

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Дерюгина Л.А., Климов В.Н., Попыхова Э.Б.

БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Минздрава России, 410012, Саратов, Россия

Медико-социальная значимость врожденных пороков развития мочевыделительной системы (ВРП МВС) у детей очень высока, поскольку они в этиологии хронической болезни почек (ХБП) у детей составляют 48-59% случаев. Широко используемые в клинической практике маркеры ренальной дисфункции – протеинурия, сывороточный креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) позволяют определять поражение почек на поздней стадии болезни, когда процесс поражения почек уже не обратим. В связи с этим в последнее десятилетие внимание исследователей приковано к поиску малоинвазивных ранних методов диагностики повреждения почек. Определение содержания биомаркеров в биологических жидкостях организма позволяет зачастую проводить доклиническую или раннюю функционально-морфологическую диагностику ренальной патологии, определять ее характер и локализацию, устанавливать стадию процесса, оценивать выраженность воспаления и фибротических изменений почечной паренхимы, что, несомненно, будет способствовать раннему началу лечения и улучшению прогноза заболеваний.

К маркерам, представляющим наибольший интерес при патологии почек, относятся: β 2-микроглобулин, микроальбуминурия, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), цистатин С, молекула почечного повреждения-1 (KIM-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), матриксные металлопротеиназы (ММП), эпидермальный фактор роста (EGF), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). В данном обзоре обобщены данные об информативности тубулярных, гломерулярных биомаркеров, продуктов обмена внеклеточного матрикса и цитокинов при повреждении почек у детей на фоне ВРП МВС, коротко рассмотрены данные крупных исследований последних лет в этой области. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных: РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed за период с 2011 по 2023 год.

Ключевые слова: врожденные пороки развития МВС; дети; ранняя диагностика; биомаркеры; обзор

Для цитирования: Дерюгина Л.А., Климов В. Н., Попыхова Э.Б. Биомаркеры почечного повреждения у детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69 (3): 125-133. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-3-125-133>

Для корреспонденции: Попыхова Эра Борисовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ, доц. кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в рамках научного проекта №SSMU-2022–009.

Поступила 06.06.2023

Принята к печати 10.01.2024

Опубликовано 01.03.2024

Deryugina L.A., Klimov V.N., Popyhova E.B.

BIOMARKERS OF KIDNEY DAMAGE IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT (REVIEW OF LITERATURE)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russia.

The medical and social significance of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in children is very high, since they account for 48-59% of cases in the etiology of chronic kidney disease (CKD) in children. Widely used in clinical practice, markers of renal dysfunction - proteinuria, serum creatinine and glomerular filtration rate (GFR) - make it possible to determine kidney damage at a late stage of the disease, when the process of kidney damage is no longer reversible. In this regard, in the last decade, the attention of researchers has been riveted to the search for minimally invasive early methods for diagnosing kidney damage. In this regard, the use of determining the content of biomarkers in biological fluids of the body allows for early diagnosis of renal pathology, determining its nature, as well as clarifying the localization of the pathology, establishing the stage of the process, assessing the severity of inflammation and fibrotic changes in the renal parenchyma, which will undoubtedly contribute to the early start of treatment and improvement disease prognosis.

The markers of greatest interest in renal pathology include: β 2-microglobulin, microalbumins, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, kidney injury molecule-1 (KIM-1), tumor necrosis factor- α (TNF - α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-1 β (IL-1 β), transforming growth factor- β (TGF- β), type IV collagen, matrix metalloproteinases (MMPs), epidermal growth factor (EGF), vasculoendothelial growth factor (VEGF). This review summarizes data on the diagnostic and prognostic significance of biomarkers of kidney damage in congenital malformations of the urinary system (CMVS) in children, and briefly reviews the data from large recent studies in this area. When writing this review, the literature search was carried out using the following databases: RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, for the period from 2011 to 2023.

Key words: congenital malformations of the urinary system; children; early diagnosis; biomarkers; review

For citation: Deryugina L.A., Klimov V.N., Popyhova E.B. Biomarkers of kidney damage in children with congenital development of the urinary system (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (3): 125-133 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-3-125-133>

For correspondence: Popyhova E.B., PhD. Sci. Biol., Senior Research Scientist of the Central Scientific Research Laboratory, associate professor of the department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru

Information about authors:

Deryugina L.A., <https://orcid.org/0000-0001-5525-8648>;

Klimov V.N., <https://orcid.org/0000-0002-1556-6010>;

Popyhova E.B., <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The work was supported by the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University n.a. V.I Razumovsky of the Ministry of Health of Russia within the scientific project №SSMU-2022-009.

Received 06.06.2023

Accepted 10.01.2024

Published 01.03.2024

Введение. Врожденные пороки развития мочевыделительной системы (ВПР МВС) (в англоязычной литературе - congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT-синдром)) у детей представляют серьезную медико-социальную проблему, поскольку в этиологии хронической болезни почек (ХБП) у детей составляют 48-59% случаев, а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности 34-43% случаев [1,2].

Обструктивные уропатии имеют наиболее широкое распространение среди ВПР МВС. Понятие «обструктивные уропатии» (ОУ) — это комплекс структурно-функциональных изменений на уровне почечной паренхимы и основных уродинамических узлов [1]. Нарушение уродинамики приводит к необратимым изменениям архитектоники почки, возникающим из-за развития и прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) на фоне хронического воспаления [1 - 3].

Проблема ранней диагностики и своевременного хирургического лечения ОУ является приоритетным направлением детской урологии поскольку она позволяет сохранить функцию органа [1, 3-5]. Широко используемые в настоящее время в клинической практике маркеры функционального повреждения почечной паренхимы дают возможность диагностировать заболевание уже на стадии клинических проявлений. В связи с этим пристальное внимание врачей и исследователей приковано к поиску и внедрению в клиническую практику маркеров-предикторов, которые позволяют проводить раннюю или доклиническую диагностику патологических изменений в почках, что, несомненно, будет способствовать лучшему исходу заболевания [4 - 6].

Цель настоящего обзора - выявить информативные лабораторные показатели в диагностике ренальной патологии, а также мониторинга ее динамики у детей с ВПР МВС.

