



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Original Papers

V. Driianska, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, S. Fomina, V. Kholod, V. Nepomnyashchii

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.05

### Blood levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in children after acute kidney injury at different stages of observation

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

#### Citation:

V. Driianska, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, S. Fomina, V. Kholod, V. Nepomnyashchii. Blood levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in children after acute kidney injury at different stages of observation. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):36-42. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.05.

**Abstract.** Identifying the factors for progression of kidney pathology after acute kidney injury (AKI) in children is important for making clinical decisions and creating strategies for the prevention and treatment of chronic kidney disease (CKD).

The present study aimed to investigate the value of serum levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) as markers of CKD progression in children after AKI.

**Methods.** In this cross-sectional cohort study, the levels of serum cytokines were studied in 63 children from 6 months to 18 years old who had undergone AKI and 10 healthy children (reference group) using ELISA. The peculiarities of those who recovered ( $n=14$ ) and those who were subsequently diagnosed with CKD stage 1 ( $n=22$ ) or CKD stages 2-3 ( $n=27$ ) were determined. An analysis was also carried out taking into account the duration from the episode of AKI: early recovery period up to 3 months ( $n=21$ ), 3-12 months ( $n=9$ ), 1-3 years ( $n=22$ ), and more than 3 years ( $n=11$ ). "SPSS for Windows. Version 11" - Student's test or Mann-Whitney Rank Sum Test was used. The correlation analysis was determined using the Pearson ( $r$ ) or Kendall/Spearman method ( $\rho$ ).

**Results.** An increase in serum levels of the anti-inflammatory but pro-sclerotic TGF- $\beta$  was observed in all children convalescing with AKI regardless of disease progression, with mean levels of the indicator increasing in the delayed phase. An increase in TGF- $\beta$  levels  $\geq 40.5$  pg/mL in the first 3 months after AKI was documented in patients with an unfavorable disease course, such that these patients could be classified as a risk group for the development of fibrotic complications.

No peculiarities in mean serum levels of proinflammatory TNF- $\alpha$  were observed in children who had suffered AKI, and there was no significant difference when comparing the groups according to the consequences of the disease. In the individual analysis, it was found that after the 12th month of observation, a high TNF- $\alpha$  level ( $\geq 8.0$  pg/ml) was associated with an increase in the proportion of patients with CKD 2-3 ( $p < 0.001$ ), which can be used to predict disease progression.

**Conclusions.** This study demonstrates the feasibility of determining serum levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in children with AKI, which could be used as potential predictors of CKD risk to optimize treatment and prevention.

**Key words:** acute kidney injury, children, chronic kidney disease, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ .

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© V. Driianska, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, S. Fomina, V. Kholod, V. Nepomnyashchii, 2022.

Correspondence should be addressed to Victoriia Driianska: [victoriadriianskaya@gmail.com](mailto:victoriadriianskaya@gmail.com)

#### Article history:

Received September 02, 2022

Received in revised form

September 26, 2022

Accepted September 26, 2022



© Дріянська В. Є., Лавренчук О. В., Багдасарова І. В., Фоміна С. П., Холод В. В.,  
Непомнящий В. М., 2022

УДК: 616.61-008.6-036.11:612.017]-052.2

Дріянська В.Є., Лавренчук О.В., Багдасарова І.В., Фоміна С.П., Холод В.В., Непомнящий В.М.

## Рівень про- та протизапальних цитокінів в крові дітей після гострого пошкодження нирок на різних етапах спостереження

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Виявлення факторів прогресування патології нирок після перенесеного їх гострого пошкодження (ГПН) у дітей важливо для прийняття клінічних рішень та створення стратегій попередження і лікування хронічної хвороби нирок (ХХН).

**Мета роботи:** вивчити значення сироваткових рівнів фактору некрозу пухлин  $\alpha$  ( $\Phi$ НП- $\alpha$ ) і трансформуючого фактору росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) як маркерів прогресування ХХН у дітей після ГПН.

**Методи.** Рівні сироваткових цитокінів вивчали у 63 дітей від 6 місяців до 18-ти років, які перенесли ГПН, та 10 здорових дітей (референтна група) за допомогою ІФА («SunRise TouchScreen») та тест систем «IBL International» (Німеччина) і «Вектор Бест». Визначали особливості у тих, хто одужав ( $n=14$ ), та тих, у кого в подальшому діагностовано ХХН - ХХН 1 ( $n=22$ ) або ХХН 2-3 ( $n=27$ ). Також проведений аналіз з урахуванням тривалості від епізоду ГПН – ранній відновлюваний період до 3-х місяців, група В,  $n=21$ ), 3-12 місяців (група С,  $n=9$ ), 1-3 роки (група D,  $n=22$ ) та більше 3-х років (група E,  $n=11$ ).

