МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 616.155.392-036.11-053.2-085.277.06:616.61-002.1-078(045) DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.6.2026.2051

Одинець П.І., Макєєва Н.І.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Гостре пошкодження нирок у дітей з гострою лімфобластною лейкемією: можливості ранньої верифікації та ризик хронізації

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2026;22(6):595-602. doi: 10.22141/2224-0586.22.6.2026.2051

Резюме. ***Актуальність.*** *Гостре пошкодження нирок (ГПН) є одним з найнебезпечніших ускладнень поліхіміотерапії (ПХТ) у дітей з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ). Обмежена чутливість традиційних методів діагностики зумовлює необхідність пошуку ранніх біомаркерів тубулярного ушкодження для своєчасного виявлення нефротоксичності й оптимізації моніторингу функції нирок.* ***Мета дослідження:*** *оцінити стан ниркової функції та верифікувати ознаки субклінічного ГПН у дітей з ГЛЛ на етапі завершення I фази I протоколу ПХТ і в періоді ремісії шляхом порівняльного аналізу рівнів біомаркерів (КІМ-1, β_2-мікроглобуліну (β_2-МГ) у сечі), сироваткового креатиніну та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ).* ***Матеріали та методи.*** *Проведено проспективне когортне дослідження за участю 32 дітей з уперше діагностованою ГЛЛ, які отримували лікування за протоколом ALL IC BFM 2009, і 20 практично здорових дітей контрольної групи. На етапі інтенсивної ПХТ і в періоді ремісії оцінювали рівні сечових біомаркерів КІМ-1 і β_2-МГ, концентрацію сироваткового креатиніну і рШКФ за формулами Шварца (1976, 2009). Статистичну обробку даних виконували із застосуванням програми Statistica (Tusla: StatSoft Inc, USA, version 8.0).* ***Результати.*** *Рівень сироваткового креатиніну ($p = 0,377$) і рШКФ за формулою Bedside Schwartz (2009) ($p = 0,216$) статистично значуще не змінювалися між етапами інтенсивної поліхіміотерапії та ремісії. Концентрація КІМ-1 у сечі дітей з ГЛЛ зросла з 0,1 [0,0; 0,16] нг/мл під час ПХТ до 0,17 [0,0; 0,3] нг/мл у періоді ремісії ($p = 0,001$), а рівень β_2-МГ — з 0,03 [0,0; 0,1] до 0,2 [0,06; 0,31] мг/л ($p < 0,001$). У контрольній групі патологічний рівень КІМ-1 не був виявлений в жодної дитини (0/20), а підвищення β_2-мікроглобуліну зареєстровано лише в 1 випадку (5 %). Підвищена екскреція КІМ-1 у дітей з ГЛЛ виявлена в 59,4 % (19/32) пацієнтів на етапі інтенсивної ПХТ і в 65,6 % (21/32) — у періоді ремісії, що статистично значуще перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,001$). Патологічний рівень β_2-МГ визначено в 40,6 % (13/32) дітей під час лікування та у 81,3 % (26/32) — у ремісії, також з вірогідною різницею з контролем ($p = 0,008$ і $p < 0,001$ відповідно). Персистуюче підвищення КІМ-1 на обох етапах спостереження виявлено в 53,1 % дітей. У 43,8 % пацієнтів екскреція β_2-МГ була вперше виявлена в періоді ремісії.* ***Висновки.*** *Традиційні показники оцінки функції нирок (сироватковий креатинін і рШКФ) не дозволяють своєчасно виявляти субклінічне ГПН у дітей з ГЛЛ. Визначення сечових біомаркерів КІМ-1 і β_2-МГ є більш чутливим методом ранньої діагностики тубулярного ушкодження, яке може зберігатись і прогресувати навіть у періоді ремісії. Отримані результати обґрунтовують необхідність тривалого нефромоніторингу дітей з ГЛЛ із включенням маркерів тубулярного ушкодження до алгоритмів спостереження.*

Ключові слова: *педіатрія; онкогематологія; гостра лімфобластна лейкемія; гостре пошкодження нирок; біомаркери сечі; тубулярна дисфункція*

Вступ

Онкологічні захворювання, зокрема гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) у дітей, залишаються однією з найважчих проблем сучасної педіатрії та медицини невідкладних станів [1]. Незважаючи на те, що впровадження сучасних протоколів поліхіміотерапії (ПХТ) дозволило досягти вражаючих показників довготривалої виживаності [2], зворотним боком інтенсивного лікування є розвиток критичних ускладнень. Такі ускладнення нерідко вимагають невідкладних терапев-

© 2026. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Одинець Поліна Ігорівна, аспірант кафедри педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: polina.odinets@gmail.com
For correspondence: Polina Odynets, PhD student at the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: polina.odinets@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