Проведен поиск и анализ источников в базах данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed и e-Library, по ключевым словам, «биомаркер», «врожденные пороки развития мочевыделительной системы», «цитокин», «дети». Также целенаправленно проводился поиск по каждому биологическому маркеру, приведенному в обзоре: «VEGF», «NGAL», «цистатин С», «KIM-1», «микроальбинурия»,

«β2-микроглобулин», «TGF-β», «EGF», «интерлейкин», «TNF-α/ФНО-α», «MCP-1», «коллаген-IV типа», «ММР» с поиском по отдельным нозологиям: «САКУТ/ВПР МВС», «гидронефроз», «тубулоинтерстициальный фиброз», «рефлюкс-нефропатия», «мегауретер». Глубина поиска составила 12 лет для зарубежных и отечественных работ. Таким образом, в обзор включено 50 источников: актуальных экспериментальных, лабораторных и клинических исследований и систематических обзоров.

Причины и механизмы, лежащие в основе развития повреждения почек

Изменения в паренхиме почек развиваются под влиянием гидростатического повреждения, обусловленного либо анатомической обструкцией при стенозе мочеточника, либо функциональной, характерной для пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Согласно современным представлениям, возникновению и развитию нефросклероза способствует генетическая предрасположенность, механические факторы, повреждающие почечную паренхиму, а также инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [1-5]. Развитие нефросклероза начинается уже внутриутробно в результате пороков развития МВС [3,4,7,8].

Обструкция мочевыводящих путей делает почку органом-мишенью для провоспалительных цитокинов и профибротических медиаторов [9-11]. Динамика этих цитокинов лежит в основе регуляции процессов воспаления и регенерации, а также процесса фибротического перерождения ткани [12-16].

В связи с этим определение цитокинов и ростовых факторов в биологических жидкостях организма весьма полезно для мониторинга динамики процессов воспаления, фиброза и регенерации почечной паренхимы [16].

Существуют различные классификации биомаркеров, отражающих почечное повреждение [17-19]. В соответствии с этими классификациями можно выделить маркеры, отражающие локализацию ренальной деструкции с учетом ее патогенеза (тубулярные, гломерулярные), функциональную активность почек, структурно-клеточное повреждение, иммунный статус, процесс фиброгенеза, а также биомаркеры оксидативного стресса.

Следует отметить, что количество исследований, посвященных биомаркерам-индикаторам повреждения по-

чек у детей с ВПР МВС ограничено, и у большей части показателей не определен референтный интервал. Поскольку большинство работ было направлено на установление корреляции между содержанием данных анализов в биологических жидкостях пациентов с заболеваниями почек и контрольными группами, которые не могут рассматриваться в качестве референтного интервала.

Канальцевые (тубулярные) биомаркеры

β 2-микроглобулин – это низкомолекулярный белок массой 11 800 кДа, впервые выделенный из мочи пациентов с канальцевой дисфункцией. Он участвует в реализации иммунного ответа и представлен на мембранах всех эукариотических клеток организма человека [9]. Данный белок полностью выводится почками из организма. В моче здорового человека он определяется в следовых количествах [14,17], а повышение его уровня свидетельствует о протеинурии преимущественно канальцевого генеза [17].

Повышение уровня сывороточного β 2-микроглобулина свидетельствует либо об увеличении его экспрессии, либо о снижении его фильтрации почками [9,17]. Максимальная концентрация β 2-микроглобулина в сыворотке крови наблюдается в периоде новорожденности и его референтный интервал находится в пределах 8,2-5,7 мг/л, а затем происходит постепенное снижение содержания данного анализа в первые 2 года жизни [18]. Референтный интервал β 2-микроглобулина у детей обоего пола первого года жизни составляет 1,0-2,3 мг/л [19,20]. Однако следует помнить о том, что у новорожденных может наблюдаться повышенный мочевого уровень β 2-микроглобулина вследствие незрелости канальцевого аппарата почек [8, 21]. Референтный интервал β 2-микроглобулина у детей обоих полов до 2-х лет находится в пределах 1,19-2,25 мг/л, а у детей в возрасте от 2-х до 18-ти лет наблюдается снижение его концентрации на 0,034 мг/л/год. Несмотря на то, что в проанализированных нами литературных источниках содержалась информация о референтных интервалах β 2-микроглобулина для детей разных возрастных групп, нами было отмечено отсутствие для настоящего показателя данных о его пороговом значении с результатами ROC-анализа, чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного и отрицательного результата при ренальной дисфункции.

I. Lousa и соавт. [19] в своей работе показали корреляцию протеинурии и β 2-микроглобулина у пациентов с первичными гломерулярными патологиями. Таким образом, β 2-микроглобулин может быть использован в качестве биомаркера, отражающего фибропластические изменения клубочков, тубулоинтерстиции и сосудов. Кроме того, была показана корреляция мочевого экскреции β 2-микроглобулина со склерозом клубочков.

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокаин (NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – белок с молекулярной массой 25 кДа, впервые выделенный из нейтрофилов и тубулярного почечного эпителия. В условиях физиологической нормы он в следовых количествах продуцируется многими клетками и тканями организма [22].

Экспериментально было показано, что при ХБП развитие воспалительного процесса и повышение активности иммунокомпетентных клеток приводит к уве-

личению содержания NGAL в биологических жидкостях [23,24].

S.G. Jančić и соавт. [23] в своей работе показали способность NGAL регулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, угнетать процесс апоптоза и стимулировать пролиферативный и репаративный ответ клеток, в первую очередь, эпителиальных. Так, экспериментально [25], а затем и клинически [8,26] было доказано, что NGAL при повреждении почечной паренхимы способствует ее восстановлению и образованию канальцев.

A. Wasilewska и соавт. [27] в своем исследовании показали, что соотношение мочевого NGAL/креатинин значительно выше у детей с тяжелым гидронефрозом (ГН) по сравнению со здоровыми лицами. Через три месяца после оперативного лечения ГН концентрация мочевого NGAL снизилась и существенно не отличалась от контрольной группы.

