системы ренин-ангиотензин-альдостерон-антидиуретический гормон и роли каналов транзистентного рецепторного потенциала в модуляции основных почечных функций. Широко изучаются метаболические профили мочи с учетом гестационного возраста и массы тела.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети; острое повреждение почек; гипоксия; патофизиология; креатинин; цистатин С; альфа-1-микроглобулин; бета-2-микроглобулин.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57205579303>

Фрунза Аліна Владиславівна - аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: frunzaalina@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-9178-5004

Researcher ID: AAY-1624-2021

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57205579303>

Фрунза Алина Владиславовна – аспирант кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

ORCID ID: 0000-0002-9178-5004

Researcher ID: AAY-1624-2021

specific biomarkers of kidney damage, and no nomograms are taking into account the gestational age at birth, body weight and the severity of perinatal pathology.

Plasma creatinine is still the most commonly used marker of impaired filtration function, but in recent years there have been numerous scientific discussions and new, highly sensitive, and highly specific markers of renal injury. In particular, it was proposed to consider functional biomarkers and markers of tubular damage as separate categories, since impaired renal function and the injury itself can coexist independently, simultaneously, or a transition of categories is observed. Plasma cystatin C, urinary and serum fractions of alpha-1-microglobulin and beta-2-microglobulin, lipocalin associated with neutrophil gelatinase, and others are promising biomarkers. Attention is focused on the importance of the epigenetic concept in the formation of kidney damage, blocking of the renin-angiotensin-aldosterone-antidiuretic hormone system, and the role of transient receptor potential channels in the modulation of basic renal functions. Metabolic urine profiles are widely studied taking into account gestational age and body weight.

Keywords: Premature Newborns; Acute Kidney Injury; Hypoxia; Pathophysiology; Creatinine; Cystatin C; Alpha-1-microglobulin; Beta-2-microglobulin.

Contact Information:

Yuliya Hodovanets – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57205579303>

Alina Frunza – Postgraduate student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: frunzaalina@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-9178-5004

Researcher ID: AAY-1624-2021.