тичних втручань і є провідним чинником, що обмежує ефективність лікування, пролонгує госпіталізацію та безпосередньо загрожує життю пацієнта [3]. Серед усього спектра ургентної патології в дитячій онкогематології особливе місце посідає гостре пошкодження нирок (ГПН). Розвиток ГПН у дітей з ГЛЛ має мультифакторну природу; воно може маніфестувати як гострий невідкладний стан унаслідок синдрому лізису пухлини, септичного шоку, системного запалення або прямої високої нефротоксичності цитостатиків (зокрема, високодозового метотрексату) та супутньої масивної антибактеріальної і протигрибкової терапії [4]. У практиці інтенсивної терапії класичні критерії ГПН, що базуються на рівні сироваткового креатиніну та темпі діурезу (наприклад, шкали pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) і KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [5]), часто виявляються нечутливими. Вони реєструють пошкодження лише тоді, коли втрачено вже понад 50 % функціонуючих нефронів, що суттєво затримує початок невідкладних лікувальних заходів [6].

У сучасній ургентній нефрології парадигма діагностики зміщується в бік концепції субклінічного ГПН — стану, при якому швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ще може залишатися збереженою, але вже наявне гостре структурне пошкодження тубулярного епітелію [7]. Проксимальний відділ ниркових канальців через інтенсивний метаболізм і високу потребу в кисні є мішенню для першого масованого токсичного й ішемічного удару під час ПХТ [8]. Гостре канальцеве ушкодження запускає каскади окиснювального стресу й апоптозу, що призводить до непередбачуваних змін фармакокінетики хіміопрепаратів. Це створює умови для кумуляції токсинів, поглиблення системної поліорганної недостатності або передчасного виведення цитостатиків, що знижує антилейкемічний ефект [9].

З огляду на це критично важливим є пошук високочутливих біомаркерів, здатних у режимі реального часу сигналізувати про гостру тубулярну катастрофу. Одним з найбільш специфічних маркерів гострого ураження проксимальних канальців є kidney injury molecule 1 (KIM-1) — трансмембранний глікопротеїн, експресія якого в здорових нирках майже дорівнює нулю, проте стрімко зростає у відповідь на гострий ішемічний або токсичний інсульт [10]. Іншим чутливим індикатором невідкладного стану канальцевої системи є β_2-мікроглобулін (β_2-МГ) — низькомолекулярний білок, підвищена екскреція якого із сечею свідчить про гостре порушення процесів реабсорбції [11]. Особливу діагностичну складність становить рутинна оцінка ШКФ у дітей на різних етапах лікування ГЛЛ. Використання класичної формули Шварца (1976) та її модифікованого варіанта (2009) нерідко демонструє суттєві розбіжності в розрахунках у критичних пацієнтів, що ускладнює своєчасну верифікацію початкових стадій ГПН. Більше того, якщо на етапі завершення активних фаз ПХТ ризик гострої токсичності є очевидним, то питання про стан ниркової паренхіми в періоді ремісії залишається дискутабельним: перенесене гостре ушкодження може трансформуватись у приховане, пролонговане тубулоінтерстиціальне запалення, що потребує чіткого моніторингу для запобігання хронізації процесу [12, 13].

Мета дослідження: оцінити стан ниркової функції та верифікувати ознаки субклінічного ГПН у дітей з ГЛЛ на етапі завершення I фази I протоколу ПХТ і в періоді ремісії шляхом порівняльного аналізу рівнів біомаркерів (KIM-1, β_2-МГ у сечі), сироваткового креатиніну і розрахункової ШКФ.

Матеріали та методи

У проспективне когортне дослідження було залучено 32 дитини віком від 1 до 17 років з уперше діагностованим ГЛЛ, серед них 19 хлопчиків (59,4 %) і 13 дівчаток (40,6 %). Пацієнти перебували на лікуванні в дитячому онкогематологічному відділенні КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували: верифікований діагноз ГЛЛ; отримання спеціалізованого протипухлинного лікування за протоколами ALL IC BFM 2009; вік від 1 до 17 років; наявність письмової інформованої згоди від батьків і пацієнтів віком понад 14 років. Критеріями виключення стали: відмова від участі в дослідженні; вторинний характер лейкозу; вроджена патологія сечовидільної системи; хронічні захворювання нирок до маніфестації ГЛЛ; декомпенсовані супутні стани, що здатні провокувати порушення ренальних функцій.

До контрольної групи включено 20 практично здорових дітей аналогічного віку без онкологічних чи ниркових захворювань в анамнезі.

Діагностика та терапевтична тактика. Верифікацію діагнозу та лікувальний процес у пацієнтів з ГЛЛ здійснювали згідно з міжнародним стандартом ALL IC BFM 2009. Ключовою умовою встановлення діагнозу була наявність у мієлограмі понад 25 % бластних клітин. Діагностичний алгоритм охоплював цитоморфологічну оцінку клітин периферичної крові й аспірату кісткового мозку відповідно до класифікації FAB, імунофенотипування, а також застосування цитогенетичних і молекулярно-генетичних методів. Терапевтична стратегія базувалася на стратифікації груп ризику, при цьому початковий протокол I (Protocol I) був обов'язковим для всієї когорти пацієнтів незалежно від клініко-біологічних факторів. Вибір тактики консолідації варіював залежно від групи ризику: протокол M застосовували для пацієнтів групи стандартного ризику, тоді як протокол HR призначали для групи високого ризику. Протокол II (Protocol II) був стандартизованим для всіх хворих. Перехід до підтримуючого етапу лікування відбувався через два тижні після завершення реіндукційної фази.