Використовувався пакет програм «SPSS for Windows. Версія 11» – Student's test або Mann-Whitney Rank Sum Test; кореляційний зв'язок визначали за методом Пірсона ( $r$ ) або за Кендалом/Спірменом ( $\rho$ ).

**Результати.** Виявлено збільшення сироваткових рівнів протизапального, але просклеротичного ТФР- $\beta$  у всіх дітей-реконвалесцентів ГПН незалежно від наслідків захворювання з підвищенням середніх рівнів показника у відтермінований період. Зростання рівня ТФР- $\beta \geq 40,5$  нг/мл в перші 3 місяці після ГПН документовано у хворих з несприятливим перебігом захворювання, що дає можливість віднести цих пацієнтів до групи ризику по розвитку фібротичних ускладнень.

У дітей, які перенесли ГПН, не виявлено особливостей середніх сироваткових рівнів прозапального  $\Phi$ НП- $\alpha$ , так само як і значущої різниці при порівнянні груп залежно від наслідків захворювання. При індивідуальному аналізі встановлено, що після 12-го місяця спостереження високий рівень  $\Phi$ НП- $\alpha$  ( $\geq 8,0$  нг/мл) асоціює з підвищенням частки хворих з ХХН 2-3 ( $p < 0,001$ ), що може бути використано для прогнозування наслідків захворювання.

**Висновки.** Проведене дослідження доводить доцільність визначення рівнів  $\Phi$ НП- $\alpha$  і ТФР- $\beta$  в сироватці крові дітей після ГПН, що дозволяє аналізувати їх в якості предикторів ризиків можливої ХХН та оптимізувати лікування для запобігання її прогресування.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, діти, хронічна хвороба нирок,  $\Phi$ НП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ .

**Вступ.** Виявлення захворюваності, етіології, дослідження наслідків та факторів ризику розвитку і прогресування патології нирок важливо для прийняття клінічних рішень та створення стратегій попередження і лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей [1, 2]. Перенесене гостре пошкодження нирок (ГПН) в дитячому віці призводить до розвитку ХХН з прогресивним безсимптомним погіршенням функції нирок [3, 4]. Основною причиною ХХН в таких випадках є тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН) – гетерогенна група захворювань різної етіології з прогресуванням проліферативних та інших факторів [5, 6]. На жаль, дані щодо розповсюдженості, перебігу та прогнозу ГПН

значно різняться через різноманітність діагностичних критеріїв.

У 2020 році KDIGO Consensus Conference було запропоновано визначення ГПН та гострої хвороби нирок (ГХН) – критичний період з 7-го доби ГПН до 90-го, що має відповідні патофізіологічні особливості та вкрай важливий для лікувальних заходів та профілактики прогресування в ХХН [7]. В цей період формується ТІН і визначення методів його ранньої діагностики за етіотропним підходом, клініко-лабораторним аналізом, дослідженням факторів імунологічної відповіді є вкрай важливим.

Прогресування пошкодження нирок відбувається різними шляхами через порушення ендотелію, запальну реакцію та розвиток фіброзу. Взаємодія ендотеліальних клітин, макрофагів та інших імунних клітин, перицитів та фіброblastів відіграє в цьому важливу роль [8]. Доведена участь в прогресуванні патологічного процесу як про-, так і протизапальних цитокінів у пацієнтів з нирковою патологією, що призводить до поглиблення ниркової дисфункції [9, 10]. Посилення цитокіноге-

Вікторія Євгенівна Дріянська  
victoriadriyanskaya@gmail.com

незу є маркером активації запалення, що негативно впливає на морфологію і функцію нирок, та підтверджується одночасною активацією секреції фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) та поглибленням гломерулотубулярної дисфункції [11]. ФНП- $\alpha$  відносять до потужного прозапального медіатора пошкодження тканин нирки – ендотоксин-індуковане ГПН призводить до продукції ФНП- $\alpha$ . На фоні високої продукції ФНП- $\alpha$  протизапальний медіатор ТФР- $\beta$  має імуномодулюючі властивості і пригнічує запальні процеси, що дуже важливо оцінювати разом з прозапальною ланкою для визначення ступеню дисбалансу у пацієнтів з пошкодженням нирок [12]. Крім протизапальних властивостей, ТФР- $\beta$  є індуктором фіброзу, в тому числі в нирках [13]. Підвищення в крові рівнів ФНП- $\alpha$ , так само як і ТФР- $\beta$ , можна розглядати як маркер запальних або аутоімунних уражень нирок, а також погіршення їх функцій.

