

УДК 616.72-002-021.3-053.2:616.61-074

Т.П. Борисова, С.В. Самсоненко

Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера KIM-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 27-32. doi 10.15574/SP.2022.123.27

For citation: Borysova TP, Samsonenko SV. (2022). Significance of determination of kidney of tubular biomarker KIM-1 in children with juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 27-32. doi 10.15574/SP.2022.123.27.

Ураження ниркових каналців відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН). Проведено лише одне когортне ретроспективне дослідження поширеності ХХН у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Тому важливою є рання діагностика ураження нирок за допомогою ренальних біомаркерів.

Мета — визначити частоту та фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом вивчення рівня молекули пошкодження нирок-1 (kidney injury molecule-1 — KIM-1) у сечі дітей, хворих на ЮІА, залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Матеріали та методи. Обстежено 80 дітей з ЮІА. Для вимірювання маркера KIM-1 у зразках сечі застосовано твердофазний імуноферментний аналіз.

Результати. Показник сечового маркера KIM-1 в обстежених дітей дорівнював $0,997 \pm 0,1662$ (0,98; 0,90–1,12) нг/мл. Висока активність ЮІА впливала на рівень сечового KIM-1: серед дітей з високою активністю захворювання у 20% відмічався високий рівень KIM-1. Ураження ≥ 6 суглобів майже в 3 рази збільшувало частоту підвищеного рівня KIM-1 у сечі (OR=5,00; 95% CI: 1,65–15,15; $p < 0,006$). Виявлено такі фактори ризику структурних тубулярних уражень нирок у дітей з ЮІА: високу активність ЮІА (OR=7,25; 95% CI: 1,22–43,22; $p < 0,04$); артрит ≥ 6 суглобів (OR=5,00; 95% CI: 1,65–15,15; $p < 0,006$); артрит дрібних суглобів рук (OR=4,85; 95% CI: 1,39–16,87; $p < 0,02$); артрит променево-зап'ясткових суглобів (OR=3,78; 95% CI: 1,21–11,83; $p < 0,03$); артрит кульшових суглобів (OR=10,41; 95% CI: 1,02–106,7; $p < 0,05$). На рівень сечового біомаркера KIM-1 негативно впливало тривале застосування НПЗП ($p = 0,60$, $p < 0,004$). Підвищений рівень KIM-1 у сечі асоціювався з артеріальною гіпертензією (OR=12,43; 95% CI: 2,26–68,27; $p < 0,003$) і зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Ноєк (OR=15,58; 95% CI: 4,02–60,36; $p < 0,001$).

Висновки. Структурне ураження ниркових каналців, встановлене шляхом дослідження біомаркера KIM-1 у сечі, взаємозв'язок зі зниженою рШКФ за формулою Ноєк дають підставу припустити наявність ХХН у дітей з ЮІА як наслідок тубулярного ураження. Дослідження рівня KIM-1 у сечі має вводити до плану обстеження хворих на ЮІА дітей для ранньої діагностики ниркового ураження. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, тубулярний біомаркер KIM-1, діти.

Significance of determination of kidney of tubular biomarker KIM-1 in children with juvenile idiopathic arthritis

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Renal tubular lesions play an important role in the development and progression of chronic kidney disease (CKD). There has been only one cohort retrospective study of the prevalence of CKD in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Therefore, early diagnosis of kidney damage using renal biomarkers is important.

Purpose — to determine the frequency and risk factors for the development of structural tubular lesions by studying the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the urine of children with JIA, depending on the characteristics of the clinical course of the disease, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Materials and methods. 80 children from JIA were examined. To measure the marker KIM-1 in urine samples, an enzyme-linked immunosorbent assay was used.