B.B. Вельковым в исследовании [25] представлен референтный интервал мочевого уровня NGAL (нг/мл) у детей следующих возрастных групп: для новорожденных (возраст 1–4 дня): 5,2–137,4; 2) для детей (в возрасте 0,63–248 месяцев): 0,2–146,7. Также в своей работе автор приводит данные о том, что при пограничном уровне 50 мкг/л мочевого NGAL является независимым предиктором ренальной дисфункции, о чем свидетельствует значение AUC ROC (area under curve of receiver operator characteristic) 0,998, чувствительность – 1,00 и специфичность – 0,98.

Таким образом, определение уровня содержания NGAL в биологических жидкостях и, в особенности, в моче может быть использовано для оценки почечной функции у детей с ВПР МВС для ранней диагностики и прогнозирования повреждения почечной паренхимы.

Цистатин С – это низкомолекулярный белок, синтезируемый всеми клетками организма. В 1961 году этот белок впервые был обнаружен в спинномозговой жидкости и моче у пациентов с почечной недостаточностью. В 1984 году он получил новое название – цистатин С и был детектирован во всех биологических жидкостях у человека [23].

Цистатин С полностью выводится почками из организма и на сегодняшний день является самым точным эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [23,28]. В связи с этим он был предложен в качестве альтернативы сывороточному креатинину [23]. Также цистатин С широко используется в оценке фильтрационной функции почек в случае умеренного снижения СКФ [23,29]. На концентрацию цистатина С в биологических жидкостях не влияют пол, возраст, диета пациента и его физическая активность и мышечная масса [29].

В 2012 году эксперты KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) разрешили использовать цистатин С в качестве дополнительного к креатинину способу определения фильтрационной функции почек для повышения точности оценки СКФ [30]. Существенными показателями для использования цистатина С в качестве маркера нарушения почечной фильтрации являются диагностика почечной дисфункции у детей и подростков в связи с быстрыми изменениями мышечной массы [23, 28].

B.B. Вельков в своей работе [25] представил референтные уровни цистатина С (мг/л) в сыворотке у де-

тей: 1-го месяца жизни – 1,37–1,89; младенцев – 0,73–1,17; раннего детского возраста – 0,51–0,95. Было показано, что пограничный уровень цистатина С в качестве предиктора ренальной дисфункции у новорожденных составлял: 1,67 (чувствительность – 84%, специфичность – 90%) или 1,69 (чувствительность – 82%, специфичность – 94%).

О. Dönmez и соавт. [29] в своей клинической работе продемонстрировали точность цистатина С, по сравнению с креатинином, для постановки диагноза ХБП и уточнения ее стадии у детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

В другом исследовании, оценивали точность уравнений для расчета СКФ у детей в возрасте 1,5 до 19,8 лет с одной функционирующей почкой на основе креатинина, цистатина С и креатинина/цистатина С. Была показана целесообразность использования комбинированного уравнения на основе цистатин С/креатинин в сыворотке для мониторинга ренальной функции у детей с одной функционирующей почкой [31].

Таким образом, цистатин С в качестве маркера, отражающего снижение фильтрационной функции почки, представляется весьма перспективным, и он может использоваться в клинической практике в качестве основного показателя ренальной дисфункции у новорожденных с внутриутробно диагностированными пороками развития мочевыделительной системы.

Молекула повреждения почек-1 (KIM-1, Kidney Injury Molecule-1) – это гликопротеин, впервые описанный в 1996 году G. Karlan и соавт. [31]. Он не определяется в условиях физиологической нормы, но его появление в моче связывают с повреждением эпителия проксимальных почечных канальцев ишемической природы.

Повреждение ишемической природы вызывает гибель клеток канальцевого эпителия, однако последний обладает высоким регенераторным потенциалом, поэтому такое повреждение является потенциально обратимым. Сохранившиеся клетки претерпевают эпителиально-мезангиальный переход, регенерируют, мигрируют на базальную мембрану, где превращаются в клетки эпителия [32].

N.V. Andrianova и соавторы [32] в своем исследовании продемонстрировали усиление экспрессии KIM-1 на мембране эпителия почечных канальцев при действии на них повреждающих факторов токсической или ишемической природы. Позднее, этими же авторами была показана корреляция между повышенной продукцией KIM-1 тканью трансплантированной почки и ее функциональным восстановлением. На основании полученных данных авторы предположили, что увеличение экспрессии KIM-1 эпителием проксимальных канальцев, носит адаптивный характер, и отражает не только повреждение, но и свидетельствует об активности восстановительного процесса [27,31,32].

J.H. Greenberg и соавторы [28] продемонстрировали повышенную мочевую экскрецию KIM-1 при биопсии почек в зонах фиброза или воспаления.

В то же время при определении уровня KIM-1 при гидронефрозе получены неоднозначные результаты. Так, авторами работ [27,33] показан повышенный уровень мочевого KIM-1 у детей с тяжелой степенью ГН по сравнению со здоровыми детьми и детьми с ГН легкой степени. Однако, A. Nouan и соавт. [34] в своем

исследовании не удалось выявить различия в уровне KIM-1 между пациентами с тяжелой формой ГН и здоровыми детьми или пациентами с ГН легкой степени. Тем не менее, A. Wasilewska и соавт. [27] в своей работе показали тенденцию к снижению концентрации KIM-1 через 3 месяца после операции. Для определения диагностической значимости профиля KIM-1 при выявлении детей с ОУ был проведен ROC-анализ, по результатам которого авторы сделали вывод о том, что уровень мочевого KIM-1 тесно связан с тяжестью повреждения почек [35].

По данным авторов [27,33], в контрольных группах здоровых детей в возрасте от 3-х до 17-ти лет содержание данного показателя в моче без пересчета на креатинин составило 0,15–1,82 нг/мл.

Таким образом, анализ доступной нам литературы позволил сделать вывод об отсутствии в настоящее время референтного интервала уровня KIM-1 в сыворотке крови и моче у детей разных возрастных групп, а также неоднозначности трактовки полученных результатов.

Гломерулярные (клубочковые) биомаркеры и продукты обмена внеклеточного матрикса. Развитие микроальбуминурии (МАУ) считается маркером гломерулярного повреждения.