Наразі немає ефективних методів лікування, які б гальмували несприятливий перебіг ХХН, в тому числі після перенесеного ГПН, зокрема через вплив на фіброз нирок, що є предиктором розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. ТФР- $\beta$  є основним регуляторним цитокином при ХХН, і в експериментальних дослідженнях на тваринах було показано, що зниження сигнальної активності ТФР- $\beta$  пов'язане з поліпшенням функції нирок. Ряд молекул, пов'язаних та/або взаємодіючих із сигнальним шляхом TGF $\beta$ , були ідентифіковані як потенційні терапевтичні мішені [14]. Однак через його плейотропну природу повне пригнічення сигнального шляху ТФР- $\beta$ , ймовірно, призведе до шкідливих побічних ефектів. Тому для кращого розуміння цього шляху та молекул, що модулюють цей шлях, необхідно розробити більш ефективні терапевтичні стратегії боротьби з прогресуванням ХХН. Сучасна нефропротекторна терапія, спрямована на гальмування прогресування ХХН та її ускладнень, неможлива без вивчення та впливу на цитокінову мережу імунної системи.

**Мета роботи:** вивчити значення сироваткових рівнів фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і трансформуючого фактору росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) як маркерів прогресування ХХН у дітей після ГПН.

**Матеріали та методи дослідження.** До цього одномоментного перехресного дослідження були включені 63 дитини віком від 6 місяців до 18-ти років, які перенесли ГПН і спостерігалися протягом 2017-2021 років у відділі дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – відділення нефрології ДКЛ №7 м. Києва). Проводилось визначення рівнів прозапального ФНП- $\alpha$  і протизапального ТФР- $\beta$  в сироватці крові. Дослідження виконано за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen» з використанням тест-системи IBL International (ФРН) і «Вектор Бест» (РФ). Обстежені були розподілені

в групи (гр) за наслідками ГПН – ті, хто одужав (гр 2, n=14), та ті, у кого документовано ХХН (гр 3 або ХХН 1, n=22; гр 4 або ХХН 2-3, n=27). Аналіз проведено з урахуванням тривалості від епізоду ГПН – ранній відновлюваний період до 3-х місяців – (гр В, n=21), 3-12 місяців (гр С, n=9), 1-3 роки (гр D, n=22) та більше 3-х років (гр Е, n=11). До групи порівняння (референтна гр - гр А або гр 1) включено 11 дітей без ознак захворювання та відсутніми даними щодо хвороб нирок в анамнезі. Використовувався пакет програм “SPSS for Windows. Версія 11” – параметричні критерії статистики – Student’s test або непараметричні – Mann-Whitney Rank Sum Test, достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . Кореляційний зв’язок кількісних показників рівнів цитокинів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона ( $r$ ), а у разі його відсутності – за Кендалом або Спірменом ( $\rho$ ).

Дослідження виконано в рамках НДР «Дослідити еволюцію хронічної хвороби нирок у дітей як наслідку гострого пошкодження нирок» з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з біомедичної етики ДУ «Інституту нефрології НАМН України» (Протокол № 3 від 19.04.2019 р).

**Результати.** Визначено, що рівень прозапального ФНП- $\alpha$  на початку досліджень після перенесеного ГПН знаходився в межах референтних значень незалежно від його наслідку (рис. 1).

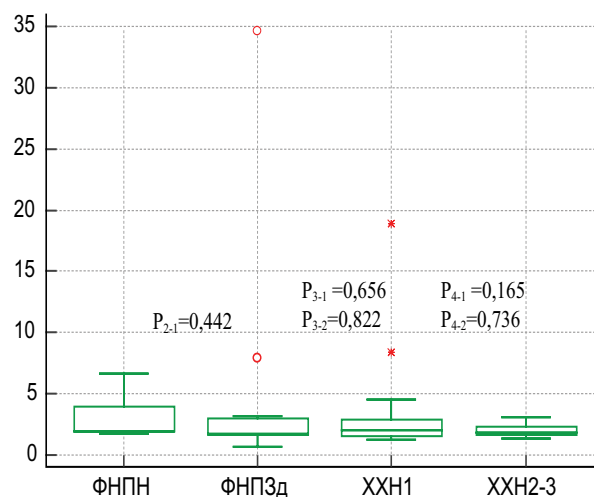


Рис. 1. Рівень ФНП- $\alpha$  сироватки (пг/мл) дітей в референтній групі (1 гр - ФНПН) та тих, що перенесли ГПН з наслідками - одужання (2 гр - ФНПЗд), ХХН 1 (3 гр) чи ХХН 2-3 (4 гр).