Results. The indicator of the urinary marker KIM-1 in the examined children was 0.997 ± 0.1662 (0.98; 0.90–1.12) ng/ml. High activity of JIA affects the level of urinary KIM-1 — among children with high activity of the disease, 20% had a high level of KIM-1. Involvement of ≥ 6 joints almost 3-fold increased the incidence of elevated urinary KIM-1 levels (OR=5.00; 95% CI: 1.65–15.15; $p < 0.006$). Risk factors for structural tubular kidney lesions in children with JIA were identified: high JIA activity (OR=7.25; 95% CI: 1.22–43.22; $p < 0.04$), arthritis ≥ 6 joints (OR=5.00; 95% CI: 1.65–15.15; $p < 0.006$), arthritis of the small joints of the hands (OR=4.85; 95% CI: 1.39–16.87; $p < 0.02$), arthritis of the wrist joints (OR=3.78; 95% CI: 1.21–11.83; $p < 0.03$), arthritis of the hip joints (OR=10.41; 95% CI: 1.02–106.7; $p < 0.05$). The level of urinary biomarker KIM-1 was negatively affected by long-term use of NSAIDs ($p = 0.60$, $p < 0.004$). An increased level of KIM-1 in urine is associated with hypertension (OR=12.43; 95% CI: 2.26–68.27; $p < 0.003$) and reduced Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) according to the Hoek formula (OR=15.58; 95% CI: 4.02–60.36; $p < 0.001$), which suggests the presence of CKD in children with JIA as a result of tubular lesions.

Conclusions. Structural damage of the renal tubules, which was established by studying the biomarker KIM-1 in the urine and the relationship with reduced eGFR according to the Hoek formula, suggests the presence of CKD in children with JIA as a result of tubular lesions. Urine KIM-1 testing should be included in the JIA screening plan for early diagnosis of renal disease.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution specified in the work. Informed consent was obtained from the parents of the children for the research.

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, tubular biomarker KIM-1, children.

Вступ

Ураження ниркових каналців відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) [14]. Незалежно від основного захворювання та наявності провокаційних факторів патогенні механізми, що викликають прогресуюче пошкодження нирок, зводяться до тубулоінтерстиціальних захворювань, які характеризуються атрофією та гіпоксією каналців, пошкодженням перитубулярних капілярів та інтерстиціальним фіброзом [1].

Прогресування ниркових захворювань можна ефективно зупинити, якщо хвороба або пошкодження нирок діагностуються раніше. Останніми роками біомаркери сироватки та сечі вважаються надійними методами ранньої діагностики захворювань нирок, показано, що ці біомаркери мають кращу прогностичну цінність порівняно з іншими методами обстеження [3,5]. Ниркові тканини експресують різні молекули у відповідь на пошкодження нирок, однією з таких є молекула пошкодження нирок-1 (kidney injury molecule-1 – КІМ-1) [2,13]. Це – трансмембранний білок типу 1, спочатку виявлений як передбачувана адгезивна молекула епітеліальних клітин, що містить новий домен імуноглобуліну, який відсутній у нормальних умовах, але підвищений у клітинах апікальної мембрани проксимальних каналців після їх пошкодження [15]. КІМ-1 у сечі чутлива до ранньої діагностики гострого пошкодження нирок і ХХН, а також до ефективної оцінки прогресування захворювання [16]. Вважається, що біомаркер КІМ-1 у сечі має хорошу клінічну цінність при нефротоксичному пошкодженні нирок [13].

За допомогою металопротеїназ ектодомен КІМ-1 проникає в порожнину ниркового каналця та виділяється із сечею та кров'ю, діючи як індикатор пошкодження нирок. Крім того, функція КІМ-1 при гострому пошкодженні нирок і ХХН різна. На ранній стадії ураження ниркових каналців підвищена експресія КІМ-1 сприяє клітинному фагоцитозу, відновлює пошкоджені каналці та інгібує запальну ниркову відповідь. Навпаки, стійке підвищення рівня КІМ-1 не є захисним фактором при ХХН, що, своєю чергою, призводить до виникнення й розвитку ниркового фіброзу [8,16].

У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) можна очікувати ураження нирок, враховуючи наявність хронічного запального процесу, а також тривале застосування нефротоксичних препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Проведено лише одне когортне ретроспективне дослідження поширеності ХХН у дітей з ЮІА. Встановлено, що 8% дітей за 65 місяців після початку хвороби мають артеріальну гіпертензію (АГ) або мінімальну протеїнурію [4]. У дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом ураження нирок має субклінічний перебіг [9]. Тому важливою є рання діагностика ураження нирок за допомогою ренальних біомаркерів у дітей з ЮІА. У доступній літературі не знайдено робіт щодо дослідження КІМ-1 при ЮІА в дітей. Визначення рівня КІМ-1 у сечі дітей з ЮІА є важливим тому, що це дасть змогу своєчасно діагностувати тубулярне структурне ураження, провести корекцію доз лікарських речовин для уникнення їх нефротоксичних ефектів.