Микроальбумины – это низкомолекулярные альбумины, фильтрующиеся в клубочковом аппарате и реабсорбирующиеся в проксимальном отделе канальцев. Так, в условиях физиологической нормы клубочковый аппарат почки непроницаем для более крупных альбуминов. Ренальная дисфункция вызывает МАУ, которая предшествует росту креатинина. МАУ диагностируется при мочевого экскреции альбумина 30–300 мг/сутки или при соотношении альбумин/креатинин от 2,5 до 25 мг/ммоль в произвольной моче. Показано, что увеличение концентрации альбумина в моче свидетельствует о патологии почек и уровень МАУ положительно коррелирует с концентрационной функцией почек и со степенью повреждения канальцев [21,24,28]. В настоящее время доказано, что протеинурия сама по себе может способствовать повреждению канальцев, вызывая интерстициальное воспаление и фиброз, которые способствуют возникновению и развитию почечной недостаточности [28, 36]. Усугублению процесса и развитию тяжелых повреждений почечной паренхимы способствует выход лизосомальных ферментов из поврежденных клеток, а также увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов и профиброзирующих факторов роста [17]. Поэтому исследование повышения уровня микроальбуминов в моче является важным показателем для ранней диагностики нефропатии [21,36].

Нарушение деградации компонентов внеклеточного матрикса является патогенетической основой развития гломерулосклероза и фиброза. В связи с этим, исследователи проявляют повышенный интерес к изучению продуктов обмена внеклеточного матрикса, в качестве маркеров ХБП.

Коллаген IV типа (Type-IV collagen) – является фибриллярным белком с молекулярной массой 540 кДа. Он входит в состав мезангиального матрикса клубочкового аппарата почек. Данный белок из-за высокой молекулярной массы не может преодолеть почечный фильтр. В условиях гипоксии в почке происходит замещение коллагена I и III типов коллагеном IV типа, в ре-

зультате чего формируются рубцы и развивается функциональная почечная недостаточность [9,28]. Многие исследователи сходятся во мнении о том, что коллаген IV типа является маркером-предиктором фиброгенеза почки [5,13]. Но, несмотря на это, до настоящего времени не определен референтный интервал содержания данного маркера в биологических жидкостях у детей.

Компоненты РААС, в частности, Ang II индуцирует экспрессию TGF- β , который стимулирует синтез коллагена IV типа клетками проксимальных канальцев. Д.А. Морозов и соавт. в своей работе [5] продемонстрировали у детей с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом нормальный либо сниженный уровень выделения с мочой коллагена IV типа, что свидетельствовало об отсутствии прогрессирующего фиброза. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что использование с общепринятыми маркерами прогрессии ХБП мочевого уровня коллагена IV типа дает возможность более точно прогнозировать развитие ренального фиброза.

Биомаркеры воспаления

Субклиническое хроническое воспаление вносит существенный вклад в возникновение и прогрессию ХБП [16,17]. Так, соотношение про- и противовоспалительных цитокинов отражает динамику патологического процесса, что позволяет оценивать эффективность проводимой терапии и прогнозировать исход болезни [11,17]. Предполагается, что несколько потенциальных биомаркеров воспаления не только являются предикторами снижения СКФ, но и непосредственно способствуют повреждению почек и прогрессированию ХБП [16,28]. В исследованиях многих авторов показаны изменения концентрации биомаркеров воспаления в биологических жидкостях больных с ренальной патологией, а также корреляция между уровнем их мочевой экскреции и активностью заболевания, однако для большинства данных показателей не определены референтные интервалы у детей разных возрастных групп.

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) – это медиатор воспаления, который является индуктором экспрессии провоспалительных цитокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления, хемокинов, молекул адгезии [11,17]. Он был описан в 40-х годах XX века.

Так, А.С. Simxes e Silva и соавторы [17] показали, что у больных с ХБП на фоне нефролитиаза в фазе активного воспаления наблюдалось достоверное повышение концентрации в моче ИЛ-1 β и ИЛ-8. J.H. Greenberg и соавт. [28] установили, что уровень содержания ИЛ-1 β у больных с ХБП в фазе активного воспаления в 5 раз превышал аналогичный показатель в контрольной группе.

Представленная авторами [17, 28] норма содержания данного показателя в крови у здоровых детей контрольной группы младше 6-ти лет составила 0,08-0,52 пг/мл, у здоровых детей контрольной группы старше 6-ти лет – 0,95-3,01 пг/мл.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α , tumor necrosis factor- α) был выделен в 1975 году. По химической природе это гликопротеин, продуцируемый многими клетками организма, однако, основными источниками ФНО- α являются моноциты и тканевые макрофаги. Повышению активности гена ФНО- α способствует повреждение ткани ишемического или травматическо-

го генеза [11, 22].

Биологическое действие ФНО- α неоднозначно. С одной стороны, ФНО- α участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток, обладает провоспалительными свойствами [11,17]. С другой стороны, ФНО- α опосредованно увеличивает продукцию эндотелина-1 мезангиальными клетками почек, что способствует активации процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [17]. В мезангиальных клетках ФНО- α способствует образованию активных форм кислорода, которые повреждают капиллярные стенки гломерулярного аппарата и делают его проницаемым для альбумина [17,26]. При обструкции почек ФНО- α способствует экспрессии хемотаксических факторов резидентными клетками и активирует выработку хемоаттрактантов для моноцитов, что вызывает лейкоцитарную инфильтрацию почек [18].

ФНО- α и TGF- β в большом количестве содержатся в гладкомышечных клетках мочеточника пациентов с ПМР [35]. С другой стороны, пациенты без ПМР имеют более высокую экспрессию ростовых факторов, таких, как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста нервов (NGF) и VEGF, чем пациенты с ПМР [37].

А.С. Simões e Silva и соавт. [17] и S. Lopez-Giacoman и соавт. [16] в своих исследованиях представили данные, которые свидетельствуют о том, что у здоровых детей контрольных групп в возрасте 5 - 16-ти лет, уровень данного показателя в крови находится в диапазоне 6,87-9,0 пг/мл.

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) – это белок с молекулярной массой 13 кДа, продуцируемый многими типами клеток организма человека [11,22]. Данный показатель широко используется при оценке возникновения и мониторинге течения воспалительных, метаболических и фиброзных поражений почки [14,38]. MCP-1 способствует миграции иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и формированию воспалительного инфильтрата, а также инициирует и поддерживает воспаление за счет стимуляции продукции провоспалительных цитокинов [11,33]. Основным источником MCP-1 в условиях уродинамических нарушений является поврежденный эпителий почечных клубочков и канальцев [14,33]. TGF- β и печеночный фактор роста (HGF) являются индукторами продукции MCP-1 [14,38].