На відміну від ФНП- $\alpha$ , середній рівень ТФР- $\beta$  сироватки відразу після перенесеного ГПН був значуще вищим за референтні показники; варіанти наслідків перенесеної патології суттєво не залежали від його початкового рівня – в усіх групах у осіб з ГПН в анамнезі, навіть з клінічним одужанням, ТФР- $\beta$  був високим (рис. 2).

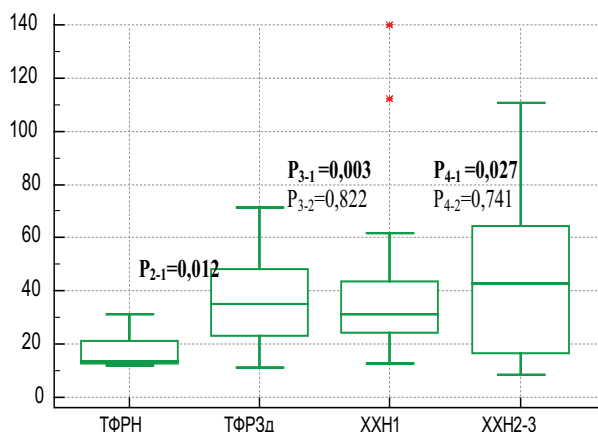


Рис. 2. Рівень ТФР-β сироватки (пг/мл) дітей в референтній групі (1 гр - ФНПН) та тих, що перенесли ГПН з наслідками - одужання (2 гр - ФНПЗд), ХХН 1 (3 гр) чи ХХН 2-3 (4 гр).

Розрахований нами у осіб з перенесеним ГПН коефіцієнт співвідношення сироваткових рівнів про-протизапального цитокінів – ФНП-α/ТФР-β достовірно знизився порівняно з референтною групою здорових у дітей з розвитком ХХН (рис. 3).

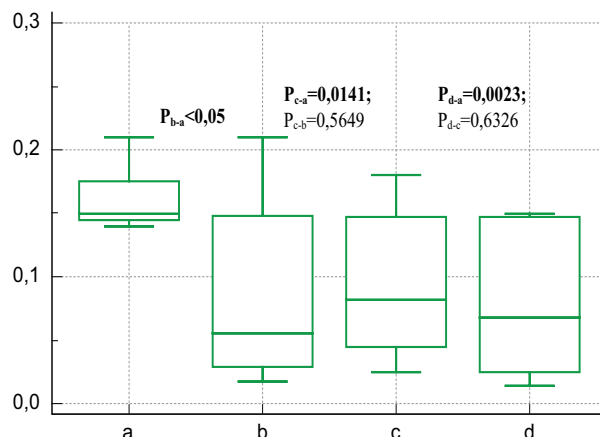


Рис. 3. Співвідношення рівнів ФНП-α/ТФР-β сироватки у дітей в референтній групі (1 гр - а) та фонів у тих, що перенесли ГПН з наслідками - одужання (2 гр - b), ХХН 1 (3 гр - c) чи ХХН 2-3 (4 гр - d).

Додатковий розподіл по групах залежно від терміну після перенесеного ГПН не виявив відмінностей для ФНП-α (рис. 4).