Динаміку функціонального стану нирок оцінювали у двох ключових точках:

1. Етап інтенсивної поліхіміотерапії (група Ia): період активного лікування (орієнтовно 33-тя доба I фази протоколу).

2. Етап ремісії (група Ib): період клініко-гематологічної ремісії тривалістю від 6 місяців до 5 років.

У кожній часовій точці було проведено комплексне лабораторне обстеження, що включало визначення рівнів β_2-МГ і KIM-1 у сечі, сироваткового креатиніну. Для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ, мл/хв/1,73 м^2) використовували дві формули:

1. Класична формула Шварца (1976):

$$рШКФ = (k \times Зріст\ (см) \times 88{,}4)/Креатинін\ (мкмоль/л),$$

де коефіцієнт *k* становить: 0,45 — для дітей до 1 року; 0,55 — для дівчаток і дітей віком 1–12 років; 0,70 — для хлопчиків віком від 13 років.

2. Оновлена формула Шварца (2009):

$$рШКФ = (0{,}413 \times Зріст\ (см) \times 88{,}4)/Креатинін\ (мкмоль/л).$$

Лабораторну оцінку показників тубулярного ураження виконували шляхом дослідження зразків ранкової сечі з використанням імуноферментного аналізу (ELISA), дотримуючись протоколів виробників тест-систем. Зокрема, концентрацію KIM-1 визначали за допомогою тест-набору Human KIM-1 ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., FineTest, Китай; кат. № EH0210), що базується на принципі сендвіч-ІФА, а рівень β_2-мікроглобуліну оцінювали імуноферментним методом з використанням системи ORG 5BM beta-2-Microglobulin ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Німеччина; кат. № ORG 5BM).

Методи статистичної обробки даних. Математичну обробку та статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США). Перевірку варіаційних рядів на нормальність розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро — Вілка. З огляду на обсяг вибірки (n = 32) і відсутність ознак нормального розподілу більшості кількісних показників у роботі застосовували методи непараметричної статистики. Кількісні дані подано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху — Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], якісні — як абсолютні значення і відсоткові частки (n, %).

Для динамічного аналізу функціонального стану нирок (етапи ПХТ і ремісії) використовували критерій Вілкоксона (Z) для залежних вибірок. Порівняння кількісних показників основної групи з даними групи контролю (n = 20) здійснювали за допомогою критерію Манна — Вітні. Для загальних тестів критичним рівнем вважали $p < 0{,}05$.

Враховуючи, що в здорових дітей групи контролю біомаркери тубулярного ушкодження практично не реєструвалися (що відповідає концепції фізіологічного нуля), ми трансформували кількісні дані в бінарні ознаки (наявність/відсутність патологічного рівня). Для оцінки частоти виявлення канальцевої дисфункції порівняно з контрольною групою застосовували точний критерій Фішера. Динаміку частоти реєстрації патологічних рівнів маркерів всередині основної когорти між етапами ПХТ і ремісії оцінювали за допомогою критерію Мак-Немара.

Для нівелювання ефекту множинних порівнянь при аналізі бінарних ознак застосовували поправку Бонферроні; з урахуванням серії порівнянь (групи Ia — контроль, Ib — контроль, Ia — Ib) критичний рівень значущості було скориговано до $p < 0{,}017$. Значення *p* у діапазоні 0,017–0,050 інтерпретували як статистично не підтверджену стійку математичну тенденцію.

Біоетичні аспекти дослідження. Дослідження проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024), Конвенції про права людини та біомедицину (Ов'єдо, 1997) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Батьки всіх залучених дітей і діти віком понад 14 років підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні й обробку персональних даних. Робота офіційно схвалена Комісією з питань біоетики Харківського національного медичного університету. Під час дослідження повністю забезпечено конфіденційність і деперсоналізацію медичної інформації.

Результати

Аналіз клініко-демографічних характеристик обстеженої групи свідчить про її репрезентативність і відповідність класичним епідеміологічним тенденціям дитячого ГЛЛ (табл. 1). Медіана віку пацієнтів (4,0 року) припадає на типовий популяційний пік захворюваності, а розподіл за статтю є однорідним ($p = 0{,}304$). Очікувано виявлено статистично значуще домінування В-лінійного імунофенотипу (87,5 проти 12,5 % Т-лінійного; $p = 0{,}002$), тоді як за морфологією FAB ($p = 0{,}485$) і стратифікацією за групами ризику ($p = 0{,}056$) вибірка була статистично рівномірною.

Така клінічна характеристика є типовою для дітей з лімфобластною лейкемією. Це підтверджує однорідність вибірки й дозволяє коректно аналізувати динаміку специфічних біомаркерів ушкодження нирок.