На сегодняшний день не определен референтный интервал содержания MCP-1 в сыворотке крови и моче у детей разных возрастных групп.

И.Н. Бобкова и соавторы [37] показали взаимное потенцирование эффектов TGF- β и MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза. Также была продемонстрирована информативность определения уровня мочевой экскреции MCP-1 и TGF- β для мониторинга фиброза паренхимы почек при хроническом ГН. Так, мочевая экскреция MCP-1 пг/мл/креатинин мочи более 4,0 пг/мл свидетельствует о ранней фазе формирования почечного рубца (более 10% общей площади коркового слоя), его содержание в моче более 20 пг/мл и TGF- β 1 более 2 пг/мл говорит о сформированном почечном рубце (более 20% площади коркового слоя). Таким образом, определение мочевого уровня MCP-1 может отражать степень выраженности фибротических измене-

ний в почке.

Доказано стимулирующее влияние МСР-1 на выработку ИЛ-6, внутриклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), VEGF [17,33]. Таким образом, показана ключевая роль ангиогенеза в формировании почечного фиброза.

Авторами в работах [9,37] было показано значительное повышение мочевого уровня МСР-1 у пациентов при ГН по сравнению с группой контроля. В то время как А.С. Simões e Silva и соавт. [38] продемонстрировали отсутствие различий в уровне содержания МСР-1 в моче, полученной из лоханки и моче из мочевого пузыря, а также авторы наблюдали увеличение концентрации МСР-1 в группе прооперированных пациентов даже через три месяца после операции.

Биомаркеры интерстициального фиброза. Почечный и, в частности, интерстициальный фиброз является общим признаком ХБП, независимо от этиологии основного заболевания. Также он является информативным показателем прогрессии заболевания, даже если возникновение заболевания связано с поражением клубочков. Внедрение в клиническую практику специфичных для фиброза маркеров-предикторов, отражающих морфологические изменения ткани на ранних доклинических стадиях фиброза почек весьма перспективно поскольку биомаркеры-предикторы, помогли бы выявлять пациентов, нуждающихся в лечении на ранних стадиях развития заболевания.

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β, transforming growth factor-β) – впервые был выделен из тромбоцитов в 90-х годах прошлого века [11]. В условиях физиологической нормы TGF-β участвует в процессе ангиогенеза, регенерации и восстановлении тканей при повреждении, индуцирует образование грануляционной ткани [39]. TGF-β способствует развитию фибротических изменений тубулярных и эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почки [25]. Основными изменениями считают эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) клеток и апоптоз [15,28]. TGF-β способствует накоплению компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в ткани почки за счет увеличения продукции матриксных белков миофибробластами, молекул клеточной адгезии, а также ингибиторов матриксных протеиназ (ММП), уменьшающих деградацию ЭЦМ [5,40].

О.Л. Морозова и соавторы в своей работе [12] продемонстрировали, что у пациентов в возрасте от 1 года до 14-ти лет с различной степенью выраженности ПМР, прогнозировать развитие рефлюкс-нефропатии (РН) можно на основании исследования мочевой экскреции TGF-β и AngII, поскольку последний запускает и поддерживает процесс фибриллогенеза, а также стимулирует синтез TGF-β [39].

В исследовании Н.М. Зайковой и соавт. [41] была выявлена повышенная мочевая экскреция TGF-β и AngII у детей с РН по сравнению с контрольной группой и по сравнению с детьми без признаков РН. Была показана корреляция между уровнем содержания AngII и TGF-β в моче и выраженностью РН у детей. Следует отметить, что по мере возрастания тяжести тубулоинтерстициального повреждения наблюдалось значительное повышение содержания TGF-β и AngII в моче, что, по мнению авторов, свидетельствовало о

гиперпродукции данных цитокинов и усиленной пролиферативной активности фибробластов.

А.С. Simões e Silva и соавт. [17] показали, что у пациентов с обструктивным ГН концентрация TGF-β в моче, полученной из почечной лоханки, была в 4 раза выше, чем в моче из мочевого пузыря, которые, в свою очередь, были в 3 раза выше, чем в образцах мочи здоровых лиц. Через 3 месяца после хирургической коррекции обструкции наблюдалась тенденция к снижению уровня TGF-β в мочевом пузыре. Кроме того, измерение уровней TGF-β в моче имело 80% чувствительности и 82% специфичности для распознавания обструкции.

Y.-Y. Gu и соавторы [40] продемонстрировали, что содержание TGF-β в моче было значительно выше у пациентов с обструктивным ГН, чем у пациентов с необструктивным ГН, и здоровых лиц из контрольной группы. Также ими при ОУ была показана положительная корреляция между уровнями TGF-β в моче и протеинурией.

Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии референтного интервала уровня содержания TGF-β у детей разных возрастных групп. Однако, в ряде клинических работ [6,9] показано, что у здоровых детей контрольных групп в возрасте от 1 года до 16-ти лет содержание данного показателя в крови находится в пределах 12,4–36,8 нг/мл.

Матриксные металлопротеиназы (ММП, Matrix metalloproteinases) – это цинкзависимые эндопептидазы. В почках ММП участвуют в разрушении внеклеточного матрикса и коллагена IV типа. Описано более 30 ММП, характеризующихся определенной молекулярной структурой, тканевой и субстратной специфичностью [14]. На ферментативную активность ММП влияют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Дисбаланс между синтезом и разрушением ММП является пусковым механизмом возникновения целого ряда острых и хронических ренальных патологий [36, 42,43].

ММП-9 крови является биомаркером, отражающим прогрессию фиброза почечной ткани [42,44]. Было обнаружено, что у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом уровень ММП-9 в моче значительно выше, чем у детей с идиопатическим нефротическим синдромом с минимальными изменениями и у здоровых детей [42]. В группе детей с ХБП уровень ММП-9 в плазме был значительно выше, чем у детей без ХБП [45].