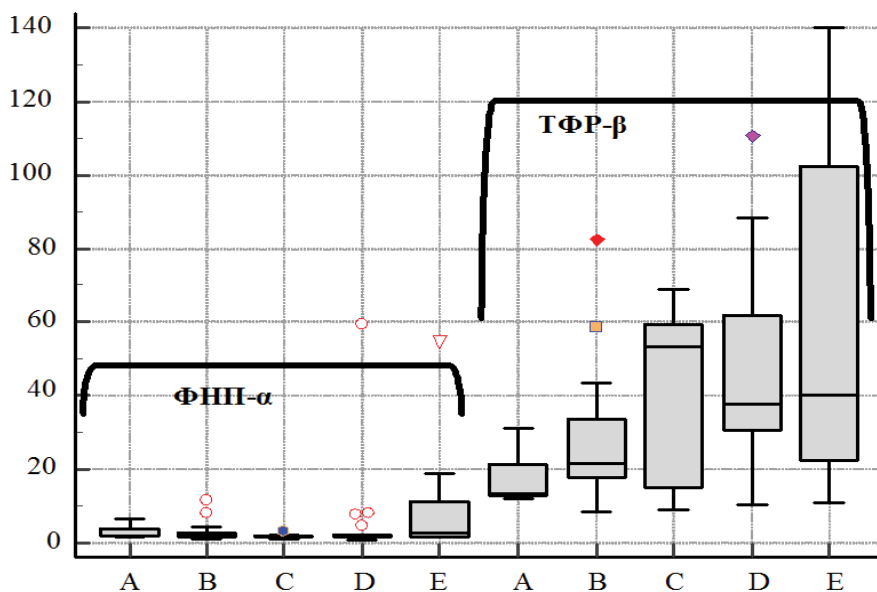


Рис. 4 – Рівні ФНП-α і ТФР-β сироватки у здорових дітей (А) та тих, хто переніс ГПН, обстежених в різні часові інтервали: в перші 3 місяці (В), через 3-12 місяців (С), через 1-3 роки (D) та пізніше (Е).

Примітка. Відмінності для ТФР- статистично значущі для окремих груп обстежених (pC-A<0.001, pE-A=0.026, pD-B=0.007).

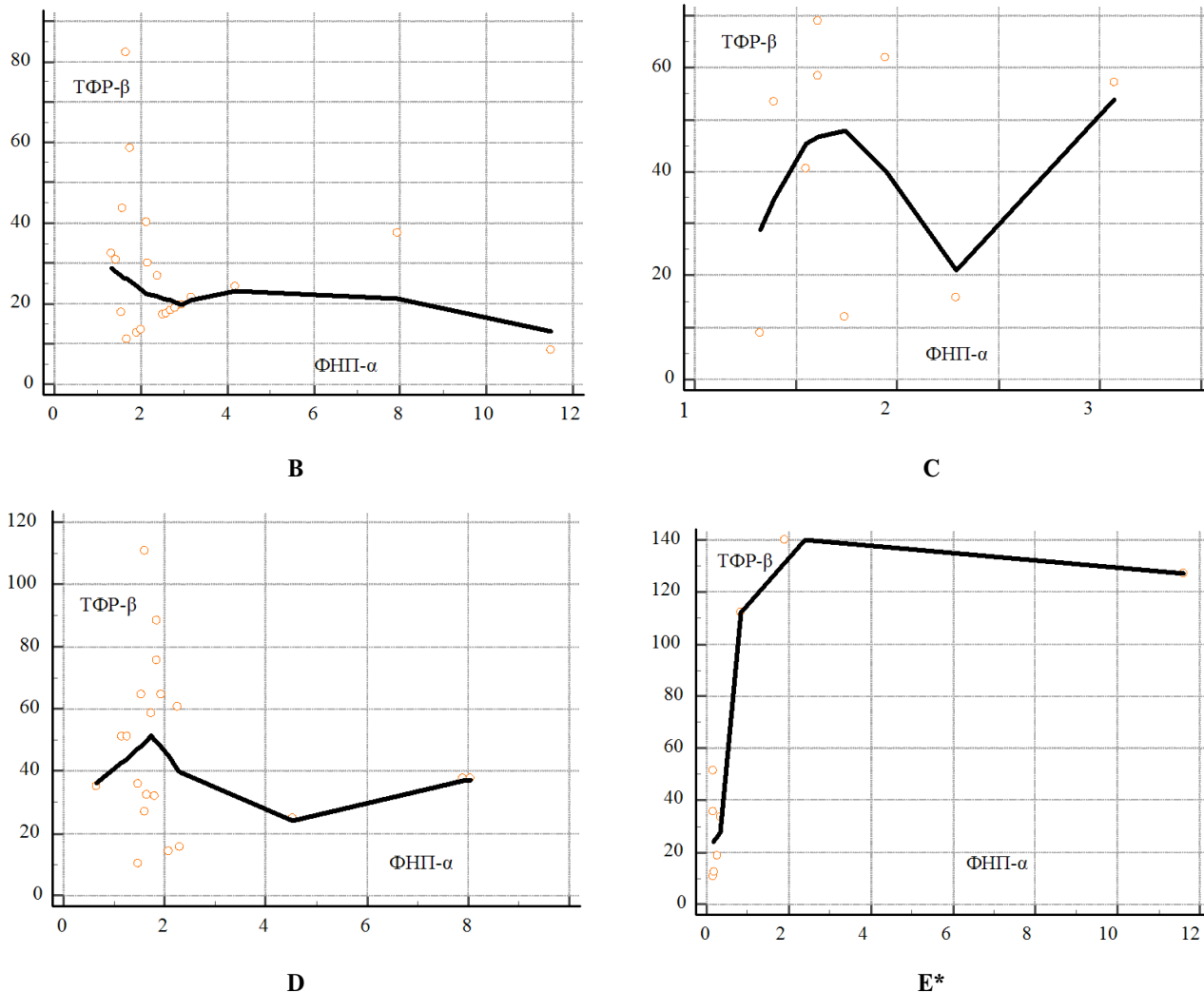
Для ТФР-β сироватки доведено значуще зростання в катамнезі після ГПН від 25.5 [17.4; 43.7] на першому році спостереження до 38.9 [29.4; 64.5] (з коливанням показників від 10,3 до 139,9) пг/мл надалі (p=0.022), тобто з часом після ГПН спостережували більш високі середні рівні хоча і протизапального, але просклеротичного ТФР-β.