Динамічне оцінювання традиційних показників азотистого обміну та розрахункової ШКФ за формулою Bedside Shwarz (2009) у пацієнтів з ГЛЛ не виявило статистично значущих відмінностей між аналізованими етапами лікування (табл. 2). Рівень сироваткового креатиніну залишався стабільним: 66,0 [59,5; 74,0] мкмоль/л на етапі ПХТ і 69,0 [64,0; 77,0] мкмоль/л у ремісії ($p = 0{,}377$). Відповідно розрахункова ШКФ за формулою 2009 року також статистично значуще не змінилася, становлячи 60,5 [52,5; 72,5] мл/хв/1,73 м^2 і 69,5 [58,5; 79,5] мл/хв/1,73 м^2 відповідно ($p = 0{,}216$).

Натомість за класичною формулою Шварца (1976) зафіксовано статистично значуще підвищення ШКФ з 85,0 [79,5; 101,0] мл/хв/1,73 м^2 під час ПХТ до 94,0 [87,0; 115,0] мл/хв/1,73 м^2 у ремісії ($p < 0{,}001$).

Для молекулярних біомаркерів сечі виявлено статистично значуще збільшення їхньої екскреції. Концентрація KIM-1 у сечі підвищилася з 0,1 [0,0; 0,16] нг/мл на етапі ПХТ до 0,17 [0,0; 0,3] нг/мл у фазі ремісії ($Z = 3{,}198$; $p = 0{,}001$). Аналогічно рівень β_2-МГ у сечі також статистично значуще зріс із 0,03 [0,0; 0,1] мг/л під час хіміотерапії до 0,2 [0,06; 0,31] мг/л у ремісії ($Z = 3{,}46$; $p < 0{,}001$).

Наступним етапом роботи став аналіз частоти реєстрації канальцевого ушкодження на різних етапах спостереження хворих і порівняння отриманих даних з показниками дітей групи контролю (табл. 3). У групі контролю (n = 20) зазначені біомаркери практично не реєструвалися: патологічний рівень KIM-1 не було виявлено в жодному випадку (0/20), а підвищення β_2-МГ верифіковано лише в 1 дитини (1/20), що підтверджує існування поняття фізіологічного нуля для здорових осіб. При якісному оцінюванні частоти реєстрації KIM-1 у дітей з ГЛЛ встановлено статистично значуще збільшення кількості патологічних випадків як у групі Ia (59,4 %; 19 пацієнтів), так і в групі Ib (65,6 %; 21 дитина) порівняно зі здоровим контролем (p < 0,001 за точним критерієм Фішера). Водночас поширеність цього маркера всередині когорти хворих між етапами активної хіміотерапії (група Ia) і ремісії (група Ib) статистично значуще не змінилася ($p_{Ia–Ib}$ = 0,169 за критерієм Мак-Немара).

У 17 дітей (53,1 %) патологічна екскреція KIM-1 персистувала на обох етапах моніторингу. Поява маркера в групі Ib при його початковій відсутності під час активного лікування зафіксована в 4 дітей (12,5 %), тоді як нормалізація показника відбулася лише у 2 пацієнтів (6,3 %). Решта 9 дітей (28,1 %) не мали підвищення рівня біомаркера протягом усього періоду спостереження.

Оцінка частоти виявлення тубулярної дисфункції за рівнем β_2-МГ продемонструвала виражену статистично значущу асиметричну динаміку. На етапі інтенсивної ПХТ патологічний рівень маркера виявлено в 13 дітей (40,6 %), що статистично значуще перевищувало показник контрольної групи (p = 0,008). У періоді ремісії зафіксовано стрімке статистично значуще зростання частоти реєстрації підвищеного β_2-МГ — до 81,3 % (26 пацієнтів) порівняно як із групою контролю (p < 0,001), так і з попереднім етапом терапії ($p_{Ia–Ib}$ = 0,002 за критерієм Мак-Немара). Дана динаміка зумовлена тим, що в 14 дітей (43,8 %) ознаки канальцевої патології маніфестували відстрочено — маркер уперше з'явився саме на етапі ремісії (група Ib), тоді як стабільна персистенція ознаки зафіксована у 12 пацієнтів (37,5 %), а її зникнення — лише в 1 дитини (3,1 %).