Несмотря на то, что в настоящее время многими исследователями показана важная роль ММП-9 в расщеплении основных компонентов ЭЦМ в репаративной стадии воспалительной реакции, референтный интервал содержания данного показателя в биологических жидкостях ни у детей, ни у взрослых не определен. Так, по данным авторов исследований [36, 44], у здоровых детей в возрасте от 6 лет до 15 лет из контрольных групп величина ММП-9 в сыворотке крови составляет 160,3-370,1 нг/мл.

Эпидермальный фактор роста (EGF, epidermal growth factor) открыл в 60-х годах прошлого века S. Cohen [7]. EGF происходит из восходящей петли Генле и дистального извитого канальца. Биологическая роль EGF в почках неоднозначна. С одной стороны, он участвует в репарации клеток канальцев и восстановлении

почек после тубулоинтерстициального повреждения. С другой стороны, EGF участвует в прогрессировании ХБП [7,42].

M. Rios-Silva и соавторы [43] в своем исследовании показали, что у детей с тяжелой формой РН наблюдалось снижение мочевого уровня EGF по сравнению со здоровыми детьми, что позволило авторам сделать вывод о ключевой роли EGF в патогенезе канальцевого повреждения при РН.

Y.-Y. Gu и соавторы [40] продемонстрировали статистически значимое снижение экспрессии EGF у детей с обструкцией пиелоретрального сегмента и рецидивирующей инфекцией мочевой системы по сравнению со здоровыми детьми.

У детей с ХБП была обнаружена высокая корреляция мочевого уровня EGF с СКФ [28].

F. Bartoli и соавторы [14] показали повышенный уровень мочевого MCP-1 и EGF у детей с САКУТ с риском развития синдрома клубочковой гиперфильтрации. Кроме того, было продемонстрировано снижение значения соотношения мочевых уровней EGF/MCP-1 по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты позволили авторам заключить, что у пациентов с САКУТ в конечном итоге может наблюдаться прогрессирующее повреждение почек и сниженный регенераторный потенциал, причем, основным фактором, ответственным за вышеуказанные эффекты, является хроническое воспаление почек.

Таким образом, анализ данных литературы позволил нам сделать вывод об отсутствии референтного интервала данного показателя в детской популяции и о неоднозначности полученных результатов у детей с ренальной патологией.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) - впервые был выделен в 1983 году как фактор, способствующий увеличению сосудистой проницаемости в опухоли. Он играет важную роль в физиологическом ангиогенезе, а также в нормальном развитии клубочка [46]. Синтез VEGF в почках человека локализуется в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах [46]. На динамику экспрессии VEGF оказывает влияние множество проангиогенных ростовых факторов и гипоксия [22]. В почках повышенная экспрессия VEGF в клубочках непосредственно вызывает их гипертрофию, которая связана с протеинурией [47,48]. ОУ вызывают повреждение тканей, в том числе гипоксического генеза, что запускает процесс адаптационного ремоделирования сосудистого русла в пораженном участке [47].

И.Н. Бобкова и соавторы [10] в своей работе показали повышенную мочевую экскрецию VEGF у пациентов с хроническим ГН и ТИФ по сравнению с группой пациентов без ТИФ, но прогрессия нефрита приводила к снижению мочевого уровня VEGF, что свидетельствовало о нарушении способности эндотелия к регенерации.

В исследовании Д.А. Морозова и соавторов [49] показана диагностическая значимость мочевого уровня VEGF и MCP-1 в оценке тяжести уродинамической обструкции мочеточника у детей. Авторы пришли к выводу о том, что повышение уровней данных факторов можно считать маркерами нефросклеротического процесса, а определение данных маркеров может быть использовано для оценки состояния почечной гемоди-

намики и активности процесса нефросклероза.

В исследовании Д.Ю. Лакомовой [50] были определены наиболее чувствительные и объективные критерии, отражающие раннее повреждение почек у детей с ПМР на основании исследования в моче биомаркеров, в том числе VEGF. Результаты исследования свидетельствуют о том, что повреждение нефронов приводит к увеличению мочевой экскреции VEGF, π -GST и коллагена IV типа. На фоне консервативной терапии величины данных маркеров приходили в норму и не отличались от таковых у здоровых детей, но оставались повышенными после эндоскопического и оперативного лечения. Автор показала, что у здоровых детей контрольной группы в возрасте $4,5 \pm 3,6$ года, уровень мочевого экскреции VEGF находится в пределах 42,6-80,9 пг/мл.

Заключение. Преобладание в структуре ХПН детей с ВПР и наследственными заболеваниями почек требует активного использования в практике скрининговых программ по раннему выявлению данной категории больных, особенно на доклиническом этапе течения патологии. Широко используемые в уронефрологии маркеры ренальной дисфункции являются более поздними по отношению к нарушению структуры нефрона. В связи с этим необходимо исследовать и внедрять в клиническую практику биомаркеры-предикторы ренальной патологии. Поскольку их использование позволяет оценить степень нарушения почечных функций, почечного повреждения, а также топику повреждения и открывает потенциальные возможности почечного восстановления и реабилитации на этапах лечения.

Проведено большое количество работ по выявлению информативных биомаркеров почечного повреждения при почечной патологии в детском возрасте. Однако в настоящее время место биомаркеров в процессе принятия решений остается неопределенным. До настоящего времени остается актуальной задачей проверка связи между уровнями биомаркеров в биологических жидкостях и клиническими исходами лечения пациентов, а также определение их референтных интервалов для детей различных возрастных групп, в связи с чем необходимы обширные рандомизированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1, 3, 4, 6, 7, 9, 14, 16-21, 23, 24, 26-30, 32-36, 38-40, 42, 43, 44, 46, 48 С.М. REFERENCES)

2. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология*. 2017; 21(3):18-24. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24.
5. Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7(1):151-7.
8. Сергеева С.В. Диагностика и лечение детей периода новорожденности и грудного возраста с тяжелой степенью гидронефроза (обзор литературы). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 10(3):339-52. DOI: 10.17816/psaic681.
10. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Непринцева Н.В. Система самозащиты почки: современный взгляд на механизмы, определяющие течение и исход гломерулонефрита (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2013; 15(3):174-83.
11. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости*. 2017; 9:3-7.
12. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Будник И.А., Мальцева Л.Д., Мельникова Ю.А. Макрофаги - новая мишень антифибротической те-