При більшій деталізації значуще збільшення рівня ТФР-β порівняно з референтною групою документовано за тривалості відновлюваного періоду 3-12 місяців (С) та більш, ніж 3 роки (Е) (рис. 4). Проміж клінічних груп значущі відмінності визначено тільки для, хто знаходився в ранньому відновлюваному періоді (до 3-х місяців), порівняно з ета-

пом 1-3 роки; також достовірна різниця підтверджена додатковим порівнянням нами показників в терміни до та після 3 міс ( $p=0,011$ ), до та після 12-ти місяців ( $p=0,031$ ).

Встановлено, що у дітей з необтяженим анамнезом (референтна група), існує пряма залежність між рівнями ФНП- $\alpha$  і ТФР- $\beta$  сироватки з дуже високою силою зв'язку (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $\rho=0,98$ ,  $p<0,0001$ ). Однак цю значущість і сам зв'язок було втрачено у реконвалесцентів ГПН як в період до 12-ти місяців спостереження, так і

пізніше ( $\rho=0,23$  та  $\rho=0,21$ , відповідно). При стратифікації етапів аналізу на ранній відновлювальний (до 3-х місяців), 3-12 місяців, до 3-х років та пізніше визначено, що слабка пряма кореляція без значущих відмінностей притаманна першим двом періодам ( $\rho=0,29$  та  $\rho=0,27$ , відповідно), відсутня у разі давності епізоду ГПН від 1 до 3-х років ( $\rho=-0,06$ ) та відновлена до високої у відтермінований період в катамнезі після 3-х років (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $\rho=0,70$ ,  $p=0,035$ ) (рис. 5).



Примітка. \* $p=0,035$ .

Рис. 5 – Залежність між сироватковими рівнями ФНП- $\alpha$  і ТФР- $\beta$  (в пг/мл) у дітей в різний термін після перенесеного ГПН: до 3-х місяців (В), 3-12 місяців (С), 1-3 роки (D), 3 та більше років (E) (рангова кореляція Спірмена)

Отримані дані свідчать про девіацію про-/протизапальних реакцій імунної системи після перенесеного ГПН з відновленням нормального балансу продукції відповідних медіаторів імунітету та кореляційного зв'язку між ними через 3 роки.

Індивідуальний аналіз показав високий рівень ТФР- $\beta$  в групі 2 (тих, що одужав) у 28% дітей в термін до 12-ти місяців після ГПН і в 40% – після 1-го року спостереження. В групах хворих з розвитком ХХН (групи 3 та 4) збільшення рівня цитокіну си-

роватки ( $\geq 40.5$  пг/мл) документовано в 30% та 52% випадків відповідно ( $p>0,05$ ). В цілому після перенесеного ГПН високий рівень показника визначено в 49% спостережень при ХХН та 33% – при клінічному одужанні ( $p>0,05$ ). Аналіз клінічних груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йетса) показало тенденцію до більшої частки пацієнтів з ХХН 2-3 при високому рівні ФНП- $\alpha$  ( $\geq 8.0$  пг/мл,  $p=0.096$  порівняно з нормальним вмістом цитокіну) в ранній відновлювальний

період, а обстеження через рік виявило статистично значуще зростання долі таких хворих (з високим значенням ФНП- $\alpha$ ) при ХХН 2-3 (з 28% до 100%,  $p < 0,001$ ), що підтвердило зв'язок досліджуваного параметру з прогресуванням ХХН в зазначений термін.