Мета дослідження – визначити частоту та фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом вивчення рівня КІМ-1 у сечі дітей, хворих на ЮІА, залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, застосування НПЗП.

Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, когортне, проспективне дослідження в 2019–2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом.

Критерії залучення: діти зі встановленим діагнозом ЮІА за критеріями EULAR [12], інформована згода батьків на участь у дослідженні. **Критерії вилучення:** вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих захворювань сечової системи.

Обстежено 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив $10,4 \pm 4,41$ (10,6–15,0) року. Дівчатка – 46 (57,5%), хлопчики – 34 (42,5%). Дебют ЮІА відмічено у віці $5,8 \pm 4,14$ (4,9; 2,9) року. Відзначено такі варіанти клінічного перебігу ЮІА: системний артрит – 9 (11,3%), поліартрит – 47 (58,8%), олігоартрит –

24 (30,0%) випадків. Активність хвороби встановлено за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) [11]. Ремісію ЮІА діагностовано в 60 дітей, низьку активність — у 14 дітей, високу активність — у 6 дітей.

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дитини в дебюті захворювання, тривалості перебігу та клінічних особливостей ЮІА, лікування. На момент дослідження виконано клінічне обстеження, оцінку стану здоров'я дітей згідно зі шкалою The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [10], загальноклінічними (аналіз крові та сечі), біохімічними (сироватковий креатинін та на його основі розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Шварца, сечовина крові, С-реактивний білок), імуноферментними (антинуклеарні антитіла, антиген, HLA B27) та імунологічними (ревматоїдний фактор) методами. Інструментальні методи передбачали ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів і нирок. На момент обстеження всі пацієнти отримували метотрексат, 22 (27,5%) дитини — НПЗП, 25 (31,3%) — імунобіологічні препарати.

Рівень сироваткового креатиніну визначено двічі (перший і третій місяць дослідження) калориметричним кінетичним методом Яффе, концентрацію сироваткового цистатину С — одноразово на третьому місяці дослідження за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу («Цистатин С-ІФА-БЕСТ»).

Для встановлення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використано формулу Ноек [6]:

$$\text{рШКФ мл/хв/1,73 м}^2 = -4,32 + 80,35 / (\text{цистатин С мг/л})$$

Критерієм зниження рШКФ прийнято значення нижче 90 мл/хв/1,73 м² [7].

Для вимірювання маркера КІМ-1 у зразках сечі застосовано твердофазний імуноферментний аналіз.

Застосовано комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок — критерій Манна—Уїтні; для оцінки динаміки — критерій Макнемара; для таблиць сполученості — χ^2 -критерій і точний критерій Фішера; для оцінки ступеня залежності між змінними — кореляція Спірмена. Аналіз даних виконано за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1»® (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами стандартного нефрологічного обстеження пацієнтів (загальний аналіз сечі, креатинін крові, сечовина крові, УЗД нирок) патологічних змін не виявлено. Показник рШКФ на основі дослідження сироваткового креатиніну за формулою Schwartz протягом трьох місяців відповідав нормативним значенням.

Рівень сечового маркера КІМ-1 в обстежених дітей дорівнював $0,997 \pm 0,1662$ (0,98; 0,90–1,12) нг/мл. Беручи до уваги суперечливі дані щодо нормативних рівнів КІМ-1

Таблиця

Показники сечового маркера КІМ-1 залежно від особливостей перебігу ювенільного ідіоматичного артриту, артеріальної гіпертензії та зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації за формулою Ноек