- рапии у детей с обструктивными уropатиями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94(3):182-7.
13. Горемыкин И.В., Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., Захарова Н.Б. Оценка активности хронического обструктивного пиелонефрита у детей с врожденным мегауретером с использованием биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 4(1):54-7.
 14. Маслякова Г.Н., Россоловский А.Н., Напшева А.М. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как фактор прогрессирования хронической болезни почек. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 4(1):81-3.
 15. Попыхова Э.Б., Иванов А.Н., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. Диабетическая нефропатия - возможности ранней лабораторной диагностики и прогнозирования течения (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (10): 593-602.
 16. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL - маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015; 2:38-43. DOI: 10.17116/labs20154238-43.
 17. Кармакова Т.А., Сергеева Н.С., Кануков К.Ю., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Молекула повреждения почек-1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (3): 64–80. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.08.
 18. Бобкова И.Н., Чеботарёва И.В., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицина Е.П. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста-b1 (TGF-b1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология*. 2006; 10(4):19–25. DOI: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-49-55.
 19. Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Л.А., Еремеева Н.Е. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей. *Нефрология*. 2018; 22 (3): 33-42. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-33-42.
 20. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. *Урология*. 2017; 4:107–12. DOI: 10.18565/urol.2017.4.107-112.
 21. Зайкова Н.М., Длин В.В. Диагностика рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста. *Практика педиатра*. 2021;(2):54-9.
 22. Морозов Д.А., Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., Захарова Н.Б., Ильичева Ю.А. Диагностическое значение биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза для оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(4):996–1001.
 23. Лакомова Д.Ю. Индекс раннего повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(2):318–24.
 24. Sergeeva S.V. Diagnosis and treatment of infants with severe hydronephrosis (literature review). *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 10(3):339-52. DOI: 10.17816/psaic681. (in Russian)
 25. Stankovic A. Promising biomarkers in pediatric chronic kidney disease through the kaleidoscope of CAKUT background complexity. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36:1321–5. DOI: 10.1007/s00467-020-04877-w.
 26. Bobkova I.N., Chebotareva N.V., Kozlovskaya L.V., Neprintseva N.V. Kidney self-defense system: modern view on the mechanisms defining a current and an outcome of glomerulonephritis review. *Nefrologiya i dializ*. 2013. 15(3):174-83. (in Russian)
 27. Kashtalyan O.A., Ushakova L.Yu. Cytokines as universal regulation system. *Meditsinskie novosti*. 2017; 9:3-7. (in Russian)
 28. Morozova O.L., Morozov D.A., Budnik I.A., Maltseva L.D., Melnikova Yu.A. Macrophages - a new target for anti-fibrotic therapy in children with obstructive uropathy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94(3):182–7. (in Russian)
 29. Goremykin I.V., Krasnova E.I., Deryugina L.A., Zakharova N.B. Assessment of the activity of chronic obstructive pyelonephritis in children with congenital megaureter with using biomarkers of inflammation, angiogenesis and fibrogenesis. *Byulleten' meditsivskikh internet-konferentsiy*. 2014; 4(1):54-7. (in Russian)
 30. Bartoli F., Pastore V., Calì I. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2019; 29(02):215-22. DOI: 10.1055/s-0038-1646960.
 31. Maslyakova G.N., Rossolovskiy A.N., Napsheva A.M. Epithelial-mesenchymal transformation as a factor in the progression of chronic kidney disease. *Byulleten' meditsivskikh internet-konferentsiy*. 2014;4(1): 81-3. (in Russian)
 32. Lopez-Giacoman S., Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J. Nephrol.* 2015; 4:57-73.
 33. Simxes e Silva A.C., Valírio F.C., Vasconcelos M.A., Miranda D.M., Oliveira E.A. Interactions between cytokines, congenital anomalies of kidney and urinary tract and chronic kidney disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:597920. DOI: 10.1155/2013/597920.18.
 34. Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Muoneke V.U., Mbanefo N.R. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* 2018; 29:775-84.
 35. Lousa I., Reis F., Beirro I., Alves, R., Belo L., Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 43. DOI: 10.3390/ijms22010043.
 36. Morohashi T., Wada N., Odaira S., Shimizu S., Takahashi S. β 2-microglobulin measurement with dried urine spots for congenital anomalies of the kidney and urinary tract screening in 3-year-old children. *Pediatr Int.* 2022; 64(1):e15077. DOI: 10.1111/ped.15077.
 37. Radhakrishna V., Kumaravel S., Priyamvada P.S., Hanumanthappa N. Clinico-biochemical profile of children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a cross-sectional study. *Kidney Dis. (Basel)*. 2019; 5(1):51-7. DOI: 10.1159/000493683.
 38. Popykhova E.B., Ivanov A.N., Stepanova T.V., Lagutina D.D. Diabetic nephropathy – possibilities of early laboratory diagnostics and course prediction (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66 (10): 593-602. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-593-602. (in Russian)
 39. Jančić S.G., Močnik M., Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Children (Basel)*. 2022; 9(12):1995. DOI: 10.3390/children9121995.
 40. Anand S., Bajpai M., Khanna T., Kumar A. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function in congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors (TFFs) as the emerging biomarkers. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2021; 36(6):1465-72. DOI: 10.1007/s00467-020-04841-8.
 41. Vel'kov V.V. Cystatin C and NGAL - the Markers of Preclinical Renal Dysfunction and Subclinical Acute Kidney Injury. *Laboratornaya sluzhba*. 2015; 2:38-43. DOI: 10.17116/labs20154238-43. (in Russian)
 42. Gavrilovici C., Dusa C.P., Iliescu Halitchi C., Lupu V.V. The role of urinary NGAL in the management of primary vesicoureteral reflux in children. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9):7904. DOI: 10.3390/ijms24097904.
 43. Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W., Zoch-Zwierz W., Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of