Одночасний аналіз розподілу ТФР- $\beta$  в сироватці залежно від наслідків ГПН визначив, що при нормальному рівні показника в ранній період (до 3-х місяців) надалі розвиток ХХН документовано в 72% випадків, а за умови його підвищення  $\geq 40,5$  пг/мл негативна трансформація відбулася в 86% спостережень ( $p = 0,024$ ). Внесок високого значення цитокіну при ХХН зі зростанням значущості підтверджена в більш пізній термін (після 3-х місяців спостереження), коли частка дітей зі збільшеним рівнем ТФР- $\beta$  серед тих, хто одужав, склала тільки 9% ( $p < 0,001$ ).

Обговорення. Метою нашого дослідження було визначення рівнів про- (ФНП- $\alpha$ ) і проти-запального (ТФР- $\beta$ ) цитокінів на різних етапах спостереження хворих, що перенесли ГПН, як можливих предикторів формування і прогресування ХХН. Дотепер ще не визначені всі клітинні та молекулярні механізми, патофізіологічні причини, що лежать в основі здатності ГПН провокувати розвиток і прогресування ХХН. За даними багатьох досліджень, доведена участь як про-, так і проти-запальних цитокінів у підвищенні запальної відповіді через падіння ниркового кліренсу, факторів, які прямо або опосередковано приймають участь у запаленні з формуванням ХХН [15].

За результатами нашого дослідження, у всіх реконвалесцентів ГПН виявлено збільшення сироваткових рівнів просклеротичного ТФР- $\beta$  порівняно з референтною групою незалежно від наслідків захворювання (ХХН чи одужання), з підвищенням середніх рівнів показника у відтермінований період. Було встановлено, що рівень ТФР- $\beta \geq 40,5$  пг/мл в перші 3 місяці після ГПН притаманний хворим з менш сприятливим перебігом захворювання – пацієнти мають бути віднесені в групу ризику розвитку фібротичних ускладнень.

Отримані результати узгоджуються з тим, що ТФР- $\beta$  належить до ключових профібротичних факторів росту, який активується при ГПН і асоціює з клітинними реакціями, які призводять до ХХН. ТФР- $\beta$  впливає на проксимальні каналці шляхом зупинки клітинного циклу та підвищеної сприйнятливості до апоптозу, роблячи каналцеві епітеліальні клітини посередниками переходу від ГПН до ХХН. Крім того, ТФР- $\beta$  сприяє хемотаксису макрофагів, пошкодженню ендотелію та диференціюванню міофібробластів після перенесеного ГПН [16].

Особливостей середніх сироваткових рівнів прозапального ФНП- $\alpha$  у реконвалесцентів ГПН не виявлено, так само як і значущої різниці при порівнянні груп залежно від наслідків захворювання.

Але при індивідуальному аналізі встановлено, що після 12-го місяця спостереження високий рівень ФНП- $\alpha$  ( $\geq 8,0$  пг/мл) асоціював з підвищенням частки хворих з ХХН 2-3 ( $p < 0,001$ ), що може бути використано для прогнозування наслідків захворювання.

Логічно, що ГПН призводить до запалення різного ступеня важкості, навіть незначне, але пролонговане запалення, що зберігається в нирках, розцінюється як впливовий фактор розвитку ХПН [12]. Тому після ГПН відмічена втрата прямої сильної кореляції між сироватковими рівнями цитокінів, з відновленням її у відтермінованому катамнезі (після 3-х років). У наших хворих співвідношення ФНП- $\alpha$  і ТФР- $\beta$  достовірно нижче референтних значень внаслідок активної продукції фактору росту, що змінює про- та протизапальний баланс. Це узгоджується з даними експериментальних досліджень, що показали механізми, за допомогою яких ТФР- $\beta$  може опосередковувати фіброз нирок після ГПН [16].

Таким чином, сироваткові рівні про- (ФНП- $\alpha$ ) і проти-запального (ТФР- $\beta$ ) цитокінів дозволяють виявити групу хворих з можливим несприятливим прогнозом формування ХХН. Імуноферментні дослідження цих медіаторів імунітету як предикторів порушення функції нирок є патогенетично значущими для прогнозування перебігу хвороби у дітей після ГПН.