Фактор	КІМ-1 $\geq 1,12$ нг/мл (верхній кuartиль)		p<
	ні, n=60	так, n=20	
Висока активність ЮІА	2 (3,3%)	4 (20,0%)	0,04
Ураження ≥ 6 суглобів на період обстеження	10 (16,7%)	10 (50,0%)	0,006
Артрит дрібних суглобів рук	6 (10,0%)	7 (35,0%)	0,02
Артрит променево-зап'ясткових суглобів	9 (15,0%)	8 (40,0%)	0,03
Артрит кульшових суглобів	1 (1,7%)	3 (15,0%)	0,05
Артеріальна гіпертензія	2 (3,3%)	6 (30,0%)	0,003
рШКФ за формулою Ноек нижче за норму	16 (26,7%)	17 (85,0%)	0,001

Примітка: використано χ^2 -критерій і точний критерій Фішера.

у сечі дітей, виділено групу пацієнтів, які мали рівень КІМ-1, вищий за верхній квартиль ($\geq 1,12$ нг/мл), та проведено порівняння з групою пацієнтів, які мали рівень КІМ-1, нижчий за це значення. Проаналізовано рівень сечового маркера КІМ-1 залежно від показників особливостей клінічного перебігу ЮІА, зокрема, дебют хвороби, тривалість хвороби, тривалість активної стадії ЮІА, тривалість ремісії, форма ЮІА, активність за шкалою JADAS-27, стан здоров'я дітей згідно зі шкалою CHAQ, групи та кількості уражених суглобів, кількість суглобів із порушенням функції, артеріальний тиск, рШКФ за формулою Шварца та формулою Ноек. У таблиці наведено лише фактори, значуще пов'язані з високим рівнем КІМ-1 у сечі.

За даними таблиці, висока активність ЮІА впливала на рівень сечового КІМ-1: серед дітей з високою активністю захворювання у 20% відмічався високий рівень КІМ-1 проти 3,3% дітей з рівнем КІМ-1 $< 1,12$ нг/мл; $p < 0,04$. Наявність високої активності ЮІА підвищувала частоту високого рівня КІМ-1 більше ніж у 6 разів — $OR = 7,25$; 95% СІ: 1,22–43,22; $p < 0,04$. Спостерігалася виражена пряма кореляція між тривалістю активної стадії ЮІА і рівнем КІМ-1 у сечі ($\rho = 0,25$, $p < 0,03$).

Проведено аналіз рівня КІМ-1 у сечі залежно від кількості та локалізації уражених суглобів. Не виявлено ураження суглобів на період обстеження в 4 (5,0%) пацієнтів. Кількість уражених суглобів на момент обстеження становила $3,8 \pm 2,99$ (3; 2–5,75). Розподіл за кількістю уражених суглобів такий: 0–1 суглоб — 16 (20,0%) випадків; 2–3 суглоби — 25 (31,3%) випадків; 4–5 суглобів — 19 (23,8%) випадків; ≥ 6 суглобів — 20 (25,0%) випадків. Кількість зон ураження суглобів на момент обстеження дорівнювала $1,8 \pm 1,04$ (2; 1–2). Локалізація уражених суглобів така: колінні — 56 (70,0%) обстежених дітей; гомілковостопні — 31 (38,8%); променево-зап'ясткові — 17 (21,3%); дрібні суглоби рук — 13 (16,3%); дрібні суглоби стопи — 13 (16,3%); ліктьові — 5 (6,3%); кульшові — 4 (5,0%); плечові — 2 (2,5%); суглоби шийного відділу хребта — 2 (2,5%) дитини. Порівняльна характеристика пацієнтів із рівнем КІМ-1 $\geq 1,12$ нг/мл у сечі та пацієнтів із нижчим рівнем КІМ-1 показала пряму значущу залежність цього показника від кількості уражених суглобів (табл.). Ураження ≥ 6 суглобів майже в 3 рази

збільшувало частоту підвищеного рівня КІМ-1 у сечі ($OR = 5,00$; 95% СІ: 1,65–15,15; $p < 0,006$). Ці результати опосередковано підтверджені кореляційним аналізом. Показник КІМ-1 у сечі прямо залежав від числа зон ураження суглобів ($\rho = 0,39$, $p < 0,001$), кількості уражених суглобів ($\rho = 0,42$, $p < 0,001$) та кількості суглобів із порушенням функції ($\rho = 0,30$, $p < 0,008$).