Обговорення

Аналіз результатів динамічного моніторингу ренальних функцій дозволяє деталізувати ключові патогенетичні ланки формування прихованих варіантів ГПН у педіатричній онкогематології. У сфері невідкладної

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених дітей з ГЛЛ (n = 32)

Ознака	Стат. показник	Діти з ГЛЛ (n = 32)	p
Вік, років	Me (Uq; Lq)	4,0 (2,50; 6,50)	–
Стать: — дівчатка — хлопчики	n (%)	13 (40,6) 19 (59,4)	0,304
Імунофенотип ГЛЛ: — B-лінійний — T-лінійний	n (%)	28 (87,5) 4 (12,5)	0,002
Класифікація FAB: — L1 — L2	n (%)	18 (56,3) 14 (43,7)	0,485
Група ризику: — стандартна — висока	n (%)	22 (68,8) 10 (31,2)	0,056

Примітки: Me (Uq; Lq) — медіана та міжквартильний розмах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

Таблиця 2. Статистичні характеристики показників функції нирок у дітей, хворих на ГЛЛ, на етапах ПХТ і ремісії, Me [IQR]

Показник	Група Ia	Група Ib	Критерій Вілкоксона (p)
Креатинін, мкмоль/л	66,0 [59,5; 74,0]	69,0 [64,0; 77,0]	p = 0,377
ШКФ (Шварц, 1976), мл/хв/1,73 м^2	85,0 [79,5; 101,0]	94,0 [87,0; 115,0]	p = 0,0008
ШКФ (Bedside Shwarz, 2009), мл/хв/1,73 м^2	60,5 [52,5; 72,5]	94,0 [87,0; 115,0]	p = 0,216
KIM-1 у сечі, нг/мл	0,1 [0,0; 0,16]	0,17 [0,0; 0,3]	p = 0,0014
β2-МГ, мг/л	0,03 [0,0; 0,1]	0,2 [0,06; 0,31]	p = 0,0005

Таблиця 3. Частота реєстрації підвищених рівнів сечових маркерів в обстежених дітей на етапах терапії

Показники	Етап ПХТ (група Ia) (n = 32)	Етап ремісії (група Ib) (n = 32)	Група контролю (n = 20)
KIM-1, абс. число (%)	19 (59,4)	21 (65,6)	0 (0,0)
Точний критерій Фішера: $p_{Ia\text{-}c} < 0{,}001$; $p_{Ib\text{-}c} < 0{,}001$			
Критерій Мак-Немара: $p_{Ia\text{-}Ib} = 0{,}169$			
β2-МГ, абс. число (%)	13 (40,6)	26 (81,3)	1 (5)
Точний критерій Фішера: $p_{Ia\text{-}c} < 0{,}008$; $p_{Ib\text{-}c} < 0{,}001$			
Критерій Мак-Немара: $p_{Ia\text{-}Ib} = 0{,}002$			

Примітки: $p_{Ia\text{-}c}$ — рівень статистичної значущості відмінностей між групою Ia та групою контролю; $p_{Ib\text{-}c}$ — між групою Ib і групою контролю (оцінено за допомогою точного критерію Фішера); $p_{Ia\text{-}Ib}$ — рівень статистичної значущості динамічних змін всередині когорти хворих між етапами Ia і Ib (оцінено за допомогою критерію Мак-Немара).

медицини та інтенсивної терапії детекція ренальної дисфункції зазвичай базується на ургентних критеріях шкал pRIFLE, AKIN або KDIGO, що враховують темп виділення сечі й коливання сироваткового креатиніну [14]. Проте в пацієнтів, які отримують масивне цитостатичне навантаження, класичні маркерні молекули виявляють суттєву інертність. Сироватковий креатинін є відносно пізнім маркером гострого пошкодження нирок, оскільки його концентрація підвищується лише після розвитку функціональних порушень і не відображає ранні субклінічні зміни, що виникають на етапі початкового тубулярного ушкодження [15].

Це чітко підтверджується відсутністю статистично значущих зрушень рутинних показників азотистого обміну та ШКФ за сучасним стандартом Bedside Shwarz (2009) між фазою інтенсивної хіміотерапії та ремісією ($p = 0{,}216$), що формує хибне уявлення про стабільність органа. Водночас використання класичної формули Шварца 1976 року, яка через історичну доступність досі поширена в практиці ургентної педіатрії, зафіксувало хибне «покращення» фільтрації в ремісії з 85,0 до 94,0 мл/хв/1,73 м^2 ($p < 0{,}001$). З патофізіологічних позицій цей ефект зумовлений методологічними обмеженнями застарілої математичної моделі, що жорстко залежить від лінійного росту. Протягом тривалого часу, необхідного для досягнення ремісії, діти природно підросли й відновили дефіцит маси тіла після пухлинної інтоксикації. Саме цей соматичний зсув штучно завищує показники формули 1976 року, що в умовах реанімаційного моніторингу створює небезпеку пропуску реальної дисфункції нирок [16, 17].

На противагу традиційним тестам високоспецифічні сечові біомаркери — KIM-1 і β_2-МГ — виявили високу чутливість до цитостатичної агресії вже на ранніх госпітальних етапах. Наявність чіткого референтного фізіологічного нуля в групі соматично здорового контролю (у якій патологічний рівень KIM-1 становив 0,0 %, а β_2-МГ — лише 5 %) доводить, що поява цих сполук у сечі хворих на ГЛЛ є прямим сигналом ренального пошкодження.