#### Висновки:

У дітей після перенесеного ГПН не виявлено особливостей середніх сироваткових рівнів прозапального ФНП- $\alpha$ , так само як і достовірної різниці при порівнянні тих, хто одужав чи отримав ХХН. Через рік високий рівень ФНП- $\alpha$  асоціює з підвищенням відносного числа (%) хворих з ХХН 2-3 ( $p < 0,001$ ), і в такий термін обстеження цей показник інформативний для прогнозування подальшого перебігу.

Середні початкові сироваткові рівні ТФР- $\beta$  у обстежених дітей були вище референтних, достовірної різниці фонових показників залежно від подальшого перебігу не було. З часом після ГПН середні рівні ТФР- $\beta$  підвищуються, і високий рівень в крові ТФР- $\beta$  ( $\geq 40,5$  пг/мл) в перші 3 місяці після ГПН може виступати предиктором ХХН з вірогідністю більш тяжкого порушення їх функцій (ХХН 2-3) через пробіфротичний вплив на нирки цього медіатора.

Співвідношення ФНП- $\alpha$  і ТФР- $\beta$  у дітей після ГПН достовірно нижче норми як результат високої продукції фактору росту, що змінює про-/протизапальний баланс в бік останнього. Якщо у здорових дітей спостерігався прямий кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями ФНП- $\alpha$  і ТФР- $\beta$ , то після ГПН він був втрачений з відновленням через 3 роки.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана в рамках НДР «Дослідити еволюцію хронічної хвороби нирок у дітей, як наслідку гострого пошкодження нирок», державний реєстраційний номер: 0120U000019.

**Інформація про внесок кожного учасника:**

**Вікторія Дріяњська:** концепція та дизайн імунологічного дослідження дітей, аналіз результатів, написання статті;

**Ольга Лавренчук:** відбір і курація пацієнтів, збір та аналіз клінічних і лабораторних даних, написання частини статті;

**Інгрета Багдасарова:** концепція та дизайн обстеження хворих, інтерпретація та узагальнення клінічних даних;

**Світлана Фоміна:** статистичний аналіз клінічних та лабораторних даних, формування бази даних;

**Валерія Холод:** аналіз літературних джерел та статистичний аналіз сироваткових рівнів цитокінів у дітей, написання частини статті;

**Валентин Непомнящий:** гістопатологічна оцінка і інтерпретація даних.

**Література (References):**

- Gonzalez SR, Cortes AL, da Silva RC, Lowe J, Prieto MC, da Silva LL. Acute kidney injury overview: from basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharm&Ther.* 2019;200:1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001.
- Coca SG, Singanamala S. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81:442–8. doi: 10.1038/ki.2011.379.
- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16 (2017). Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:241–57. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
- Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ.* 2015;5:e006497. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006497.
- Schaefer B, Wuhl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012 Nov;171(11):1579–88. doi: 10.1007/s00431-012-1814-5.
- Vivante A, Hildenbrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Mar;12(3):133–46. doi: 10.1038/nrneph.2015.205.
- Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97:1117–29. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.010.
- Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, Romagnani P, Lazzeri E. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4941. doi: 10.3390/ijms20194941.
- Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol.* 2017;191:32–43. doi: 10.1159/000479254.
- Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol.* 2015;8(6):340. doi: 10.3389/fimmu.2015.00340.
- Chen Zhenjie, Wang Qiu-Xia. Discussion on the clinical efficacy of blood purification in children with acute and chronic renal failure and its effect on serum levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ . *Biomedical Research.* 2017; Special Issue:167–172. Available from: <https://www.alliedacademies.org/abstract/discussion-on-the-clinical-efficacy-of-blood-purification-in-children-with-acute-and-chronic-renal-failure-and-its-effect-on-serum-7074.html>.
- Gewin L. S. Transforming Growth Factor- $\beta$  in the Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. *Nephron.* 2019;143:154–157. doi: 10.1159/000500093.
- Frangogiannis Nikolaos G. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. *J Exp Med.* 2020;217(3). e20190103. doi: 10.1084/jem.20190103.
- Huynh Pacific, Chai Zhonglin. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and related molecules in chronic kidney disease (CKD). *Clin Sci.* 2019;133(2): 287–313. doi: 10.1042/CS20180438.
- Cobo Gabriela, Bengt Lindholm, Peter Stenvinkel. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(3):i35–40. doi:10.1093/ndt/gfy175.
- Chung Sungjin, Overstreet Jessica M, Li Yan, et al. TGF- $\beta$  promotes fibrosis after severe acute kidney injury by enhancing renal macrophage infiltration. *JCI Insight.* 2018;3(21):e123563. doi: 10.1172/jci.insight.123563.