Рівень КІМ-1 у сечі $\geq 1,12$ нг/мл частіше виявлявся в дітей з артритом дрібних суглобів рук — 35% ($p < 0,04$), променево-зап'ясткових суглобів — 40% ($p < 0,03$), кульшових суглобів — 15% ($p < 0,05$). Доведено негативний вплив артриту дрібних суглобів рук ($OR = 4,85$; 95% СІ: 1,39–16,87; $p < 0,02$), артриту променево-зап'ясткових суглобів ($OR = 3,78$; 95% СІ: 1,21–11,83; $p < 0,03$) та артриту кульшових суглобів ($OR = 10,41$; 95% СІ: 1,02–106,7; $p < 0,05$) на підвищення рівня сечового маркера КІМ-1.

Отже, встановлено пряму залежність підвищеного рівня КІМ-1 у сечі від таких клінічних особливостей ЮІА, як висока активність захворювання, ураження ≥ 6 суглобів, наявність артриту дрібних суглобів рук, променево-зап'ясткових і кульшових суглобів. Такі клінічні особливості ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку структурних ту-булярних уражень у дітей з ЮІА.

Крім того, встановлено, що наявність АГ негативно впливає на рівень КІМ-1 ($OR = 12,43$; 95% СІ: 2,26–68,27; $p < 0,003$). Літературні дані свідчать, що рівень КІМ-1 у сечі є біомаркером ХХН, асоційованої з гіпертонічною хворобою [16].

Слід зазначити, що варіації КІМ-1 не співпадали з варіаціями креатиніну та рШКФ, обчисленої за формулою Шварца. Тому наступний аналіз стосувався аналізу рШКФ за формулою Ноек на основі дослідження сироваткового цистатину С і рівня КІМ-1 у сечі (табл.). Ниркова дисфункція за результатами рШКФ на основі формули Ноек встановлена в 33 (41,3%) обстежених. Слід зазначити, що рШКФ за формулою Ноек становила < 90 мл/хв/1,73 м² у 85% дітей з КІМ-1 $\geq 1,12$ нг/мл у сечі, що в 3,2 рази частіше, ніж у дітей з низьким рівнем КІМ-1 у сечі ($p < 0,001$). Виявлено високий ступінь ризику підвищення рівня сечового КІМ-1 у дітей зі зниженою рШКФ за формулою Ноек ($OR = 15,58$; 95% СІ: 4,02–60,36; $p < 0,001$). Підвищення рівня КІМ-1 асоціювалося зі збільшенням концентрації

цистатину С ($\rho=0,49$, $\rho<0,001$) та зниженням рШКФ ($\rho=-0,49$, $\rho<0,001$). Отримані результати підтверджують експериментальні дані щодо ролі КІМ-1 у розвитку ХХН, зокрема, стійке підвищення рівня КІМ-1 сприяє виникненню та розвитку ниркового фіброзу [8].

Нестероїдні протизапальні препарати призначаються дітям з ЮІА для зменшення болювого синдрому і запалення в суглобах, при чому застосовуються протягом тривалого періоду до отримання клінічного ефекту. На момент обстеження 22 (27,5%) дитини застосовували НПЗП. Середня тривалість застосування НПЗП за весь період ЮІА становила $4,59\pm 4,914$ (3; 2–6) року. Відмічалася тенденція до підвищення рівня КІМ-1 у сечі дітей, які отримували НПЗП на момент обстеження ($1,042\pm 0,1397$ нг/мл), порівняно з таким показником дітей, які не застосовували НПЗП ($0,979\pm 0,1731$ нг/мл, $\rho>0,05$). Цікаві результати отримані під час проведення кореляційного аналізу. Так, встановлено, що оцінки за шкалою СНАQ і шкалою болю зростають паралельно з підвищенням КІМ-1 у сечі (відповідно $\rho=0,34$, $\rho<0,003$ і $\rho=0,25$, $\rho<0,03$). Тривале застосування НПЗП суттєво погіршувало показник КІМ-1 ($\rho=0,60$, $\rho<0,004$). Отримані результати співпадають з результатами М.Ф. Gicchino та співавт., які встановили, що основним фактором ризику розвитку ураження нирок у дітей з ЮІА є тривалий вплив НПЗП і метотрексату при активних формах захворювання [4]. Усі наші пацієнти також отримували метотрексат.