REFERENCES

1. Chevalier R.L. CAKUT: A pediatric and evolutionary perspective on the leading cause of CKD in childhood. *Pediatr. Rep.* 2023; 15(1):143-53. DOI: 10.3390/pediatric15010012
2. Kutyrlo I., Savenkova N. CAKUT–syndrome in children. *Nefrologiya*. 2017; 21(3):18-24. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24. (in Russian)
3. Yatsyk S.P., Mavlyanov F.Sh., Mavlyanov Sh.Kh. Immunohistopathological characteristics of obstructive uropathy in children: review. *Uzbek journal of case reports*. 2022; 2(2):29–32. DOI: 10.55620/ujcr.2.2.2022.6.
4. Patel V.B., Preedy V.R. Biomarkers in kidney disease. Dordrecht: Springer Netherlands; 2016. DOI: 10.1007/978-94-007-7699-9.
5. Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Lakomova D.Y. Pathogenic basis and modern prospects in early diagnostics of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011;7(1):151-7. (in Russian)
6. Madsen M.G. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan. Med. J.* 2013; 60:B4582.
7. Bastos F.M., Leal C.R.V., Vaz de Castro P.A.S., Silva Filha R.D., Simxes E Silva A.C. Tubular and glomerular biomarkers of renal tissue function in the urine of fetuses with posterior urethral valves. *J. Pediatr Urol.* 2022; 18(3):368.e1-368.e9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2022.03.019.8.

- obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(4):579–86.
28. Greenberg J.H., Kakajiwala A., Parikh C.R., Furth S. Emerging biomarkers of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(6):925–33. DOI: 10.1007/s00467-017-3701-9.
29. Dı̇nmez O., Korkmaz H.A., Ediz B. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease. *Ren. Fail.* 2015; 37(5): 784–90.
30. Abboud O., Adler S., Bertram K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3(1):140–50.
31. Karmakova T.A., Sergeeva N.S., Kanukoev K.Yu., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2021; 13(3): 64–80. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.08. (in Russian)
32. Andrianova N.V., Buyan M.I., Zorova L.D., Pevzner I.B., Popkov V.A., Babenko V.A. et al. Kidney cells regeneration: dedifferentiation of tubular epithelium, resident stem cells and possible niches for renal progenitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(24): E6326. DOI: 10.3390/ijms20246326.
33. Karakus S., Oktar T., Kucukgergin C., Kalelioglu I., Seckin S., Atar A. et al. Urinary IL-10, MCP-1, NGAL, Cystatin C, and KIM-1 levels in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis: the search for an ideal biomarker. *Urology.* 2016; 87:185–92.
34. Noyan A., Parmaksiz G., Dursun H., Ezer S.S., Anarat R., Cengiz N. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis. *J. Pediatr. Urol.* 2015; 11:249.e1–6.
35. Paraboschi I., Mantica G., Dalton N.R., Turner C., Garriboli M. Urinary biomarkers in pelvic-ureteric junction obstruction: a systematic review. *Transl. Androl. Urol.* 2020; 9(2):722–42. DOI: 10.21037/tau.2020.01.01.
36. Magalhães P., Schanstra J.P., Carrick E., Mischak H., Z̄yrbig P. Urinary biomarkers for renal tract malformations. *Expert. Rev. Proteomics.* 2016; 13(12): 1121–9.
37. Bobkova I.N., Chebotareva N.V., Kozlovskaya L.V., Varshavsky V.A., Golitsina E.P. Determination of urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) is an invasive method of assessment of tubulointerstitial fibrosis with chronic glomerulonephritis. *Nefrologiya.* 2006; 10(4):49–55. DOI: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-49-55. (in Russian)
38. Simxes e Silva A.C., Pereira A.B., Teixeira M.M., Teixeira A. L. Chemokines as Potential Markers in Pediatric Renal Diseases. *Disease Markers.* 2014; 2014. Article ID 278715:9. DOI: 10.1155/2014/278715.
39. Sandokji I., Greenberg J.H. Plasma and urine biomarkers of CKD: a review of findings in the CKiD study. *Semin. Nephrol.* 2021; 41(5):416–26. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.09.003.
40. Gu Y.-Y., Liu X.-S., Huang X.-R., Yu X.-Q., Lan H.-Y. Diverse Role of TGF- β in kidney disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8:123. DOI: 10.3389/fcell.2020.00123.
41. Zaikova N.M., Dlin V.V., Sinityna L.V., Ereemeeva A.V. Markers of collagenopathy and sclerosis in the diagnosis of the progression of reflux nephropathy in children. *Nefrologiya.* 2018; 22 (3): 33–42. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-33-42. (in Russian)
42. Ma T.T., Meng X.M. TGF- β /Smad and Renal Fibrosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1165:347–64. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_16.
43. Rnos-Silva M., Huertaet M., Mendoza-Cano O. Urinary epidermal growth factor in kidney disease: a systematic review. *Nefrologia.* 2023; 43(4):413–426. DOI:10.1016/j.nefro.2022.10.003.
44. Musial K, Zwolinska D. Matrix metalloproteinases (MMP-2,9) and their tissue inhibitors (TIMP-1,2) as novel markers of stress response and atherogenesis in children with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment. *Cell Stress Chaperones.* 2011; 16:97–103.
45. Morozova O.L., Morozov D.A., Lakomova D.Y. Reflux nephropathy in children: early diagnosis and monitoring. *Urologiya.* 2017; (4):107–12. DOI: 10.18565/urol.2017.4.107-112. (in Russian)
46. Bates C., Ho J., Sims-Lucas S., Reidy K. Pre-natal Development of the Kidneys and Urinary Tract. In: Emma F., Goldstein S., Bagga A., Bates C.M., Shroff R. et al. *Pediatric Nephrology.* Heidelberg, Springer Berlin; 2021. DOI: 10.1007/978-3-642-27843-3_1-2.
47. Zaikova N.M., Dlin V.V. Diagnosis of reflux nephropathy in young children. *Praktika pediatria.* 2021; 2:54–9. (in Russian)
48. Zhao M., Wang L., Wang M. Targeting fibrosis: mechanisms and clinical trials. *Sig Transduct Target Ther.* 2022; 7:206. DOI: 10.1038/s41392-022-01070-3.
49. Morozov D.A., Krasnova E.I., Deryugina L.A., Zakharova N.B., Il'icheva Yu.A. The diagnostic value of biomarkers of inflammation, angiogenesis and fibrogenesis to assess the severity of urodynamic obstruction in children with congenital megaureter. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2012; 8(4):996–1001. (in Russian)
50. Lakomova D.Yu. Index of early renal damage in children with vesicoureteral reflux. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2012; 8(2):318–24. (in Russian)