Зсув концентрації KIM-1 (з 0,1 до 0,17 нг/мл; $p = 0{,}001$) і β_2-МГ (з 0,03 до 0,2 мг/л; $p < 0{,}001$) вочевидь є наслідком безпосереднього пошкодження епітелію проксимальних канальців комбінацією глюкокортикоїдів, вінкристину, антрациклінів та аспарагінази. Ця терапія провокує у високометаболічних тубулоцитах оксидативний стрес, пошкодження мітохондрій і каспазозалежний апоптоз [18]. Підвищена екскреція KIM-1 із сечею пов'язана з індукованою ушкодженням експресією цього білка на апікальній мембрані проксимальних канальців і подальшим відщепленням його позаклітинного домену металопротеїназами (shedding), що забезпечує появу розчинної форми біомаркера в сечі [19].

Паралельне збільшення екскреції β_2-МГ відображає порушення функції проксимального канальцевого транспорту, зокрема зниження ефективності мегалін-кубілін-залежного ендоцитозу низькомолекулярних білків, унаслідок чого вони втрачаються із сечею [20].

Ці результати узгоджуються з даними світової літератури. Зокрема, H.R. Hasan et al. (2024) підтвердили, що сечовий KIM-1 виступає ефективним предиктором ініціації ГПН у дітей, реагуючи на локальний тубулярний стрес задовго до коливань креатиніну сироватки [21]. W. Hsiao et al. також акцентують увагу на вираженій кумулятивній нефротоксичності індукційних протоколів, що призводить до гострого пригнічення реабсорбційної здатності канальців при гемобластозах [22]. Проте наші дані доводять, що тубулярна патологія не обмежується транзиторними епізодами гострої хіміотоксичності, а набуває пролонгованого перебігу через виснаження регенераторних можливостей епітелію.

Найбільш значущим феноменом став прихований прогресуючий характер пошкодження: максимальні рівні екскреції та частоти реєстрації маркерів зафіксовані саме у фазі стійкої клініко-гематологічної ремісії. Бінарний аналіз виявив асиметричний тренд для β_2-МГ: частота патологічних випадків стрімко зросла з 40,6 % під час ПХТ до 81,3 % у ремісії ($p = 0{,}002$ за критерієм Мак-Немара), причому в 43,8 % дітей канальцева дисфункція вперше маніфестувала відстрочено. Патологічний рівень

KIM-1 у ремісії реєструвався в 65,6 % пацієнтів, демонструючи стабільну персистенцію в 53,1 % з них.

Для медицини невідкладних станів цей відстрочений ефект є критично важливим, оскільки ілюструє феномен нефротоксичного сліду (nephrotoxic footprint). Подібну закономірність описують E. Latoch et al. (2021), які зафіксували тривалу персистенцію високих концентрацій KIM-1 і β_2-МГ у дітей, які одужали від лейкозів, розцінюючи це як ознаку хронізації ренального ушкодження [23].

Згідно з міжнародними настановами KDIGO, стійке виявлення маркерів паренхіматозного ураження понад три місяці дозволяє верифікувати хронічну хворобу нирок (ХХН) [24]. Оскільки інтервал спостереження у нашій когорті перевищував цей термін, прогресуюче ізольоване зростання KIM-1 і β_2-МГ дає підстави констатувати розвиток субклінічної ХХН тубулоінтерстиціального генезу. Гостре пошкодження канальців під час ПХТ запускає патологічний перехід ГПН у ХХН (AKI-to-CKD transition) через механізми хронічної локальної ішемії, редукції капілярів і старіння (senescence) тубулоцитів [25]. Клітини набувають секреторного фенотипу, продукуючи прозапальні цитокіни, що призводить до інтерстиціального фіброзу на тлі повного онкологічного благополуччя.

Отже, за умови уявного клінічного благополуччя і нормальних рівнів креатиніну тубулярний апарат дітей з ГЛЛ зазнає прогресуючого субклінічного ГПН з подальшою хронізацією процесу. Це обґрунтовує необхідність відмови від ізольованого контролю креатиніну на користь раннього впровадження KIM-1 і β_2-МГ з метою своєчасного проведення індивідуальної нефропротекції.

Висновки

Традиційне оцінювання ренальних функцій за рівнем сироваткового креатиніну (66,0 мкмоль/л на етапі ПХТ проти 69,0 мкмоль/л у ремісії; $p = 0,377$) і розрахунковою ШКФ за формулою Bedside Schwarz 2009 року ($p = 0,216$) продемонструвало повну нечутливість до субклінічних варіантів ГПН у дітей з ГЛЛ. При цьому класична формула Шварца (1976) через жорстку залежність від лінійного росту дитини демонструє помилкове підвищення ШКФ у динаміці спостереження (з 85,0 до 94,0 мл/хв/1,73 м^2; $p < 0,001$), що в практиці інтенсивної терапії створює небезпеку пропуску реального тубулоінтерстиціального стресу.