Висновки

Структурне ураження ниркових каналців, установлене шляхом дослідження біомаркера КІМ-1 у сечі, відмічено у 20% дітей з високою активністю ЮІА, у 50% пацієнтів з ураженням ≥ 6 суглобів.

Виявлено такі фактори ризику структурних тубулярних уражень нирок у дітей з ЮІА: високу активність ЮІА (OR=7,25; 95% CI: 1,22–43,22; $\rho<0,04$); артрит ≥ 6 суглобів (OR=5,00; 95% CI: 1,65–15,15; $\rho<0,006$); артрит дрібних суглобів рук (OR=4,85; 95% CI: 1,39–16,87; $\rho<0,02$); артрит променево-зап'ясткових суглобів (OR=3,78; 95% CI: 1,21–11,83; $\rho<0,03$); артрит кульшових суглобів (OR=10,41; 95% CI: 1,02–106,7; $\rho<0,05$).

Встановлено, що на рівень сечового біомаркера КІМ-1 у дітей з ЮІА негативно впливає тривале застосування НПЗП ($\rho=0,60$, $\rho<0,004$).

Підвищений рівень КІМ-1 у сечі асоціюється з АГ (OR=12,43; 95% CI: 2,26–68,27; $\rho<0,003$) та зниженою рШКФ за формулою Hoek (OR=15,58; 95% CI: 4,02–60,36; $\rho<0,001$), що дає підставу припустити наявність ХХН у дітей з ЮІА як наслідок тубулярного ураження.

Дослідження рівня КІМ-1 у сечі має входити до плану обстеження хворих на ЮІА дітей для ранньої діагностики ниркового ураження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chevalier RL. (2016). The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *American journal of physiology. Renal physiology.* 311 (1): F145–F161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016.
- De Silva P, Gunasekara T, Gunarathna SD et al. (2021). Urinary Biomarkers of Renal Injury KIM-1 and NGAL: Reference Intervals for Healthy Pediatric Population in Sri Lanka. *Children (Basel, Switzerland).* 8 (8): 684. doi: 10.3390/children8080684.
- Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K et al. (2020). Accuracy of Urine Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of academic emergency medicine* 8 (1): e44. PMID: 32309808.
- Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S et al. (2021). Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 180 (2): 655–661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4.
- Gunasekara T, De Silva P, Herath C et al. (2020). The Utility of Novel Renal Biomarkers in Assessment of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu): A Review. *International journal of environmental research and public health.* 17 (24): 9522. doi: 10.3390/ijerph17249522.
- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 18 (10): 2024–2031. doi: 10.1093/ndt/gfg349.
- KDIGO. (2013). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* *Kidney International Supplements.* 3 (1): 1–50. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

8. Kirk R. (2013). Renal fibrosis: KIM-1 expression links kidney injury with CKD in mice. *Nat Rev Nephrol.* 9 (11): 627. doi: 10.1038/nrneph.2013.194.
 9. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y et al. (2016). Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 11 (8): e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225.
 10. Miyamae T, Tani Y, Kishi T et al. (2020). Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol.* 30 (5): 905–909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027.
 11. Nordal EB, Zak M, Berntson L et al. (2011). Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 9 (1): 155. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P155.
 12. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T et al. (2019). 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 71 (6): 717–734. doi: 10.1002/acr.23870.
 13. Sandokji I, Greenberg JH. (2020). Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr.* 32 (3): 354–359. doi: 10.1097/MOP.0000000000000891.
 14. Schnaper HW. (2017). The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease.* 24 (2): 107–116. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.011.
 15. Shao X, Tian L, Xu W et al. (2014). Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 9 (1): e84131. doi: 10.1371/journal.pone.0084131.
 16. Song J, Yu J, Prayogo GW et al. (2019). Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 11 (3): 1219–1229. PMID: 30972157.
-

Відомості про авторів:

Борисова Тамара Петрівна — д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>.

Самсоненко Світлана Володимирівна — асистент каф. педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.