На противагу функціональним кліренсовим тестам молекулярні біомаркери сечі мають чітко окреслений фізіологічний нуль (у групі здорового контролю патологічний рівень KIM-1 відсутній у 100 % випадків, а підвищення β_2-МГ верифіковано лише в 5 % дітей) і високу чутливість до цитостатичного пошкодження. Уже на етапі активної хіміотерапії частота виявлення патологічної екскреції KIM-1 досягає 59,4 % (19 пацієнтів), а β_2-МГ — 40,6 % (13 дітей), що статистично значуще перевищує показники контролю ($p < 0,001$ і $p = 0,008$ відповідно) та підтверджує факт ініціації гострого канальцевого ушкодження цитостатиками.

Субклінічне ГПН, ініційоване хіміотерапією, не є транзиторним станом і демонструє відстрочене прогресування. У фазі ремісії зафіксовано максимальне зростання концентрацій KIM-1 (до 0,17 [0,0; 0,3] нг/мл; $p = 0,001$) і β_2-МГ (до 0,2 [0,06; 0,31] мг/л; $p < 0,001$). Частота реєстрації підвищеного β_2-МГ стрімко збільшується до 81,3 % (26 пацієнтів) за рахунок відстроченої маніфестації в 43,8 % дітей, у яких маркер з'явився вперше саме в ремісії.

Персистенція патологічних рівнів KIM-1 на обох етапах моніторингу в 53,1 % пацієнтів свідчить про стійке виснаження регенераторного потенціалу тубулоцитів і запуск процесів хронізації ниркового ушкодження. Це обґрунтовує необхідність тривалого нефромоніторингу дітей з ГЛЛ у періоді ремісії з обов'язковим включенням високочутливих маркерів сечі до алгоритмів диспансерного спостереження для своєчасного запобігання розвитку ХХН.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній. Усі автори дали згоду на публікацію статті, обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Інформація про фінансування. Робота виконана в межах дисертаційного дослідження «Оптимізація діагностики та прогнозування формування ураження нирок у дітей з гострою лімфобластною лейкемією», тема якого затверджена вченою радою Харківського національного медичного університету (роки виконання 2023–2027).

Внесок авторів. Одинець П.І. — концепція дослідження, збір та аналіз даних, статистична обробка, літературний огляд; Макєєва Н.І. — корекція структури статті, критичне редагування рукопису та внесок у фінальну версію статті.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки цієї роботи автори використовували генеративний штучний інтелект Gemini Pro для поліпшення якості англійської мови та читабельності тексту резюме. Після використання цього сервісу автори перевірили й відредагували матеріал і несуть повну відповідальність за зміст публікації.

References

1. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. 2021 Apr 29;10(9):1926. doi: 10.3390/jcm10091926.

2. Bartram J, Veys P, Vora A. Improvements in outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in the UK - a success story of modern medicine through successive UKALL trials and international collaboration. Br J Haematol. 2020 Nov;191(4):562-567. doi: 10.1111/bjh.17162.

3. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int. 2018 Jan;60(1):4-12. doi: 10.1111/ped.13457.

4. Raina R, Mawby I, Chakraborty R, et al. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. PLoS One. 2022 Apr 26;17(4):e0266737. doi: 10.1371/journal.pone.0266737.

5. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Apr 7;10(4):554-561. doi: 10.2215/CJN.01900214.

6. Chirico V, Lacquaniti A, Tripodi F, et al. Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors. J Clin Med. 2024 Jun 13;13(12):3446. doi: 10.3390/jcm13123446.

7. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 15;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.

8. He J, Chen Y, Li Y, Feng Y. Molecular mechanisms and therapeutic interventions in acute kidney injury: a literature review. BMC Nephrol. 2025 Mar 22;26(1):144. doi: 10.1186/s12882-025-04077-4.

9. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. Adv Physiol Educ. 2016 Dec;40(4):480-490. doi: 10.1152/advan.00121.2016.

10. Su Y, Yang X, Cheng WW, Shang XM, Wang HL, Shen HC. Kidney injury molecule 1 in the early detection of acute kidney injury-a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2025 Oct 17;12:1574945. doi: 10.3389/fmed.2025.1574945.

11. Obert LA, Elmore SA, Ennulat D, Frazier KS. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. Toxicol Pathol. 2021 Jul;49(5):996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045.

12. Zachwieja K, Korohoda P, Kwinta-Rybicka J, et al. Modification of the Schwartz equations for children increases their accuracy at eGFR > 60 mL/min/1.73 m(2). Ren Fail. 2016 Jun;38(5):787-98. doi: 10.3109/0886022X.2016.1163152.

13. Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 11;3(3):CD008944. doi: 10.1002/14651858.CD008944.pub3.

14. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 15;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.

15. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2019209. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.

16. Janáček J, Kosík M, Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. Children (Basel). 2022 Dec 19;9(12):1995. doi: 10.3390/children9121995.

17. Pottel H, Schwartz GJ. Measuring and estimating the GFR in children: state of the art in 2025. Pediatr Nephrol. 2025 Nov;40(11):3347-3357. doi: 10.1007/s00467-025-06724-2.

18. Lyrio RMDC, Rocha BRA, Corrêa ALRM, et al. Chemotherapy-induced acute kidney injury: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. Front Nephrol. 2024 Aug 9;4:1436896. doi: 10.3389/fneph.2024.1436896.

19. Song J, Yu J, Prayogo GW, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. Am J Transl Res. 2019 Mar 15;11(3):1219-1229.

20. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. Kidney Int. 2016 Jan;89(1):58-67. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.007.

21. Hasan HR, Al-Fatlawi ACY, Al-Obaidy QM. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and CRP: a potential biomarker for early prediction of Acute Kidney Injury (AKI) in pediatric male patients. Fam Med Prim Care Rev. 2024;26(4):464-470. doi: 10.5114/fmpcr.2024.144914.

22. Hsiao W, Li Y, Getz K, et al. Acute and chronic kidney injury during therapy for pediatric acute leukemia: A report from the Leukemia Electronic Abstraction of Records Network (LEARN). Pediatr Blood Cancer. 2023 Dec;70(12):e30696. doi: 10.1002/pbc.30696.

23. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Oct;7(10):1713-1721. doi: 10.2215/CJN.02780312.

24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

25. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. J Am Soc Nephrol. 2015 Aug;26(8):1765-1776. doi: 10.1681/ASN.2015010006.

Отримано/Received 21.06.2026
Рецензовано/Revised 03.08.2026
Прийнято до друку/Accepted 10.08.2026

Information about authors

Polina Odynets, PhD student at the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: polina.odinets@gmail.com; https://orcid.org/0009-0001-6192-9687

Nataliia Makieieva, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: makeevanataly313@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3462-7808

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study was conducted as part of the dissertation research entitled "Optimization of the diagnosis and prediction of kidney injury development in children with acute lymphoblastic leukemia," the topic of which was approved by the Academic Council of Kharkiv National Medical University (years of implementation 2023–2027).

Authors' contribution. P.I. Odynets — research concept, data collection and analysis, statistical processing, literature review; N.I. Makieieva — correction of the article structure, critical editing of the manuscript and contribution to the final version of the article.

P.I. Odynets, N.I. Makieieva
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Acute kidney injury in children with acute lymphoblastic leukemia: opportunities for early verification and risk of chronicization

Abstract. ***Background.*** Acute kidney injury (AKI) is one of the most severe complications of polychemotherapy (PCT) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The limited sensitivity of conventional diagnostic methods necessitates the search for early biomarkers of tubular injury to enable timely detection of nephrotoxicity and improve renal function monitoring. The purpose

was to assess renal function and verify signs of subclinical AKI in children with ALL at the end of phase I of protocol I of PCT and during remission through comparative analysis of biomarker levels (urinary KIM-1, β_2-microglobulin (β_2-MG)), serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate (eGFR). ***Materials and methods.*** A prospective cohort study was conducted involving 32 children with newly diagnosed ALL who received treatment according to the ALL IC-BFM 2009 protocol and 20 practically healthy children in the control group. Urinary KIM-1 and β_2-MG, serum creatinine concentration, and eGFR calculated using the Schwartz equations (1976 and 2009) were assessed during the intensive PCT phase and remission period. Statistical analysis was performed using Statistica software (StatSoft Inc., Tulsa, USA, version 8.0). ***Results.*** Serum creatinine levels ($p = 0.377$) and eGFR calculated using the Bedside Schwartz equation (2009) ($p = 0.216$) did not demonstrate statistically significant changes between the intensive PCT and remission. In children with ALL, urinary KIM-1 concentration increased from 0.1 [0.0; 0.16] ng/mL during PCT to 0.17 [0.0; 0.3] ng/mL during remission ($p = 0.001$), while urinary β_2-MG increased from 0.03 [0.0; 0.1] to 0.2 [0.06; 0.31] mg/L ($p < 0.001$). In the control group, pathological KIM-1 levels were not detected in any child (0/20), whereas elevated β_2-MG was identified in only one case (5 %). Urinary KIM-1 excretion was increased in 59.4 % (19/32) of children with ALL during intensive PCT and in 65.6 % (21/32) during remission, which was significantly higher compared to the control group ($p < 0.001$). Pathological β_2-MG levels were observed in 40.6 % (13/32) of children during treatment and in 81.3 % (26/32) during remission, also demonstrating a significant difference compared to controls ($p = 0.008$ and $p < 0.001$, respectively). Persistent KIM-1 elevation at both observation points was detected in 53.1 % of children, whereas newly developed β_2-MG elevation during remission was observed in 43.8 % of patients. ***Conclusions.*** Conventional indicators of renal function (serum creatinine and eGFR) do not allow timely detection of subclinical AKI in children with ALL. Assessment of urinary biomarkers KIM-1 and β_2-MG represents a more sensitive approach for early detection of tubular injury, which may persist and progress even during remission. The obtained results support the need for long-term nephrological monitoring of children with ALL, including tubular injury biomarkers in follow-up algorithms.

Keywords: pediatrics; oncohematology; acute lymphoblastic leukemia; acute kidney injury; urinary biomarkers; tubular dysfunction